



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η επίδραση των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη
στεφανιαία νόσο.»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

Μαρίτσα Δήμητρα
Ειδικευόμενη Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζακωνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Επιβλέπων Καθηγητής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Παπανικολάου Ιωάννης, Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Α' ΜΕΘ ΠΠΓΝΑ,
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής



Λάρισα, 2018

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**

**“The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids
on coronary artery disease.”**



Περιεχόμενα

1. Περίληψεις	3
1.1. <u>Περίληψη στα ελληνικά</u>	3
1.2. <u>Περίληψη στα αγγλικά (abstract)</u>	4
2. Εισαγωγή	5
3. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	6
3.1 <u>Γενικά στοιχεία για τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω-3 PUFAs)</u>	6
3.2 <u>Μοριακοί μηχανισμοί δράσης των ω-3 PUFAs μακράς αλύσου (ΩΜ3)</u>	12
3.3 <u>Αντι-αρρυθμικές επιδράσεις των ΩΜ3</u>	18
3.3.1 <u>Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες</u>	19
3.3.2 <u>Επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και μετεγχειρητική κοιλιακή μαρμαρυγή</u>	21
3.4 <u>Επιδράσεις των ΩΜ3 στον μεταβολισμό των λιπιδίων</u>	22
3.5 <u>Αντι-αθηρογόνες επιδράσεις των ΩΜ3</u>	34
3.5.1 <u>Επιδράσεις των ΩΜ3 στην πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης</u>	36
3.5.2 <u>Επιδράσεις των ΩΜ3 στην ευαλωτότητα της αθηρωματικής πλάκας</u>	37
3.6 <u>Αντι-θρομβωτικές επιδράσεις των ΩΜ3</u>	42
3.6.1 <u>Επιδράσεις των ΩΜ3 στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και τον μηχανισμό της πήξης</u>	42
3.6.2 <u>Ο ρόλος των ΩΜ3 στη διαχείριση της αντίστασης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη</u>	45
3.7 <u>Επιδράσεις των ΩΜ3 σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης</u>	50
3.8 <u>Ο ρόλος των ΩΜ3 στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ)</u>	54
4. Συζήτηση	62
5. Βιβλιογραφικές Αναφορές	67

1. Περίληψεις

1.1. Περίληψη στα ελληνικά

Υπόβαθρο: Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) κυρίαρχη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και αποτελεί, συνηθέστερα, το αποτέλεσμα της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Πολλοί τροποποιήσιμοι παράγοντες, μεταξύ των οποίων και διαιτητικοί, συμμετέχουν θετικά ή αρνητικά στην εμφάνιση και εξέλιξή της. Τα προερχόμενα από ψάρια ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ΩΜ3) έχουν απασχολήσει επί δεκαετίες την επιστημονική κοινότητα σχετικά με τις πιθανές καρδιοπροστατευτικές τους δράσεις.

Σκοπός: Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί μία ανασκοπική μελέτη και καταγραφή των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τις επιδράσεις των ΩΜ3 στη ΣΝ σε επίπεδο φυσιολογίας και κλινικών εφαρμογών.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων σύμφωνα με προκαθορισμένο πρωτόκολλο. Σχετικά δεδομένα αναγνωρίστηκαν, συλλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν.

Αποτελέσματα: Τα ΩΜ3 εμφανίζουν πολυάριθμες και πλειοτροπικές δράσεις σε επίπεδο φυσιολογίας όπως αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντι-αρρυθμικές, αντι-θρομβωτικές, αντι-αθηρογόνες, αγγειοδιασταλτικές, υπολιπιδαιμικές. Σε κλινικό επίπεδο, ωστόσο, υποσχόμενες διαγράφονται οι επιδράσεις τους στην σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και την θεραπεία της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μετα-αναλύσεις δεν διαπιστώνουν σημαντικό κλινικό αντίκτυπο στην δευτερογενή πρόληψη. Τα δεδομένα σχετικά με την πρωτογενή πρόληψη είναι ελάχιστα.

Συμπεράσματα: Τα ΩΜ3 έχουν τεκμηριωμένη θέση στη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Σύμφωνα με τις μετα-αναλύσεις η συμπληρωματική χορήγηση «δεν αποκλείεται» να επιφέρει μείωση κινδύνου της ΣΝ της τάξης του 7-10%, σε συνδυασμό με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας. Συγχρόνως, η ΣΝ επιφέρει τεράστιο ανθρώπινο και οικονομικό κόστος παγκοσμίως. Η τοποθέτηση της American Heart Association (AHA) ότι η λήψη συμπληρώματος ΩΜ3 «μπορεί να είναι λογική» σε ασθενείς που χρήζουν δευτερογενούς πρόληψης, όντως μπορεί να είναι λογική. Νέες μελέτες με στόχο την εκτίμηση του κλινικού οφέλους, ιδίως, των αντι-αθηρογόνων επιδράσεων και σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών έχουν νόημα, διότι η «αντίστροφη μέτρηση» για τα ΩΜ3 πιθανώς έχει ήδη αρχίσει.

Λέξεις-Κλειδιά: ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ιχθυέλαιο, στεφανιαία νόσος.

1.2 Περίληψη στα αγγλικά (Abstract)

Background: Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide and more commonly the result of coronary atherosclerosis. Many modifiable factors, including dietary habits, influence either in a positive or negative way its appearance and progression. Medical research has been occupied for decades investigating the potential cardioprotective effects of fish-derived omega-3 polyunsaturated fatty acids (OM3).

Purpose: This thesis aimed at reviewing scientific literature concerning the relationship between OM3 and CAD on a level of both physiological and clinical effects and potential applications.

Method: A data research was conducted in large scientific databases according to the prespecified protocol for OM3 and CAD. Relevant data were identified, collected and reviewed.

Results: OM3 exhibit numerous and pleiotropic physiological properties such as anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-arrhythmic, anti-thrombotic, anti-atherogenic, vasodilatory and hypolipidemic. Their effects, mostly, on stabilizing plaque and modifying atherogenic dyslipidemia provide hope for clinical efficacy. Recent randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses do not report significant clinical impact of OM3 supplementation on secondary prevention. Data on primary prevention are minimal.

Conclusions: OM3 has a documented place in the treatment of hypertriglyceridemia. Recent meta-analyses "can not rule out" that OM3 supplementation results in a risk reduction of about 7-10%, combined with an excellent safety profile. At the same time, CAD has enormous human and financial costs globally. The statement of American Heart Association (AHA) that OM3-supplement administration "may be reasonable" for CAD patients requiring secondary prevention may indeed be reasonable. New RCTs aiming at the estimation of the clinical impact of anti-atherogenic effects, and in selected sub-groups of patients should be conducted, because the "final countdown" for OM3 may have already begun

Key-Words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, fish oil, coronary artery disease.

2. Εισαγωγή

Επιδημιολογικές μελέτες στους ιθαγενείς Εσκιμώους της Γροιλανδίας¹ (Sinclair HM.) στα μέσα του 20^{ου} αιώνα διαπίστωσαν πολύ χαμηλό επιπολασμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και των αυτοάνοσων νοσημάτων.² Αυτός ο πληθυσμός χαρακτηριζόταν από σημαντικά υψηλή διατροφική (φάλαινα, φώκια, ψάρια) πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) μακράς αλύσου (ω-3 LCPUFAs) – 40 φορές μεγαλύτερη από την σύγχρονη μέση πρόσληψη του αμερικανικού πληθυσμού (<100mg/ημέρα).² Από τότε και μέχρι σήμερα, οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις των ω-3 LCPUFAs έχουν σε μεγάλο βαθμό ερευνηθεί σε βασικές, κλινικές και πληθυσμιακές μελέτες. Αντίστροφη συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης ιχθυελαίων καθώς και των επιπέδων ω-3 LCPUFAs στον ορό με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) έχει διαπιστωθεί σε πολυάριθμες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες.² Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα αρκετών πρόσφατων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (randomized controlled trials, RCTs) δεν μπόρεσαν να αναδείξουν αυτή τη συσχέτιση με αποτέλεσμα ο καρδιοπροστατευτικός τους ρόλος να παραμένει υπό διερεύνηση.

Το έτος 2002, η American Heart Association (AHA) δημοσίευσε επιστημονική τοποθέτηση για τα προερχόμενα από ψάρια και θαλασσινά ω-3 PUFAs.³ Από τότε, πολυάριθμα δεδομένα έχουν προστεθεί και μάλιστα προ διετίας μία συστηματική ανασκόπηση, υπό τον τίτλο «Ωμέγα-3 Λιπαρά Οξέα και Καρδιαγγειακή Νόσος (ΚΑΝ): Μία επικαιροποιημένη συστηματική ανασκόπηση», διεξήχθη και δημοσιεύτηκε υπό την αιγίδα του Agency for Healthcare Research and Quality⁴ (AHRQ).⁴ Επομένως, βασιζόμενες στα παραπάνω, οι πιο πρόσφατες οδηγίες της AHA^{3,5} [“Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association», 2018] συστήνουν την κατανάλωση 1-2 μερίδων όχι τηγανητών, κυρίως λιπαρών, ψαριών εβδομαδιαίως στον γενικό πληθυσμό με στόχο τη μείωση του κινδύνου για καρδιακό θάνατο (ΚΘ), ΣΝ και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΕΕ).⁵ Επιπλέον, δηλώνουν ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου (1g ω-3 LCPUFAs/ημέρα) «μπορεί να είναι λογική» στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης από ασθενείς με ΣΝ ή άλλη αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο.^{5,6} Τα δεδομένα για την επίδραση στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) και την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) θεωρήθηκαν περιορισμένα και ανομοιογενή αντίστοιχα.³ Οι ασθενείς με ΣΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction, LVEF) ενδέχεται να επωφεληθούν από τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 LCPUFAs – με τα υπάρχοντα δεδομένα – ως προς τον αριθμό των σχετιζόμενων με τη ΣΚΑ νοσηλειών και τον θάνατο που σχετίζεται με τη ΣΚΑ.³ Οι ευρωπαϊκές οδηγίες από την European Society of Cardiology (ESC) με τη συμβολή της European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) είναι πιο μετριοπαθείς όσον αφορά την κλινική χρησιμότητα των ω-3 LCPUFAs στη ΣΝ.⁷ Παρομοίως συμπεριλαμβάνουν τα ω-3 LCPUFAs στην πρωτογενή πρόληψη ως

κομμάτι μιας υγιεινής διατροφής με σύσταση για κατανάλωση 1-2 μερίδων ψαριών εβδομαδιαίως, η 1 από τις οποίες να αποτελείται κατά προτίμηση από λιπαρά ψάρια. Από την άλλη πλευρά, όμως, δεν συμμετέχουν καθόλου στον σχεδιασμό της δευτερογενούς πρόληψης.⁷

Το κόστος της ΣΝ, ανθρώπινο και οικονομικό, παραμένει μεγάλο. Ισχύει ότι 17,7 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακά νοσήματα, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 2017.² Η ΣΝ αποτελεί την κυρίαρχη αιτία θανάτου² με ποσοστό 43,8% έναντι του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) (16,8%), της ΑΥ (9,4%), της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) (9,4%), της περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ) (3,1%) και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων στις ΗΠΑ ενώ κάθε 40 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός παθαίνει ΕΜ², με βάση στοιχεία της ΑΗΑ για το 2015.² Από οικονομικής απόψεως η ΣΝ στοίχισε στα συστήματα υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης συνολικά 23 δισεκατομμύρια ευρώ κατά το έτος 2003.⁸

Την ίδια στιγμή, μια μελέτη σχετικά με τη μείωση των θανάτων από ΣΝ στις ΗΠΑ από το 1980 μέχρι το 2000 αναφέρει ότι η μείωση αποδόθηκε κατά 47% στη χρησιμοποίηση ιατρικών θεραπειών βασισμένων σε δεδομένα (evidence-based medical therapies) για τη δευτερογενή πρόληψη και κατά 44% σε αλλαγές σε παράγοντες κινδύνου στον πληθυσμό που αφορούσαν το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής (lifestyle).² Επίσης, 80% των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορούν να προληφθούν μέσω της διακοπής του καπνίσματος, της υιοθέτησης υγιεινής διατροφής, διατηρώντας φυσιολογικό βάρος σώματος (ΒΣ), ελέγχοντας την ΑΥ, τα επίπεδα της γλυκόζης και των λιπιδίων οδηγώντας έτσι σε μείωση της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.²

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ανασκόπηση των υπάρχοντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τις επιδράσεις των ω-3 PUFAs στη ΣΝ, μετά από δεκαετίες που βρίσκονται στο προσκήνιο τόσο σε επίπεδο φυσιολογίας όσο και προληπτικών, κυρίως, κλινικών εφαρμογών.

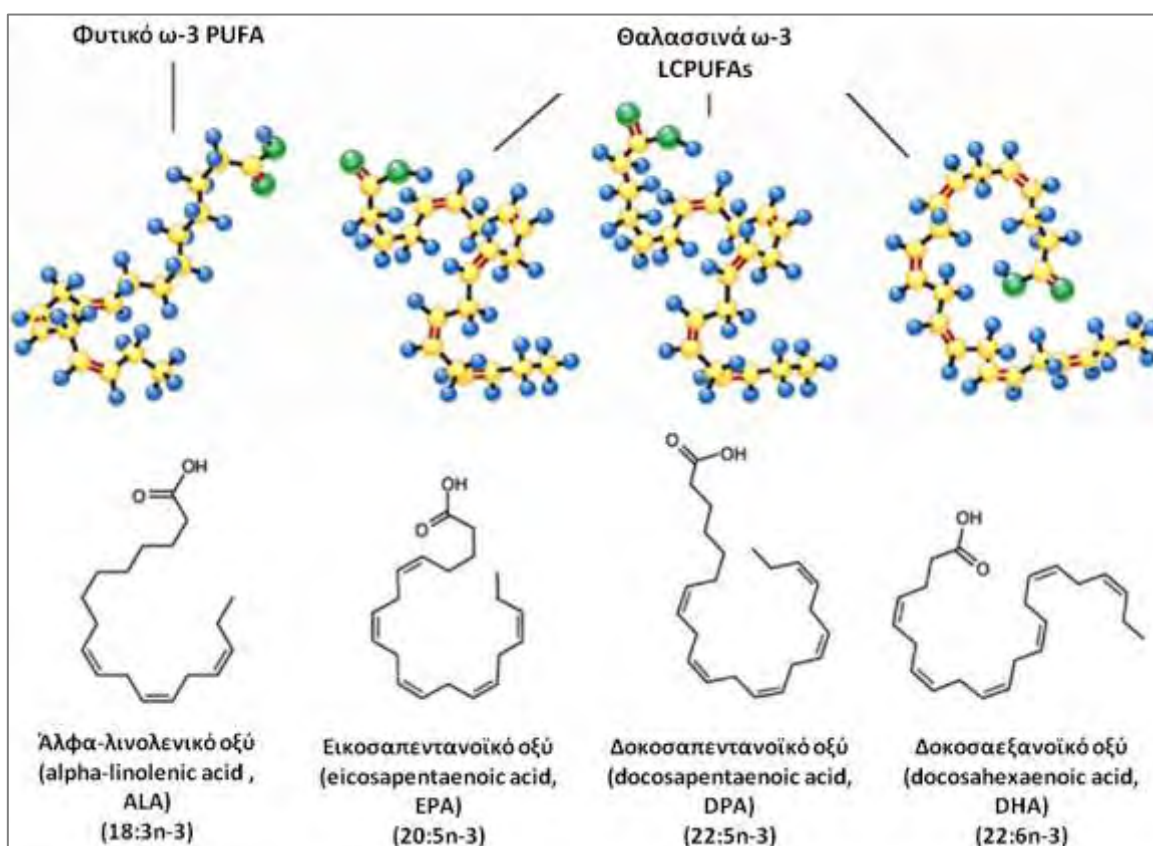
3. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

3.1 Γενικά στοιχεία για τα ω-3 PUFAs

Τα ω-3 και τα ω-6 PUFAs αποτελούν τις δύο βιολογικά συσχετιζόμενες οικογένειες πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.⁶ Τα δυτικά διατροφικά πρότυπα είναι χαμηλά σε ω-3 PUFAs αλλά πλούσια σε ω-6 PUFAs (ΩΜ6), όπως αυτά που περιλαμβάνονται στα πουλερικά, το κόκκινο κρέας και τα περισσότερα φυτικά έλαια.⁶ Ο άνθρωπος – άρα και το ανθρώπινο σώμα – εξελίχθηκε διατρεφόμενος με μία αναλογία ΩΜ6/ω-3 PUFAs σχεδόν 1:1, στις μέρες μας, όμως, η τυπική Αμερικανική διαίτα, για παράδειγμα, χαρακτηρίζεται από μία αναλογία 14:1 ή και μεγαλύτερη.⁶ Υψηλή αναλογία ΩΜ6/ω-3 PUFAs προωθεί την παθογένεια πολλών νοσημάτων όπως της ΚΑΝ, των

κακοηθειών, των φλεγμονωδών και των αυτοάνοσων νοσημάτων, αντιθέτως τα αυξημένα επίπεδα ω -3 PUFAs (χαμηλή αναλογία Ω M6/ ω -3 PUFAs) εμφανίζουν κατασταλτικές επιδράσεις.⁶

Το λινολεϊκό οξύ (linoleic acid, LA) είναι το βασικό διατροφικό Ω M6 (85-90%) και μετατρέπεται σε αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid, AA), το οποίο αποτελεί το υπόστρωμα για πολλά προφλεγμονώδη μόρια.⁶ Τα ω -3 PUFAs περιλαμβάνουν το άλφα-λινολενικό οξύ (alpha linolenic acid, ALA, 18:3n-3) και τα μακράς αλύσου εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA, 20:5n-3) και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA, 22:6n-3).⁶ Το ALA βρίσκεται κυρίως σε φυτά, ενώ τα EPA και DHA βρίσκονται αποκλειστικά σε ψάρια και θαλασσινά.⁶ Άλλα ω -3 PUFAs όπως το στεαριδονικό οξύ (stearidonic acid, SDA) και το δοκοσαπεντανοϊκό οξύ (docosapentaenoic acid, DPA, 22:5n-3) υπάρχουν σε πολύ μικρές ποσότητες στη διατροφή.⁶ (Εικόνα 1)⁹ Το DPA είναι ένα μακράς αλύσου ω -3 PUFA (ω -3 long chain PUFA, ω -3 LCPUFA) και μεταβολίτης του EPA που απαντάται σε μικρότερες ποσότητες στα ψάρια.⁹



Εικόνα 1: Δομή των ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ω -3 PUFAs).⁹

Ανατύπωση από: Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *The Journal of the American College of Cardiology*. 2011, 58(20):2047-2067.

Το ALA αποτελεί ένα απαραίτητο για τον άνθρωπο λιπαρό οξύ καθώς δεν μπορεί να το συνθέσει.⁹ Περιέχεται σε ίχνη σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αλλά σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες σε φυτά και σπόρους [λιναρόσπορος, chia, σόγια, καρύδια και άλλους καρπούς, αλλά και έλαια φυτών και σπόρων (ελαιόλαδο, έλαιο ελαιοκράμβης)].⁶ Παρόλο που το ALA μπορεί να μετατραπεί σε EPA (0,2%-8%, με την ενδογενή μετατροπή να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες)⁹ και αυτό ακολούθως σε DHA, η διαδικασία αυτή είναι περίπλοκη και περιορισμένη.⁶ Γενικά, λιγότερο από 5% του ALA μετατρέπεται σε EPA και ακόμη λιγότερο (0-4%) του ALA σε DHA στον ανθρώπινο οργανισμό.⁶ Αυτό σημαίνει ότι τα τόσο τα κυκλοφορούντα όσο και τα ιστικά επίπεδα EPA και DHA καθορίζονται πρωταρχικά και άμεσα από την διατροφική τους πρόσληψη.⁹ Ορισμένες μελέτες έχουν αναδείξει πιθανά καρδιαγγειακά οφέλη από τα φυτικής προέλευσης ω-3 PUFAs, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα και αμφιλεγόμενα.^{6,9} Επομένως, τα φυτικά ω-3 PUFAs δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τα προερχόμενα από ψάρια και θαλασσινά, και ειδικά το EPA και το DHA.^{6,9} Ωστόσο, περαιτέρω μελέτη θα ήταν σκόπιμη δεδομένης της αφθονίας τους σε παγκόσμιο επίπεδο και του χαμηλότερου κόστους τους.^{6,9} Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, όμως, εστιάζει στα πολυπληθέστερα δεδομένα γύρω από τις συσχετίσεις των EPA και DHA με τη ΣΝ (και από αυτό το σημείο τα ω-3 LCPUFAs θα αναφέρονται απλούστερα ως ΩΜ3).

Τα EPA και DHA εισέρχονται στην τροφική αλυσίδα από το θαλάσσιο φυτοπλαγκτόν ή άλγη. Επομένως, τα ΩΜ3 βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα σε άγρια ψάρια παρά σε ψάρια ιχθυοτροφείου τα οποία συχνά τρέφονται με σιτηρά.⁶ Το περιεχόμενο σε ΩΜ3 ποικίλλει.³ Σύμφωνα με την ΑΗΑ τα ψάρια της ανοικτής θαλάσσης όπως ο σολωμός (Ατλαντικού, Chinook, coho) (1,9g ΩΜ3/100g), οι αντσούγιες (1,2g ΩΜ3/60g), η ρέγγα (1,9g ΩΜ3/100g), το σκουμπρί (Ατλαντικού και Ειρηνικού), ο τόνος (ο μακρύπτερος) (1,5g ΩΜ3/100g) και οι σαρδέλες έχουν τα υψηλότερα επίπεδα, ενώ τα θαλασσινά όπως οι γαρίδες, οι αστακοί και τα χτένια έχουν χαμηλότερα επίπεδα.^{3,6} Ενδεικτικά άγρια ψάρια των ελληνικών θαλασσών, πλην της σαρδέλας (1,5g ΩΜ3/100g ψητής σαρδέλας), με ικανοποιητική περιεκτικότητα σε ΩΜ3 είναι ο κολιός με περιεκτικότητα περίπου 1,4g/100g, ο γαύρος και η γόπα με περιεκτικότητα περίπου 0,8g/100g, η μαρίδα, η αθερίνα και το λαβράκι με περιεκτικότητα περίπου 0,6g/100g και τέλος η τσιπούρα με περιεκτικότητα 0,5g/100g.¹⁰

Η αναλογία EPA και DHA που περιέχεται φυσικά στα ψάρια έχει αναφερθεί ότι ποικίλλει ανάμεσα στα είδη.¹¹ Γενικά, όμως, τα περισσότερα εμφανίζουν αναλογία EPA/DHA 1:2, αν και έχει αναφερθεί ότι οι σαρδέλες και το σκουμπρί περιέχουν περισσότερο EPA παρά DHA.¹¹ Η αναφερόμενη, ωστόσο, περιεκτικότητα σε ΩΜ3 είναι απλώς ενδεικτική και μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με το περιβάλλον που ζει κάθε ψάρι, την τροφή του, το μέγεθος και το βάρος του, την εποχή που κυοφορεί αλλά και την εποχή που αλιεύεται.¹⁰ Επίσης, σημαντική περιεκτικότητα σε ΩΜ3 έχει και η πέστροφα του γλυκού νερού.^{3,10} Τα ψάρια φυσικά δεν συνθέτουν de novo αυτά τα έλαια αλλά τα

προσλαμβάνουν από θαλάσσιους μικροοργανισμούς με τους οποίους τρέφονται (βάση της φυσικής τροφικής τους αλυσίδας).⁶

Τα PUFAs είναι επιρρεπή σε υπεροξείδωση, γεγονός που αφορά όλες τις μορφές των ΩΜ3, συμπεριλαμβανομένων των φυσικά προερχόμενων από ψάρια, αλλά κυρίως των προπαρασκευασμένων καψιδίων και των διατροφικών συμπληρωμάτων.¹² Επιπλέον, το χαρακτηριστικό αυτό είναι μεγάλης σημασίας για την προετοιμασία και τη συντήρηση των δειγμάτων κατά τη διαδικασία της εκτίμησης των in vivo επιπέδων αυτών των λιπαρών οξέων τόσο στον ορό όσο και στις κυτταρικές μεμβράνες.¹²

Τα EPA και DHA μπορεί να υπάρχουν σε διάφορες μορφές, όπως αιθυλικού εστέρα, τριγλυκεριδίου (triglyceride, TG), ελεύθερου λιπαρού οξέος ή φωσφολιπιδίου.^{9,13} Έχει προταθεί ότι η μορφή στην οποία καταναλώνονται επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα.¹⁴ Για παράδειγμα, τα καρβοξυλικά οξέα θεωρείται ότι εμφανίζουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα καθώς δεν εξαρτώνται από την δράση της παγκρεατικής λιπάσης όπως συμβαίνει με τους αιθυλικούς εστέρες.¹⁴ Τελικά, όμως, η μακροπρόθεσμη συμπληρωματική χορήγηση καταλήγει σε παρόμοια επίπεδα EPA και DHA στο πλάσμα και την μεμβράνη των ερυθροκυττάρων.^{9,14-15}

Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης ΩΜ3 έχει επιχειρηθεί με διαφορετικούς τρόπους στη βιβλιογραφία, από τις οποίες η πιο συνήθης είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων EPA και DHA ή αναλογίες αυτών στο πλάσμα ως ποσοστό επί των ολικών λιπαρών οξέων.¹⁶ Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί μεγάλο εύρος διακύμανσης και ευαισθησίας, ιδίως, στις οξείες προσλήψεις συμπληρωμάτων ΩΜ3, αμφισβητώντας την αξία τους και περιορίζοντας την χρησιμότητά τους.¹⁶

Έναν θεωρούμενο αντικειμενικό τρόπο εκτίμησης της κατάστασης ΩΜ3 ενός ατόμου αποτελεί ο «δείκτης ωμέγα-3» (“omega-3 index”), ο οποίος μετρά την περιεκτικότητα των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων σε ΩΜ3 και εκφράζεται σε ποσοστό.⁶ Δείκτης ωμέγα-3<4% έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ και κυρίως αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ), ενώ δείκτης ωμέγα-3>8% θεωρείται χαμηλού κινδύνου για ΣΝ.⁶ Μέτριος κίνδυνος ΣΝ αντιστοιχεί σε εύρος τιμών 4-8%.⁶ Η χρησιμότητα ενός χαμηλού δείκτη ωμέγα-3 ως νέου δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου (ΚΑΚ) έχει συζητηθεί.⁶ Δεδομένου ότι πολλές πρόσφατες δοκιμές παρέμβασης απέδωσαν ουδέτερα αποτελέσματα, έχει προταθεί η ενσωμάτωση του δείκτη ωμέγα-3 στον σχεδιασμό δοκιμών προκειμένου να εκτιμηθούν τα αρχικά επίπεδα-βάσης και να οριστεί ένα θεραπευτικό επίπεδο-στόχος.⁶

Η δοκιμή OMEGA-REMODEL¹⁷ πρότεινε ότι ο δείκτης ωμέγα-3 μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμος στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης και υπάρχουν δεδομένα¹⁸ ότι συμβάλλει σημαντικά στον επαναπροσδιορισμό του κινδύνου σε σημαντική μερίδα ασθενών με οξύ ΕΜ (ΟΕΜ) και τον υπολογισμό της θνησιμότητας εντός διατίας. Επίσης, το γεγονός ότι η «ανάκληση μνήμης» δεν αποτελεί αξιόπιστο επιστημονικό δεδομένο υποβαθμίζει τα αποτελέσματα πολλών

διατροφικών μελετών και ταυτόχρονα δημιουργεί διαφορούμενα αποτελέσματα, τα οποία θα μπορούσαν να αποφευχθούν με μία ενιαία χρησιμοποίηση του δείκτη ωμέγα-3.^{6,19}

Σε άλλες μελέτες, πάλι, έχει χρησιμοποιηθεί ο προσδιορισμός των ΩΜ3 σε διάφορους ιστούς όπως για παράδειγμα στα αιμοπετάλια, στο αρτηριακό τοίχωμα αλλά και στον λιπώδη ιστό που πιστεύεται ότι αντανακλά διατροφικά χαρακτηριστικά ακόμη μεγαλύτερης χρονικής περιόδου κι από τον δείκτη ωμέγα-3, δεδομένης της ανανέωσης των ερυθροκυττάρων ανά 120 ημέρες περίπου.¹²⁴

Εκτός από τον προσδιορισμό των ΩΜ3 ή του EPA ή του DHA, έχουν χρησιμοποιηθεί και οι αναλογίες ΩΜ6/ΩΜ3, EPA/AA, DHA/AA, EPA+DHA/AA, οι οποίες, όμως, φαίνεται ότι επισκιάζονται από τον αποκλειστικό προσδιορισμό των ΩΜ3, και ιδίως στα ερυθροκύτταρα, καθιστώντας τον δείκτη ωμέγα-3 πιθανώς τον πιο αξιόπιστο υπάρχοντα τρόπο ποσοτικοποίησής τους.²⁰ Οι αναλογίες επηρεάζονται από πολυάριθμους παράγοντες που δε δύνανται να συνυπολογιστούν με ακρίβεια, την ίδια στιγμή που αμφισβητείται ακόμη και η αρχική παθοφυσιολογική τους αξία, όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα παρακάτω.²⁰

Σε αντίθεση με πολλά συμπληρώματα διατροφής, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα ΩΜ3 είναι εξαιρετικά σπάνιες μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις και δεν δημιουργούν ανησυχία.⁹ Ήπιες γευστικές ενοχλήσεις έχουν σημειωθεί καθώς και εμφάνιση ερυγών.⁹

Παρά τη «φαρμακευτική» τους ασφάλεια και το ενδιαφέρον για τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της κατανάλωσης ψαριών, ανησυχία έχει προκληθεί σχετικά με τους περιβαλλοντικούς ρύπους, όπως μεθυλιωμένες μορφές υδραργύρου, διοξίνες και πολυχλωριωμένα διφαινύλια (polychlorinated biphenyls, PCBs), στους οποίους εκτίθενται τα ψάρια και τον αντίκτυπό τους στην ανθρώπινη υγεία.^{5,9} Στην τελευταία της τοποθέτηση για τα ΩΜ3, η ΑΗΑ έκανε ειδική αναφορά στην περιβαλλοντική επιβάρυνση των ψαριών από υδράργυρο.³ Ορισμένα είδη μεγάλων θηρευτικών ψαριών (όπως ο καρχαρίας, ο ξιφίας, το σκουμπρί, ο μεγαλόφθαλμος τόνος κ.ά.) αποτελούν σημαντική πηγή μεθυλιωμένων μορφών υδραργύρου, για τις οποίες έχει αναφερθεί ότι έχουν νευροτοξικές επιδράσεις στο έμβρυο^{3,21} όταν καταναλώνονται από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ότι μειώνουν τη γνωστική λειτουργία στα παιδιά^{3,22}. Από την άλλη πλευρά, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις του υδραργύρου αναφορικά με τη ΣΝ.^{3,22}

Τα επίπεδα υδραργύρου στους όνυχες των ποδιών και τις τρίχες της κεφαλής αποτελούν καλύτερους βιολογικούς δείκτες της μακροχρόνιας πρόσληψης υδραργύρου, ενώ τα επίπεδά του στο αίμα είναι ενδεικτικά πρόσφατης πρόσληψης με τη διατροφή. Σε δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης, υψηλότερες συγκεντρώσεις υδραργύρου ονύχων δε συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ΑΥ ή ΚΑΝ.^{3,23-24} Σε μία Φινλανδική μελέτη 1857 ανδρών και 91 διαπιστωμένων αιφνίδιων καρδιακών θανάτων, 0,5% αύξηση των επιπέδων ΩΜ3 συσχετίστηκε με 23% χαμηλότερο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε άνδρες με χαμηλή συγκέντρωση υδραργύρου (RR, 0.77; 95% CI,

0.64–0.93) στις τρίχες της κεφαλής τους, όχι όμως σε όσους είχαν υψηλή συγκέντρωση (RR, 1.02; 95% CI, 0.95–1.09; P for interaction=0.01).^{3,25} Η ΑΗΑ καταλήγει ότι αν ο υδράργυρος έχει κάποια δυσμενή επίδραση, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα πλεονεκτήματα της κατανάλωσης 1-2 μερίδων εβδομαδιαίως υπερβαίνουν τα μειονεκτήματα, ιδίως όταν περιλαμβάνεται ποικιλία ψαριών.^{3,27} Αυτό ισχύει βέβαια με την εξαίρεση ειδικών πληθυσμών όπως οι εγκυμονούσες και τα μικρά παιδιά, στους οποίους χρειάζεται κατάλληλη διατροφική καθοδήγηση.^{9,21,22}

Πρόσφατα, ανησυχία έχει προκαλέσει η αναφορά των ψαριών ως πιθανής διατροφικής πηγής οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (trimethylamine N-oxide, TMAO) ή πρόδρομων ουσιών σχετικά με πιθανές δυσμενείς επιδράσεις στον ΚΑΚ.^{3,28} Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες που αφορούν την δευτερογενή πρόληψη και έχουν δείξει ότι αυξημένες τιμές TMAO στο αίμα αυξάνουν τον ΚΑΚ.^{3,29} Παρόμοια ανησυχία έχει προκύψει και για άλλες πηγές TMAO όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά και το κόκκινο κρέας. Αυτός είναι ένας τομέας που επιβάλλεται να ερευνηθεί περαιτέρω γιατί η πιθανότητα η διατροφή να επηρεάζει τα κυκλοφορούντα επίπεδα TMAO περιπλέκεται από διαφορές στα επίπεδα TMAO στα διάφορα είδη ψαριών και σε άλλα τρόφιμα καθώς επίσης και από την επίδραση των εντερικών βακτηρίων στον μεταβολισμό διατροφικών πηγών L-καρνιτίνης, χολίνης και βηταΐνης που οδηγεί στην παραγωγή TMAO.³⁰

Η περιβαλλοντική βιωσιμότητα των διατροφικών συστάσεων για αυξημένη πρόσληψη ΩΜ3 μέσω κατανάλωσης ψαριών αποτελεί επίσης ένα ζήτημα το οποίο απασχόλησε την ΑΗΑ στη συμπληρωματική της τοποθέτηση.³ Σε αυτή αναφέρει ότι η περιεκτικότητα σε ΩΜ3 είναι υψηλότερη για κάποια είδη όπως ο σολομός και οι πέστροφες στην περίπτωση που εκτρέφονται συγκριτικά με την περιεκτικότητα τους στην άγρια κατάσταση.³ Η αλίευση «άγριων» ψαριών έχει περιοριστεί παγκοσμίως, η παραγωγικότητα, όμως, των ιχθυοκαλλιεργειών συνεχίζει αυξάνει.³ Η ΑΗΑ επισημαίνει ότι η αύξηση της εκτροφής ψαριών καθιστά απαραίτητη την παρακολούθησή της ώστε να είναι βιώσιμη και περιβαλλοντικά κατάλληλη έτσι ώστε τα εκτρεφόμενα ψάρια να είναι υψηλής βιολογικής αξίας με περιεχόμενο ΩΜ3 παρόμοιο με τα άγρια και οι συστάσεις για πρόσληψη 250mg/ημέρα είναι υλοποιήσιμη με την κατανάλωση 1-2 μερίδων ψαριών εβδομαδιαίως, συμπεριλαμβανομένων εκτρεφόμενων ψαριών, με συμπληρωματικό όφελος όταν αντικαθιστούν άλλες πρωτεϊνικές πηγές ζωικής προέλευσης.³

Παρόλο που το συγκεκριμένο ζήτημα είναι σοβαρό για τη δημόσια υγεία απομακρύνεται από τον σκοπό της παρούσας μελέτης και δε θα αναλυθεί περαιτέρω. Η παρακολούθηση και αντιμετώπιση τυχόν αιτιών περιβαλλοντικής ανησυχίας αλλά και η εξασφάλιση φιλικών προς το περιβάλλον και οικονομικά βιώσιμων εμπορικών πρακτικών αλιείας και ιχθυοκαλλιέργειας πρέπει να θεωρούνται αδιαπραγμάτευτες. Από την άλλη πλευρά, υγιεινές και περιβαλλοντικές εκφάνσεις της κατανάλωσης ψαριών δεν πρέπει να συγχέονται: διακριτές και ακριβείς πληροφορίες θα πρέπει να παρέχονται στους καταναλωτές ώστε να έχουν τη δυνατότητα ενημερωμένης απόφασης.

3.2 Μοριακοί μηχανισμοί δράσης των ΩΜ3

Τα λιπαρά οξέα διαδραματίζουν πολυάριθμους σημαντικούς ρόλους στη δομή και λειτουργία των μεμβρανών τόσο των κυττάρων όσο και των οργανιδίων, στον μεταβολισμό των ιστών και στη γενετική ρύθμιση.⁹ Με μοναδικές χημικές και στερεοχημικές δομές, τα ΩΜ3 επηρεάζουν πολλαπλά αλληλοσυσχετιζόμενα μοριακά μονοπάτια, τα οποία μόνα ή σε συνδυασμό συνεισφέρουν στις παρατηρούμενες επιδράσεις σε επίπεδο φυσιολογίας και κλινικών συμβαμάτων.⁹

- Εικοσανοειδή παράγωγα του ΑΑ.

Τα εικοσανοειδή είναι βιοδραστικοί μεσολαβητές, παράγωγα του μεταβολισμού των PUFAs από τις κυκλο-οξυγενάσες (cyclooxygenase, COX), τις λιπο-οξυγενάσες (lipoxygenase, LOX), τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP450) αλλά και από μη-εμνζυματικές οδούς.⁹ Παρόλο που ο όρος «εικοσανοειδή» παραδοσιακά αναφέρεται στους προερχόμενους από τον μεταβολισμό των ΩΜ6 μεταβολίτες του ΑΑ, χρησιμοποιείται επίσης και για παρόμοια, προερχόμενα από ΩΜ3 παράγωγα.⁹ Το EPA (και όχι το DHA, λόγω του συγκριτικά μεγαλύτερου μεγέθους του στον χώρο)³¹ και το ΑΑ, όντας στερεοχημικά παρόμοια, ανταγωνίζονται για σύνδεση με τη φωσφολιπάση Α2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) καθώς και με τις COX και LOX, με αποτέλεσμα τυχόν αύξηση των επιπέδων ΩΜ3 στο πλάσμα να οδηγεί επακόλουθα σε μείωση των παραγώγων του μεταβολισμού του ΑΑ (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες και λευκοτριένια).³¹ Αρκετά από τα εικοσανοειδή παράγωγα του ΑΑ θεωρούνται ότι έχουν προ-φλεγμονώδη ή/και προ-θρομβωτική συμπεριφορά (λευκοτριένια-B₄, LTB₄, θρομβοξάνη-A₂, TXA₂). Όλο και περισσότερα δεδομένα, όμως, υποβαθμίζουν αυτήν την υπόθεση ως υπεραπλουστευμένη. Αρχικά, οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ΩΜ3 μπορεί να είναι ανεξάρτητες από το ΑΑ (μέσω άμεσων αλληλεπιδράσεων με G πρωτεϊνικούς υποδοχείς, G-protein-coupled receptors, GPCR).^{9,32} Επιπλέον, πολλά από τα εικοσανοειδή παράγωγα του ΑΑ, όπως το εποξυ-εικοσατριενικό οξύ [epoxyeicosatrienoic acid (EET)] και οι λιποξίνες, μπορούν να ασκήσουν προστατευτική δράση έναντι της ΣΝ.^{9,32} Τα EETs και οι λιποξίνες, μάλιστα, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις, οι λιποξίνες δρώντας ως προ-λυτικοί μεσολαβητές^{9,32} της φλεγμονής (pro-resolving mediators) και τα EETs ως ισχυροί αγγειοδιαστολείς³³ και ρυθμιστές³³ διάφορων ιοντικών διαύλων.⁹ Υψηλά επίπεδα EETs προστατεύουν από την ΑΥ και τον τραυματισμό του μυοκαρδίου σε διάφορα μοντέλα ζώων.⁹ Σε υποστήριξη των παραπάνω, ορισμένες προοπτικές μελέτες έδειξαν συσχέτιση υψηλών επιπέδων ΑΑ με μικρότερου βαθμού συστηματική φλεγμονή.⁹ Οπότε, η ερμηνεία της σημασίας της πρόσληψης ΩΜ3 σχετικά με την τροποποίηση του μεταβολισμού των ΩΜ6 είναι αρκετά περίπλοκη.

- Εικοσανοειδή παράγωγα ΩΜ3.

Προσφάτως αναγνωρισθείσες τάξεις εικοσανοειδών παραγώγων των ΩΜ3, όπως οι εξειδικευμένοι προ-λυτικοί μεσολαβητές³¹ (specialized pro-resolving mediators, SPMs) και τα παραγόμενα μέσω CYP450 μονο-εποξειδία από EPA και DHA (MEFAs)³⁴, κατέχουν μοναδικές ιδιότητες που μπορεί να

επιηρεάζουν την ΚΑΝ. Παλαιότερα, επικρατούσε η αντίληψη ότι η αποδόμηση τοπικών προφλεγμονωδών μεσολαβητών ήταν επαρκής για τη λήξη της φλεγμονώδους απάντησης.³⁵ Ωστόσο, ειδικά κυτταρικά «προγράμματα λύσης της φλεγμονής» αναγνωρίστηκαν πρόσφατα και φαίνεται ότι είναι απαραίτητα για την εξασφάλιση έγκαιρου τερματισμού της φλεγμονής και επιστροφή των ιστών στην ομοιόσταση.^{9,36}

Τόσο οι προερχόμενοι από τον μεταβολισμό των ΩΜ3 SPMs που περιλαμβάνουν³¹ λυσίνες/ρεσολβίνες³⁷ (resolvins), προτεκτίνες (protectins), μαρεσίνες (maresins) όσο και οι προερχόμενες από τον μεταβολισμό των ΩΜ6 λιποξίνες αποτελούν βασικούς «οδηγούς» των προγραμμάτων λύσης.⁹ Οι SPMs και οι λιποξίνες περιορίζουν την χρόνια φλεγμονή σε μία ποικιλία ζωικών μοντέλων, αλλά τα μοντέλα της ΣΝ παραμένουν ακόμη περιορισμένα.^{9,38} Τα MEFAs έχουν ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση, ρυθμίζουν αρκετούς ιοντικούς διαύλους και μειώνουν τη φλεγμονή στον ίδιο βαθμό ή και ισχυρότερα συγκριτικά με τα προερχόμενα από τον μεταβολισμό του ΑΑ, EETs.⁹ Σε πειράματα, τα MEFAs εμφάνιζαν 1000 φορές μεγαλύτερη δραστικότητα από το EPA και το DHA στη μείωση των επιδράσεων της υπερφόρτωσης ασβεστίου σε μυοκαρδιακά κύτταρα αρουραίων και το πιο ενδιαφέρον ήταν ότι τα EETS εμφάνιζαν ανταγωνιστική δράση.³⁹ Σύντομης διάρκειας συμπληρωματική χορήγηση ΩΜ3 (4g/ημέρα για 4 εβδομάδες) αύξησε τα επίπεδα των προερχόμενων από EPA και DHA μεταβολιτών επί 5 και επί 2 φορές αντίστοιχα.⁴⁰

- Δομή και λειτουργία μεμβρανών κυττάρων και οργανιδίων.

Οι λειτουργίες των κυττάρων και των οργανιδίων επηρεάζονται σημαντικά από τη σύνθεση των μεμβρανικών λιπιδίων.⁹ Το μικροπεριβάλλον λιπιδίων που συντίθεται αποτελεί τη «λειτουργική μονάδα» ελέγχου για την εκτέλεση διαφόρων δράσεων όπως η μεταγωγή σήματος, η διακίνηση ουσιών μέσω και ιόντων διαμέσου διαύλων.⁴¹⁻⁴³ Το DHA, σε αυτή την περίπτωση, ενσωματώνεται άμεσα στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών μεταβάλλοντας βασικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένου και του ιξώδους.⁹ Γι' αυτό το λόγο, είναι πιθανό τα επίπεδα του DHA στον ορό να μην αποδίδουν επαρκώς την κλινική του σημασία.³¹ Σε κυτταροκαλλιέργειες και μελέτες σε ζώα, η ενσωμάτωση των ΩΜ3 στα μεμβρανικά φωσφολιπίδια μεταβάλλει τις φυσικοχημικές ιδιότητες των μεμβρανών, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό τη θέση σύνδεσης των πρωτεϊνών στις μεμβράνες, άρα και τη λειτουργία τους.⁹ Πολλές τέτοιες επιδράσεις, όπως η μεταβολή της πρωτεΐνης σηματοδότησης H-Ras⁴⁴, η καταστολή της σηματοδοτικής πρωτεϊνικής κινάσης C-θήτα (protein kinase C-theta) και η επακόλουθη παραγωγή ιντερλευκίνης-2⁴⁵⁻⁴⁶, η διακοπή του διμερισμού και της επιστράτευση του Toll-like receptor-4 (Toll-4) με επακόλουθη αναστολή της επαγόμενης από λιποπολυσακχαρίτες φλεγμονής⁴⁷⁻⁴⁸, διαπιστώθηκαν πειραματικά.⁹ Επομένως, η ενσωμάτωση των ΩΜ3 στις κυτταρικές μεμβράνες τροποποιεί την πρωτεϊνική λειτουργία και τη μεταγωγή σήματος και επάγει αντιφλεγμονώδεις και αντι-αρρυθμικές επιδράσεις.⁹

- Ιοντικοί διάλυτοι και ηλεκτροφυσιολογία

Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα και *in vitro*, τα ΩΜ3 επιδρούν άμεσα στην ηλεκτροφυσιολογία του μυοκαρδιακού κυττάρου αλλάζοντας τη λειτουργία των μεμβρανικών διαύλων νατρίου, των διαύλων ασβεστίου τύπου-L και του αντιμεταφορέα νατρίου-ασβεστίου.⁹ Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της διεγερσιμότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων και των διακυμάνσεων του κυτταροπλασματικού ασβεστίου, ειδικά σε συνθήκες ισχαιμίας ή επίδρασης άλλου βλαπτικού παράγοντα που οδηγεί σε μερική εκπόλωση και επιρρέπεια σε εμφάνιση αρρυθμιών.⁹ Ωστόσο, ορισμένες επιδράσεις δεν εμφανίζουν ομοιογένεια στις πειραματικές μελέτες και μπορεί να εξαρτώνται από το εκάστοτε πειραματικό μοντέλο.⁹ Εκτός από την δράση μέσω της ενσωμάτωσης στις μεμβράνες και τη ρυθμιστική επίδραση επί των ιοντικών διαύλων, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν και πιθανή άμεση αλληλεπίδραση με τους ιοντικούς διαύλους και τις πρωτεΐνες των μεμβρανών.⁹ Αν και η ρύθμιση των ιοντικών διαύλων θα μπορούσε να εξηγήσει τις αντι-αρρυθμικές επιδράσεις που έχουν διαπιστωθεί κυρίως σε πειραματικά μοντέλα ζώων⁵⁰ αλλά και κάποιες μελέτες σε ανθρώπους⁵¹⁻⁵³, η σχέση αυτή δεν έχει τεκμηριωθεί.⁹

- Πυρηνικοί υποδοχείς και μεταγραφικοί παράγοντες

Τα ΩΜ3 είναι φυσικά προσδέματα διαφόρων πυρηνικών υποδοχέων και μεταγραφικών παραγόντων³¹ που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε πολλαπλούς ιστούς.^{49,54} Μη εστεροποιημένα ΩΜ3 ή οι εστέρες τους έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται και να τροποποιούν τη δραστηριότητα των υποδοχέων αυτών⁵⁵, που αποτελούν κεντρικούς ρυθμιστές ζωτικών κυτταρικών λειτουργιών που σχετίζονται με τη ΣΝ και περιλαμβάνουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων⁵⁶, την ομοιόσταση γλυκόζης-ινσουλίνης⁵⁶ και τη φλεγμονή.⁹ Επιπλέον, κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που προσδέονται λιπίδια παίζουν καθοριστικό ρυθμιστικό ρόλο στην παραπάνω διαδικασία μεταφέροντας ελεύθερα λιπαρά οξέα ή εστέρες στο εσωτερικό του πυρήνα ώστε να αλληλεπιδράσουν με υποδοχείς.⁹ Επίσης, σε μελέτες *in vitro* έχει αναγνωριστεί μία άμεση διεγερτική επίδραση των προερχόμενων από ΩΜ3 ισοπροστανών στον Nrf2 [Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2], έναν βασικό μεταγραφικό ρυθμιστή της κυτταρικής αντιοξειδωτικής απόκρισης μέσω των δράσεων της γλουταθειόνης και του υπεροξειδίου της δισμουτάσης.⁵⁶ Ο von Schacky και οι συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα του mRNA για τον προερχόμενο από τα αιμοπετάλια αυξητικό παράγοντα-A (platelet derived growth factor, PDGF-A) και την χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) μειώνονται με την πρόσληψη ΩΜ3, σε υγιείς εθελοντές.^{57,58}

Ενδεικτικά παραδείγματα της ποικιλίας των δράσεων των ΩΜ3 σε μοριακό επίπεδο σε ασθενείς με ΣΝ αποτελούν τα ακόλουθα:

Ο Tani και οι συν.⁵⁹ σε μία RCT 110 ασθενών με σταθερή ΣΝ διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση των επιπέδων της πεντραξίνης-3 (pentraxin 3, PTX3), που παράγεται μετά από επίδραση της ιντερλευκίνης-1β, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα) ή της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης

χαμηλής πυκνότητας (oxyLDL) σε κύτταρα που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΚΑΝ, όπως τα ενδοθηλιακά, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, μετά από εξάμηνη συμπληρωματική ημερήσια χορήγηση 1800mg EPA συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (ΕΦ).⁵⁹

Ο Schmidt και οι συν.⁶⁰ διαπίστωσαν σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA2 με την έκταση της ΣΝ μετά από στεφανιογραφικό έλεγχο και ανεξάρτητη συσχέτιση των επιπέδων Lp-PLA2 με τα επίπεδα ΩΜ3 στον λιπώδη ιστό.⁶⁰ Ο Gajos και οι συν. σε μία RCT 54 ασθενών με σταθερή στηθάγχη που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention, PCI) διαπίστωσαν ότι συμπληρωματική ημερήσια χορήγηση 1g ΩΜ3 επί 1 μήνα οδήγησε σε ελάττωση της Lp-PLA2.⁶¹ Η Lp-PLA2, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ανάλογο βαθμό με HDL-χοληστερόλη (HDL-C) και την ΑΥ.⁶¹

Οι δεσατουράσες των λιπαρών οξέων (fatty acid desaturases, FADS) είναι μία ομάδα ενζύμων που κωδικοποιούνται από τα γονίδια FADS. Η δ-5 δεσατουράση εμπλέκεται στον μεταβολισμό των PUFAs επιβραδύνοντας τον ρυθμό του.⁶² Έχει αναφερθεί ότι το υπολειπόμενο αλληλόμορφο γονίδιο T του γενετικού πολυμορφισμού ενός νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphism, SNP) rs174547 στο γονίδιο FADS1 συσχετίστηκε με αυξημένα TGs, μειωμένη χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C), καθώς και αυξημένο κίνδυνο ΣΝ.⁶²

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων του Liu και των συν.⁶² έδειξε ότι τα επίπεδα των προσλαμβανόμενων ΩΜ3 τροποποιούν την αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού SNP rs 174547 στο γονίδιο FADS1 και της ΣΝ σε μεσήλικες και ηλικιωμένους Κινέζους. Συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο γονίδιο T συσχετιζόταν με υψηλό ΚΑΚ σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη EPA, αλλά όχι σε άτομα με υψηλή πρόσληψη. Παρόμοιες συσχετίσεις διαπιστώθηκαν και για το DHA.⁶²

Πρόσφατα, αναγνωρίστηκε μία νέα μυοκίνη που ονομάστηκε «ιριζίνη», η οποία ρυθμίζεται από τον συμπαράγοντα-1άλφα (coactivator-1alpha (PGC-1a) των ενεργοποιημένων υποδοχέων πολλαπλασιασμού υπεροξεισωματίων (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) γ (PPAR-γ) και έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις.⁶³ Ο PGC-1a προάγει την έκφραση του γονιδίου της ινωδονεκτίνης τύπου III των σκελετικών μυών (FNDC5). Το γονίδιο FNDC5 κωδικοποιεί μία μεμβρανική πρωτεΐνη η οποία κατόπιν πρωτεόλυσης εκκρίνεται ως ιριζίνη στην κυκλοφορία.⁶³ Ο Agh F και συν.⁶³ διεξήγαγαν μία RCT προκειμένου να ελέγξουν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης 720mg EPA και 480mg DHA επί 8 εβδομάδες στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, την ΑΥ, τα επίπεδα της ινσουλίνης, της υψηλής ευαισθησίας αντιδρώσας πρωτεΐνης (high sensitive c reactive protein, hs-CRP), των λιπιδίων και της ιριζίνης ορού σε άνδρες ασθενείς με ΣΝ.⁶³ Το κύριο εύρημα υπήρξε η θετική συσχέτιση της συμπλήρωσης με ΩΜ3 με τα επίπεδα της ιριζίνης ορού και η αρνητική με τα επίπεδα της hs-CRP ορού.⁶³

Οι σιρτουΐνες αποτελούν μία τάξη πρωτεϊνών, συγκεκριμένα εξαρτώμενων από NAD απο-ακετυλασών των ιστονών.⁶⁴ Τα υποστρώματά τους είναι πολυάριθμα και με αυτόν τον τρόπο οι σιρτουΐνες επηρεάζουν μία ευρεία ποικιλία κυτταρικών οδών όπως η απόπτωση, η φλεγμονή και η διαδικασία της γήρανσης.⁶⁴

Η SIR2a ή SIRT1, μέλος της τάξης των σιρτουΐνών, ρυθμίζει το οξειδωτικό στρες επιδρώντας στο γονίδιο P53.⁶⁴ Στην πραγματικότητα, η από-ακετυλίωση αυτού του ογκοκατασταλτικού γονιδίου από την SIRT1 αναστέλλει την έκφρασή του ασκώντας, έτσι, ευεργετικές επιδράσεις όσον αφορά την κυτταρική γήρανση και περιορίζοντας το οξειδωτικό stress. Η αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της SIRT1 ρυθμίζει τη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (NO) στο ενδοθήλιο (endothelial nitric oxide, eNOS) και τη δραστηριότητα του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 βελτιώνοντας την αγγειακή λειτουργία.⁶⁴

Ο PGC1α είναι βασικός ρυθμιστής της μιτοχονδριακής αναπνοής με καθοριστική συμμετοχή στον μεταβολισμό, την ομοιοστάση της ενέργειας αλλά και την γονιδιακή έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων.⁶⁴ Η αύξηση της έκφρασής του στα καρδιακά κύτταρα μπορεί να επηρεάσει πολυάριθμα μονοπάτια όπως ο κύκλος του Krebs, η οξείδωση των λιπαρών οξέων, ο μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος και των κετονικών σωμάτων συμβάλλοντας στην πιο αποτελεσματική κατανάλωση οξυγόνου και παραγωγή ATP.⁶⁴

Μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξαν ότι τα ΩΜ3 μπορούν να αυξήσουν την έκφραση γονιδίου και ο Saboori και οι συν.⁶⁴ διαπίστωσαν με μία RCT την αύξηση της έκφρασης των γονιδίων SIRT1 και PGC1 στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος μετά από συμπληρωματική χορήγηση ΩΜ3 (180mg EPA και 120mg DHA) και βιταμίνης E επί 2 μήνες σε άνδρες ασθενείς με ΣΝ με επακόλουθες ευεργετικές επιδράσεις σε αντιοξειδωτικά ένζυμα και μείωση της hs-CRP.⁶⁴

Η αδιπονεκτίνη, είναι μια αδιποκίνη με μοναδικές αντι-αθηρογόνες και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [αναστολή του πυρηνικού παράγοντα F-κΒ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer) και της πρωτεϊνικής κινάσης Β (protein kinase B, PKB) μεταβάλλοντας τον φαινότυπο των μακροφάγων από M1 σε M2 υπέρ παραγωγής αντιφλεγμονωδών μορίων], ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι η έκκρισή της καθώς και η γονιδιακή έκφραση του υποδοχέα της είναι μειωμένες σε ασθενείς με ΚΑΝ.⁶⁵

Ο Rasmussen και οι συν.⁶⁶ έδειξαν ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αγγειογραφικά ΣΝ ήταν χαμηλότερα και η περιεκτικότητα σε EPA των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων, ενδεικτική της διατροφικής πρόσληψης ΩΜ3 εμφάνισε σημαντική θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ορού.⁶⁶ Ο Ramezani και οι συν.⁶⁵ σε μια RCT 67 ανδρών ασθενών με ΣΝ έδειξαν ότι η συμπληρωματική ημερήσια χορήγηση 4g ΩΜ3 επί 8 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον ορό, χωρίς όμως να παρεμβαίνει στη γονιδιακή της έκφραση.⁶⁵

Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει εκτός από την αδιπονεκτίνη και άλλες ουσίες όπως η λεπτίνη και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor- α , TNF- α).⁶⁷ Τα επίπεδα ορού των κυκλοφορούντων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , ιντερλευκίνη-6, IL-6, MCP-1) τείνουν να αυξάνονται σε υπέρβαρους ανθρώπους με αυξημένη συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους.⁶⁷ Δυσλειτουργία στη ρύθμιση της παραγωγής προ- και αντι- φλεγμονωδών μορίων συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο, έτσι η κοιλιακή παχυσαρκία εμφανίζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ) και τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).⁶⁷

Ο περικαρδιακός λιπώδης ιστός περιλαμβάνει το επικαρδιακό λίπος (επικαρδιακός λιπώδης ιστός, epicardial adipose tissue, EAT) και το παρακαρδιακό λίπος στην εξωτερική επιφάνεια του περικαρδίου.⁶⁷ Οι αποθήκες λίπους που περιβάλλουν άμεσα τον καρδιακό μυ συμβάλλουν στην παθογένεια της ΣΝ.⁶⁷ Το επικαρδιακό λίπος παράγει βιοδραστικές ουσίες που επηρεάζουν σημαντικά την καρδιακή λειτουργία.⁶⁷ Το επικαρδιακό και το περικαρδιακό λίπος σχετίζονται στενά μεταξύ τους καθώς και με τον αριθμό των αθηρωματικών πλακών.⁶⁷

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων του Sato και των συν.⁶⁷ διαπίστωσε τη μείωση του EAT και του κοιλιακού λίπους (κοιλιακός σπλαγχνικός λιπώδης ιστός, abdominal visceral adipose tissue, AVAT) μετά από χορήγηση EPA καθώς και την αρνητική συσχέτιση του όγκου των EAT και AVAT με τις τιμές του EPA και της αναλογίας EPA/AA, ανεξάρτητα από αλλαγές στο ΒΣ. Επίσης, η χορήγηση EPA οδήγησε σε βελτίωση μεταβολικών παραμέτρων όπως των επιπέδων των TGs στον ορό και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.⁶⁷

Τα τοπικά λιπαρά οξέα και τα προερχόμενα από τον EAT βιοδραστικά μόρια είναι μεσολαβητές παθοφυσιολογικών δράσεων αθηρωμάτωσης μετά από διάχυση διαμέσου του έσω και μέσου χιτώνα στον διάμεσο χώρο ή μετά από μεταφορά μέσω των vasa vasorum στα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών.⁶⁷ Η φλεγμονώδης κατάσταση του EAT σε παχύσαρκους ασθενείς υποψήφιους για αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν πιο σοβαρή συγκριτικά με αυτή του υποδόριου λίπους των κάτω άκρων υποδεικνύοντας ότι η φλεγμονώδης κατάσταση του EAT μπορεί να επιδεινώνει την αγγειακή φλεγμονή, την αστάθεια της πλάκας και την νεοαγγείωση.⁶⁷

Στη μελέτη του Sato και των συν.⁶⁷ η χορήγηση EPA οδήγησε στη μείωση των όγκων των EAT και του AVAT, γεγονός που μπορεί να διαμεσολαβείται από διάφορους μηχανισμούς. Το EPA μειώνει τα επίπεδα των TGs και προστατεύει από την παχυσαρκία καθώς αναστέλλει την λιπογένεση μέσω της αρνητικής ρύθμισης της δεσμευτικής του στερολικού ρυθμιστικού στοιχείου της πρωτεΐνης-1 (sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) και διεγείρει την β -οξειδωση των λιπαρών οξέων μέσω διέγερσης του PPAR- α στο ήπαρ.⁶⁷

Επίσης το EPA ενεργοποιεί τον υποδοχέα PPAR- γ .⁶⁷ Οι αγωνιστές του PPAR- γ βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνοντας την έκφραση μορίων όπως ο TNF- α που προκαλούν

αντίσταση.⁶⁷ Ακόμη, μειώνουν την περιεκτικότητα των μυών και του ήπατος σε TGs προλαμβάνοντας την υπερτροφία των λιποκυττάρων και προάγοντας τη διαφοροποίηση σε μικρά λιποκύτταρα.⁶⁷

Το EPA μπορεί να ενεργοποιεί τον υποδοχέα GPR (G protein-coupled receptor) 120 (GPR120) που εκφράζεται ιδίως στα εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα στην εντερική οδό αλλά και τον λιπώδη ιστό όπου και λειτουργεί ως υποδοχέας για ΩΜ3.⁶⁷ Επηρεασμένη λειτουργικότητα του GPR120 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς αλλά η επαρκής διατροφική πρόσληψη ΩΜ3 μπορεί να «επανορθώσει» για μικρά ελαττώματα της ενεργότητάς του.⁶⁷

Τέλος, η συμπλήρωση με EPA βελτίωσε σε σημαντικό βαθμό την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.⁶⁷ Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων εξασκείται η δράση αυτή είναι η μείωση της διακυλογλυκερόλης που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C στο ήπαρ, η αύξηση της έκκρισης της αδιπνεκτίνης που ενεργοποιεί την κινάση του της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine monophosphate, AMP) και τον υποδοχέα PPAR-α στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς, η μετάπτωση της κατάστασης των μακροφάγων σε πολωμένη (M2) και ακόλουθη μείωση της παραγωγής του TNF-α καθώς και η διέγερση του PPAR-γ.⁶⁷

Οι ερευνητές κατέληξαν ότι υψηλές ημερήσιες δόσεις ΩΜ3 ενδέχεται να έχουν δυσμενείς επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης ορού και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ημερήσια πρόσληψη έως 1g φαίνεται αποδεκτή για ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.⁶⁷

3.3 Αντι-αρρυθμικές επιδράσεις των ΩΜ3

Ένας αριθμός μελετών παρατήρησης αλλά και παρέμβασης έχουν αναφέρει ότι υψηλή πρόσληψη ΩΜ3 οδήγησε σε μείωση τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και αιφνίδιου ΑΚΘ, χωρίς ωστόσο να διαπιστώνεται ανάλογη μείωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.⁶⁸⁻⁷⁹ Εμβληματική όσον αφορά την επίδραση των ΩΜ3 στον ΑΚΘ και τη γένεση υποθέσεων περί αντι-αρρυθμικών δράσεων υπήρξε η μελέτη GISSI-Prevenzione⁸⁰ (GISSI-P, 1999), η οποία έδειξε σημαντική μείωσή του (p=0,048) σε διάστημα περίπου 3 μηνών μετά από ΕΜ. Προκειμένου να εξηγηθεί αυτό το αποτέλεσμα δημιουργήθηκε η θεωρία της αρνητικής επίδρασης των ΩΜ3 στις απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες – την πιο κοινή αιτία ΑΚΘ στην άμεση μετεμφραγματική περίοδο.

Ο ρόλος των ΩΜ3 στη μείωση του κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με μη-ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή νόσο είναι άγνωστη και τα ερευνητικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Στη μελέτη GISSI Heart Failure (GISSI-HF, 2008)⁷⁶, στην οποία οι μισοί συμμετέχοντες έπασχαν από ΚΑ μη ισχαιμικής αιτιολογίας, ο ΑΚΘ δεν μειώθηκε σημαντικά, η διαπιστωθείσα, όμως μείωση της συνολικής θνησιμότητας και των εισαγωγών στο νοσοκομείο αποδόθηκαν ως επί το πλείστον σε μείωση αρρυθμιολογικών επιπλοκών.⁷⁶

3.3.1 Αιφνίδιος Καρδιακός θάνατος και απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες

Μετά την γένεση της θεωρίας της επίδρασης στον ΑΦΚ μέσω προστασίας από αρρυθμιολογικά φαινόμενα, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε και προς αυτή την κατεύθυνση. Οι αντι-αρρυθμικές δυνατότητες των ΩΜ3 δοκιμάστηκαν και σε ασθενείς με αυτόματους εμφυτεύσιμους καρδιομετατροπείς – απινιδωτές (automatic implantable cardioverter defibrillator, AICD). Τα αποτελέσματα όμως των μελετών σε αυτήν την ομάδα ασθενών υπήρξαν διφορούμενα. Από τις 3 μελέτες που διεξήχθησαν, η μία⁸¹ έδειξε οριακή θετική επίδραση, η άλλη⁸² καμία επίδραση και η τρίτη⁸³ πιθανή αρνητική επίδραση με αύξηση του κινδύνου επεισοδίων κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς έχοντες ως αρχική ένδειξη τοποθέτησης AICD την κοιλιακή ταχυκαρδία παρά την κοιλιακή μαρμαρυγή. Απουσία επίδρασης ανέφερε και μία μετα-ανάλυση των παραπάνω μελετών⁸⁴ καθώς και μία συστηματική ανασκόπηση⁷⁸ μελετών για την θνησιμότητα και τα αρρυθμιολογικά επεισόδια.⁸⁴ Επιπλέον, ο Burr και οι συν.⁸⁵ σε μία κλινική μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ με υψηλή πρόσληψη ΩΜ3.⁸⁵ Δεδομένα από εργαστηριακές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι τα ΩΜ3 σε έδαφος ισχαιμίας χωρίς ιστορικό προηγούμενου ΕΜ ενδέχεται να προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών⁸⁶ την ίδια στιγμή που άλλες μελέτες σε ζώα και προκαταρκτικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ΩΜ3 καταλήγει σε άμεση βελτίωση⁸⁷ της ευαισθησίας σε δυσρυθμία σε έδαφος ισχαιμίας ή μυοκαρδιοπάθειας.⁹ Τα αντικρουόμενα ευρήματα και η αδυναμία διαπίστωσης σημαντικού αποτελέσματος ενδέχεται να οφείλεται στην ετερογένεια των εξεταζόμενων ομάδων ασθενών σε συνδυασμό με τους διαφορετικούς μηχανισμούς πυροδότησης της αρρυθμίας.⁹

Οι δύο συχνότεροι μηχανισμοί έναρξης των απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών είναι η πυροδοτούμενη δραστηριότητα (triggered activity) και η επανείσοδος (re-entry).⁹ Τα ΩΜ3 προκαλούν ελάττωση της διάρκειας του δυναμικού δράσης και επιβράδυνση της αγωγής, δράσεις που θα μπορούσαν να περιορίσουν πιθανή πυροδοτούμενη δραστηριότητα αλλά θα μπορούσαν να προωθήσουν φαινόμενα επανείσοδου σε ένα επιδεκτικό υπόστρωμα.⁹ Ένας δεδομένος ασθενής, δηλαδή, ενδέχεται να έχει είτε ευεργετικά είτε δυσμενή αποτελέσματα ανάλογα με τον υποκείμενο μηχανισμό έναρξης.⁹ Έτσι, ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ και ΚΑ, με την πυροδοτούμενη δραστηριότητα ως κυρίαρχο μηχανισμό έναρξης αρρυθμιών, θα ωφελούνταν σε αντίθεση με ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια χωρίς ιστορικό ΕΜ και με επικρατέστερο μηχανισμό έναρξης την επανείσοδο που ενδεχομένως θα εμφάνιζαν αυξημένη προδιάθεση για αρρυθμιολογικά φαινόμενα.⁹ Οι παράμετροι αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές πριν την επιλογή ασθενών προς ένταξη σε δοκιμή παρέμβασης.

Σε εργαστηριακές πειραματικές μελέτες, οι ερευνητές έχουν δείξει πιθανές αντι-αρρυθμικές ιδιότητες και κυρίως μέσω άμεσων επιδράσεων στους ιοντικούς διαύλους της καρδιάς.⁹ Αρχικά πειράματα σε απομονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα έδειξαν ότι οξεία εφαρμογή κεκαθαμένων ΩΜ3

προκάλεσε ισχυρή ανασταλτική δράση στους διαύλους νατρίου και μείωση της διεγερσιμότητάς τους.⁹ Παρόμοιες μελέτες κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα εδραιώνοντας την επίδραση των ΩΜ3 στους διαύλους Na, αν και όταν μελετήθηκαν μυοκαρδιακά κύτταρα με μεγάλο βαθμού ενσωμάτωση ΩΜ3 στις μεμβράνες τους από ζώα που τρέφονταν με εμπλουτισμένη με ιχθυέλαιο τροφή, η παραπάνω δράση δεν επιβεβαιώθηκε με ακρίβεια.⁹

Μεταγενέστερες εργαστηριακές μελέτες σε ζώα αποκάλυψαν ένα μεγάλο εύρος επιδράσεων των ΩΜ3 και σε άλλους ιοντικούς διαύλους όπως οι διάλυτοι καλίου, οι τύπου-L διάλυτοι ασβεστίου, οι πρωτεϊνικοί ανταλλάκτες νατρίου-ασβεστίου.⁹ Τα ΩΜ3, όπως προαναφέρθηκε, μεταβάλλουν το ιξώδες των κυτταρικών μεμβρανών με επακόλουθο αντίκτυπο στη διακίνηση ιόντων.⁹ Μελέτες σε ζώα και προκαταρκτικές μελέτες σε ανθρώπους⁸⁸⁻⁸⁹ έχουν δείξει, επίσης, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ΩΜ3 καταλήγει σε άμεση βελτίωση της ευαισθησίας σε δυσρυθμία σε έδαφος ισχαιμίας ή μυοκαρδιοπάθειας. Από όλα τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι η συνισταμένη επίδραση διαμορφώνεται από ένα δίκτυο πολλών διαφορετικών δράσεων καθοριζόμενων από τις σχετικές συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων και ενσωματωμένων σε κυτταρικές μεμβράνες ΩΜ3 σε συνδυασμό με την κατάσταση διεγερσιμότητας του υποστρώματος και τον μηχανισμό έναρξης της αρρυθμίας.⁹

Εκτός από την άμεση αντι-αρρυθμική δράση, άλλοι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν μερικά ή ακόμη και όλα τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί.⁹ Αυτοί περιλαμβάνουν την τροποποίηση του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) μέσω της αύξησης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (heart rate variability, HRV) και της μείωσης της βασικής καρδιακής συχνότητας (ΚΣ)⁹⁰ - πιθανώς μέσω ανασταλτικής δράσης στο δυναμικό δράσης των κυττάρων του φλεβόκομβου - καθώς επίσης και την εγκατάσταση «διατροφικής προετοιμασίας» (nutritional preconditioning)⁹¹, κατ' αναλογία της «ισχαιμικής προετοιμασίας» (ischaemic preconditioning)⁹², η οποία μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος και τις επαγόμενες από ισχαιμία αρρυθμίες.⁹

Η μεταβλητότητα της HRV αποτελεί ένα μη επεμβατικό μέσο εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και έχειδειχθεί ότι προβλέπει τον καρδιαγγειακό θάνατο τόσο σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο όσο και τον γενικό πληθυσμό.⁹⁰ Ο O' Kleeffe και οι συν.⁹³ σε μία RCT σε ασθενείς με παλαιό ΕΜ, LVEF <40% και σταθερή φαρμακευτική αγωγή ότι η συμπληρωματική χορήγηση σκευάσματος συνδυασμού EPA και DHA (75mg και 195mg) σε δοσολογία 810mg ημερησίως για 4 μήνες προκάλεσε σημαντική μείωση της ΚΣ στην ηρεμία, επιτάχυνε την επιστροφή σε φυσιολογική ΚΣ μετά από όρθια στάση και άσκηση και προκάλεσε σημαντική αύξηση της μεταβλητότητας της ΚΣ, ιδίως στις υψηλές συχνότητες.⁹³ Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν τροποποίηση του τόνου του παρασυμπαθητικού, χωρίς όμως να αποκλείουν και άμεση επίδραση στο μυοκάρδιο.⁹³ Συνολικά, θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ΩΜ3 και της HRV έχει αναφερθεί

σε υψηλού ΚΑΚ ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, που υποβάλλονται σε αγγειογραφία, που πάσχουν από διαβήτη ή από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (αιμοκαθαιρόμενων ή όχι), ηλικιωμένων αλλά και υγιών.⁹⁰

Επίσης, υψηλή ΚΣ ηρεμίας (ειδικά στους άνδρες) έχει συσχετισθεί ισχυρά με τη εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.⁹³ Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπίστωσε μικρή αλλά σημαντική μείωση της ΚΣ ηρεμίας με αυξημένη πρόσληψη ΩΜ3, εύρημα που ο O' Kleefe και οι συν. το επεκτείνουν και σε ασθενείς με ΣΝ και ιστορικό ΕΜ.⁹³ Ο Carney και οι συν. διαπίστωσαν, επίσης, ήπια μείωση της ΚΣ και μία τάση αύξησης της HRV σε στεφανιαίους ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή υπό σερτραλίνη μετά από σύντομη διατροφική συμπλήρωση με ΩΜ3.⁹⁴

3.3.2 Επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή

Τα ΩΜ3 έχουν αναδυθεί ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για τη μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (post operative atrial fibrillation, POAF) εξαιτίας των προτεινόμενων αντιπλεγμονωδών και αντι-αρρυθμικών τους δράσεων. Ωστόσο, ελάχιστα είναι τα υπάρχοντα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους.

Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (coronary artery bypass grafting, CABG), ο Calo και οι συν.⁹⁵ έδειξαν ότι η ολιγοήμερης διάρκειας προ- (από του στόματος) και μετ-εγχειρητική (αρχικά μέσω ρινογαστρικού σωλήνα και στη συνέχεια από του στόματος) χορήγηση 2g ΩΜ3 (EPA:DHA 1:2) ελάττωσε την επίπτωση της POAF. Η επίπτωση της POAF στην ομάδα παρέμβασης ήταν 15,2% έναντι 33,3% στην ομάδα ελέγχου, αναδεικνύοντας τα ΩΜ3 ως μια υποσχόμενη θεραπεία και στην πρόληψη της POAF, με αποτελέσματα εφάμιλλα της αμιωδαρόνης και των β-αναστολέων, συμπεριλαμβανομένης της σοταλόλης.^{95,96} Αλλά αυτή η δοκιμή αυτή δεν ήταν ούτε διπλή-τυφλή, ούτε ελεγχόμενη με ΕΦ, ενώ οι ασθενείς δεν βρίσκονταν σε συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού.

Στη συνέχεια, ο Heidarsdottir και οι συν.⁹⁶ οργάνωσαν μία RCT σε 170 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν είτε σε CABG ή σε χειρουργείο διόρθωση βαλβιδικής νόσου προκειμένου να ελέγξουν την επίδραση της περιεγχειρητικής (5-7 ημέρες προ χειρουργείου και κατά τη συνέχιση της νοσηλείας μετεγχειρητικά) χορήγησης ΩΜ3 (1240mg EPA και 1000mg DHA) στην εμφάνιση POAF διάρκειας > 5'.⁹⁶ Παρά την άνοδο των επιπέδων ΩΜ3 στον ορό, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με την εμφάνιση POAF.⁹⁶

Αντιθέτως, ο Heidt και οι συν.⁸⁷ σε μία RCT έλεγξαν την επίδραση της ενδοφλέβιας – προς αποφυγή ζητημάτων βιοδιαθεσιμότητας - χορήγησης 100mg ιχθυέλαιου/kg/ημέρα σε 52 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργείο CABG έναντι ΕΦ (100mg/kg/ημέρα ελαίου σόγιας) από την ημέρα εισαγωγής έως και τη μέρα της μεταφοράς από τη ΜΕΘ σε τμήμα, όσον αφορά την επίπτωση της ΡΟΑΦ και τη διάρκεια παραμονής στη Μονάδα.⁸⁷ Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν μειωμένη επίπτωση ΡΟΑΦ (17,3% έναντι 30,6% στην ομάδα ελέγχου) καθώς και πιο σύντομη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ.⁸⁷

Συνεπώς τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα και αντικρουόμενα, ωστόσο η σύντομη περίοδος της από του στόματος χορήγησης είναι πολύ πιθανό να μην ήταν επαρκής ώστε να αλλάξει την αναλογία των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων, ειδικά σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη ωμέγα-3 βάσης. Υποσχόμενη και ίσως πιο πρακτική φαίνεται η ενδοφλέβια χορήγηση για τους ασθενείς αυτούς και τις δεδομένες συνθήκες, παρέχοντας δόση εφόδου που ξεπερνάει πιθανές χρόνιες διατροφικές ανεπάρκειες. Προς αυτήν την κατεύθυνση ο Mozaffarian και οι συν.²⁵¹ διεξήγαγαν μία πολυκεντρική RCT 500 περίπου συμμετεχόντων με την επίδραση από του στόματος σχήματος εφόδου με ΩΜ3 (10g ημερησίως για 3-5 ημέρες προεγχειρητικά και 2g ημερησίως μέχρι να λάβουν εξιτήριο την 10^η ημέρα), η οποία δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση των ΩΜ3 στην πρόληψη της ΡΟΑΦ (>30sec).

3.4 Επιδράσεις των ΩΜ3 στον μεταβολισμό των λιπιδίων

Η δυσλιπιδαιμία (ΔΣΛ) αποτελεί σημαντικό και τροποποιήσιμο παράγοντα ΚΑΚ. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει τόσο αλλαγές στον τρόπο ζωής (lifestyle) όσο και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Όσον αφορά τις διατροφικές συστάσεις, οι ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνουν, στα πλαίσια βελτίωσης του συνολικού λιπιδαιμικού προφίλ και δεδομένου ότι τα ΩΜ3 δεν έχουν υποχοληστερολαιμική δράση, να προτιμώνται τόσο τα άπαχα και όσο και τα λιπαρά ψάρια έναντι του κόκκινου, και ιδίως, του επεξεργασμένου κρέατος.⁹⁷ Από την άλλη πλευρά, οι αμερικανικές οδηγίες ήδη από το 2002, και με νέα πολύ πρόσφατη τοποθέτηση³, στα πλαίσια πρόληψης της ΚΑΝ^{3-4,99} συστήνει με ακρίβεια κατανάλωση 250mg ημερησίως που αντιστοιχεί σε 1-2 μερίδες λιπαρού ψαριού εβδομαδιαίως.³ Η Rajaram και οι συν. έδειξαν ότι η κατανάλωση 2 μερίδων (226g) λιπαρών ψαριών εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες μείωσε κατά 11% τα TGs και αύξησε κατά 4% την HDL-C σε υγιείς ή ήπια υπερλιπιδαιμικούς ενήλικες.⁶⁸

Από την πλευρά της φαρμακευτικής αγωγής, τόσο στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες EAS(European Atherosclerosis Society, EAS)/ESC⁹⁷ του 2016 όσο στις αμερικανικές οδηγίες AHA/ACC(American College of Cardiology, ACC)¹⁰⁰ του 2011 και του 2014 για την αντιμετώπιση

της ΔΣΛ και τη μείωση του αθηροσκληρωτικού ΚΑΚ στους ενήλικες, μεγάλη έμφαση δόθηκε στη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης, (LDL-C)^{97,100} με τη διαφορά ότι στις δεύτερες έμφαση δόθηκε και στην επιλογή στατίνης βάσει δραστηριότητας.¹⁰⁰

Πέραν της LDL-C υπάρχουν κι άλλα στοιχεία του μεταβολισμού των λιπιδίων που μπορούν να μετρηθούν εργαστηριακά και να συμβάλλουν στην πληρέστερη εκτίμηση του λιπιδαιμικού προφίλ ως δείκτες, ενώ κάποια από αυτά φαίνεται να συμμετέχουν σε σημαντικό βαθμό στο επίπεδο των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αθηροσκλήρωσης αποτελώντας συμπληρωματικούς ή εν δυνάμει θεραπευτικούς στόχους. Τέτοιες εργαστηριακές μεταβολικές παράμετροι είναι οι ακόλουθες:

- Η ολική χοληστερόλη (total cholesterol, TC) αποτελεί μέτρηση ρουτίνας για την εκτίμηση του ΚΑΚ μέσω του συστήματος score (Heart score).²⁰⁰
- Η μη HDL-C χρησιμοποιείται ως μέτρο εκτίμησης του ολικού φορτίου αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών [πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (very low density lipoprotein, VLDL), υπολείμματα VLDL, ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (intermediate density lipoprotein (IDL), LDL, λιποπρωτεΐνη A, lipoprotein, Lp(a)] στο πλάσμα και εμφανίζει συσχέτιση με τα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β (apolipoprotein B, apoB). Μερικές από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες την αναφέρουν ως καλύτερο δείκτη κινδύνου από την LDL.^{97,101-103}
- Η χαμηλή HDL-C έχειδειχθεί σε πολλές μελέτες ότι είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και συμπεριλαμβάνεται σε πολλά εργαλεία εκτίμησης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του Heart Score. Αντιστρόφως, πολύ υψηλά επίπεδα HDL-C δεν ασκούν αθηροπροστατευτική δράση.^{97,104}
- Τα υψηλά επίπεδα TGs συσχετίζονται συχνά με χαμηλή HDL-C και υψηλά επίπεδα μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (small dense LDL particles, sdLDLs).⁹⁷ Σε έναν αριθμό μετα-αναλύσεων τα επίπεδα των TGs αποδείχθηκαν ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου^{97,105,106}. Επιπλέον, πρόσφατα γενετικά δεδομένα υποστηρίζουν τον ισχυρισμό ότι τα υψηλά επίπεδα TGs αποτελούν μία άμεση αιτία καρδιαγγειακής νόσου^{97,107-108}. Πρόσφατες μελέτες, επίσης υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα TGs μη-νηστείας προσφέρουν πληροφορίες για τα υπολείμματα λιποπρωτεϊνών (remnant lipoprotein particles, RLPs) και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ.^{97,107,109-111}
- Η apoB είναι η βασική πρωτεΐνη των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνικών τάξεων (VLDL, IDL και LDL).⁹⁷ Η apoB αποτελεί ένα καλό μέσο εκτίμησης του αριθμού των παραπάνω σωματιδίων στο πλάσμα και η εκτίμηση αυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλές συγκεντρώσεις sdLDLs.⁹⁷ Λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων περί της θεραπευτικής της σημασίας, η apoB μπορεί να αποτελεί δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο, όπως ισχύει και για την μη-HDL.^{97,112}

- Η απολιποπρωτεΐνη CIII (apolipoprotein CIII, apoCIII) έχει αναγνωρισθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου.^{108,113-114} Η apoCIII είναι ένας ρυθμιστής-κλειδί στον μεταβολισμό των TGs και υψηλά επίπεδα apoCIII πλάσματος συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα VLDL και TGs στο πλάσμα.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Ενδέχεται μάλιστα να αποτελεί και θεραπευτικό στόχο και για αυτό μελετάται για τον ρόλο της στην κλινική πράξη^{220,231}.
- Η απολιποπρωτεΐνη A1 (apoA1) αποτελεί την κύρια λιποπρωτεΐνη της HDL-C και παρέχει ικανοποιητική εκτίμηση της HDL-C.¹¹⁶
- Οι αναλογίες apoB:apoA, TC:HDL-C, non-HDL-C:HDL-C μεταξύ αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών και HDL-C ή apoA1 είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό του κινδύνου αλλά όχι για τη διάγνωση ή τον καθορισμό του θεραπευτικού στόχου.⁹⁷
- Η Lp(a) έχει βρεθεί σε διάφορες μελέτες ότι αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη κινδύνου και, πράγματι, γενετικά δεδομένα υποδεικνύουν αιτιολογική σχέση με την παθοφυσιολογία της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου.⁹⁷ Η Lp(a) έχει κοινές ιδιότητες με την LDL αλλά περιέχει μία μοναδική πρωτεΐνη, την apoA1, που είναι δομικά ομόλογη με το πλασμινογόνο.⁹⁷ Η ανίχνευσή της μπορεί να έχει εφαρμογή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ή σε ασθενείς οριακά μεταξύ μέτριου και υψηλού κινδύνου.⁹⁷ Σε αυτές τις περιπτώσεις έχει δειχθεί ορθή επαναδιαστρωμάτωση του κινδύνου με τον προσδιορισμό της.^{97,118} Επίσης, επιπλέον προσδιορισμός της πρωτεΐνης Lp(a) [Lp(a)-protein, Lp(a)-p] και της χοληστερόλης Lp(a) [Lp(a)-cholesterol, Lp(a)-C] πιθανώς διαφοροποιεί περαιτέρω την κατηγοριοποίηση των ασθενών καθώς ο Konerman και οι συν. έδειξαν ότι σε ασθενείς με υψηλή Lp(a), οι δύο αυτές συνιστώσες δε συσχετίζονται μεταξύ τους - εύρημα που δεν είναι παράδοξο, δεδομένου ότι η μία μέτρηση προσδιορίζει τον αριθμό των σωματιδίων, ενώ η άλλη εκτιμά τα χαρακτηριστικά των σωματιδίων – και πιθανώς να είναι αναγκαίοι αμφότεροι για τον ακριβέστερο προσδιορισμό του κινδύνου.¹¹⁸ Συγκεκριμένα η Lp(a)-C αποδίδει την περιεκτικότητα της Lp(a) σε χοληστερόλη.¹¹⁸ Αυξημένη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη μπορεί να οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση χοληστερόλης στα μακροφάγα και εν τέλει στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων προάγοντας την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης¹¹⁸.
- Το μέγεθος των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων ποικίλλει και δεδομένα υποδεικνύουν ότι υποτάξεις των LDL και HDL μπορεί να συνεισφέρουν διαφορετικά στην εκτίμηση του ΚΑΝ.¹¹⁹ Ωστόσο, η αιτιολόγηση της συνεισφοράς αυτών των υποτάξεων παραμένει υπό έρευνα και ιδίως όσον αφορά τα sdLDL σωματίδια, τα οποία ενδέχεται στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες κινδύνου, αλλά προς το παρόν δεν περιλαμβάνονται στις οδηγίες.¹²⁰

Οι στατίνες μειώνουν την σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ αναστέλλοντας ανταγωνιστικά την δραστηριότητα της υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο Α (HMG-CoA) ρεδοκτάσης.⁹⁷ Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης επάγει αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα της LDL (LDL receptor, LDLR) στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, που οδηγεί σε αυξημένη είσοδο LDL-C

από το αίμα και ελαττωμένη συγκέντρωση LDL-C και άλλων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo-B, συμπεριλαμβανομένων των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών (triglyceride rich lipoproteins, TRLs).⁹⁷ Εκτός από τη μείωση της LDL, προκαλούν επίσης μείωση των TGs κατά 30-50% και αύξηση της HDL κατά 5-10%.⁹⁷

Πρόκειται για τα πιο μελετημένα φάρμακα στη φαρέτρα της καρδιαγγειακής πρόληψης και ένας μεγάλος αριθμός μελετών μεγάλης κλίμακας απέδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα 2 φύλα.⁹⁷ Επίσης, έχειδειχθεί ότι μειώνουν την πρόοδο ή ακόμη αναστρέφουν την στεφανιαία αθηροσκλήρωση.⁹⁷ Εκτός από τη μείωση της LDL-C, οι στατίνες εμφανίζουν πλειοτροπικές δράσεις που πιθανώς σχετίζονται με την πρόληψη της KAN και αφορούν αντιφλεγμονώδεις αντι-οξειδωτικές ιδιότητες.⁹⁷

Παρόλο που ο ρόλος των TGs ως παράγοντας κινδύνου δίσχισε σε μεγάλο βαθμό, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των TRLs^{97,121}. Μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα TGs μη-νηστείας προβλέπουν πιο ισχυρά τον KAK από τα TGs νηστείας²¹⁰⁻²¹¹. Πρόσφατα δεδομένα από γενετικές μελέτες συνέδεσαν τα TGs μη-νηστείας καθώς και τα RLPs με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας.^{97,116}

Αν και οι Ευρωπαϊκές οδηγίες – σε συμφωνία με τις αμερικανικές – ορίζουν τα 150mg/dL ως επιθυμητό όριο για τα TGs στο πλάσμα, χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για τον έλεγχο των επιπέδων τους συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις ασθενών υψηλού KAK με TGs>200mg/dL που δεν διορθώνονται με υγιεινοδιαιτητικές τροποποιήσεις με ένδειξη τάξης IIa και επίπεδο απόδειξης B.⁹⁷ Ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς αυτούς θεωρούνται οι στατίνες λόγω της επιστημονικά αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς τους στην δευτερογενή πρόληψη (σε συνδυασμό ή όχι με φαινοφιβράτη) με ένδειξη τάξης IIb και επίπεδο απόδειξης B.⁹⁷ Στην περίπτωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η συνδυαστική χορήγηση ΩM3 για την επίτευξη των επιπέδων TGs-στόχο είναι ασφαλής και καλώς ανεκτή⁹⁷ και μάλιστα ενδείκνυται σε φαρμακολογικές δόσεις 2-4g ημερησίως.⁹⁷

Σε υψηλές δόσεις, τα ΩM3 αποδεδειγμένα μειώνουν τα επίπεδα TGs και λιποπρωτεϊνών στον ορό και ιδίως τη συγκέντρωση της VLDL.⁹⁷ Η πρωταρχική μείωση της ηπατικής σύνθεσης της VLDL συμβάλλει στην υποτριγλυκεριδαιμική τους δράση μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη μείωση της διαθεσιμότητας λιπαρών οξέων για τη σύνθεση TGs εξαιτίας της μειωμένης de novo λιπογένεσης (de novo lipogenesis, DNL), δηλαδή της διαδικασίας μετατροπής των υδατανθράκων σε λίπη, την αύξηση της βήτα-οξείδωσης (β-οξείδωσης) των λιπαρών οξέων, την μείωση της μεταφοράς με-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, τη μείωση της δραστηριότητας των υπεύθυνων για σύνθεση TGs ηπατικών ενζύμων καθώς και την αύξηση της ηπατικής σύνθεσης φωσφολιπιδίων εις βάρος των TGs.⁹ Σε ζωικά πειράματα αλλά και μελέτες σε ανθρώπους η μείωση της DNL

αποδείχθηκε ιδιαίτερα σημαντική.⁹ Επίσης, η μείωση των TGs έχει βρεθεί ότι εμφανίζει γραμμική συσχέτιση με τη χορηγούμενη δόση ΩΜ3 για ένα μεγάλο φάσμα δόσεων αλλά με ποικίλες αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης και της επίτευξης μεγαλύτερης μείωσης σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα TGs βάσης.⁹ Έτσι, παρόλο που ορισμένες μελέτες όπως του Schwellenbach και των συν.¹²² (χορήγηση 1000mg DHA μόνου ή σε συνδυασμό με 252mg EPA σε 116 ασθενείς με ΣΝ και επίπεδα TGs μεγαλύτερα από 200mg/dL) έχουν διαπιστώσει ότι τα επίπεδα TGs μειώνονται και με τη χαμηλή – υποτιθέμενη καρδιοπροστατευτική - δόση ω-3 ΩΜ3, η συνολική συνιστώμενη δόση των χορηγούμενων EPA και DHA για την υποτριγλυκεριδαϊκή δράση, με βάση τις σύγχρονες οδηγίες, κυμαίνεται από 2g έως 4g ημερησίως.⁹⁷ Τρεις πρόσφατες RCTs (ANCHOR¹²⁴, MARINE¹²⁵, EVOLVE¹²⁶) σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα TGs έδειξαν σημαντική μείωσή τους έως και 45% με τη χορήγηση EPA με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και με ισχύ ανάλογη του βαθμού της υπερτριγλυκεριδαϊμίας, υποστηρίζοντας τα αποτελέσματα της RCT COMBOS.¹²³⁻¹²⁷

Στις τυπικές διατροφικές δόσεις, λοιπόν, τα ΩΜ3 δεν εμφανίζουν παρά μόνο μέτρια υποτριγλυκεριδαϊκή δράση που αμφισβητείται αν μπορεί να συμβάλει στη μείωση του ΚΑΚ που έχει διαπιστωθεί στις διάφορες μελέτες.⁹ Αντιστρόφως, η επί μακρού πρόσληψη ΩΜ3 μπορεί να μειώσει την ηπατική DNL, συνεισφέροντας, για παράδειγμα, στη μείωση του ΚΑΚ με τον περιορισμό της ανάπτυξης ηπατικής στεάτωσης και ηπατικής ινσουλινο-αντίστασης.⁹

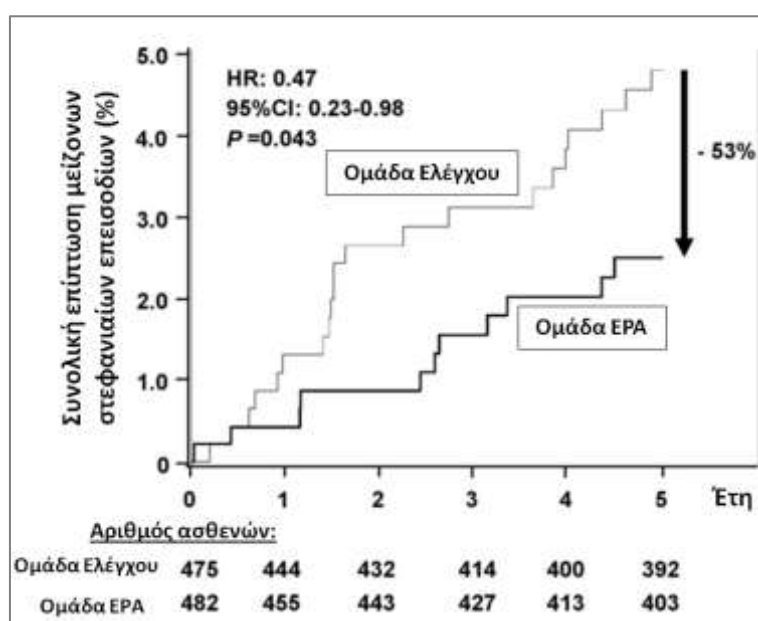
Τα ΩΜ3 (EPA και DHA) δεν εμφανίζουν υποχοληστερολαιμική δράση, συγκεκριμένα τα επίπεδα της LDL-C είτε παραμένουν ανεπηρέαστα ή εμφανίζουν μικρή αύξηση⁹⁷ (ιδίως με το DHA)¹²⁶, ενώ οι υπόλοιπες βιοχημικές δράσεις τους σε άλλα συστατικά του μεταβολισμού των λιπιδίων παραμένουν υπό μελέτη και κυρίως όσον αφορά κλινική τους συσχέτιση και σημασία.

Με βάση τα παραπάνω, τα ΩΜ3 αποδεδειγμένα συνεισφέρουν στη μείωση του ΚΑΝ στο βαθμό που συμβάλει σε αυτόν η υπερτριγλυκεριδαϊμία. Ύστερα, όμως, από την κομβική ιαπωνική δοκιμή JELIS⁷¹ με τα αξιοσημείωτα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης 1800mg EPA υψηλής κάθαρσης επί πενταετίας περίπου σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς υπό στατίνη τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης (18% και 19% μείωση κινδύνου για μείζονα στεφανιαία συμβάματα αντίστοιχα με συνδυασμό EPA και στατίνης)⁷¹, αναμενόμενη ήταν η πληθώρα μελετών που ακολούθησε, συμπεριλαμβανομένων αυτών που διερευνούσαν ενδεχόμενες πρόσθετες επιδράσεις των ΩΜ3 στο σκέλος της αθηροσκλήρωσης που αφορούσε τη ΔΣΛ.

Προς αυτή την κατεύθυνση έδειξε, επίσης, μία υπο-ανάλυση της ίδιας της JELIS. Ο Sasaki και οι συν.¹²⁸ και ο Saito και οι συν.⁶⁹ έλεγξαν την επίδραση της χορήγησης EPA στην πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ ειδικά σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με πολλούς παράγοντες ΚΑΚ μη σχετιζόμενους με την LDL-C. Αρχικά σύγκριναν τα ποσοστά των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλά TGs/υψηλή HDL-C και ασθενείς με υψηλά TGs/χαμηλή HDL-C.^{69,128} Τα επεισόδια ήταν αυξημένα κατά 71% και τα επίπεδα EPA ορού ήταν μειωμένα στους δεύτερους.^{69,128}

Σε αυτή την ομάδα ασθενών, η χορήγηση EPA προκάλεσε αξιοσημείωτη μείωση για καρδιαγγειακά επεισόδια της τάξης του 53% (Εικόνα 2)⁶⁹, παρόλο που δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της LDL-C, της HDL-C και ελάχιστη στα TGs.^{69,128}

Σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών υπήρχε ως προς το φύλο, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, το BMI, την παρουσία διαβήτη και τη διαστολική αρτηριακή πίεση εις βάρος της ομάδας των ασθενών με υψηλά TGs/χαμηλή HDL-C.⁶⁹ Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χορήγηση EPA είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες ΚΑΚ και πιθανώς μία προϋπάρχουσα συσχέτιση μεταξύ πολλαπλών παραγόντων κινδύνου και χαμηλών επιπέδων EPA ορού ακόμη και στον Ιαπωνικό πληθυσμό με συχνή κατανάλωση ψαριών.⁶⁹



Εικόνα 2:

Επίδρασεις του EPA στην επίπτωση των μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων στην ομάδα των ασθενών με υψηλά TG/χαμηλή LDL.⁶⁹

Η αναλογία κινδύνου και η τιμή P προσαρμόστηκε για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τον ΣΔ και την ΑΥ

Ανατύπωση από: Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y et al. JELIS Investigators. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008, 200(1):135-140.

Συμπερασματικά, στη μελέτη JELIS^{69,71}, τα υψηλά TGs και η χαμηλή HDL (χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου) αποδείχθηκαν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια. Η χορήγηση EPA ήταν σημαντικά αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων συνολικά (18%)⁷¹ αλλά πιο ισχυρά στην ομάδα με υψηλά TG/χαμηλή HDL (53%)⁶⁹. Έτσι, αναδεικνύεται μία ομάδα ασθενών που μπορεί να επωφεληθεί μέγιστα από την πρόσληψη EPA. Ακολούθως, ο Satoh και οι συν.¹²⁹ χορήγησαν 1800mg EPA ημερησίως (την ίδια

δόση με τη JELIS) για 3 μήνες σε ασθενείς με ΣΔ2 και μεταβολικό σύνδρομο και ανέφεραν ότι τα επίπεδα των sdLDLs, των RLPs και της CRP μειώθηκαν.¹²⁹

Ο Bays και οι συν.¹²⁵ στην RCT MARINE¹²⁵ έλεγξαν την επίδραση της χορήγησης 2g ή 4g EPA σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία με ή χωρίς ιστορικό λήψης στατίνης και έδειξαν ότι το EPA μείωσε σημαντικά τα TGs, βελτίωσε με πολλαπλούς τρόπους το λιπιδαιμικό προφίλ και μάλιστα χωρίς να προκαλέσει σημαντική αύξηση της LDL.¹²⁵

Πιο συγκεκριμένα, μείωσε σημαντικά τόσο τα επίπεδα της μη-HDL-C, όσο και τα επίπεδα της apoB, για τα οποία ο συνδυασμός EPA και DHA έχει δείξει άλλοτε αρνητική, άλλοτε ουδέτερη ή και αρνητική συσχέτιση.¹²⁵ Επίσης, η χορήγηση EPA μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της Lp-PLA2 και της CRP, παρέχοντας υποστήριξη στα ευρήματα της COMBOS¹²⁷ για την επίδραση των ΩΜ3 στα επίπεδα της μη-HDL.¹²⁵

Η Ballantyne και οι συν. στην RCT ANCHOR¹²⁴ επιβεβαίωσε ακριβώς τα ίδια αποτελέσματα για τοEPA, αλλά αυτή τη φορά σε ασθενείς υψηλού ΚΑΚ με επίπεδα LDL εντός θεραπευτικού στόχου και $200 \leq TG \leq 500$.¹²⁴

Ο Kastelein και οι συν. στην RCT EVOLVE¹²⁶ για την επίδραση συμπληρωματικής χορήγησης συνδυασμού EPA και DHA (σε μορφή καρβοξυλικού οξέος) σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία είχαν αντίστοιχα αποτελέσματα αλλά με συνοδό άνοδο της LDL.¹²⁶ Η αποτελεσματικότητα των ΩΜ3 στη μείωση των TGs έχειδειχθεί και σε μετα-αναλύσεις.¹³⁰

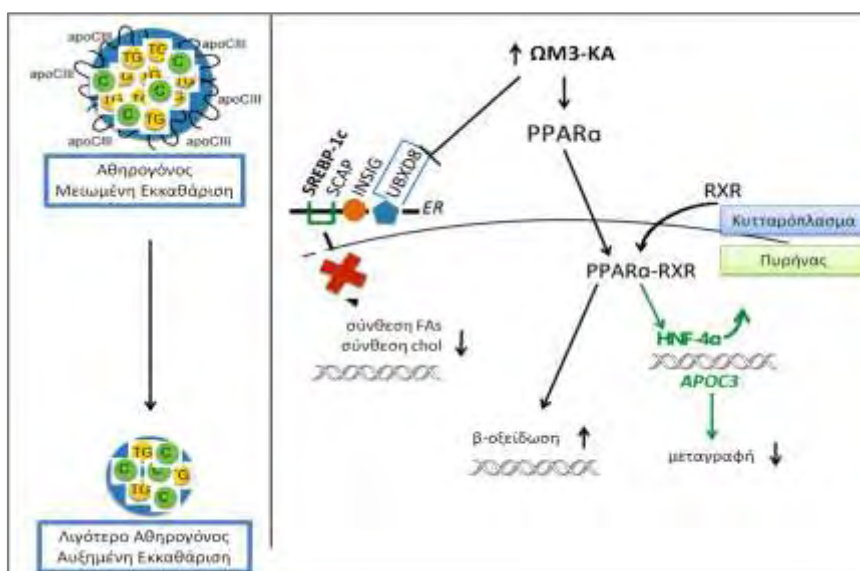
Αξίζει να σημειωθεί, επιπλέον, ότι σε μια πρόσφατη υπο-ανάλυση των MARINE¹²⁵ και ANCHOR¹²⁴, η Ballantyne και οι συν. έδειξαν ότι και στις δύο ομάδες ασθενών, η χορήγηση συμπληρώματος EPA μείωσε σημαντικά τα επίπεδα apoCIII και RLPs-C. Τα επίπεδα RLPs-C μπορούν να περιέχουν πενταπλάσια χοληστερόλη ανά σωματίδιο από τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας.¹²⁸

Τα RLPs-C διαπερνούν τον ενδοθηλιακό φραγμό και ενδέχεται να παγιδευτούν στον υπενδοθηλιακό χώρο καθώς, σε αντίθεση με την LDL, δεν απαιτούν τροποποίηση μέσω οξειδωσης και μπορούν να προσληφθούν, χωρίς να τη μεσολάβηση ρυθμιστικών μηχανισμών, από τα μακροφάγα.¹²⁸ Στη συνέχεια, τα RLPs-C συνεισφέρουν σε πολυάριθμα βήματα στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης μέσω πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος καθώς και σχηματισμού αφρωδών κυττάρων. Επίσης, έχουν συσχετιστεί με την ευάλωτη στεφανιαία αθηρωματική πλάκα.¹²⁸

Ακολούθως, η Morton και οι συν.¹³¹ προέβησαν σε υποανάλυση της EVOLVE και έδειξαν, επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων apoCIII με συνδυασμό EPA και DHA, και μάλιστα πρότειναν τον υποκείμενο μηχανισμό αυτής της δράσης.¹³¹ (Εικόνα 3)¹³¹

Αναλυτικά (Εικόνα 3)¹³¹, τα ΩΜ-3 καρβοξυλικά οξέα (ΩΜ3-ΚΑ) δεσμεύουν και ενεργοποιούν την UBXD8, μία μεμβρανική πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου [endoplasmic reticulum (ER)

membranic protein] που διευκολύνει την αποδόμηση της INSIG (insulin-induced gene 1 protein, INSIG).¹³¹ Η INSIG συνήθως διαχωρίζει το σύμπλεγμα SREBP-SCAP(πρωτεΐνη ενεργοποίησης εκκαθάρισης SRBEP, SREBP cleavage-activating protein, SCAP) παρεμποδίζοντας την ενεργοποίησή του. Τα παραπάνω οδηγούν σε αναστολή της πρωτεόλυσης των ώριμων SREBP-1c και προς-τα-κάτω ρύθμιση των γονιδίων στόχων της SREBP-1c για τη σύνθεση λιπαρών οξέων και χοληστερόλης.¹³¹ Τα Ω3-KA ενεργοποιούν επίσης τον PPARα, ο οποίος μετακινείται στον πυρήνα όπου συνδέεται με τον υποδοχέα ρετινοειδών X (retinoid X receptor RXR) εκλύοντας ποικιλία επακόλουθων δράσεων, που περιλαμβάνουν αυξημένη β-οξειδωση και, κυρίως, μετατόπιση του HNF-4α από τον υποκινητή του γονιδίου APOCIII, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγραφής του γονιδίου της APOCIII και των αντίστοιχων επιπέδων mRNA και πρωτεΐνης.¹³¹ Επομένως, οι TRLs χάνουν τα TGs και την apoCIII που περιέχουν, με αποτέλεσμα την ταχύτερη εκκαθάριση και την καλύτερη πρόγνωση. (Εικόνα 3).¹³¹



Εικόνα 3:

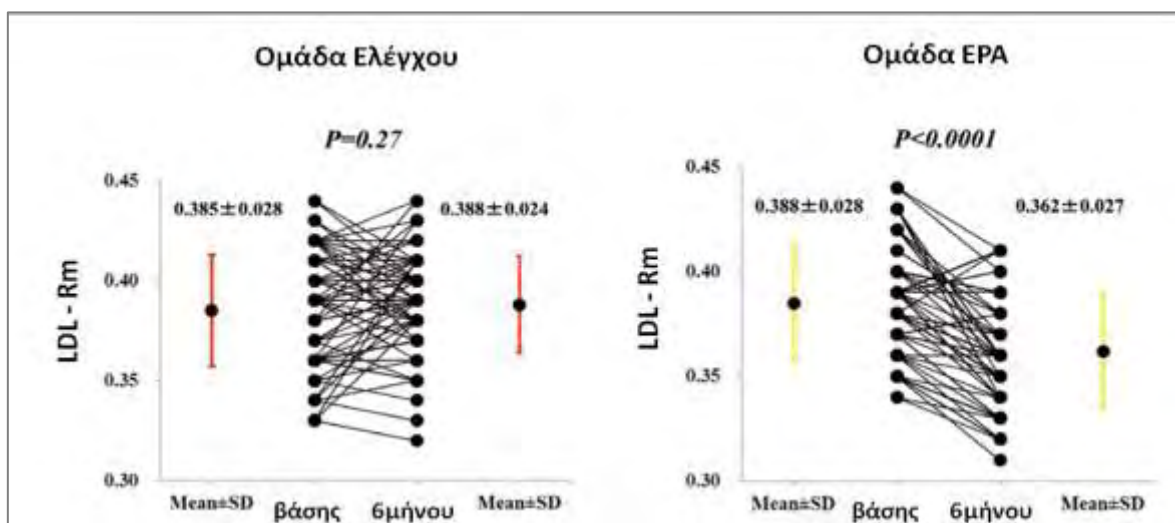
Δυναμικός μηχανισμός των επιδράσεων των ΩΜ3 σε μορφή καρβοξυλικού οξέος στη μείωση των TGs και της apoCIII.¹³¹

Ανατύπωση από: Morton AM, Furtado JD, Lee J, Amerine W, Davidson MH, Sacks FM et al. The effect of omega-3 carboxylic acids on apolipoprotein CIII-containing lipoproteins in severe hypertriglyceridemia. *The Journal of Clinical Lipidology*. 2016, 10(6):1442-1451.e4.

Τα σωματίδια LDL αποτελούν μίγμα διαφορετικών μεγεθών.¹³² Τα μικρά και πυκνά σωματίδια, sdLDLs έχει αναφερθεί ότι έχουν ισχυρή αθηρογόνο επίδραση.¹³² Επιπλέον, για δεδομένα επίπεδα LDL-C, η παρουσία σωματίων μικρότερου μεγέθους σωματίων έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα για ισχαιμικά καρδιαγγειακά επεισόδια.¹³²

Βασίζομενοι στα δεδομένα ότι το EPA μειώνει τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες (RLPs, sdLDLs) και προσπαθώντας να εξηγήσουν το καρδιοπροστατευτικό

αποτέλεσμα του EPA στη JELIS, ο Tani και οι συν.¹³² υπέθεσαν ότι το EPA ενδέχεται να προκαλεί ποιοτικές μεταβολές στα σωματίδια LDL και διεξήγαγαν μία 6-μηνη, μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη σε 144 ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία ($TG \geq 150 \text{ mg/dl}$), με μία ομάδα ελέγχου και μία ομάδα που λάμβανε EPA ημερησίως.¹³² Το μέγεθος των σωματιδίων LDL αξιολογήθηκε με τον σχετικό δείκτη μετανάστευσης της LDL (LDL-relative migration index, LDL-Rm).¹³² Μετά από 6 μήνες θεραπείας με EPA διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στον LDL-Rm σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.¹³² (Εικόνα 4)¹³²



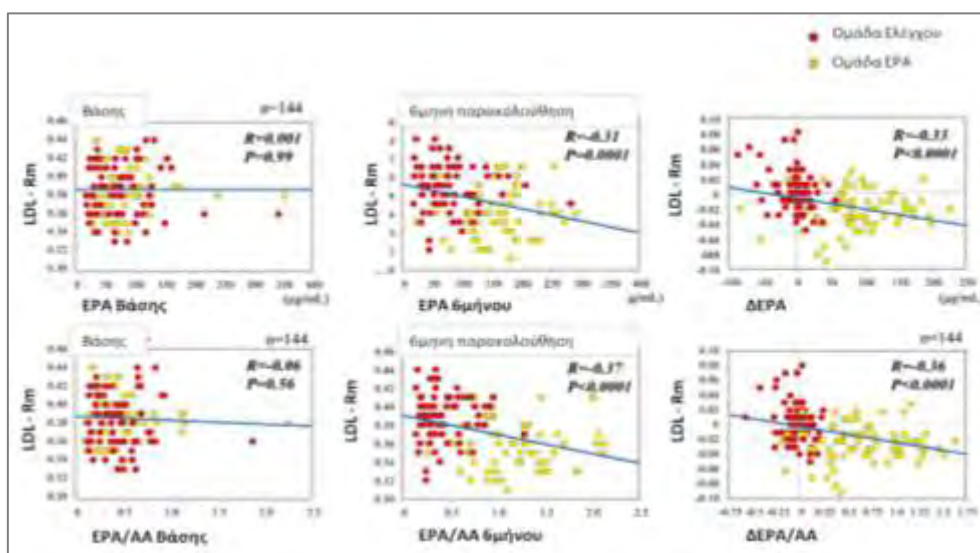
Εικόνα 4: Αλλαγή στον δείκτη LDL-Rm μετά από 6μηνη χορήγηση EPA.¹³²

Ανατύπωση από: Tani S, Nagao K, Matsumoto M, Hirayama A. Highly purified eicosapentaenoic acid may increase low density lipoprotein particle size by improving triglyceride metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2013, 77(9):2349-57.

Επίσης, στην ομάδα του EPA βρέθηκε σημαντική μείωση στον ορό της ολικής χοληστερόλης (total cholesterol, TC), της non-HDL-C, της apoB και των δεικτών σχετιζόμενων με τις TRLs, δηλαδή TGs, VLDL, RLP-C, apoCII, apoCIII, και μείωση της αναλογίας LDL-C/apoB, ενός ισχυρού δείκτη του μεγέθους των LDL σωματίων. Επίσης, τα επίπεδα EPA αυξήθηκαν σημαντικά, τα επίπεδα AA μειώθηκαν και η αναλογία EPA/AA αυξήθηκε σημαντικά. Η μείωση του LDL-Rm στο τέλος της 6μηνης παρέμβασης εμφάνισε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα EPA ορού και την αναλογία EPA/AA.¹³² (Εικόνα 5)¹³²

Επομένως, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η χορήγηση EPA σε υπερτριγλυκεριδαμικούς ασθενείς προκάλεσε αύξηση του μεγέθους των σωματίων LDL, χωρίς να επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα LDL-C ορού.¹³² Παρόλο που έχουν αναφερθεί ποικίλλες επιδράσεις του EPA στο μέγεθος των LDL σωματίων λίγες είναι οι μελέτες που έχουν αναδείξει ως υποκείμενο μηχανισμό τη βελτίωση του

μεταβολισμού των TGs, ενώ η μελέτη του Tani και των συν.¹³² είναι σημαντική γιατί διαπίστωσε ότι η θεραπεία με EPA οδήγησε σε αύξηση του μεγέθους των σωματίων LDL σε συσχέτιση με μείωση των δεικτών των TLRs.¹³²



Εικόνα 5: Συσχετίσεις μεταξύ EPA και EPA/AA στον ορό με τον LDL-Rm.¹³²

Ανατύπωση από: Tani S, Nagao K, Matsumoto M, Hirayama A. Highly purified eicosapentaenoic acid may increase low density lipoprotein particle size by improving triglyceride metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2013, 77(9):2349-57.

Περαιτέρω ανάλυση για τον καθορισμό του ορίου για την αύξηση του μεγέθους των σωματίων LDL, ανέδειξε όριο 0,72 για την αναλογία EPA/AA στους 6 μήνες θεραπείας.¹³² Το αποτέλεσμα αυτό ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον επειδή επίπεδο αναλογίας EPA/AA ίσο με 0,75 βρέθηκε ως όριο (αναλογία $EPA/AA \geq 0,75$) και σε υποανάλυση της μελέτης JELIS⁷¹ για την εμφάνιση σημαντικά αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της αναλογίας EPA/AA και του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.¹³²

Μελέτες έχουν, επίσης, διεξαχθεί για την εκτίμηση πιθανών αλληλεπιδράσεων των ΩΜ3 με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα με τα οποία συχνά συνδυάζονται. Σύμφωνα με τις λίγες αναφορές που υπάρχουν σχετικά τις επιδράσεις των στατινών στα επίπεδα των ΩΜ3 στον ορό, αυτές ποικίλλουν.

Ο Nakamura και οι συν.¹³³ εξέτασαν τις επιδράσεις της πραβαστατίνης και της σιμβαστατίνης στα επίπεδα ΩΜ3 σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και έδειξαν ότι οι στατίνες αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα του AA, ενώ δεν επηρέασαν τα επίπεδα EPA και DHA, οδηγώντας έτσι σε μείωση της αναλογίας EPA/AA. Ο Harris και οι συν.¹³⁴ ανέφεραν ότι η συγκέντρωση του AA δεν επηρεάστηκε ενώ η αναλογία AA/EPA έδειξε τάση αύξησης υπό θεραπεία με σιμβαστατίνη 40 mg. Ο Kurisu και οι συν.¹³⁵ εκτίμησαν τις επιδράσεις ισχυρών στατινών (ατορβαστατίνης, ροσουβαστατίνης και

πιταβαστατίνης) στα επίπεδα ΩΜ3 και έδειξαν ότι οι ισχυρές στατίνες κυρίως μειώνουν τα επίπεδα των ΩΜ3 κατά αναλογία με τη μείωση της LDL-C, ενώ δεν διαπίστωσαν σημαντική μεταβολή όσον αφορά την αναλογία EPA/AA.

Από την άλλη πλευρά, ο Nozue και οι συν.¹³⁶ εξέτασαν με μία διαχρονική μελέτη παρατήρησης την επίδραση τόσο των ισχυρών υπολιπιδαιμικών επιδράσεων των 4mg πιταβαστατίνης ημερησίως όσο και των μέτριων επιδράσεων των 20mg πραβαστατίνης ημερησίως στα επίπεδα των ΩΜ3 στον ορό και τις αναλογίες DHA/AA και EPA/AA σε ασθενείς που συμμετείχαν στην προοπτική τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη 11 Ιαπωνικών Κέντρων για την επίδραση της θεραπείας με στατίνες στη σύνθεση της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη μέθοδο του ενδαγγειακού υπεήχου με ιστική προσομοίωση, TRUTH (Treatment with Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound with Virtual Histology).¹³⁶

Τα κύρια ευρήματα του Nozue και των συν.¹³⁶ ήταν 1) η θετική συσχέτιση της επί τοις εκατό μεταβολής των επιπέδων LDL-C με τα επίπεδα ΩΜ3 και ΩΜ6 στην ομάδα της πιταβαστατίνης, ενώ συσχετίσεις δεν διαπιστώθηκαν στην ομάδα της πραβαστατίνης, 2) η σημαντική μείωση της αναλογίας DHA/AA στην ομάδα της πιταβαστατίνης, ειδικά μετά την πάροδο 8 μηνών, και 3) η αναλογία EPA/AA δεν εμφάνισε σημαντική μεταβολή σε καμία ομάδα.¹³⁶

Ο Nozue και οι συν.¹³⁶, όμως, δεν διαπίστωσαν μόνο τη θετική συσχέτιση της ποσοστιαίας μεταβολής της LDL-C με τη μεταβολή των ΩΜ3 στην ομάδα της πιταβαστατίνης, αλλά για πρώτη φορά έδειξαν θετική συσχέτιση και με τη μεταβολή των επιπέδων ΩΜ6.¹³⁶ Το παραπάνω εύρημα ενδέχεται να αναδεικνύει τόσο την σημασία της ισορροπίας των ΩΜ3 και ΩΜ6 στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας όσο και την επίδραση της πιταβαστατίνης, μιας ισχυρής στατίνης στην αναλογία DHA/AA και μάλιστα σε αναλογία με τη μείωση της LDL, έναντι της πραβαστατίνης, μιας ασθενούς στατίνης.

Αυτές οι αλλαγές πιθανώς οφείλονται στη μελέτη διαφορετικών στατινών. Ο Kurisu και οι συν.¹³⁵ αξιολόγησε τις επιδράσεις ισχυρών στατινών (ατορβαστατίνη 48%, ροσουβαστατίνη 19% και πιταβαστατίνη 33%) στα επίπεδα ΩΜ3 στον ορό και ο Nakamura και οι συν.¹³³ αξιολόγησαν τις επιδράσεις ασθενών στατινών (πραβαστατίνη 74% και σιμβαστατίνη 26%) στα επίπεδα ΩΜ3 στον ορό. Από την άλλη πλευρά ο Nozue και οι συν.¹³⁶ έλεγξαν τις επιδράσεις μόνο της πιταβαστατίνης από τις ισχυρές στατίνες και μόνο της πραβαστατίνης από τις ήπιες. Οι ίδιοι ερευνητές¹³⁷, βέβαια αργότερα, συγκρίνοντας τις επιδράσεις της χορήγησης 2mg πιταβαστατίνης/ημέρα και 2,5 mg ροσουβαστατίνης/ημέρα στα επίπεδα των ΩΜ3 στον ορό διαπίστωσαν ότι και οι δύο ισχυρές στατίνες μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα DHA και την αναλογία DHA/AA σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση στην αναλογία EPA/AA.¹³⁷

Ο Julia και οι συν.¹³⁸ διαπίστωσαν στην RCT που διεξήγαγαν σημαντική αύξηση των επιπέδων AA σε ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη λόγω αύξησης της δραστηριότητας των Δ-6 και Δ-5

δεσατουρασών. Παρόλο που κάτι ανάλογο δεν έχει ελεγχθεί σε άλλες μελέτες, οι στατίνες φαίνεται να αυξάνουν τον σχηματισμό των DHLA, AA, EPA και DHA μέσω αυτών των ενζύμων.¹³⁸

Από την άλλη πλευρά, ο Roth και οι συν.¹³⁹ στην RCT που διεξήγαγαν για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με φιβράτη και της συγχορήγησης φιβράτης και 4g ΩΜ3 (EPA και DHA) ημερησίως στην αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή υπετριγλυκεριδαιμία διαπίστωσαν συγκρίσιμα αποτελέσματα στη μείωση των TGs ανάμεσα στις 2 θεραπείες, με ίσως μια τάση μεγαλύτερης μείωσης στη συνδυαστική θεραπεία, σημαντική αύξηση της LDL με την προσθήκη ΩΜ3 αλλά και σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της VLDL των RLPs-C.¹³⁹ Η αδυναμία διαπίστωσης σημαντικής επιπρόσθετης υποτριγλυκεριδαιμικής δράσης σε συνδυασμό με την περαιτέρω αύξηση της LDL υποδεικνύει πιθανώς κοινό μηχανισμό δράσης. Σε μία μελέτη έχει αναφερθεί, ότι η συγχορήγηση φιβράτης και ΩΜ3 μείωσε τη βιολογική δραστηριότητα του φαρμάκου κατά 25-30% περίπου.¹⁴⁰ Σε άλλη μικρή μελέτη, ο Kubo και οι συν.¹⁴¹ έδειξαν ότι η προσθήκη εξετιμίμπης σε συνδυασμό στατίνης και EPA δεν επηρέασε την απορρόφηση EPA.¹⁴¹

Με βάση όλα τα παραπάνω, πιθανολογείται ότι οι επιδράσεις στον σχηματισμό και μετατροπή των ΩΜ3 είναι πολλές και διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών στατινών και αυτές οι διαφορές αποδίδουν ως ένα βαθμό και τον πλειοτροπισμό των στατινών. Επομένως, τα PUFAs είναι πρόδρομες ουσίες τόσο προ- όσο και αντι- φλεγμονωδών μορίων και η ισοροπία μεταξύ των ΩΜ3 και ΩΜ6 φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης η οποία και διέπεται σε μεγάλο βαθμό από την φλεγμονή. Ενδέχεται, λοιπόν, κάποιες στατίνες να προκαλούν μείωση της αναλογίας ΩΜ3/ΩΜ6 και να «ακυρώνουν» σε ορισμένο βαθμό τις ευεργετικές τους δράσεις, εξηγώντας ως ένα βαθμό τον υπολειπόμενο ΚΑΚ στους ασθενείς που τις λαμβάνουν. Αντιστρόφως, άλλες στατίνες πιθανώς αλληλεπιδρούν θετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που συμμετέχουν τα ΩΜ3 με αποτέλεσμα η προσθήκη συμπληρώματος ΩΜ3 να μην προσφέρει επιπλέον όφελος.

Εφόσον τα πρόσφατα μετριοπαθή δεδομένα δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τις «μεγάλες προσδοκίες» που δημιούργησαν η ιαπωνική JELIS⁷¹ και η ιταλική GISSI-Prevenzione⁸⁰ σχετικά με την επίδραση των ΩΜ3 στον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα δεν διαμορφώνεται βέβαιο συμπέρασμα για την επίδραση των ΩΜ3 συνολικά. Και αν ακόμη η προστατευτική τους δράση, όντως, υφίσταται ενδέχεται να μη διαμεσολαβείται από επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Για το λόγο αυτό ο FDA έχει εγκρίνει τη χρήση των ΩΜ3 μόσο σαν διατροφικό συμπλήρωμα σε επίπεδα TGs>496mg/dL⁹⁷. Ωστόσο, το γεγονός ότι πολλές μελέτες συγκλίνουν στη διαπίστωση θετικών επιδράσεων στην αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, μελλοντικές μελέτες οφείλουν να σχεδιαστούν ώστε να διερευνήσουν περαιτέρω την επίδραση των ΩΜ3 σε αυτή την ομάδα ασθενών σε συνδυασμό όμως με την επίδραση σε κλινικές παραμέτρους.

Παρά την ευρεία χρήση των στατινών που στοχεύουν στη μείωση της LDL-C, ένας αριθμός στεφανιαίων επεισοδίων θα συμβεί¹⁴². γεγονός που μπορεί να προκύπτει¹⁴³ από χαμηλά επίπεδα HDL,

τα οποία συχνά συνυπάρχουν με υψηλά επίπεδα sdLDLs (και υψηλά TGs). Αυτός ο συνδυασμός αναφέρεται ως αθηρογόνος ΔΣΛ και απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ ή μεταβολικό σύνδρομο.¹⁴³ Στη μελέτη INTERHEART¹⁴³, επίσης, αναφέρεται πως ο κίνδυνος που σχετιζόταν με την αθηρογόνο ΔΣΛ ήταν ανεξάρτητος από τα επίπεδα της LDL-C στον ορό. Για να μειωθεί ο υπολειπόμενος ΚΑΝ, συμπληρωματικές θεραπείες¹⁴³ που αυξάνουν την HDL-C, μειώνουν τα TGs, τις TRLs και τα sdLDLs μπορεί να απαιτούνται σε ασθενείς που επιτυγχάνουν τον στόχο της LDL αλλά διατηρούν σοβαρό υπολειπόμενο ΚΑΚ ή που παρά τη βέλτιστη αγωγή δεν επιτυγχάνουν τα θεραπευτικούς στόχους.

Τέλος, υπό εξέλιξη βρίσκονται δύο τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με ΕΦ σχετικά με την επίδραση του EPA στα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, η REDUCE-IT¹⁴⁴ [Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT)] Outcomes και η STRENGTH [Study to Assess S-Tatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)].

3.5 Αντι-αθηρογόνες επιδράσεις των ΩΜ3

Η αθηροσκλήρωση είναι μία συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λίπους, την φλεγμονή και την ανάπτυξη ινώδους ιστού στα τοιχώματα των αρτηριών και αποτελεί την υποκείμενη αιτία της πλειοψηφίας των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Μπορεί να αναπτυχθεί σε μεγάλες και μικρές αρτηρίες συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων, των εγκεφαλικών, των νεφρικών και των αρτηριών των κάτω άκρων.²

Οι κατασταλτικές επιδράσεις των ΩΜ3 στην έναρξη και εξέλιξη της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης ενδέχεται να διαμεσολαβούνται από τη βελτίωση της υποκείμενης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.¹⁴⁵ Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μειωμένη αγγειοδιαστολή καθώς και μία προ-φλεγμονώδη, προ-θρομβωτική κατάσταση και αποτελεί πρόωμη διαταραχή στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.¹⁴⁵ Οι μοριακοί μηχανισμοί, όμως, μέσω των οποίων τα ΩΜ3 ασκούν τη δράση τους στο ενδοθήλιο δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως.

Πολυάριθμες μελέτες προτείνουν την αύξηση των επιπέδων του NO ως πιθανό μηχανισμό.¹⁴⁵ Για παράδειγμα, το EPA αυξάνει το NO σε ενδοθηλιακά κύτταρα in situ και διεγείρει την ενδοθηλιακή και NO-εξαρτώμενη διαστολή σε βόειες στεφανιαίες αρτηρίες ex vivo.¹⁴⁵ Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι τόσο το EPA όσο και το DHA ενεργοποιούν την eNOS σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ και ότι τα διατροφικά ΩΜ3 αυξάνουν σημαντικά την ενεργοποίησή της στην αορτή ποντικών.¹⁴⁸ Το DHA, επίσης, αυξάνει το NO, αυξάνοντας το mRNA της επαγόμενης από ιντερλευκίνη-1B συνθετάσης του NO¹⁴⁹, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη εξωκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου από τα λεία μυϊκά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, βελτιώνοντας

περαιτέρω την αγγειοδραστικότητα¹⁵⁰. Επίσης, δεδομένου ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και να αυξήσουν την έκκριση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, τα ΩΜ3 ενδέχεται να δρουν ευεργετικά μέσω των αντιφλεγμονωδών τους δράσεων με επακόλουθη μείωση του οξειδωτικού stress¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

Σε μία ανασκόπηση της επίδρασης των ΩΜ3 στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία εκτιμήθηκε με επαγόμενη από ροή αγγειοδιαστολή (flow mediated dilatation, FMD)¹⁵² - που αποτελεί και τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας - αιματική ροή αντιβραχίου ή περιφερική αρτηριακή τονομετρία, η Zehr και η Walker¹⁴⁵ διαπίστωσαν ότι τα ΩΜ3 (EPA και DHA) βελτίωσαν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε 16 από τις 17 μελέτες σε καπνιστές, ασθενείς με ΔΣΛ, υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ή μεταβολικό σύνδρομο, αλλά μόνο σε 2 από τις 5 μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς.¹⁴⁵

Κατά την έναρξη της αθηροσκλήρωσης, το τραυματισμένο ενδοθήλιο – σύμφωνα με την θεωρία «απόκριση στη βλάβη» – εκφράζει μόρια προσκόλλησης¹⁵³ [vascular cell adhesion molecule-1, (VCAM-1), E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, (ICAM-1)] και παράγει κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες και αγγειοδραστικά μόρια οδηγώντας σε διήθηση του υπενδοθηλιακού χώρου από μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα.¹⁵⁴ Τα φλεγμονώδη αυτά κύτταρα απελευθερώνουν με τη σειρά τους ένζυμα, κυτταροκίνες, χημειοκίνες, εικοσανοειδή και αυξητικούς παράγοντες οδηγώντας, εν τέλει σε χρόνια φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος.¹⁵⁴ Κατ' αυτόν τον τρόπο, η φλεγμονή διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση.¹⁵⁴ Έτσι, μέσω των μοριακών μηχανισμών που αφορούν τον ανταγωνισμό με τα ΩΜ6 για σύνδεση με την COX, τη LOX και την Lp-PLA2 με επακόλουθη επικράτηση των αντίστοιχων μεταβολικών παραγώγων, την έκκριση SPMs αλλά και την ενσωμάτωσή τους στις μεμβράνες των φλεγμονωδών κυττάρων εξασκούν ποικίλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις που παρακωλύουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, όπως μείωση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{9,154-155}

Στο προχωρημένο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, αυτά τα φλεγμονώδη κύτταρα εκκρίνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (matrix metalloproteinases, MMPs) και πρωτεάσες κυστεΐνης, οι οποίες μπορούν να λεπτύνουν και να αποδυναμώσουν την ινώδη κάψα, κάνοντάς την «ευάλωτη», δηλαδή υψηλού κινδύνου για ρήξη (high risk plaque, HRP).¹⁵⁴ Έχει προταθεί ότι το 70% των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) οφείλονται σε ρήξη της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αρτηριών.¹⁵⁶

3.5.1 Επιδράσεις των ΩΜ3 στην πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης

Στις μέρες μας, η πρόοδος στην απεικονιστική τεχνολογία έχει βελτιώσει την ικανότητα ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της αθηροσκλήρωσης σε όλα τα στάδια της εξέλιξής της και σε πολλαπλές αρτηριακές εντοπίσεις.² Η αξονική τομογραφία - στεφανιογραφία (coronary computed tomography - angiography, CCTA) για την εκτίμηση της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών (coronary artery calcification, CAC) και η B-Mode υπερηχογραφία τραχήλου για την εκτίμηση της πάχυνσης του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλες μελέτες για την ανίχνευση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.² Ο IVUS¹⁵⁹, η οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography, OCT)¹⁶⁰, η αγγειοσκόπηση¹⁵⁹, η CCTA¹⁶¹ και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς¹⁶² (cardiac magnetic resonance, CMR) είναι ευρέως αναγνωρισμένα μέσα απεικόνισης για την άμεση ανίχνευση των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Επιπλέον, η μέτρηση της περιεκτικότητας της πλάκας σε λιπίδια με την τεχνική του ενδαγγειακού υπερήχου με ενσωματωμένη οπισθοσκέδαση (integrated backscatter-IVUS, IB-IVUS) αποδείχθηκε χρήσιμη στη διάγνωση και την εκτίμηση της πρόγνωσης της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου.¹⁶³ Επειδή, όμως, οι μέθοδοι αυτές είναι συνήθως επεμβατικές ή/και ακριβές, η ανάπτυξη αξιόπιστων βιοδεικτών που θα μπορούσαν να παρέχουν εύκολη και πρακτική διαστρωμάτωση της ευαλωτότητας της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί επιτακτική ανάγκη.^{155,164}

Δεδομένου ότι η αρτηριακή φλεγμονή συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην ευαλωτότητα της πλάκας, η hs-CRP και η PTX3 έχουν αναφερθεί ως χρήσιμοι δείκτες αρτηριακής φλεγμονής.¹⁶⁵ Άλλοι υποψήφιοι βιοδείκτες όπως η ιντερλευκίνη-18, το σύμπλεγμα πρόσδεμα-CD40/CD40, η μυελοϋπεροξειδάση, η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 του στρώματος, ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα, η οξειδωμένη LDL-C παραμένουν σε ερευνητική φάση για κλινική χρήση.¹⁵⁵ Μελέτες με προηγμένα απεικονιστικά μέσα έχουν δείξει όμως ότι τα χαμηλά επίπεδα ΩΜ3 παρουσιάζουν συσχέτιση με την παρουσία HRP, με πλούσιο λιπώδη πυρήνα και περιορισμένο ινώδες στοιχείο.¹⁵⁵

Ο Hojo και οι συν.¹⁶⁶ στη μελέτη για την επίδραση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων ορού στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση στην Ιαπωνία έδειξαν ότι τα επίπεδα της HDL-C και του EPA ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με σοβαρή στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω αγγειογραφικού ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι η HDL-C και τα ΩΜ3 ενδεχομένως ασκούν προστατευτική επίδραση στην πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης.¹⁶⁶

Ο Erkkilä και οι συν.¹⁶⁷ στην προοπτική μελέτη κοόρτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΝ εξέτασαν την επίδραση της κατανάλωσης ψαριών στην εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Καταρχάς, η λήψη ή μη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, οιστρογόνα μόνο ή σε συνδυασμό με προγεστερόνη, δεν είχε κάποια επίδραση.¹⁶⁷ Η μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριών συσχετιζόταν σημαντικά με επιβράδυνση της εξέλιξης της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες με ΣΝ, με τη συσχέτιση αυτή να είναι πιο ισχυρή στις διαβητικές.¹⁶⁷ Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο ισχυρή για τα λιπαρά ψάρια, παρατήρηση που μπορεί να εξηγείται από την μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε EPA και DHA ή και από τον διαφορετικό τρόπο μαγειρέματος αυτών των ψαριών, διότι τα άλλα ψάρια είναι πιο σύνηθες να τηγανίζονται με λιπαρές ουσίες που περιέχουν είτε trans ή κορεσμένα λιπαρά οξέα.¹⁶⁷

Ο Nozue και οι συν.¹⁶⁸, σε μία υπο-ανάλυση της μελέτης TRUTH (Treatment with Statin on Atheroma Regression Evaluated by IVUS with Virtual Histology), κατά την οποία εκτιμήθηκε η στεφανιαία αθηροσκλήρωση σε μη-ένοχες βλάβες στο αγγείο στο οποίο διενεργήθηκε PCI, με τη μέθοδο του IVUS με ιστική προσομοίωση, έλεγξαν τη συσχέτιση των επιπέδων EPA, DHA και AA στον ορό με την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης σε διαβητικούς ασθενείς υπό στατίνη μετά την παρέλευση οκταμήνου από την PCI.¹⁶⁸ Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι μόνο χαμηλά επίπεδα DHA συσχετίστηκαν με την πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης.¹⁶⁸ Ωστόσο, ο Nozue και οι συν.^{136-137,168} ανέδειξαν την μεταβολή στην αναλογία EPA+DHA/AA ως σημαντικό προγνωστικό δείκτη της ποσοστιαίας μεταβολής στον όγκο της πλάκας και του ινώδους στοιχείου της. Δηλαδή, διαπίστωσαν συσχέτιση της προόδου της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας σε ασθενείς με ΣΝ μετά από θεραπεία με στατίνη.^{136-137,168}

Ο von Schacky και οι συν.¹⁶⁸ σε μία RCT (SCIMO) σε 223 ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ΣΝ εκτίμησαν την εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης μετά από χορήγηση ιχθυέλαιου (55% EPA και DHA) έναντι ΕΦ σε ημερήσια δοσολογία 6g για 3 μήνες και στη συνέχεια 3g για 21 μήνες.¹⁶⁸ Η ομάδα που λάμβανε το ιχθυέλαιο εμφάνισε επιβράδυνση της εξέλιξης των αθηρωματικών βλαβών στο στεφανιαίο δίκτυο σε αγγειογραφική επανεκτίμηση μετά από 2 έτη.¹⁶⁸ Επίσης, αυτή η ομάδα εμφάνισε λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια.¹⁶⁸ Σε μία αντίστοιχη RCT ο Sacks και οι συν.¹⁷⁰ είχαν ουδέτερα αποτελέσματα.

3.5.2 Επιδράσεις των ΩΜ3 στην ευαισθησία της αθηρωματικής πλάκας

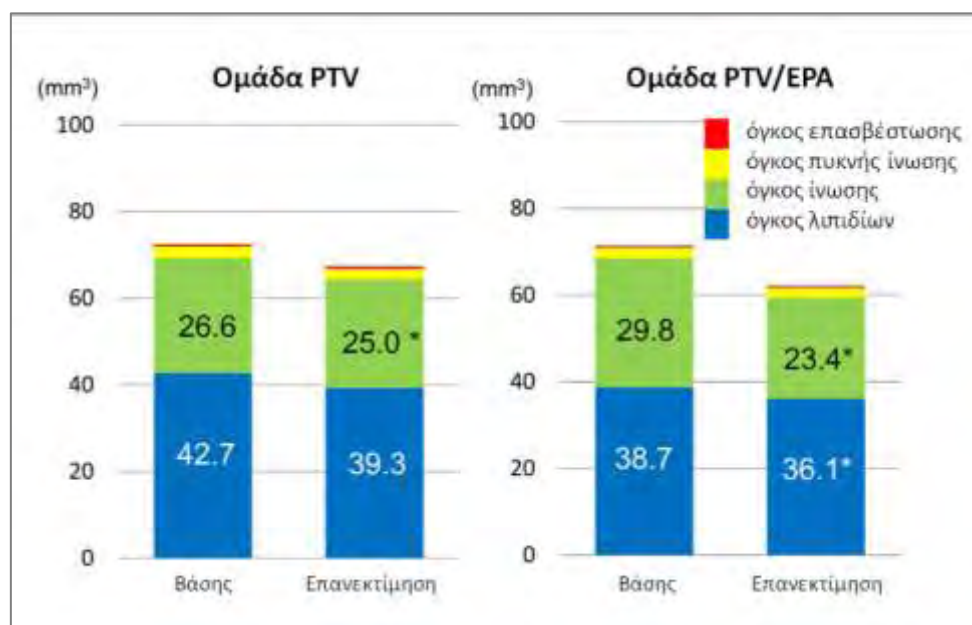
Η πλειοψηφία των ΟΣΣ συμβαίνει σε έδαφος ρήξης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την παρουσία λεπτής ινώδους κάψας, μεγάλου λιπώδους πυρήνα, διήθησης από μακροφάγα κοντά στην ινώδη κάψα καθώς και νεοαγγείωσης στο εσωτερικό της πλάκας ως βασικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸

Τα αποτελέσματα της πολυαναμενόμενης πρώτης πολυκεντρικής μελέτης CHERRY¹⁵⁵ σχετικά με την εκτίμηση των επιδράσεων της εξάμηνης συνδυαστικής ημερήσιας χορήγησης 1800mg EPA (στην ίδια δόση με τη JELIS⁷¹) και 4mg πιταβαστατίνης στην σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας, με τη βοήθεια της IB-IVUS σε 193 ασθενείς με ΣΝ που υποβλήθηκαν σε PCI σε 6 νοσοκομεία της

Ιαπωνίας, ανακοινώθηκαν μόλις στα μέσα περίπου του 2017.¹⁵⁵ Είναι, επίσης, αξιοσημείωτο ότι οι 2 ομάδες δεν εμφάνιζαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα TGs και LDL-C βάσης αλλά ούτε και μετά από 8 μήνες, ενώ η μείωση της LDL-C ήταν στατιστικά σημαντική και στις 2 ομάδες και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες.¹⁵⁵ Τα βασικά ευρήματα της μελέτης ήταν τα εξής:¹⁵⁵ (Εικόνα 6)¹⁵⁵

- Η ανάλυση με IB-IVUS αποκάλυψε ότι η συνδυαστική θεραπεία πέτυχε μεγαλύτερη μείωση του όγκου των λιπιδίων της πλάκας συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με στατίνη.¹⁵⁵ (Εικόνα 6)¹⁵⁵
- Η ογκομετρική ανάλυση των μετρήσεων μέσω IB-IVUS έδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία μείωσε σημαντικά τον ολικό αθηρωματικό όγκο συγκριτικά με τη θεραπεία μόνο με στατίνη.¹⁵⁵ (Εικόνα 6)¹⁵⁵
- Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των 2 ομάδων.¹⁵⁵

Επίσης, ο Watanabe και οι συν.¹⁵⁵ διαπίστωσαν ότι η επικράτηση της μείωσης του όγκου των λιπιδίων της πλάκας ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη συγκριτικά με αυτούς με ΟΣΣ.¹⁵⁵ Το ποσοστό επιπολασμού μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων.¹⁵⁵



Εικόνα 6: Ογκομετρικές αλλαγές στα συστατικά της πλάκας βασισμένες σε εξέταση με IB-IVUS μετά από θεραπεία με πιταβαστατίνη (PTV) μόνο ή PTV και EPA επί 6-8 μήνες. *p<0.05¹⁵⁵

Ανατύπωση από: Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y., Otaki Y, Sugawara S. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *The Journal of Cardiology*. 2017, 70(6):537-544.

Ο Nagahara και οι συν.¹⁷¹ στην αναδρομική μελέτη για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ της αναλογίας EPA/AA πλάσματος και της παρουσίας HRPs, με τη μέθοδο της CCTA, σε ασθενείς χωρίς διαγνωσμένη ΣΝ διαπίστωσαν ότι η χαμηλή αναλογία EPA/AA πλάσματος και η παρουσία HRP συσχετίζονται.¹⁷¹ Η παρουσία HRP αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στεφανιαίων επεισοδίων συμπεριλαμβανομένων και αυτών που θα απαιτήσουν πρόωμη επαναγγείωση τόσο σε ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό ΚΑΝ όσο και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑΝ.¹⁷¹ Συσχέτιση, όμως, με την αναλογία EPA/AA διαπιστώθηκε μόνο για τα στεφανιαία επεισόδια, όχι για την πρόωμη επαναγγείωση.¹⁷¹

Ο Urabe και οι συν.¹⁷² στη μελέτη τους για τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων EPA ορού και των χαρακτηριστικών της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας που ανιχνεύεται με CCTA σε ασθενείς υπό υπολιπιδαιμική θεραπεία με στατίνες από εξαμήνου διαπίστωσαν ότι τα χαμηλά επίπεδα EPA ορού, αλλά όχι του DHA, συσχετίστηκαν με την παρουσία και την έκταση των μη επασβεστωμένων πλακών (non calcified plaques, NCPs), οι οποίες (μαζί με τις μικτές βλάβες) αποτελούν τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στεφανιαίων επεισοδίων,¹⁷²⁻¹⁷³ καθώς επίσης και με την παρουσία HRPs.¹⁷²

Στην μελέτη του Urabe και των συν.¹⁷² τόσο τα επίπεδα EPA του ορού και η αναλογία EPA/AA εμφάνισαν ισότιμη συσχέτιση με την παρουσία NCPs, και πιο χρήσιμη συγκριτικά με τα επίπεδα της LDL-C σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες.¹⁷² Επομένως, τα επίπεδα EPA ορού και η αναλογία EPA/AA μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμοι δείκτες για την αναγνώριση των ασθενών υψηλού ΚΑΝ που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική θεραπεία.¹⁷²

Ο Nishio και οι συν.¹⁶⁵, στην τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη για την εκτίμηση του αντίκτυπου της συγχορήγησης 1800mg EPA ημερησίως σε συνδυασμό με στατίνη έναντι της μονοθεραπείας με στατίνη στην ευάλωτη αθηρωματική πλάκα, εκτιμώμενη με OCT [ως ινο-αθήρωμα με λεπτή κάψα, δηλαδή πλάκα με πάχος ινώδους κάψας < 65μm και τόξο λιπιδίων ≥ 900, thin-cap fibroatheroma, TCFA] ^{165,174} διαπίστωσαν ότι η συνδυαστική θεραπεία οδηγούσε σε καλύτερη σταθεροποίηση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με στατίνη (ροσουβαστατίνη).¹⁶⁵

Σε διαδοχικές αναλύσεις με OCT, η ομάδα που λάμβανε συνδυαστική θεραπεία εμφάνισε μεγαλύτερη αύξηση του πάχους της ινώδους κάψας καθώς και μεγαλύτερη μείωση του λιπώδους τόξου και μήκους, μείωση της συσσώρευσης μακροφάγων καθώς και μία τάση μείωσης του φαινομένου της νεοαγγείωσης στο εσωτερικό της πλάκας.¹⁶⁵

Η προσθήκη EPA οδήγησε, επιπλέον, σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα PTX3, hs-CRP καθώς και σε μειωμένη συσσώρευση μακροφάγων.¹⁶⁵ Η PTX3 παράγεται από τα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων που γειτνιάζουν με την πλάκα σε απάντηση στην έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ η hs-CRP συντίθεται στο ήπαρ. Οπότε, τα επίπεδα της PTX3 αντανακλούν την τοπική αρτηριακή φλεγμονή πιο εκλεκτικά συγκριτικά με συστηματικούς δείκτες φλεγμονής.¹⁶⁵ Το πάχος της ινώδους κάψας αυξήθηκε και η συσσώρευση των μακροφάγων μειώθηκε

κατά αντιστοιχία με τη μείωση των επιπέδων της PTX3.¹⁶⁵ Δεδομένου ότι τα επίπεδα των τοπικών κυτταροκινών και η πρωτεολυτική δράση των μακροφάγων οδηγούν σε λέπτυνση της κάψας, η επίδραση του EPA στη σταθεροποίηση της πλάκας ενδεχομένως διαμεσολαβείται από την καταστολή της τοπικής φλεγμονής και της πρωτεολυτικής δραστηριότητας των μακροφάγων.^{9,165}

Ο Hayakawa και οι συν.¹⁷⁵ στη μελέτη τους σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο απέδειξαν ότι η χαμηλή αναλογία EPA/AA εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της hs-CRP καθώς και με την πολυπλοκότητα των αγγειογραφικών αλλοιώσεων.¹⁷⁵

Ο Amano και οι συν.¹⁶⁴ διεξήγαγαν μελέτη παρατήρησης για τη διαπίστωση συσχέτισης των επιπέδων ΩM3 με την εμφάνιση ΟΣΣ και την σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας εκτιμώμενης με τον IB-IVUS.¹⁶⁴ Η παρουσία ΟΣΣ συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλά επίπεδα του EPA και του DPA, όχι όμως του DHA.¹⁶⁴ Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της πλάκας, μόνο τα χαμηλά επίπεδα του EPA και του DPA και μάλιστα σε συνδυασμό αποδείχθηκε ότι αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες της παρουσίας πλούσιας σε λιπίδια πλάκας (lipid rich plaque, LRP).¹⁶⁴

Το DPA είναι ένας επιμήκης μεταβολίτης και ένα ενδιάμεσο προϊόν μεταξύ του EPA και του DHA.¹⁶⁴ Όπως ήταν αναμενόμενο, τα επίπεδα του DPA ορού σε ασθενείς μετά από συμπληρωματική χορήγηση EPA αυξήθηκαν και συσχετίστηκαν με τα επίπεδα EPA.¹⁶⁴ Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το DPA επανα-μετατρέπεται σε EPA, αλλά δεν μεταβολίζεται σε DHA.¹⁶⁴ Επομένως, ενδέχεται σημαντικές δράσεις του EPA στη αθηροσκλήρωση να διαμεσολαβούνται από τον μεταβολίτη του, το DPA. Ο Hasegawa και οι συν.¹⁷⁶ στη μελέτη τους σε ασθενείς με στηθάγχη διαπίστωσαν ότι χαμηλή αναλογία EPA/AA συνδέεται με μεγαλύτερη ευαλωτότητα της αθηρωματικής πλάκας της ένοχης βλάβης, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την OCT.¹⁷⁶

Ο Niki και οι συν.¹⁷⁷ διεξήγαγαν μία τυχαίοποιημένη, μονοκεντρική μελέτη προκειμένου να ελέγξουν την επίδραση της συμπληρωματικής ημερήσιας χορήγησης υψηλής δόσης 1800mg EPA σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη που λαμβάνουν ήδη ισχυρή στατίνη σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου.¹⁸ Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που αξιολογήθηκε με τον IB-IVUS ήταν η μεταβολή στην περιεκτικότητα της πλάκας σε λιπώδη και ινώδη στοιχεία μετά την προσθήκη EPA. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στα επίπεδα των τοπικών φλεγμονωδών κυτταροκινών σε δείγματα αίματος ληφθέντα από τον στεφανιαίο κόλπο.¹⁷⁷

Τα επίπεδα ορού του EPA καθώς και η αναλογία EPA/AA αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα που λάμβανε EPA, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου.¹⁷⁷ Σημαντικές αλλαγές όσον αφορά τα συστατικά της πλάκας παρατηρήθηκαν μόνο στην περιεκτικότητα σε ινώδες/λιπώδες στοιχείο στην ομάδα του EPA με μείωση του λιπώδους στοιχείου τόσο κατά τη διάρκεια όσο και στο τέλος της θεραπείας, ενώ αντίστοιχες μεταβολές δεν διαπιστώθηκαν στην ομάδα ελέγχου.¹⁷⁷ Από τους δείκτες φλεγμονής που εξετάστηκαν, σημαντική συσχέτιση με την περιεκτικότητα της πλάκας σε λιπίδια αλλά και με τα

επίπεδα EPA στον ορό εμφάνισαν οι κυτταροκίνες PTX-3 και MCP-1 (και όχι η hs-CRP) και μόνο στα δείγματα που ελήφθησαν από τον στεφανιαίο κόλπο, όχι από περιφερική φλέβα.¹⁷⁷ Οπότε, οι ερευνητές καταλήγουν ότι η συνδυαστική θεραπεία με ισχυρή στατίνη και EPA είναι πιο αποτελεσματική στη σταθεροποίηση της πλάκας μέσω μείωσης του λιπώδους στοιχείου της με παράλληλη καταστολή της τοπικής φλεγμονής των στεφανιαίων αρτηριών συμβάλλοντας, έτσι, στον περιορισμό του υπολειπόμενου ΚΑΚ και διεκδικώντας θέση στη δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ.¹⁷⁷

Σε εξέλιξη βρίσκεται η RCT AQUAMARINE-EPA/DHA¹⁷⁸ η οποία θα εξετάσει την αντι-αθηρογόνο επίδραση της χορήγησης EPA και DHA σε ασθενείς άνω των 20 ετών με ΣΝ που λαμβάνουν στατίνη.¹⁷⁸ Θα δημιουργηθούν 3 ομάδες που θα λαμβάνουν 2g EPA/DHA ημερησίως, 4g EPA/DHA ημερησίως και καμία θεραπεία.¹⁷⁸ Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο θα είναι η αλλαγή στην αναλογία της έντασης του σήματος πλάκας/μυοκαρδίου (plaque-to-myocardium signal intensity ratio, PMR) σε HRPs με τη μέθοδο CMR στην ακολουθία T1WI, μετά από θεραπεία με EPA/DHA.¹⁷⁸ Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν αλλαγές στις μονάδες Hounsfield, τον όγκο της πλάκας, την περιοχή του αγγείου και της πλάκας, υπολογισμένες με τη μέθοδο της CCTA.¹⁷⁸

Ο Shimada και οι συν.¹⁷⁹ στη μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη τους σε ασθενείς με ΕΜ με ανάσπαση του ST [ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI)] που υποβλήθηκαν σε επείγουσα PCI έδειξαν ότι χαμηλά επίπεδα EPA ορού μπορεί να συνδέονται πιο ισχυρά με την έκταση της ΣΝ συγκριτικά με τα χαμηλά επίπεδα DHA ορού.¹⁷⁹ Η ηλικία ≥ 70 ετών και τα χαμηλά επίπεδα EPA ορού ενδέχεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τριαγγειακή νόσο ή νόσο στελέχους.¹⁷⁹

Ο Sakamoto και οι συν.¹⁸⁰ στη μελέτη τους για τη διερεύνηση της συσχέτισης των ΩΜ3 με την κλινική έκφραση της ΣΝ έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα EPA ορού και η χαμηλή αναλογία EPA/AA στην οξεία φάση, όχι όμως τα επίπεδα DHA ορού ή η αναλογία DHA/AA, συσχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση ΟΣΣ συγκρινόμενα με αυτά ασθενών με σταθερή στηθάγχη (με ή χωρίς ιστορικό OEM).¹⁸⁰ Παρόλο που στη συγκεκριμένη μελέτη δεν ελέγχθηκε η ευαισθησία της πλάκας, οι ερευνητές θεωρούν ότι η συσχέτιση των ΩΜ3 με την εμφάνιση OEM ενδέχεται να απορρέει από τις επιδράσεις τους στην αθηρωματική πλάκα.¹⁸⁰

Με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη (με ανάλογα αποτελέσματα με προηγούμενες), τα επίπεδα EPA και η αναλογία EPA/AA ορού και όχι τα επίπεδα DHA ορού και η αναλογία DHA/AA συσχετίζονται με την εμφάνιση ΟΣΣ, υποδεικνύοντας ενδεχομένως τη διαφορετική συνεισφορά μεταξύ EPA και DHA στη στεφανιαία αθηρωματική πλάκα.^{155,180} Όταν ο Cawood και οι συν.¹⁸¹ εξέτασαν την ενσωμάτωση των ΩΜ3 στις αθηρωματικές πλάκες προκειμένου να εκτιμήσουν τη φλεγμονή και τη σταθερότητά τους, αποκάλυψαν ότι παρά τη συγχορήγηση EPA και DHA, το EPA άμεσα ενσωματωνόταν στις αθηρωματικές πλάκες.¹⁸¹ Μάλιστα, οι πλάκες με υψηλή περιεκτικότητα σε EPA αποτελούνταν σε μικρότερο βαθμό από αφρώδη κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα, είχαν δηλαδή

χαρακτηριστικά περιορισμένης φλεγμονής και αυξημένης σταθερότητας¹⁸¹, σε συμφωνία και με τα ευρήματα του Niki και των συν.¹⁸²

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων του Kim και των συν.¹⁸³ με σκοπό τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη ωμέγα-3 και την εμφάνιση STEMI, σε Κορεάτες ασθενείς με ΚΑΝ/ΣΝ που λαμβάνουν στατίνες και έχουν επιτύχει τον θεραπευτικό στόχο της LDL-C, δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην περιεκτικότητα των μεμβρανών σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, PUFAs και συνολικά trans λιπαρά οξέα παρά μόνο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (monounsaturated fatty acids, MUFAs), τα οποία ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς.¹⁸³ Από τα PUFAs, τα ΩΜ6 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ τα ΩΜ3 ήταν χαμηλότερα, αλλά όχι σημαντικά.¹⁸³ Έτσι, οι αναλογίες ΩΜ6/ΩΜ3 και ΑΑ/ΕΡΑ ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς και ο δείκτης ωμέγα-3 σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς¹⁸³ υποδεικνύοντας για άλλη μια φορά, αν και εμμέσως, την επίδραση της αναλογίας ΩΜ6/ΩΜ3 τόσο στον ορό όσο και στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων στον καθορισμό των χαρακτηριστικών της πλάκας και την ευαλωτότητα αυτής.

Οπότε στη μελέτη του Kim και των συν.¹⁸³, η εκδήλωση STEMI συσχετίστηκε με χαμηλό δείκτη ωμέγα-3. Ο μέσος δείκτης ωμέγα-3 για την ομάδα ελέγχου ήταν 11,1%, αντίστοιχος με προηγούμενες αναφορές για τον κορεάτικο πληθυσμό, ενώ στους ασθενείς που εμφάνισαν STEMI ήταν σημαντικά χαμηλότερος της τάξης του 8,8%.¹⁸³ Επομένως, τιμές δείκτης ωμέγα-3 $\geq 11\%$ διαπιστώθηκαν ότι δρούσαν καρδιοπροστατευτικά στον πληθυσμό αυτό, του οποίου το διατροφολόγιο αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από λιπαρά ψάρια.¹⁸³ ενώ από τις μέχρι τώρα μελέτες δείκτης ωμέγα-3 μεγαλύτερος από 8-10% είναι επιθυμητός για τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη, στους Καυκάσιους.¹⁸³ Όμως, οι Κορεάτες ασθενείς με STEMI είχαν ήδη δείκτη ωμέγα-3 της τάξης του 8%.¹⁸³ Ως εκ τούτου, οι ερευνητές επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση του κινδύνου αλλά προτείνουν υψηλότερο καρδιοπροστατευτικό όριο για τους Κορεάτες ασθενείς λόγω πιθανών εθνικών διαφοροποιήσεων όσον αφορά τις δράσεις των ΩΜ3 ή και τους μηχανισμούς πρόκλησης της ΚΑΝ ή άλλης αιτίας.¹⁸³

3.6 Αντιθρομβωτικές επιδράσεις των ΩΜ3

3.6.1 Επιδράσεις των ΩΜ3 στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και τον μηχανισμό της πήξης

Τα αιμοπετάλια έχουν καθοριστική συμμετοχή στην παθοφυσιολογία των αρτηριακών θρομβώσεων. Η ρήξη της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας πυροδοτεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και σηματοδοτεί την εκκίνηση της διαδικασίας της αθηροθρόμβωσης.¹⁸⁴ Η βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση υπενδοθηλιακών

παραγόντων, όπως ο παράγοντας von Willebrand (VWF) και το κολλαγόνο στον ενδαγγειακό χώρο.¹⁸⁴ Στη συνέχεια, αυτοί οι παράγοντες αναγνωρίζονται από τις γλυκοπρωτεΐνες (glycoproteins, GPs) της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, GPIa/IIa και GPIb/V/IX αντίστοιχα και οδηγούν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης του ενδοθηλίου.¹⁸⁵ Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εμφανίζουν μορφολογικές αλλαγές, μέσω των οποίων διευκολύνεται η πρόσδεση της GPIIb/IIIa στο ινωδογόνο, οδηγώντας στη συσσώρευσή τους.¹⁸⁵ Οι αντιδράσεις προσκόλλησης και συσσώρευσης έχουν ως κατάληξη τη δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου στο σημείο της αρτηριακής βλάβης.¹⁸⁵ Επίσης, οι μορφολογικές μεταβολές των αιμοπεταλίων προσφέρουν το κατάλληλο υπόστρωμα για την επιτέλεση των αντιδράσεων του καταρράκτη της πήξης.¹⁸⁵

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγει την απελευθέρωση διαφόρων βιοδραστικών ουσιών από τα κοκκία τους, όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η σεροτονίνη, η TXA2 και το ασβέστιο. Η πρόσδεση της ADP στους υποδοχείς P2X1, P2Y1 και P2Y12 της αιμοπεταλιακής μεμβράνης ενισχύει την ενεργοποίηση αλλά και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.¹⁸⁶ Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε απελευθέρωση AA από τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια, μέσω της δράσης της Lp-PLA2.¹⁸⁷ Στα αιμοπετάλια, το AA μεταβολίζεται ιδίως σε προσταγλανδίνες G2/H2 από το ένζυμο COX-1. Από τις προσταγλανδίνες σχηματίζεται η TXA2 μέσω της TXA2-συνθετάσης. Η TXA2 ενισχύει περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και επιδρά στα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος¹⁸⁷ με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής θρομβίνης και τον τελικό σχηματισμό θρόμβων ινώδους¹⁸⁸, συμμετέχοντας, έτσι, στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης.¹⁸⁷

Αντιστρόφως, η θρομβίνη αποτελεί έναν ισχυρό ενεργοποιητή αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα η αναστολή της παραγωγής ή της δραστηριότητάς της ή και των δύο να μπορούν να βελτιώσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΝ.¹⁸⁸ Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του παράγοντα πήξης VII (coagulation factor VII, FVII) από τον ιστικό παράγοντα ενδέχεται να αποτελεί καθοριστικό γεγονός κατά τη ρήξη της πλάκας στα ΟΣΣ.¹⁸⁸ Ασθενείς με μικτή ΔΣΛ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ και η τάση προς θρόμβωση μπορεί να επιταχυνθεί κατά τη διάρκεια της μεταγενεματικής υπερλιπαιμίας.¹⁸⁹

Τα αντιαιμοπεταλιακά και αντιθρομβωτικά φάρμακα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της επιτυχημένης θεραπείας της ΣΝ.¹⁸⁸ Παρά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (antiplatelet therapy, APT) με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη, ορισμένοι ασθενείς μετά PCI ή/και ΟΣΣ εμφανίζουν θρομβωτικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του stent και της εμφάνισης νέου ΟΣΣ.^{188,190}

Έχει δειχθεί, επίσης, ότι τα ΩΜ3 μπορούν να επηρεάσουν την πήξη του αίματος με διάφορους μηχανισμούς. Σε ένα ζωικό μοντέλο, η χορήγηση ιχθυέλαιου σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια οδήγησε σε μείωση του FV, της προθρομβίνης, του FVII και του FX.¹⁹¹ Επίσης, έχει αναφερθεί από μελέτες σε υγιείς ανθρώπους ότι τα ΩΜ3 είναι ικανά να προκαλούν μείωση ή αύξηση των συγκεντρώσεων του

ινωδογόνου και των παραγόντων πήξης, και κυρίως του FVIII, του παράγοντα VWF αλλά και της δραστηριότητας του FVII.¹⁹²⁻¹⁹³ Επιπλέον, δεδομένα υποστηρίζουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση ιχθυέλαιου μπορεί να μειώσει την παραγωγή θρομβίνης^{188,194} και να αυξήσει την ινωδόλυση¹⁹⁵.

Ο Nordoy και οι συν.¹⁹⁶ σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με ΕΦ (καλαμποκέλαιο) παράλληλη μελέτη σε 41 ασθενείς με μικτή ΔΣΛ υπό 20mg συμβαστατίνης ημερησίως έλεγξαν την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης, κυρίως κατά τη μεταγευματική κατάσταση και την επίδραση της ημερήσιας συμπληρωματικής χορήγησης 3,36g ΩΜ3 σε αυτήν.¹⁹⁶ Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η μικτή ΔΣΛ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης, ιδίως κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής υπερλιπαιμίας, και ταυτόχρονα ότι η συνδυαστική θεραπεία με στατίνη και ΩΜ3 μπορεί να περιορίσει σημαντικά την ενεργοποίηση αυτή μέσω μείωσης της μεταγευματικής υπερλιπαιμίας, των μεταγευματικών επιπέδων του ενεργοποιημένου FVII [FVII activated, FVIIa] και του ανασταλτή της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor antigen TFPI).¹⁹⁶

Ιδιαίτερα σημαντική συνδρομή στο πεδίο αυτό ήταν στη συνέχεια η RCT OMEGA-PCI clot¹⁸⁸. Ο Gajos και οι συν.¹⁸⁸ εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης σχεδόν 1g ΩΜ3 (460mg EPA + 380mg DHA) ημερησίως έναντι ΕΦ σε 54 ασθενείς με σταθερή ΣΝ που υποβάλλονταν σε PCI, για ένα μήνα.¹⁸⁸ Η χορήγηση ΩΜ3 μετά την παρέλευση μηνός συσχετίστηκε με ελάττωση του σχηματισμού θρομβίνης, του οξειδωτικού stress και αλλαγή των χαρακτηριστικών του θρόμβου ινώδους (αύξηση της διαπερατότητας, μείωση χρόνου λύσης).¹⁸⁸ Οπότε ο Gajos και οι συν.¹⁸⁸ έδειξαν ότι η χορήγηση 460mg EPA + 380mg DHA ημερησίως επί 1 μήνα σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ που υποβάλλονταν σε PCI συσχετίστηκε με σημαντική αντιθρομβωτική επίδραση αυξάνοντας τη διαπερατότητα του θρόμβου, έναντι ΕΦ.¹⁸⁸

Έξι χρόνια μετά, ο Poreba και οι συν.¹⁹⁷ διεξήγαγαν μία RCT για την εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης 2g ΩΜ3 ημερησίως για 3 μήνες σε 76 ασθενείς με ΣΔ και εγκατεστημένη αθηροσκλήρωση στην παραγωγή θρομβίνης, τα χαρακτηριστικά του θρόμβου ινώδους (διαπερατότητα, χρόνος λύσης) καθώς επίσης και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c) και τα επίπεδα της ινσουλίνης, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στα επίπεδα της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης αλλά και στους δείκτες συστηματικής φλεγμονής.¹⁹⁷

Ο ΣΔ αποτελεί μία προ-θρομβωτική και υπο-ινωδολυτική κατάσταση εξαιτίας της αυξημένης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και της αυξημένης δευτερογενούς αιμόστασης.¹⁹⁸ Επιπλέον, στους ασθενείς με ΣΔ2 και ΚΑΝ, η παραγωγή θρομβίνης είναι αυξημένη συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΣΔ2 ή ΚΑΝ.¹⁹⁸ Παρά τις προόδους στα θεραπευτικά μέσα, οι ασθενείς με διαβήτη συνεχίζουν να έχουν χειρότερη πρόγνωση και το ενισχυμένο θρομβωτικό περιβάλλον έχει αναφερθεί ότι μπορεί να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση αυτών των δυσμενών αποτελεσμάτων (συμπεριλαμβανομένων τόσο μικροαγγειακών όσο και μακροαγγειακών επιπλοκών).¹⁹⁷

Βασικό χαρακτηριστικό της μελέτης του Poreba και των συν.¹⁹⁷ ήταν ότι η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε τεκμηριωμένα τη βέλτιστη αγωγή και βρισκόταν με αυτή εντός θεραπευτικούς στόχων.¹⁹⁷ Σχετικά με το μηχανισμό πήξης, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και του ΕΦ στους δείκτες της παραγωγής θρομβίνης και τα χαρακτηριστικά του θρόμβου κατά την αρχική εκτίμηση. Μετά από 3 μήνες επίσης δεν διαπιστώθηκαν διαφορές. Σημαντικές μεταβολές δε διαπιστώθηκαν ούτε και στις άλλες παραμέτρους που εξετάστηκαν στη μελέτη.¹⁹⁷ Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, βέβαια, συνάδουν με τη συνολική ανομοιογενή επίδραση στις μελέτες με διαβητικούς ασθενείς.

3.6.2 Ο ρόλος των ΩΜ3 στην διαχείριση της αντίστασης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη

Όσον αφορά την ευρύτητα χρησιμοποιούμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, τα τελευταία χρόνια έχει γίνει εμφανές ότι η βιολογική απάντηση στην ασπιρίνη δεν είναι ομοιογενής, αντιθέτως υπάρχει ποικιλότητα στην ανταπόκριση.^{199,200} Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αποτελεί σημαντικό αίτιο ανεπαρκούς ανταπόκρισης και συχνά οφείλεται στη μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς ή τη λήψη υποθεραπευτικής δόσης.^{199,200} Η παρουσία συνοδών νοσημάτων [ΣΔ, ΣΝ, χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), ΔΣΛ], η λήψη φαρμακευτικής αγωγής και άλλες καταστάσεις stress έχουν, επίσης, επίδραση στην ανταπόκριση στο φάρμακο.^{199,200} Η συμβολή κάθε παράγοντα ποικίλει σε κάθε άτομο και συχνά μεταβάλλεται με το χρόνο. Η επικράτηση της μειωμένης βιοχημικής ανταπόκρισης εκτιμάται ότι είναι από <1% έως 45%, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό και την εκτίμησή της, τη δόση χορήγησης καθώς και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετάται.^{199,200} Η κλινική αντίσταση που ορίζεται ως η αποτυχία του φαρμάκου να αποτρέψει την εμφάνιση αθηροθρομβωτικών ισχαιμικών επεισοδίων παρατηρείται στο 5%-9%.²⁰⁰ Η μειωμένη ανταπόκριση έχει συνδεθεί με δυσμενή αποτελέσματα σε ασθενείς με ΚΑΝ ή πολλούς παράγοντες ΚΑΚ καθώς και με αυξημένους δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης μετά PCI.¹⁹⁹

Η δοκιμασία θολοσιμετρικής συσσώρευσης (aggregometry) αποτελεί μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση της αντίστασης και εκτελείται είτε σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, είτε σπανιότερα σε πλήρες αίμα.²⁰¹ Εκτιμά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά από έκθεση σε φυσιολογικούς διεγέρτες, καταγράφοντας με τη μορφή καμπύλης τις αλλαγές στη μετάδοση του φωτός μέσω του εξεταζόμενου δείγματος.²⁰⁰⁻²⁰¹ Ως αγωνιστές, για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην ασπιρίνη, χρησιμοποιούνται το ΑΑ, το κολλαγόνο και η επινεφρίνη, ενώ για την κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται η ADP.²⁰⁰⁻²⁰¹

Το σύστημα Verify Now αποτελεί σύγχρονο, πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα που εκτιμά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε απάντηση στη δράση κάποιου αγωνιστή, μέσω καταγραφής της διαπερατότητας του φωτός στο δείγμα.^{200,202} Σε αντίθεση με την κλασική δοκιμασία συσσώρευσης, η

μέθοδος είναι απλή, γρήγορη.^{200,202} Η ανταπόκριση στην ασπιρίνη, δηλαδή ο βαθμός αναστολής της COX-1, εκφράζεται σε μονάδες ARU (aspirin reaction units, ARU).^{200,202}

Αναφορικά άλλες μέθοδοι αξιολόγηση της βιοχημικής ανταπόκρισης αποτελούν ο χρόνος ροής (που προαναφέρθηκε), η μέθοδος PFA-100, ο αναλυτής Multiplate, ο αναλυτής Cone Plate(let), την εκτίμηση της κατάστασης της φωσφορυλίωσης της διεγερόμενης-από-αγγειοδιασταλτικά-φωσφοπρωτεΐνης (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP), δηλαδή, της φωσφορυλιωμένης VASP, η μέτρηση παραγόντων που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, όπως ηTXA2 στον ορό και η 11-δέυδρο-θρομβοξάνη B2 στα ούρα καθώς και ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων.²⁰⁰

Παρά τον σημαντικό κλινικό αντίκτυπο της αντίστασης, δεν υπάρχει εγκατεστημένο θεραπευτικό πρωτόκολλο για τη διαχείριση αυτών των ασθενών. Μία πιθανή προσέγγιση είναι η αύξηση της δόσης του φαρμάκου.¹⁹⁹ Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ασπιρίνη μετά από OEM ή PCI λαμβάνουν χαμηλή ημερήσια δόση ασπιρίνης (75-162mg). Επομένως, ασθενείς με αντίσταση θα μπορούσαν πιθανώς να λάβουν υψηλή ημερήσια δόση (325mg).¹⁹⁹ Μία μετα-ανάλυση (Antithrombotic Trialists' Collaboration)²⁰³, όμως, έδειξε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των αγγειακών συμβαμάτων δε διαφέρει μεταξύ των χαμηλών δόσεων και της υψηλής.¹⁹⁹ Από την άλλη πλευρά, ο Lee και οι συν.²⁰⁴ έδειξαν ότι ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΝ χαμηλή δόση ασπιρίνης 80-100mg/ημέρα συσχετίστηκε με συχνότερη εμφάνιση αντίστασης συγκριτικά με τις υψηλότερες δόσεις και επιπλέον, ο Gurbel και οι συν.²⁰⁵ διαπίστωσαν δοσο-εξαρτώμενες επιδράσεις της ασπιρίνης στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η προσθήκη δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου αποτελεί, επίσης, εναλλακτική προσέγγιση.¹⁹⁹

Μία άλλη προσέγγιση της διαχείρισης της αντίστασης στην ασπιρίνη είναι η προσθήκη μιας ουσίας που θα μπορούσε να αναστείλει το μονοπάτι της COX-1 και να ενισχύσει τη δράση της²⁰⁶. Υπάρχουν πολλές αναφορές ότι τα ΩΜ3 επιδρούν στην δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Τα πρώτα στοιχεία αντλήθηκαν από μικρές μελέτες παρατήρησης που υποδείκνυαν ότι η πρόσληψη ΩΜ3 αυξάνει τον χρόνο ροής ανεξάρτητα από τη λήψη ασπιρίνης.²⁰⁶ Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι τα ΩΜ3 πιθανώς αναστέλλουν τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων με ποικίλους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την ενσωμάτωση στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων τροποποιώντας, έτσι, τη διαπερατότητά της αλλά και ρυθμίζοντας τη λειτουργία και τη δραστηριότητα των μεμβρανικών υποδοχέων και μεταφορέων.²⁰⁷⁻²⁰⁸ Επίσης, στη μελέτη του Len και των συν.²⁰⁹ διαπιστώθηκε στο τέλος της παρέμβασης 56,8% μείωση της TXA2 στους ασθενείς που λάμβαναν ΩΜ3. Επιπλέον, οι Park και Harris²¹⁰ έδειξαν ότι το EPA, αλλά όχι το DHA, μειώνει το μέσο όγκο αιμοπεταλίων, έναν δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που έχει αναφερθεί ότι είναι αυξημένος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση OEM.²¹⁰

Επίσης, ο Larson και οι συν.²¹¹ σε μία ανοικτού τύπου, διαδοχική μελέτη 4 εβδομάδων όπου 30 υπό μελέτη υγιή άτομα αποτέλεσαν και την ομάδα ελέγχου έλεγξαν την επίδραση της χορήγησης 3,4g ΩΜ3 (EPA και DHA) στην λειτουργία των αιμοπεταλίων σε συνδυασμό ή όχι με ασπιρίνη.²¹¹ Το κύριο αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν η επίδραση των ΩΜ3 στην επαγόμενη από κολλαγόνο ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια με υψηλή μεμβρανική περιεκτικότητα σε ΩΜ3 στην κυτταρική τους μεμβράνη είναι λιγότερο ικανά να συνδεθούν με ινωδογόνο, να εκκρίνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους και να δημιουργήσουν θρομβίνη στην επιφάνειά τους. Η συνολικά μειωμένη πρωτεϊνική φωσφορυλίωση που παρατηρήθηκε συμβαδίζει με την επίδραση στη σηματοδότηση. Επίσης, το γεγονός ότι τα ΩΜ3 περιόρισαν την επαγόμενη από κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων ενώ η ασπιρίνη όχι υποδεικνύει και έναν διαφορετικό μηχανισμό δράσης ανεξάρτητο από το μονοπάτι της COX.²¹¹

Ο Serebruanu και οι συν.²¹² εξέτασαν την υπόθεση ότι τα ΩΜ3 αναστέλλουν τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με τεκμηριωμένη σταθερή ΣΝ, TG \geq 250mg/dL υπό αγωγή με ασπιρίνη και στατίνη. Τριάντα ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία 1:1:1 σε ομάδα πρόσληψης Omacor 1g ημερησίως (DHA/EPA 1,25/1), σε ομάδα πρόσληψης Omacor 2g ημερησίως και σε ομάδα πρόσληψης ΕΦ, για 2 εβδομάδες.²¹² Οι δοκιμασίες των αιμοπεταλίων διενεργήθηκαν με τις μεθόδους της θολοσιμετρικής συσσώρευσης, της κυτταρομετρίας ροής, της PFA-100 και του συστήματος VerifyNow.²¹² Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η επαγόμενη από ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, το αντιγόνο και η δραστηριότητα του GP IIb/IIIa, καθώς και η P-σελεκτίνη ελαττώθηκαν σημαντικά, ενώ το μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων/ενδοθηλιακών κυττάρων (platelet/endothelial cell adhesion molecule), ο υποδοχέας βιτρονεκτίνης (vitronectin receptor), ο σχηματισμός μικροσωματιδίων αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων και η δοκιμασία VerifyNow δεν παρουσίασαν παρά μη σημαντικές τάσεις μεταβολής ενδεικτικές μειωμένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων.²¹² Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτή τη μελέτη η επαγόμενη από κολλαγόνο ή AA συσσώρευση αιμοπεταλίων δεν επηρεάστηκαν από τη συμπληρωματική χορήγηση Omacor.²¹² Τα δεδομένα από αυτή τη μικρή RCT έδειξαν αρνητική συσχέτιση της συμπληρωματικής χορήγησης 1-2g ΩΜ3 με τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ΣΝ και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων με έναν ήπιο αλλά γρήγορο τρόπο, παρά την ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης και στατίνης.²¹²

Ο Lev και οι συν.¹⁹⁹ σύγκριναν το αποτέλεσμα της ημερήσιας συμπληρωματικής χορήγησης 1440mg EPA και 960mg DHA σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης έναντι της μόνης χορήγησης 325mg ασπιρίνης σε 60 ασθενείς με σταθερή ΣΝ και αντίσταση στην ασπιρίνη, που δε λάμβαναν άλλο αντιαιμοπεταλιακό ή αντιπηκτικό παράγοντα.¹⁹⁹ Η αντίσταση στην ασπιρίνη ορίστηκε ως η παρουσία τουλάχιστον 2 από τα 3 ακόλουθα κριτήρια: 1) επαγόμενη από 0,5mg/mL AA συσσώρευση αιμοπεταλίων \geq 20%, επαγόμενη από 10 μ mol/L ADP συσσώρευση αιμοπεταλίων \geq 70% και VerifyNow ARU \geq 550.¹⁹⁹ Σημαντική μείωση διαπιστώθηκε στην επαγόμενη τόσο AA και από ADP συσσώρευση

των αιμοπεταλίων αλλά και στο VerifyNow score και με τις δύο θεραπείες.¹⁹⁹ 80% των ασθενών που έλαβαν ΩΜ3 και 73% των ασθενών που έλαβαν υψηλότερη ημερήσια δόση (325mg) ασπιρίνης δεν ήταν πλέον ανθεκτικοί στην δράση της ασπιρίνης.¹⁹⁹ Έτσι, οι ερευνητές έδειξαν ότι τόσο η προσθήκη 2,4g ΩΜ3 (EPA και DHA) σε χαμηλή δόση ασπιρίνης σε ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη όσο και η αύξηση της δόσης της ασπιρίνης σε 325mg ημερησίως βελτίωσε την ανταπόκριση και μείωσε αποτελεσματικά την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων.¹⁹⁹

Σε αντίθεση με την ασπιρίνη, η απάντηση στην κλοπιδογρέλη είναι πιο ποικίλη και η μειωμένη ανταπόκριση πιο συνήθης.²¹³ Η μειωμένη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη σχετίζεται με κακή συμμόρφωση στη θεραπεία, γονιδιακούς πολυμορφισμούς, ενδογενή υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, διαφορές στον μεταβολισμό του φαρμάκου καθώς και σε αλληλεπιδράσεις με συγχορηγούμενα φάρμακα.²¹³ Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην κλοπιδογρέλη και ιδίως όσοι έχουν υψηλή - υπό θεραπεία - αντιδραστικότητα στην ADP έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια μετά PCI.²¹³ Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη και αξιόπιστη μέθοδος για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης εφόσον η κακή συμμόρφωση και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχουν αποκλειστεί.²¹⁴⁻²¹⁵ Επειδή η δράση της κλοπιδογρέλης είναι δοσοεξαρτώμενη, αύξηση της δόσης φόρτισης ή συντήρησης αυξάνει την ανταπόκριση. Επίσης, σε διάφορες μελέτες έχει δοκιμαστεί η τριπλή APT (triple APT, TAPT) με προθήκη σιλοσταζόλης με θετικά αποτελέσματα, στις περιπτώσεις που η αρχική ένδειξη επιβάλλει διπλή ATP, double APT, DAPT)²¹⁶⁻²¹⁷ Στην προσπάθεια ανεύρεσης θεραπευτικής διαχείρισης (εκτός από την αντικατάσταση από άλλο από νεότερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο) αυτών των ασθενών πολύ υψηλού ΚΑΚ δοκιμάστηκε και η συγχορήγηση ΩΜ3.²¹³

Ο Gajos και οι συν.²¹³ στην RCT OMEGA-PCI²¹³ έλεγξαν την επίδραση της συμπληρωματικής ημερήσιας χορήγησης 1g ΩΜ3 για ένα μήνα σε 63 ασθενείς με σταθερή ΣΝ που υποβάλλονταν σε PCI στην ανταπόκριση στην DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έναντι ΕΦ.²¹³ Η λειτουργία των αιμοπεταλίων μετρήθηκε διαδοχικά μέσω της δοκιμασίας θολοσιμετρικής συσσώρευσης και μέσω μέτρησης της φωσφορυλιωμένης VASP.²¹³

Ο δείκτης αντιδραστικότητας του υποδοχέα P2Y12 (platelet reactivity index, PRI) ήταν σημαντικά χαμηλότερος, κατά 22,2%, μετά από θεραπεία διάρκειας 1 μηνός με ΩΜ3 συγκριτικά με το ΕΦ.²¹³ Η μέγιστη συσσώρευση αιμοπεταλίων (maximum platelet aggregation MAP) επαγόμενη από 5 και 20μmol/L ADP ήταν χαμηλότερη κατά 13,3% και 9,8% αντίστοιχα, μετά από θεραπεία διάρκειας 1 μήνα με ΩΜ3.²¹³ Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά από διέγερση με AA ήταν χαμηλή και δεν άλλαξε σημαντικά κατά τη διαδρομή της μελέτης.²¹³ Εφόσον στη μελέτη δεν υπήρχαν περιπτώσεις αντίστασης στην ασπιρίνη, οι ερευνητές έδειξαν ότι η προσθήκη ημερήσιας δόσης 1g ΩΜ3 επί 1 μήνα σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ αμέσως μετά από PCI και έναρξη DAPT αυξάνει την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη.²¹³

Ο Takada και οι συν.²¹⁸ εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης 1,8g EPA ημερησίως σε 18 ασθενείς με ΣΝ και ιστορικό PCI (εφόσον είχε παρέλθει 8μηνο από αυτή) υπό μονή APT με 100mg ασπιρίνης ημερησίως για 12 εβδομάδες. Μετά τη θεραπεία, η αναλογία EPA/AA αυξήθηκε σημαντικά.²¹⁸ Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην μέγιστη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (maximum platelet aggregation, MPA) επαγόμενη από ADP (5 και 20μmol/L), AA (0,3 και 0,5 mg/mL) ή κολλαγόνο (2 και 4 μg/mL).²¹⁸ Περαιτέρω ανάλυση, όμως, ανέδειξε αρνητική συσχέτιση της αναλογίας EPA/AA και της επαγόμενης από κολλαγόνο (2μg/mL) MPA αν η τιμή της ήταν μεγαλύτερη από 0,92 και ακολούθως οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε 2 ομάδες με όριο την τιμή της αναλογίας EPA/AA ίση με 0,92.²¹⁸ Στην ομάδα με υψηλή (>0,92) EPA/AA, η επαγόμενη από κολλαγόνο MPA εμφάνισε σημαντική καταστολή.²¹⁸ Αντιθέτως, στην ομάδα με χαμηλή (<0,92) EPA/AA δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.²¹⁸ Επομένως οι ερευνητές κατέληξαν ότι η συμπλήρωση με EPA εμφανίζει δυνατότητα καταστολής της επαγόμενης από κολλαγόνο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εφόσον επιτυγχάνεται υψηλή αναλογία EPA/AA (>0,92).²¹⁸

Στη συνέχεια, ο Hosogoe και οι συν.²¹⁹, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης²¹⁸ διεξήγαγαν νέα στην οποία και διερεύνησαν τις αντιαιμοπεταλιακές δράσεις του EPA χορηγούμενου για 12 εβδομάδες σε επαρκή δόση, ανάλογα με την αναλογία EPA/AA βάσης του κάθε ασθενούς ικανή να επιτύχει EPA/AA>0.92, σε 31 ασθενείς με σταθερή ΣΝ υπό DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, τουλάχιστον 8 μήνες μετά από εμφύτευση stent σε στεφανιαία αρτηρία.²¹⁹ Διακρίθηκαν σε δύο ομάδες, η μία με αναλογία EPA/AA βάσης > 0,37 και η άλλη με αναλογία < 0,37, στις οποίες και χορηγήθηκαν 1800mg EPA και 2700mg EPA (+50%) ημερησίως αντίστοιχα.²¹⁹ Η λειτουργία των αιμοπεταλίων εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της θολοσιμετρικής συσσώρευσης και το σύστημα Verify Now και η μη-ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη καθορίστηκε από την υψηλή υπό θεραπεία αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (high on-treatment platelet reactivity, HTPR), που ορίζεται από PRU>230, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ADAPT-DES²²⁰.²¹⁹

Και οι δύο ομάδες πέτυχαν την επιδιωκόμενη αναλογία EPA/AA στόχο. Μετά από 12 εβδομάδες παρέμβασης τα επίπεδα EPA ορού αυξήθηκαν και του AA μειώθηκαν σημαντικά. Έτσι, και η αναλογία EPA/AA αυξήθηκε σημαντικά. Δεν διαπιστώθηκε επίδραση στα επίπεδα TG, HDL-C και DHA στον ορό. Όσον αφορά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η μείωση της επαγόμενης από κολλαγόνο MPA ήταν η μοναδική σημαντική συσχέτιση που διαπιστώθηκε. Όταν όμως μελετήθηκαν χωριστά οι 8 ασθενείς με HTPR κατά την ένταξη, η χορήγηση EPA επέφερε σημαντική μείωση της PRU, που δεν παρατηρήθηκε στους μη έχοντες HTPR.²¹⁹

Τέλος, ο Adili και των συν.²²¹ σε πρόσφατη μελέτη τους, προσπάθησαν να εκτιμήσουν τις επιδράσεις των ΩΜ3 στη λειτουργία των αιμοπεταλίων μέσω ανάπτυξης πιο ρεαλιστικών μοντέλων. Έτσι αιμοπετάλια από ανθρώπους επωάστηκαν σε EPA και DHA και διεγέρθηκαν με συνδυασμούς

αγωνιστών που αναπαριστούν διακριτές περιοχές του αυξανόμενου θρόμβου.²²¹ Οι «απαντήσεις» των αιμοπεταλίων σε αυτό το περιβάλλον ελέγχθηκαν με πολυάριθμες ex-vivo μεθόδους.²²¹ Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε τεχνική μικροσκοπίας (intravital microscopy) για την «ζωντανή» παρακολούθηση της αρτηριακής θρόμβωσης και την εναπόθεση ινώδους σε ποντίκια στα οποία χορηγούνταν τροφή εμπλουτισμένη με ΩΜ3.²²¹ Οι ερευνητές βρήκαν ότι η θεραπεία με ΩΜ3 είχε ελάχιστες επιδράσεις σε πολλές από τις ex vivo μετρήσεις με χρησιμοποίηση συνδυασμού αγωνιστών της αιμοπεταλιακής λειτουργίας.²²¹ Ωστόσο, η θεραπεία με ΩΜ3 οδήγησε σε καθυστερημένη παραγωγή θρομβίνης τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια.²²¹ Αυτή η επιβράδυνση στην παραγωγή θρομβίνης συνδυαζόταν με μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων μέσα στους θρόμβους σε μικρά αρτηρίδια ή μεγαλύτερες αρτηρίες ποντικών που ταΐζονταν με τροφή εμπλουτισμένη με ΩΜ3.²²¹ Σε ένα συνδυαστικό περιβάλλον αγωνιστών οι ερευνητές δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τη σαφή από προηγούμενες μελέτες επίδραση στην επαγόμενη, κυρίως, από κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων ex vivo, διαπίστωσαν όμως ελάττωση της παραγωγής θρομβίνης.²²¹

3.7 Επιδράσεις των ΩΜ3 σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης

Οι πάσχοντες από ΣΔ είναι υψηλού κινδύνου ασθενείς για ανάπτυξη ΣΝ. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές με τη βοήθεια του IVUS έδειξαν ότι η εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία με στατίνες οδηγεί σε υποχώρηση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και μειώνει τον κίνδυνο για στεφανιαία συμβάματα. Η μείωση αυτή δεν έχει παρατηρηθεί, όμως, σε διαβητικούς ασθενείς παρόλο που εμφανίζουν σημαντικά περισσότερα στεφανιαία συμβάματα συγκριτικά με τους μη-διαβητικούς που λαμβάνουν στατίνη. Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο ΣΔ επιταχύνει την διαδικασία της αθηροσκλήρωσης παρά τη χρήση στατινών. Με βάση τα παραπάνω είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι «ανθεκτικοί» στη δράση των στατινών καθοριστικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας προκειμένου να αποτελέσουν τους νέους θεραπευτικούς στόχους.²²²⁻²²⁴

Επιδημιολογικές μελέτες²²⁵⁻²²⁶ και μετα-αναλύσεις²²⁷ υποδεικνύουν ότι διαιτητικές τροποποιήσεις που αυξάνουν τη διαιτητική πρόσληψη ΩΜ3 μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για την ΣΝ και τον ΣΔ2. Τα περισσότερα πειραματικά μοντέλα²²⁸⁻²²⁹ στα ζώα αναδεικνύουν ευεργετικές επιδράσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην έκκριση της ινσουλίνης και στον μεταβολισμό της γλυκόζης σε έδαφος παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔ. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι αντικρουόμενα. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι τα ΩΜ3 βελτίωσαν²³⁰ την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ανθρώπους, ενώ άλλες δεν έδειξαν καμία επίδραση²³¹.

Ο Strand και οι συν.²³² στην προοπτική μελέτη κοόρτης για τη διερεύνηση πιθανής επίδρασης της παρουσίας διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης (impaired glucose metabolism, IGM) στην αλληλεπίδραση της διαιτητικής πρόσληψης ΩΜ3 και του κινδύνου για OEM σε ασθενείς με ΚΑΝ/ΣΝ

διαπίστωσαν ότι υψηλή πρόσληψη ΩΜ3 συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για ΟΕΜ, ανεξάρτητα από την HbA1c, σε διαβητικούς ασθενείς, ενώ αντιθέτως σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για θανατηφόρο ΟΕΜ σε άτομα με χαμηλά επίπεδα HbA1c χωρίς προϋπάρχουσα IGM.²³² Στην πρώτη ομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων και των θανατηφόρων ΟΕΜ με υψηλή πρόσληψη ΩΜ3.²³² Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι η μελέτη βασίστηκε σε διατροφικές πληροφορίες από ερωτηματολόγιο, οι οποίες ελέγχθηκαν με μέτρηση επιπέδων ΩΜ3 στον ορό σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα της κοόρτης όπου βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των συλλεχθέντων διατροφικών πληροφοριών και των επιπέδων ΩΜ3 ορού. Προηγούμενη προοπτική μελέτη κοόρτης²³³ έδειξε αυξημένη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ ατόμων χωρίς διαβήτη με χαμηλά επίπεδα HbA1c < 5,0%.

Η ελάττωση του πλήθους και της λειτουργικότητας των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (endothelial progenitor cells, EPCs) έχει συνδεθεί με τη σοβαρότητα της ΚΑΝ, την πτωχή πρόγνωση και την αγγειοπάθεια του ΣΔ.²³⁴ Η συγχρονική μελέτη του Morishita T. και των συν.²³⁴ ερεύνησε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του πλήθους των EPCs, της 1,5-ανυδρο-Δ-γλουκοσιτόλης (1,5-anhydro-D-glucitol, 1,5-AG) ορού, ενός χρήσιμου δείκτη μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, και των επιπέδων PUFAs ορού (EPA, AA) σε ασθενείς με ΣΝ και ΣΔ. Συγκεκριμένα, έδειξε τα εξής:

-Ο αριθμός των EPCs εμφανίζει συσχέτιση τόσο με τον μέσο γλυκαιμικό έλεγχο όσο και με την μεταγευματική άνοδο των επιπέδων γλυκόζης, όπως αντανάκλαται από τις τιμές της HbA1c και 1,5-AG αντίστοιχα.²³⁴

-Η συγκέντρωση των ΩΜ3, η συγκέντρωση του EPA και η παχυσαρκία εμφανίζουν σημαντική επίδραση στον αριθμό των EPCs.²³⁴

Ο Lalia και οι συν.²³⁵ ανέφεραν ότι η διατροφική πρόσληψη EPA και DHA δεν άλλαξε την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, τη μεταγευματική διαχείριση της γλυκόζης ούτε την έκκριση ινσουλίνης σε υπέρβαρους, μη διαβητικούς ασθενείς, με αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντιθέτως, μία RCT²³⁶ σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ αποκάλυψε ευεργετική επίδραση της χορήγησης σκευάσματος EPA στην ομοιόσταση της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Ο Sawada και οι συν.²³⁰ διεξήγαγαν μία ανοικτού τύπου, μονή-τυφλή, RCT με πρωτογενές καταληκτικό σημείο τις μεταβολές των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και TGs μετά από εξάμηνη θεραπεία με EPA σε 107 στεφανιαίους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα IGM.²³⁰ Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η επίδραση στη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και τη συνυπάρχουσα διαταραχή του ενδοθηλίου.²³⁰ Έξι μήνες μετά, η θεραπεία με EPA είχε βελτιώσει το αθηρογόνο προφίλ λιπιδίων νηστείας, την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία καθώς επίσης και τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και την ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης.²³⁰ Οι βελτιώσεις στις διάφορες διαταραχές του μεταβολισμού, μάλιστα, συσχετίστηκαν με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως αυτή προσδιορίστηκε με τη μέθοδο FMD.²³⁰

Ο Maugyama και οι συν.²³⁷ έδειξαν ότι η αναλογία TG/HDL-C συσχετίζεται με το μέγεθος των LDL σωματιδίων. Επίσης, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η θνησιμότητα από ΚΑΝ ή από οποιαδήποτε αιτιολογία σε ασθενείς με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο²³⁷⁻²³⁹ συσχετίζεται με υψηλή αναλογία TG/HDL-C και αντίστροφα η βελτίωση αυτής της αναλογίας συσχετιζόταν με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.^{230,240} Όταν ο Sawada και οι συν.²³⁰ εξέτασαν αυτήν την υπο-ομάδα των ασθενών και στη δική τους μελέτη διαπίστωσαν σημαντική μείωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας, της RLPs-C, των TGs και της αναλογίας TG/HDL-C νηστείας.²³⁰ Όλες οι παραπάνω βελτιώσεις συσχετίστηκαν με βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (μετρημένη με FMD) σε στεφανιαίους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα IGM.²³⁰

Σε μία υπο-μελέτη της TRUTH, ο Nozue και οι συν.²²² διαπίστωσαν ότι χαμηλά επίπεδα DHA βάσης συσχετίστηκαν με επιδείνωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη μέθοδο IVUS με ιστολογική προσομοίωση, σε διαβητικούς ασθενείς υπό στατίνη.²²² Η επιδείνωση είχε μία τάση να είναι συχνότερη σε ασθενείς υπό μη-ισχυρή στατίνη (πραβαστατίνη).²²²

Η χαμηλή αυτή αναλογία πιθανώς αντανακλά υπολειπόμενο κίνδυνο για εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας σε ασθενείς που λαμβάνουν πραβαστατίνη²²². Το παραπάνω εύρημα αποκαλύπτει ένα ενδεχόμενο θεραπευτικό κενό ως προς τη διαχείριση ασθενών υπό πραβαστατίνη με χαμηλό DHA/AA και άρα υπολειπόμενο ΚΑΚ, ιδίως αν έχουν επιτύχει τον θεραπευτικό στόχο της LDL. Τα παραπάνω συμβαδίζουν, ως ένα βαθμό με τα αποτελέσματα της JELIS⁷¹, στην οποία η συνδυαστική θεραπεία ασθενούς στατίνης (10mg πραβαστατίνης ή 5mg σιμβαστατίνης) με EPA μείωσε την επίπτωση των μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων κατά 19%. Επομένως, θα μπορούσε να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η χορήγηση ΩΜ3 ενδεχομένως μειώνει τα μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια⁷¹, ιδίως σε ασθενείς υπό πραβαστατίνη και με χαμηλή DHA/AA.

Ο ΣΔ2 παραμένει η κυρίαρχη αιτία ΧΝΝ παγκοσμίως.²⁴² Προοπτικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λευκοματινουρία²⁴¹ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας σε ασθενείς με ΑΥ, ΣΔ2 καθώς και στον γενικό πληθυσμό.²⁴² Επιπλέον, η αναλογία λευκοματίνη/κρεατινίνη (albumin to creatinine ratio, ACR) στα ούρα μπορεί να προβλέπει την επίπτωση ΑΥ και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σύμφωνα με προοπτική μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 11 ετών σε ενήλικες που στην αρχή ήταν υγιείς και μη-διαβητικοί.²⁴²⁻²⁴³ Επίσης, η λευκοματινουρία αποτελεί καλύτερο δείκτη για την μακροπρόθεσμη θνησιμότητα σε ασθενείς μετά από ΟΕΜ συγκριτικά με τη CRP.^{242,244}

Υποκλινική φλεγμονή ενδέχεται να συνδέει την λευκοματινουρία με την ΚΑΝ. Η λευκοματινουρία σχετίζεται με τη φλεγμονή και, μάλιστα, έχει δειχθεί ότι για κάθε αύξηση της CRP κατά 1mg/L, η πιθανότητα εμφάνισης λευκοματινουρίας αυξάνεται κατά 2%.²⁴⁵ Η λευκοματινουρία αποτελεί επίσης δείκτη γενικευμένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ένα βήμα-κλειδί στην παθογένεια της ΣΝ.²⁴⁶ Η λευκοματινουρία έχει συσχετισθεί επίσης με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-

αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ).²⁴⁵ Προηγούμενες μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει ότι η αναστολή του ΣΡΑΑ με έναν αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (α-MEA) ή έναν αναστολέα των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (αAT1) μειώνει τη λευκωματινουρία και τη θνησιμότητα σε διαβητικούς ασθενείς και πλέον θεωρούνται πρότυπη θεραπεία.²⁴⁵ Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση των ΩΜ3 στη λευκωματινουρία σε διαβητικούς και μη ασθενείς υπήρξαν ποικίλα, αλλά ο Elajami και οι συν.²⁴⁵ ήταν οι πρώτοι που έλεγξαν την επίδραση της δωδεκάμηνης χορήγησης ΩΜ3 στη λευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΝ με μία ανοικτού τύπου, προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη.²⁴⁵ Οι ερευνητές διαπίστωσαν τα εξής:

- Η συμπληρωματική χορήγηση με σκεύασμα συνδυασμού EPA και DHA (465mg και 375mg) σε συνολική ημερήσια δοσολογία 3,36g επί 1 έτος ανέστειλε την επιδείνωση της λευκωματινουρίας σε διαβητικούς ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν ACR<30μg/mg.²⁴⁵
- Σημαντικά (επί 3 φορές) περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του συμπληρώματος ΩΜ3 εμφάνισαν μείωση στην ACR συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.²⁴⁵

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ΩΜ3 είναι ευεργετική – και ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει και αναστροφή της ACR σε ένα αρχικό στάδιο της νόσου σε ασθενείς με ACR<30μg/mg και σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία.²⁴⁵ Δεδομένου ότι η θεραπεία με α-MEA ή αAT1 θεωρείται πρότυπη θεραπεία για διαβητικούς ασθενείς, ακολούθησε εκτίμηση της επίδρασης του συμπληρώματος στους διαβητικούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία υπό α-MEA ή αAT1, η οποία αποκάλυψε επιπρόσθετο όφελος στην επιβράδυνση της εξέλιξης της λευκωματινουρίας αρχικού σταδίου.²⁴⁵

Ο συνδυασμός EPA και DHA συσχετίστηκε άμεσα και σημαντικά την πτώση της ΑΥ και την βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ οδηγώντας σε σημαντική μείωση των TGs, έτσι τα ευεργετικά τους αποτελέσματα θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να εξηγηθούν από επίδραση στην νεφρική αιμοδυναμική και τον μεταβολισμό των λιπιδίων αντίστοιχα.²⁴⁵ Η ανάπτυξη της ΧΝΝ και της λευκωματινουρίας συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα TGs στον ορό καθώς και με ιστική συσσώρευση λιπιδίων στο νεφρό, ωστόσο η μείωση των TGs στον ορό δεν εμφάνισε συσχέτιση με την αναστολή της επιδείνωσης της λευκωματινουρίας.²⁴⁵ Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι στους διαβητικούς που λάμβαναν ΩΜ3 αυξήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην υποτριγλυκεριδαιμική δράση τους.²⁴⁵ Τα ΩΜ3 μειώνοντας την ηπατική σύνθεση TGs στο ήπαρ ενδέχεται να εκτρέπουν υποστρώματα προς την κατεύθυνση της γλυκονογένεσης (έναντι της λιπογένεσης) στην κατάσταση της νηστείας.²⁴⁵

Ο Wong και οι συν.²⁴⁷ σε μία RCT σε 97 ασθενείς με ΣΔ2 έλεγξαν την επίδραση της τρίμηνης συμπληρωματικής ημερήσιας χορήγησης ιχθυέλαιου στην ενδοθηλιακή λειτουργία καθώς και σε μεταβολικές παραμέτρους, την hs-CRP, το οξειδωτικό stress και τη νεφρική λειτουργία έναντι ΕΦ (ελαιόλαδου).²⁴⁷ Η εκτίμηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου έγινε μέσω της FMD της βραχιόνιας

αρτηρίας και των EPCs. Μετά από παρακολούθηση 12 εβδομάδων, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην FMD στους ασθενείς που λάμβαναν ιχθυέλαιο έναντι της ομάδας ελέγχου, αλλά ούτε και στον αριθμό των κυκλοφορούντων CD133+/KDR EPCs.²⁴⁷ Η συμπληρωματική χορήγηση δεν εμφάνισε σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα των TC, LDL-C, HDL-C, την HbA1c και την γλυκόζη νηστείας, το οξειδωτικό stress (όπως εκτιμήθηκε μέσω της ισοπροστάνης και του υπεροξειδίου της δισμουτάσης) ή την hsCRP.²⁴⁷ Εκτός όμως από τη σημαντική μείωση των TGs στον ορό, διαπιστώθηκε και μία σημαντική μείωση στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού παρά τα σχετικά φυσιολογικά επίπεδα βάσης.²⁴⁷ Η επίδραση αυτή ωστόσο πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή, καθώς δεν αποτελούσε παρά δευτερογενές καταληκτικό σημείο στη συγκεκριμένη δοκιμή και δε διενεργήθηκε άμεση μέτρηση του ρυθμού σωληναριακής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) ή της πρωτεϊνουρίας.²⁴⁷ Επιπλέον, υπάρχει το ενδεχόμενο η πτώση των επιπέδων κρεατινίνης ορού να αντανακλά αυξημένη σωληναριακή διήθηση λόγω παρουσίας XNN αρχικού σταδίου, που χαρακτηρίζεται από νεφρική υπερλειτουργία και υπερτροφία.

Κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της JELIS⁷¹ σε 18.645 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η χορήγηση EPA επέφερε 18% μείωση της επίπτωσης της ΣΝ σε διαβητικούς και μη ασθενείς, ωστόσο η ελάττωση που επέφερε στους διαβητικούς δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Σε μία υπο-ανάλυση²⁴⁸, όμως, των αποτελεσμάτων της JELIS σε 4.565 ασθενείς με IGM συμπεριλαμβανομένων διαβητικών ασθενών αλλά και ασθενών με υπεργλυκαιμία, ο Oikawa και οι συν.²⁴⁸ διαπίστωσαν ότι αυτή η ομάδα ασθενών παρουσίαζε αυξημένο ΚΑΚ αλλά ότι η συμπληρωματική χορήγηση EPA τον μείωνε σημαντικά κατά 22% (18% μείωση ΚΑΚ σε ευγλυκαιμικούς ασθενείς).

Από την άλλη πλευρά, 6 χρόνια μετά, ο Poreba και οι συν.¹⁹⁷ διεξήγαγαν μία RCT για την εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης 2g ΩΜ3 ημερησίως για 3 μήνες σε 76 ασθενείς με ΣΔ και εγκατεστημένη αθηροσκλήρωση υπό βέλτιστη αγωγή (και εντός των θεραπευτικών στόχων) σε μεταβολικές παραμέτρους όπως η HbA1c, τα επίπεδα ινσουλίνης, το λιπιδαιμικό προφίλ, τα επίπεδα της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης καθώς και σε δείκτες συστηματικής φλεγμονής.¹⁹⁷ Σημαντικές επιδράσεις ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν ως προς τις εξετασθείσες παραμέτρους, πλην μιας μείωσης στα επίπεδα της λεπτίνης στην ομάδα παρέμβασης.¹⁹⁷

3.8 Ο ρόλος των ΩΜ3 στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ)

Από την πρώτη παρατήρηση του χαμηλού επιπολασμού του ΕΜ στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας μέχρι και σήμερα έχουν μεσολαβήσει πολυάριθμες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των ΩΜ3 στη ΣΝ και την ΚΑΝ γενικότερα. Οι πρώτες RCTs με «σκληρά» καταληκτικά σημεία ήταν η “Diet and Reinfarction Trial”, (DART, 1989)⁷³ και η «Indian Experiment of Infarct Survival” (IEIS, 1997)²⁴⁹.

Η διπλή-τυφλή DART⁷³ έλεγξε την επίδραση δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά ψάρια (σύσταση για αύξηση της κατανάλωσης λιπαρών ψαριών κατά 200-400g/εβδομάδα που αντιστοιχούν περίπου σε 2-3 μερίδες) σε 2.033 άνδρες επιβιώσαντες από ΕΜ, έναντι ομάδας ελέγχου (δε δόθηκε διατροφική σύσταση). Η παρέμβαση αυτή πέτυχε αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης EPA και DHA συνολικά κατά 500-700mg.⁷³ Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν 29% λιγότερους θανάτους (μείωση θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 29%) στα 2 έτη παρακολούθησης μετά το ΕΜ.⁷³ Ωστόσο, η DART δεν έδειξε ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη λιπαρών ψαριών προστατεύει σημαντικά συγκεκριμένα από καρδιακούς θανάτους.⁷³

Η διπλή-τυφλή IEIS²⁴⁹, αν και μικρότερου δείγματος, σχεδιάστηκε έτσι ώστε να απευθύνει πιο άμεσα το ερώτημα αν τα προερχόμενα από ψάρια (EPA και DHA) ή το προερχόμενο από φυτά ALA μειώνουν τα καρδιακά επεισόδια, όταν καταναλώνονται από ασθενείς που έχουν ανάγκη δευτερογενούς πρόληψης ΣΝ.²⁴⁹ Περίπου 360 ασθενείς που εξετάστηκαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) με την υποψία ΟΕΜ εντάχθηκαν στη δοκιμή προκειμένου να λάβουν 2g EPA+DHA, 2,9g ALA ή ΕΦ.²⁴⁹ Η συμπληρωματική χορήγηση ξεκίνησε 18 ώρες μετά την εισαγωγή τους και συνεχίστηκε για 1 χρόνο.²⁴⁹ Κατά την παρακολούθηση, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς και των 2 ομάδων παρέμβασης εμφάνισαν μειωμένη εμφάνιση νέου ΟΕΜ, νέου στηθαγχικού επεισοδίου, αρρυθμιών και ΚΑ, αλλά όχι σημαντική μείωση του συνολικού καρδιακού θανάτου.²⁴⁹ Η IEIS²⁴⁹ ήταν η πρώτη RCT που ανέδειξε σημαντικό κλινικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ.

Στο τέλος της δεκαετίας του '90 και μετά από αρκετές μελέτες με απογοητευτικά αποτελέσματα, ανακοινώθηκε και η πρώτη από τις δύο μελέτες - ορόσημα στην ιστορία της έρευνας για τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη των ΩΜ3, η ιταλική "Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione trial²⁵⁰, GISSI-Prevenzione (GISSI-P, 1999). Αφορούσε ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ (≤3μήνες) που παρακολουθήθηκαν επί 3,5 έτη για τις επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης ΩΜ3 (885mg EPA+DHA).²⁵⁰ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική αρνητική συσχέτιση της αυξημένης πρόσληψης ΩΜ3 με το συνδυαστικό πρωτογενές καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε τους ολικούς θανάτους και τα μη-θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια (μείωση κατά 15%).²⁵⁰ Στη συνέχεια, η ανάλυση των αποτελεσμάτων αποκάλυψε ότι το αποτέλεσμα οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά στη μείωση της θνησιμότητας (20% μείωση των ολικών θανάτων, 30% μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και 45% μείωση των ΑΚΘ).²⁵⁰ Η μελέτη GISSI-P ήταν αυτή που κινητοποίησε σημαντικά την έρευνα για τις αντι-αρρυθμικές δράσεις των ΩΜ3 στην προσπάθεια ερμηνείας των «δύο όψεων» των ευρημάτων της, της σημαντικής μείωσης των θανάτων και κυρίως του ΑΚΘ, και μάλιστα σε ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ, και της μη-σημαντικής μείωσης των μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων.²⁵⁰

Σε μία υπο-ανάλυση⁷⁰ των ευρημάτων προς αυτήν την κατεύθυνση, διαπιστώθηκε παρόμοια μείωση της ολικής θνησιμότητας σε ασθενείς με διατηρημένο και με χαμηλό LVEF, αλλά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του ΑΚΘ σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς (ΑΡ) κοιλίας η οποία, μάλιστα ήταν ανάλογη του βαθμού της δυσλειτουργίας της ΑΡ κοιλίας. Έτσι, σε ασθενείς με LVEF≤40% η μείωση του ΑΚΘ ήταν 4 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς με LVEF>50%.⁷⁰

Σχεδόν πριν από μία δεκαετία, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της ιαπωνικής μελέτης Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study, JELIS⁷¹ (JELIS, 2007) για την επίδραση της συνδυαστικής χορήγησης 1800mg EPA και στατίνης έναντι της μονοθεραπείας με στατίνη (10mg πραβαστατίνη ή 5mg σιμβαστατίνη) στην πρόληψη μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων σε 18.645 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, τα οποία και αναζωπύρωσαν το ενδιαφέρον για τα ΩΜ3.⁷¹ Μετά από παρακολούθηση διάρκειας 4,6 ετών διαπιστώθηκε μεγαλύτερη μείωση των μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων στην ομάδα παρέμβασης καθώς και σημαντική μείωση των επεισοδίων ασταθούς στηθάγχης και των μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων.⁷¹ Δεν διαπιστώθηκε όμως σημαντική μείωση του ΑΚΘ και του στεφανιαίου θανάτου.⁷¹ Συγκεκριμένα σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης η JELIS έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση 1800mg EPA ημερησίως, ακόμη και στον ιαπωνικό πληθυσμό με υψηλή κατανάλωση λιπαρών ψαριών, οδήγησε σε 18% μείωση των μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης και 19% σε επίπεδο δευτερογενούς.⁷¹ Πολλές υπο-αναλύσεις της JELIS ακολούθησαν που έδειξαν χαμηλότερη επίπτωση της ΣΝ στους ασθενείς που λάμβαναν EPA, χαμηλότερο κίνδυνο ΣΝ κατά 53% σε ασθενείς με υψηλά TGs και χαμηλή HDL ορού, καθώς και 22% μείωση της επίπτωσης της ΣΝ σε ασθενείς με IGM, αλλά όχι σημαντική μείωση στους διαβητικούς μόνο.⁷¹

Στη συνέχεια, όμως, η μελέτη GISSI-Heart Failure⁷⁶ (GISSI-HF, 2008) εξέτασε την επίδραση της ημερήσιας χορήγησης 885mg EPA και DHA στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ασθενών με ΚΑ κατά NYHA (New York Heart Association, NYHA) II-IV που λάμβαναν την ενδεδειγμένη αγωγή και έδειξε μέτρια μείωση (9%) της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας καθώς και των σχετικών με την ΚΑ εισαγωγών (8%) σε καλώς θεραπευόμενους ασθενείς με ΚΑ.⁷⁶

Οι παραπάνω μελέτες ήταν αυτές που καθιέρωσαν και ανατροφοδότησαν την έρευνα για τα ΩΜ3. Πρόσφατα, όμως, λιγότερες προοπτικές μελέτες κοόρτης συνεχίζουν να αναδεικνύουν τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο των ΩΜ3. Για παράδειγμα, η πολυεθνική προοπτική μελέτη κοόρτης Diet-HD μετά 2,7 έτη παρακολούθησης δεν έδειξε σημαντική επίδραση στην καρδιαγγειακή ή οποιασδήποτε αιτιολογίας θνησιμότητα. Επίσης, τόσο κλινικές μελέτες (Risk Prevention Study Collaborative Group²⁵²) όσο και πρόσφατες μετα-αναλύσεις [Rizos (Ρίζος) και συν.²⁵³, AHCQ⁴, Aung και συν.²⁵⁴) καταλήγουν σε οριακά σημαντικά έως μη-σημαντικά αποτελέσματα. Κάποιες, όμως,

μετα-αναλύσεις (Alexander και συν.²⁵⁵, Maki et al.²⁵⁶) αναγνωρίζουν σημαντικά ή με τάση σημαντικότητας αποτελέσματα για κάποιες υπο-ομάδες ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Ακολουθούν κάποια στοιχεία για τις 4 πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις σχετικά με τις καρδιοπροστατευτικές δράσεις των ΩΜ3:

1. Μετα-Ανάλυση Alexander και συν.²⁵⁵ (2017): Επίδραση των ΩΜ3 στη ΣΝ

Ο Alexander και οι συν.²⁵⁵ συμπεριέλαβαν στη μετα-ανάλυση τους 18 RCTs και 16 προοπτικές μελέτες κοόρτης από το 1947 έως το 2015 και εξέτασαν τις συσχετίσεις των EPA και DHA ως διατροφικών συστατικών ή συμπληρωμάτων με τη ΣΝ (OEM, στηθάγχη, ΑΚΘ, σχετικός με τη ΣΝ θάνατος και επίπτωση ΣΝ για τις προοπτικές μελέτες κοόρτης).²⁵⁵ Ουσιαστικά, η μετα-ανάλυση των RCTs είχε στόχο την εκτίμηση της επίδρασης των EPA και DHA στη ΣΝ, ενώ η μετα-ανάλυση των προοπτικών μελετών κοόρτης την εκτίμηση κυρίως της συσχέτισης της πρόσληψης EPA και DHA και του κινδύνου της ΣΝ.²⁵⁵

Η μετα-ανάλυση των RCTs, που συμπεριέλαβε περίπου 93.000 ενήλικες, έδειξε ότι η χορήγηση EPA και DHA οδήγησε σε στατιστικά μη σημαντική μείωση του κινδύνου της ΣΝ.²⁵⁵ Η ανάλυση υπο-ομάδων των RCTs έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου της ΣΝ με τη χορήγηση EPA και DHA σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αυξημένα TGs ($\geq 150\text{mg/dL}$) και υψηλή LDL-C ($\text{LDL-C} > 130\text{mg/dL}$), οι οποίοι εμφάνισαν σημαντικά λιγότερα επεισόδια σχετικά με ΣΝ.²⁵⁵ Επίσης, υψηλότερη χορηγούμενη ημερήσια δόση ($> 1\text{g}$) EPA και DHA είχε μεγαλύτερο αντίκτυπο στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TGs συγκριτικά με χαμηλότερη δόση.²⁵⁵ Οι συμμετέχοντες που εντάχθηκαν στις ομάδες παρέμβασης των RCTs είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο συγκριτικά με όσους εντάχθηκαν στις ομάδες ελέγχου, μία επίδραση μη-δοσοεξαρτώμενη και πιο ισχυρή στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης.²⁵⁵ Στην υπο-ομάδα χορήγησης $\geq 1\text{g/H}$ EPA+DHA, διαπιστώθηκε μείωση για τα περισσότερα καταληκτικά σημεία, αλλά σημαντική δεν ήταν παρά μόνο για το μη-θανατηφόρο ΕΜ.²⁵⁵

Από τη μετα-ανάλυση, όμως, των προοπτικών μελετών 732.000 συμμετεχόντων προέκυψαν στατιστικά σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις της χορήγησης ΩΜ3 για τον κίνδυνο οποιουδήποτε στεφανιαίου επεισοδίου, των θανάτων σχετικών με ΣΝ και του ΑΚΘ.²⁵⁵

Διαπιστώθηκε, επίσης, στο σύνολο των μελετών, η γνωστή σημαντική αρνητική επίδραση των ΩΜ3 στα επίπεδα των TGs σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, αλλά και ένα μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα LDL-C (ιδίως όταν αυτά συνυπήρχαν με $\text{TGs} > 150\text{mg/dL}$), την ίδια στιγμή που πολλές μελέτες αναφέρουν ποσοτικά ουδέτερη ή και αρνητική επίδραση των ΩΜ3 στην LDL.²⁵⁵

Οπότε, ο Alexander και οι συν.²⁵⁵ έδειξαν:

1) Σημαντική μείωση του κινδύνου της ΣΝ σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου» συμπεριλαμβανομένων ασθενών με αυξημένα TGs ($\geq 150\text{mg/dL}$) και υψηλή LDL-C ($\text{LDL-C} > 130\text{mg/dL}$), μεγαλύτερη μάλιστα με δόσεις $> 1\text{g/ημέρα}$.²⁵⁵

Η επίδραση στους ασθενείς αυτούς ενδέχεται να ερμηνευτεί με δύο τρόπους. Είτε αποτυπώνει την υποτριγλυκεριδαϊκή επίδραση των ΩΜ3 σε συνδυασμό με την ποιοτική^{128,132} (και όχι ποσοτική) επίδρασή τους στα σωμάτια της LDL, οδηγώντας στην επικράτηση μεγαλύτερων, λιγότερο αθηρογόνων σωματιδίων ή ακόμη και στη μείωση των TRLs, των RLPs και της apoCIII ή αυτή η επίδραση υπερεκτιμάται λόγω απουσίας ή αποτυχίας κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. ότι οι ασθενείς συνολικά που λάμβαναν ΩΜ3 είχαν σημαντικά μικρότερη και δοσοεξαρτώμενη πιθανότητα να εμφανίσουν θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο συγκριτικά με όσους εντάχθηκαν στις ομάδες ελέγχου.

2) Μικρότερη πιθανότητα, με τάση σημαντικότητας, για εμφάνιση θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου και ιδίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης με μη δοσοεξαρτώμενο τρόπο.²⁵⁵ Παρόμοια συσχέτιση διαπιστώθηκε και στις μετα-αναλύσεις του Ρίζου και συν.²⁵³ και του AHCQ⁴.

Αυτή είναι μία σημαντική διαπίστωση γιατί περικλείει τόσο των παράγοντα των αρρυθμολογικών συμβαμάτων, όσο και της έννοιας της «διαιτητικής προετοιμασίας» (nutritional preconditioning)⁹¹ που βελτιώνει την πρόγνωση του επεισοδίου, εφόσον συμβεί.

3) Σημαντικά μικρότερη πιθανότητα για μη θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο σε δόσεις $\geq 1\text{g}$ ημερησίως.²⁵⁵

Πρόκειται για επίσης σημαντική παρατήρηση συμβάλλοντας στην επιλογή δόσεων παρέμβασης.

2. Μετα-ανάλυση Maki και συν.²⁵⁶ (2017): Επίδραση των ΩΜ3 στον καρδιακό θάνατο

Ο Maki και οι συν.²⁵⁶ συμπεριέλαβαν στη μετα-ανάλυσή τους τυχαιοποιημένες δοκιμές παρέμβασης από το 1947 έως το 2016 με χορήγηση ΩΜ3 μόνο μέσω συμπληρωμάτων (και όχι μέσω της διατροφής) διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών, που είχαν ως καταληκτικό σημείο ένα από τα ακόλουθα: θανατηφόρο ΕΜ, ΑΚΘ, θάνατο σχετικό με ΣΝ, ΚΘ, θάνατο από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, αιφνίδια καρδιακή θνησιμότητα, θνησιμότητα σχετική με ΣΝ, καρδιακή θνησιμότητα ή θνησιμότητα σχετική με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, και οι συμμετέχοντες δεν έφεραν καρδιακό απινιδωτή.²⁵⁶ Τα κριτήρια αυτά πληρούσαν 14 RCTs με συνολικό αριθμό 71.899 συμμετεχόντων.²⁵⁶

Ανάμεσα στους 71.899 συμμετέχοντες που λάμβαναν ΩΜ3 σημειώθηκαν 1.613 καρδιακοί θάνατοι (4,48%) έναντι 1.746 (4,87%) στους συμμετέχοντες που ανήκαν στις ομάδες ελέγχου. Η συγκεντρωτική εκτίμηση σχετικού κινδύνου (pooled relative risk estimate) έδειξε 8% μικρότερο

κίνδυνο ΚΘ για όσους λάμβαναν συμπληρωματικά ΩΜ3.²⁵⁶ Αναλύσεις υπο-ομάδων που αφορούσαν ασθενείς με μέσα επίπεδα TGs \geq 150mg/dL ή LDL-C \geq 130mg/dL (RR=0,828), ασθενείς που λάμβαναν συμπλήρωμα ΩΜ3 στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης, ομάδες ασθενών με χαμηλό αρχικό ποσοστό λήψης στατίνη ή, τέλος ασθενείς που λάμβαναν ημερήσια δόση ΩΜ3>1g ανέδειξαν μεγαλύτερες επιδράσεις.²⁵⁶

Τα αποτελέσματα του Μακί και των συν.²⁵⁶ σχετικά με την επίδραση των ΩΜ3 στον κίνδυνο του καρδιακού θανάτου συμβαδίζουν με εκείνα του Alexander και των συν.²⁵⁵ σε επίπεδο RCTs, έρχονται όμως σε αντίθεση με προγενέστερη μετα-ανάλυση του Ρίζου (Rizos) και των συν.²⁵³, ως προς την αναγνώριση μιας μέτρια θετικής επίδρασης στο σύνολο των συμμετεχόντων και μία μεγαλύτερη επίδραση (με τάση σημαντικότητας) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (LDL-C \geq 130mg/dL) ή/και υπερτριγλυκεριδαίμια (TGs \geq 150mg/dL), στη δευτερογενή πρόληψη ή σε υψηλότερες δόσεις ΩΜ3 (>1g)²⁵⁶. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται περαιτέρω και από την μετα-ανάλυση των προοπτικών μελετών κοόρτης του Alexander και των συν.²⁵⁵ που έδειξε σημαντική μείωση κινδύνου θανάτου από ΣΝ και ΑΚΘ με υψηλή πρόσληψη ΩΜ3. Από την άλλη πλευρά, τόσο η μετα-ανάλυση του Alexander και των συν.²⁵⁵ όσο του Ρίζου και των συν.²⁵³ και του ΑΗRQ⁴ έδειξαν μικρές, μη-σημαντικές μειώσεις στον κίνδυνο μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων ή/και ΕΜ.

3. Μετα-ανάλυση Leshno και συν.²⁵⁷ (2017): Επίδραση των ΩΜ3 στην ΚΑΝ

Ο Leshno και οι συν.²⁵⁷ διεξήγαγαν μία μετα-ανάλυση για την εκτίμηση των επιδράσεων των ΩΜ3 στην ΚΑΝ αλλά και τη «μετάφρασή» τους, ώστε να γίνονται εύκολα αντιληπτές από το ευρύ κοινό το οποίο πολύ συχνά καλείται να αποφασίσει για τη λήψη διατροφικού συμπληρώματος.²⁵⁷ Για τον λόγο αυτό ανήγαγαν τα αποτελέσματά τους σε «προσαρμοσμένη με βάση την ποιότητα διάρκεια ζωής» (quality adjusted life years, QALY).²⁵⁷ Κριτήρια για την επιλογή των μελετών αποτέλεσαν ο σχεδιασμός (διπλές-τυφλές, RCTs ελεγχόμενες με ΕΦ) και το μέγεθος δείγματος (>1000 συμμετέχοντες).²⁵⁷ Με βάση τα παραπάνω η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 11 RCTs, από τις οποίες όμως αποκλείστηκαν επιπλέον 3 (οι 2 λόγω χορήγησης ιχθυέλαιου αντί συμπληρώματος και η μία λόγω ελλιπών δεδομένων), καταλήγοντας συνολικά σε 8 RCTs.²⁵⁷

Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι τα ΩΜ3 οδηγούν σε μείωση του κινδύνου του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 8%.²⁵⁷ Ο Leshno και οι συν.²⁵⁷ διαπίστωσαν, όμως, ότι το ποσοστό αυτό, μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες. Κι άλλες μελέτες έχουν δείξει αυτή την αδυναμία των ΩΜ3 να αποδείξουν τη δράση τους σε συγχορήγηση με στατίνες. Για παράδειγμα, ο Eussen και οι συν.²⁵⁷ έδειξαν ότι σε επιβιώσαντες από ΕΜ, τα ΩΜ3 είχαν ευεργετική δράση μόνο στην περίπτωση που δεν λάμβαναν χρόνια αγωγή με στατίνη.²⁵⁷ Επιπλέον, μεταφράζοντας αυτό το αποτέλεσμα σε QALY, τα ΩΜ3 μπορούν να αυξήσουν την διάρκεια ζωής καλής ποιότητας κατά 1 μήνα περίπου.²⁵⁷ Ηλικιωμένοι, διαβητικοί και ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου

ωφελούνται περισσότερο.²⁵⁷ Τέλος, η μετα-ανάλυση αυτή οδήγησε στη δημιουργία γραφικής παράστασης που συσχετίζει το κέρδος σε διάρκεια ζωής καλής ποιότητας με τον ΚΑΚ και την ηλικία, την οποία μπορεί να τη χρησιμοποιήσει ο μέσος άνθρωπος κατά τη λήψη μιας «προσωπικής» απόφασης για χρήση ή όχι συμπληρώματος ΩΜ3.²⁵⁷

4. Μετα-ανάλυση Aung και συν.²⁵⁴ (2018): Επίδραση των ΩΜ3 στον ΚΑΚ

Ο Aung και οι συν.²⁵⁴ συμπεριέλαβαν στη μετα-ανάλυσή τους τυχαιοποιημένες μελέτες με τουλάχιστον 500 συμμετέχοντες και διάρκεια παρέμβασης τουλάχιστον 1 έτους, κριτήρια τα οποία πληρούσαν 10 μεγάλες RCTs - και αξιολόγησαν την συσχέτιση των ΩΜ3 με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.²⁵⁴ Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν συμπληρωματικά σκευάσματα συνδυασμού EPA/DHA σε μορφή αιθυλικού εστέρα, με εξαίρεση την μελέτη JELIS, στην οποία χορηγήθηκε μόνο EPA.²⁵⁴ Οι ημερήσιες δόσεις κυμαίνονταν για το EPA από 226 έως 1800mg και για το DHA από 0 έως 1700mg.²⁵⁴ Οι 8 στις 10 μελέτες ήταν διπλές-τυφλές, ενώ οι 2 (GISSI, JELIS), και δεν ήταν ελεγχόμενες με ΕΦ.²⁵⁴

Ο Aung και οι συν.²⁵⁴ δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση της συμπληρωματικής χορήγησης ΩΜ3 με τη ΣΝ, το μη θανατηφόρο ΕΜ ή οποιοδήποτε επεισόδιο σχετιζόμενο με τη ΣΝ. Επιπλέον, σημαντική συσχέτιση δεν διαπιστώθηκε ούτε με την εμφάνιση μείζονων αγγειακών επεισοδίων, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και στις υπο-ομάδες που εξετάστηκαν ανάλογα με την παρουσία ΣΔ ή δυσλιπιδαιμίας, το ιστορικό προηγηθέντος ΕΜ ή ΑΕΕ, τη λήψη στατινών ή ακόμη την ηλικία ή το φύλο.²⁵⁴ Επίδραση των ΩΜ3 δεν διαπιστώθηκε ούτε στην θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας.²⁵⁴ Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τη συστηματική ανασκόπηση του AHRQ⁴ που ανακοινώθηκε το έτος 2016.

Τέλος, το διάστημα εμπιστοσύνης 95% στην μετα-ανάλυση του Aung και των συν.²⁵⁴, που συμπεριέλαβε 77.917 υψηλού κινδύνου ενήλικες, 12.001 μείζονα αγγειακά επεισόδια και 6.273 στεφανιαία επεισόδια, δεν μπορεί να αποκλείσει μείωση του κινδύνου ΑΕΕ και ΣΝ κατά 7% και 10% αντίστοιχα από την συμπληρωματική χορήγηση ΩΜ3.²⁵⁴

Η μετα-ανάλυση αυτή όμως δεν διαπίστωσε καμία συσχέτιση με οποιονδήποτε κίνδυνο σχετιζόμενο με ΣΝ, τόσο στο σύνολο των συμμετεχόντων όσο και σε υπο-ομάδες, χωρίς να μπορεί να αποκλείσει μέτρια μείωση κινδύνου ΣΝ ενός εύρους 7-10%.²⁵⁴ Ωστόσο, ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι χρησιμοποίησε τα συγκεντρωτικά δεδομένα της κάθε μελέτης και όχι τα ατομικά, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητά της να διακρίνει και να αναδείξει υπο-πληθυσμούς των μελετών με διαφορετικές επιδράσεις των ΩΜ3.²⁵⁴

Συνολικά, οι μετα-αναλύσεις^(254,257) αναφορικά με τον ρόλο των ΩΜ3 στη ΣΝ πιθανώς ανιχνεύουν^(254,257) ένα μέτριο ποσοστό μείωσης του καρδιαγγειακού θανάτου της τάξης του 8% περίπου, μη στατιστικά σημαντικό. Ορισμένες^(255,256) διακρίνουν κάποιες υπο-ομάδες που ωφελούνται

σε οριακά σημαντικά επίπεδα, όπως, οι ασθενείς που χρήζουν δευτερογενούς πρόληψης καθώς και οι αναφερόμενοι ως «κυνηλού κινδύνου» ασθενείς, στους οποίους όμως συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με υψηλά TGs και υψηλή LDL-C, που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν αθεράπευτους ή ανεπαρκώς θεραπευόμενους ασθενείς, υποβαθμίζοντας την αξία της επίδρασης. Επιπλέον, κάποιες^{255,256} αναδεικνύουν ως ελάχιστη δόση παρέμβασης το 1g ΩΜ3 ημερησίως (με μεγαλύτερες δόσεις να απαιτούνται επί παρουσίας υπερτριγλυκεριδαιμίας^{255,256}) και επίσης μία από αυτές²⁵⁷ διαπιστώνει τον περιορισμό της επίδρασής τους κατά τη συγχορήγηση με στατίνες, γεγονός που μπορεί να αντανάκλα είτε την βέλτιστη θεραπεία-ρύθμιση του ασθενούς και απουσία υπολειπόμενου ΚΑΚ ή τη «συνάντηση» των πλειοτροπικών δράσεων των ΩΜ3 και των στατινών απουσία συνέργειας, αλλά, αισίως, και ανταγωνισμού.

Τέλος, η ανεύρεση μικρότερης πιθανότητας, αν και όχι στατιστικά σημαντικής, για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο σε τρεις μετα-αναλύσεις^(4,253,255), με τις αντιαρρυθμικές τους δράσεις επί εδάφους ισχαιμίας⁹ αλλά και με τα αποτελέσματα της υπο-μελέτης της METOCARD-CNIC από τον Sala-Vila και τους συν.²⁶¹ και της θεωρίας της «διατροφικής προετοιμασίας».

Ο Sala-Vila και οι συν.²⁶¹ σε υπομελέτη της METOCARD-CNIC σε 100 ασθενείς με πρόσθιο STEMI που επαναιματώθηκαν μέτρησαν κατά την εισαγωγή την περιεκτικότητα των κυτταρικών μεμβρανών σε AA και EPA καθώς και την αναλογία AA:EPA. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς στην οξεία φάση (1 εβδομάδα μετά το EM) και 6 μήνες μετά. Το μέγεθος του εμφράγματος (καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο) και η καρδιακή λειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ελέγχθηκαν για πιθανές συσχετίσεις.²⁶¹

Τα διατροφικά ΩΜ3 άμεσα αντικαθιστούν το AA από τις κυτταρικές μεμβράνες. Αυτή η αντικατάσταση τροποποιεί την ισορροπία των μεταβολικών παραγώγων και των εξασκούμενων δράσεων, όπως έχει προαναφερθεί.²⁶¹ Δίαιτα που επάγει την αντικατάσταση του AA από το EPA στις μεμβράνες των μυοκαρδιακών κυττάρων για μεγάλο χρονικό διάστημα, επομένως, ενδέχεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην περίπτωση εμφάνισης ενός STEMI, προστατεύοντας το μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, βελτιώνοντας την μετεμφραγματική λειτουργία και αναδιαμόρφωση της κοιλίας.²⁶¹ Αυτό το ενδεχόμενο θα είχε μεγάλη σημασία για τη δημόσια υγεία, δεδομένου ότι το μέγεθος του εμφράγματος και το LVEF είναι καθοριστικοί παράγοντες της μετεμφραγματικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.²⁶¹ Πειραματικά μοντέλα έχουν αναδείξει την επίδραση της διατροφικής προετοιμασίας με συμπλήρωση με ΩΜ3 στην καρδιά, αλλά τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε αυτά της OMEGA-REMODEL.^{260,261} Το ερώτημα αν οι τακτικοί καταναλωτές ψαριών που υποστούν ένα STEMI ή ένα OEM εμφανίζουν μικρότερης έκτασης μυοκαρδιακή βλάβη και/ή και μικρότερη θνησιμότητα, ακόμη, συγκριτικά με τους μη-καταναλωτές ψαριών παραμένει προς περαιτέρω έρευνα και απάντηση. Απαραίτητο εργαλείο σε αυτή την αναζήτηση θα αποτελέσει ο δείκτης ωμέγα-3.

4. Συζήτηση

Τα ΩΜ3 αποτελούν ένα διατροφικό συστατικό το οποίο έχει καταφέρει να προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον και να το διατηρήσει επί δεκαετίες, γεγονός που οφείλεται στις πιθανολογούμενες καρδιοπροστατευτικές δράσεις. Το ερώτημα όμως είναι αν αυτό θα συνεχίσει να ισχύει και για πόσο.

Τα σύγχρονα δεδομένα διατυπώνονται και από τους μεγάλους διεθνείς φορείς όπως η ΑΗΑ και η ESC με τη μορφή οδηγιών/συστάσεων. Η European Society of Cardiology (ESC), με τη συμβολή της European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) (2016), όντας εξαρχής επιφυλακτικές αναφορικά με την κλινική χρησιμότητα των ΩΜ3 στη ΣΝ τα συμπεριλαμβάνουν αποκλειστικά στην πρωτογενή πρόληψη ως κομμάτι μιας υγιεινής διατροφής, με σύσταση για κατανάλωση 1-2 μερίδων ψαριών εβδομαδιαίως, η 1 από τις οποίες να αποτελείται κατά προτίμηση από λιπαρά ψάρια.⁷ Η ΑΗΑ, παρομοίως, συστήνει στον γενικό πληθυσμό, σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, την κατανάλωση 1-2 μερίδων/εβδομάδα όχι τηγανητών, κατά προτίμηση λιπαρών, ψαριών.^{3,5} Έχοντας υπάρξει, όμως, «πιο αισιόδοξη» στη διάρκεια της «ιστορίας των ΩΜ3», η ΑΗΑ (2018) – βασιζόμενη ταυτόχρονα στα μη σημαντικά αποτελέσματα των πρόσφατων μετα-αναλύσεων, σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης, δηλώνει χαρακτηριστικά ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου (1g ΩΜ3/ημέρα) «μπορεί να είναι λογική» για ασθενείς με ΣΝ ή άλλη αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (Ενδειξη Τάξης Ια, με την επισήμανση ότι μερίδα επιστημόνων επιθυμούσε κατάταξη Τάξης ΙΙb) με στόχο τη μείωση του κινδύνου για ΚΘ, ΣΝ και ΙΕΕ, ενώ κρίνει τα υπάρχοντα δεδομένα για την επίδραση στη ΣΚΑ και την ΑΥ ανεπαρκή παρόλο που ασθενείς με ΣΚΑ και μειωμένο LVEF ενδέχεται να επωφεληθούν ως προς τον αριθμό των σχετιζόμενων με τη ΣΚΑ νοσηλειών και τον θάνατο από αυτή.^{3,5}

Τα ΩΜ3 αποτελούν ίσως το πιο πολύ μελετημένο διατροφικό συμπλήρωμα, γεγονός που δεν προκαλεί έκπληξη αν αναλογιστεί κανείς ότι η επίδρασή του σε σοβαρά καταληκτικά σημεία για την υγεία και τη ζωή σε ορισμένες μελέτες προσέγγισε τα θεραπευτικά αποτελέσματα φαρμακευτικών ουσιών, όπως οι στατίνες. Η πληθώρα των μελετών απέδωσε πληροφορίες για πολυάριθμες και ποικίλες επιδράσεις σε επίπεδο φυσιολογίας, όπως αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντι-αρρυθμικές, υποτριλυκεριδαιμικές, αντι-αθηρογόνες, αντι-θρομβωτικές και αγγειοδιασταλτικές.⁹ Οι δράσεις, αυτές, φαίνεται ότι παρουσιάζουν πλειοτροπισμό και αλληλεπιδρούν με εκείνες των στατινών – χωρίς σαφές μοτίβο ως προς την δραστηριότητά (ασθενείς ή ισχυρές στατίνες) τους – άλλοτε συμπληρωματικά, άλλοτε ουδέτερα, ποτέ, όμως αντίθετα.^{133-134,136-137}

Η φλεγμονή είναι παρούσα στην έναρξη και εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αθηροσκληρώσεως, στη δημιουργία και ρήξη της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, στην ισχαιμία των μυοκαρδιακών κυττάρων και στην πρόκληση αρρυθμιών, στην διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και στην παχυσαρκία. Η αντιφλεγμονώδης και αντι-οξειδωτική επίδρασή τους είναι

κυρίαρχη, σύνθετη και σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για τις πλειοτροπικές επιδράσεις. Τα ΩΜ3 επιδρούν τόσο στην ισορροπία των PUFAs με τον ανταγωνισμό με τα ΩΜ6 για σύνδεση με διάφορα ένζυμα (COX, LOX, Lp-PLA2) και επικράτηση των δραστικών μεταβολικών παραγώγων προερχόμενων από EPA και DHA έναντι των προερχόμενων από AA, όσο και στον έγκαιρο τερματισμό («προ-λύση») της φλεγμονής και την επιστροφή στην ομοιόσταση μέσω των SPMs και των MEFAs, αλλά και με την ενορχήστρωση της κυτταρικής λειτουργίας και αλληλεπίδρασης μέσω της ενσωμάτωσής τους στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών.⁹

Η υποτριγλυκεριδαϊκή δράση των ΩΜ3 είναι η μόνη ομοιογενής και ικανοποιητικά τεκμηριωμένη από μελέτες και μετα-αναλύσεις.⁹⁷ Για αυτόν το λόγο αυτό τα ΩΜ3 συμπεριλαμβάνονται στις ευρωπαϊκές και αμερικανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαϊμίας, ως δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία σε δόσεις 2-4g ημερησίως, οι οποίες είναι ασφαλείς και ανεκτές, για την επίτευξη της τιμής των TGs ορού – στόχο, σε συνδυασμό με στατίνη (σε συνδυασμό ή όχι με φαινοφιβράτη), η οποία έχει τεκμηριωμένη θέση στη δευτερογενή πρόληψη.⁹⁷ Τα ΩΜ3 δεν έχουν υποχοληστερολαιμική δράση, αντιθέτως μάλιστα, ενδέχεται να προκαλέσουν μικρή αύξηση των επιπέδων της LDL-C. Ωστόσο, πολλές μελέτες υποδεικνύουν μία ποιοτική επίδραση στην LDL-C, που αφορά την αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων της LDL-C, με αποτέλεσμα τη μείωση των μικρών και προτεινόμενων ως αθηρογόνων sdLDLs, ακόμη και σε ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνη.¹³² Επιπλέον, φαίνεται να έχουν αρνητική επίδραση σε άλλες πιθανές αθηρογόνες παραμέτρους όπως τις TRLs, τις RLPs και την apoCIII.^{124-127,131} Οι προαναφερθείσες διαταραχές σκιαγραφούν την αθηρογόνο ΔΣΛ, τη μη-εξαρτώμενη από τα επίπεδα της LDL-C που συχνά συνυπάρχει με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, υπερτριγλυκεριδαϊμία και παχυσαρκία (μεταβολικό σύνδρομο). Σε ασθενείς με αυτό το λιπιδαιμικό προφίλ ενδέχεται να συμβάλλουν σημαντικά στον έλεγχο του υπολειπόμενου ΚΑΚ παρά τη θεραπεία με στατίνη.

Η ανάπτυξη των νέων απεικονιστικών τεχνικών (CCTA, OCT, IVUS, IB-IVUS, αγγειοσκόπηση) διεύρυναν τις δυνατότητες μελέτης των επιδράσεων των ΩΜ3 στη εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και στη σταθεροποίηση της πλάκας. Στο συγκεκριμένο πεδίο, μάλιστα, παρατηρούνται στην πλειοψηφία σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις των επιπέδων ΩΜ3 ορού με την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, ακόμη και στο πρώιμο στάδιο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως και με την ευαλωτότητα της πλάκας. Μάλιστα, οι αναλογίες ΩΜ6/ΩΜ3 και AA/EPA τόσο στον ορό όσο και στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων (δείκτης ωμέγα 3) και ενίοτε και η AA/DHA στον ορό φαίνεται ότι είναι ικανές να αναδεικνύουν συχνότερα σημαντικές συσχετίσεις. Η υπεροχή των αναλογιών συγκριτικά με τις απόλυτες τιμές ενδεχομένως υποδηλώνει την ιδιαίτερη σημασία των ανταγωνιστικών δράσεων των PUFAs στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, διαφαίνεται μία μεγαλύτερη τάση συσχέτισης του DHA ορού με την χρόνια εξέλιξη της νόσου

(βαρύτητα στένωσης/έκταση βλαβών)^{166-167,169}. Ωστόσο, η υπεροχή του EPA και των αναλογιών του (έναντι του DHA) στη συσχέτιση με την ευαλωτότητα της πλάκας και την εμφάνιση ΟΣΣ είναι περισσότερο σταθερή και πιθανώς εξηγείται από την καθοριστική συμμετοχή της φλεγμονής στην πρόκληση αστάθειας και ρήξης από τη μία, και την υπεροχή της αντιφλεγμονώδους δράσης του EPA από την άλλη. Η πρώτη πολυκεντρική RCT CHERRY¹⁵⁵ έδειξε σημαντική θετική επίδραση της συγχορήγησης ισχυρής στατίνης (πιταβαστατίνης) και 1800mg EPA (δόση ίση με την χορηγούμενη στην JELIS⁷¹) έναντι της μονοθεραπείας με στατίνη στην σταθεροποίηση της πλάκας μέσω εκτίμησης της σύστασής της με τον IB-IVUS μετά από εξάμηνη παρέμβαση και παρακολούθηση. Στη διάρκεια αυτή, όμως, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επίπτωση μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία προ-θρομβωτική κατάσταση και η ρήξη της εύαλτης αθηρωματικής πλάκας πυροδοτεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και σηματοδοτεί την εκκίνηση της διαδικασίας της αθηροθρόμβωσης.²⁰⁰ Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο τραυματισμένο ενδοθήλιο, ενεργοποιούνται, συσσωρεύονται, δημιουργούν τον αιμοπεταλιακό θρόμβο, προάγουν τον καταρράκτη της πήξης και προάγονται από αυτόν.²⁰⁰ Οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις είναι απαραίτητες στη ΣΝ τόσο στην αντιμετώπιση των ΟΣΣ όσο και στην δευτερογενή πρόληψη. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΩΜ3 μπορούν να μειώσουν τον χρόνο ροής, την παραγωγή θρομβίνης και την επαγόμενη από κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων, με ανομοιογενείς επιδράσεις στην επαγόμενη από άλλους αγωνιστές συσσώρευση, ακόμη και σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ΑΤΡ¹⁵⁸. Μικρές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση ΩΜ3 με χαμηλή (100mg) δόση ασπιρίνης έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική με την χορήγηση υψηλής (325mg) δόσης ασπιρίνης σε στεφανιαίους ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη και ότι η προσθήκη ΩΜ3 στη DAPT μετά PCI αύξησε την ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη.²¹⁸⁻²¹⁹ Ιδιαίτερη ήταν η προσέγγιση της τιμής-ορίου της αναλογίας EPA/AA για την πρόκληση στατιστικά σημαντικής μείωσης της επαγόμενης από κολλαγόνο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, την οποία εκμεταλλεύτηκαν σε επόμενη μελέτη για χορήγηση ΩΜ3 με τροποποιημένη δόση - καθοριζόμενη από την τιμή της αναλογίας EPA/AA βάσης των ασθενών - για επίτευξη της αναλογίας-στόχου, η οποία αναπαρήγαγε τα αποτελέσματα σε στεφανιαίους ασθενείς υπό DAPT και επιπλέον βελτίωσε σημαντικά την ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με υψηλή υπό θεραπεία αντιδραστικότητα (HTPR).²¹⁸⁻²¹⁹ Τα ευρήματα αυτά όμως προέρχονται από κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών. Παρά τη βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή και υπολιπιδαιμική θεραπεία, ορισμένοι ασθενείς μετά PCI ή/και ΟΣΣ εμφανίζουν θρομβωτικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του stent και της εμφάνισης νέου ΟΣΣ^{188,190} και ως ένα βαθμό σε αυτό συνεισφέρει η μειωμένη ανταπόκριση ή αντίσταση στην ΑΤΡ (ή και DAPT). Έτσι, δεδομένης της μεγάλης ασφάλειας τους (η οποία όμως κατά άλλους είναι αποδεικτική μη σημαντικής αντιθρομβωτικής δράσης και, επομένως υψηλού θρομβωτικού κινδύνου),

αποτελούν μία προκλητική συμπληρωματική θεραπεία που θα μπορούσε να δοκιμαστεί και στην επίδραση στην κλινική αντίσταση.

Ο ΣΔ αποτελεί μία προ-θρομβωτική και υπο-ινωδολυτική κατάσταση εξαιτίας της αυξημένης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και της αυξημένης δευτερογενούς αιμόστασης.¹⁹⁸ Παρά τις προόδους στα θεραπευτικά μέσα, οι ασθενείς με διαβήτη συνεχίζουν να έχουν χειρότερη πρόγνωση και η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή, το ενισχυμένο προθρομβωτικό περιβάλλον και οι συνυπάρχουσες διαταραχές του μεταβολισμού (αθηρογόνος ΔΣΛ) φαίνεται ότι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση συχνότερων δυσμενών αποτελεσμάτων (συμπεριλαμβανομένων τόσο μικροαγγειακών όσο και μακροαγγειακών επιπλοκών).¹⁸⁷

Επιδημιολογικές μελέτες²²⁵⁻²²⁶ και μετα-αναλύσεις²²⁷ υποδεικνύουν ότι διαιτητικές τροποποιήσεις που αυξάνουν την πρόσληψη σε ΩΜ3 μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για την ΣΝ και τον ΣΔ2. Η επίδραση των ΩΜ3 στην αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη και στην έκκριση ινσουλίνης είναι ανομοιογενής ανάμεσα στις διάφορες μελέτες.^{230,231} Επίσης, σε μία ανασκόπηση¹⁴⁵ της επίδρασης των ΩΜ3 στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαπιστώθηκε ότι ενώ τα ΩΜ3 βελτίωσαν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε 16 από τις 17 μελέτες σε καπνιστές, ασθενείς με ΔΣΛ, υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ή μεταβολικό σύνδρομο, εμφάνισαν θετική επίδραση μόνο σε 2 από τις 5 μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, ανάμεσα στις κλινικές μελέτες που ανέδειξαν σημαντικές επιδράσεις αναγνωρίστηκε ένα κοινό σημείο. Οι υπό εξέταση ασθενείς με IGM έπασχαν από προδιαβήτη ή νέο-διαγνωσθέντα διαβήτη ή σε διαφορετική περίπτωση συνυπήρχε αθηρογόνος ΔΣΛ. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών τα ΩΜ3 βελτίωσαν σημαντικά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία και υπερλιπαιμία, τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και μάλιστα σε συνδυασμό με βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Αξίζει να σημειωθεί μελέτη του Elajami και των συν.²⁴⁵ που έδειξε αναστολή της επιδείνωσης της λευκοματινουρίας, ενός ανεξάρτητου παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια μετά από συμπληρωματική χορήγηση 3,36g ΩΜ3 διάρκειας ενός έτους, αλλά και το «αντίπαλον δέος» η μελέτη του Poreba και των συν.¹⁹⁷ που έδειξε ότι διαβητικοί ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκλήρωση υπό βέλτιστη αγωγή (εντός θεραπευτικών στόχων) δεν επωφελήθηκαν σημαντικά από την τρίμηνη χορήγηση 2g ΩΜ3 ούτε σε επίπεδο μεταβολισμού (γλυκόζης ή λιπιδίων) ούτε σε επίπεδο φλεγμονής και έκκρισης αδιποκινών. Μειωμένη αποτελεσματικότητα των ΩΜ3 σε ασθενείς με ΣΔ2 έχει αναφερθεί και ανεξαρτήτως γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης, ενδέχεται οι αρνητικές επιδράσεις ενός παρατεταμένου ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου, η λεγόμενη «μεταβολική μνήμη» να περιορίζει τις μετέπειτα δυνατότητες όχι μόνο της θεραπείας ελέγχου της υπεργλυκαιμίας αλλά και των επιδράσεων των ΩΜ3.

Παρομοίως και οι αντι-αρρυθμικές δράσεις είναι ετερογενείς, γεγονός που μπορεί να οφείλεται ως ένα βαθμό και στην ετερογένεια των χαρακτηριστικών των υπό μελέτη ασθενών αλλά και στον

εκάστοτε υποκείμενο μηχανισμό πρόκλησης της αρρυθμίας. Τα ΩΜ3 έχουν φανεί αναποτελεσματικά σε ασθενείς που φέρουν εμφυτεύσιμους καρδιομετατροπείς απινιδωτές, ενώ αποθαρρυντική είναι και η δράση τους στην μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ΡΟΑΦ^{6,251}, αν και οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί χρησιμοποιούν βραχείας διάρκειας συμπληρωματική per os χορήγηση. Η ενδοφλέβια χορήγηση από την άλλη έχει δείξει θετικά αποτελέσματα⁸⁷ και ενδεχομένως θα ήταν πιο αποτελεσματική στις συγκεκριμένες συνθήκες.

Η σημασία όμως των όλων των προαναφερθέντων δράσεων σε επίπεδο μοριακό και φυσιολογίας αποτιμάται από τον κλινικό τους αντίκτυπο. Παρά τα πράγματι εντυπωσιακά ευρήματα των προηγούμενων δεκαετιών, πρόσφατες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις²⁵³⁻²⁵⁷ δεν ανιχνεύουν παρά μέτρια επίδραση, ως επί το πλείστον στατιστικά μη σημαντική. Συγκεκριμένα, η πιο πρόσφατη σχετική μετα-ανάλυση²⁵⁴, δηλώνει ότι «δεν μπορεί να αποκλειστεί» ότι τα ΩΜ3 επιφέρουν 7% μείωση των μείζονων αγγειακών επεισοδίων και 10% μείωση του κινδύνου της ΣΝ, σε συνδυασμό με ένα εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας. Αυτό ουσιαστικά δεν είναι απρόσμενο. Εξηγείται ως ένα βαθμό τουλάχιστον, από την παράλληλη αλματώδη ιατρική πρόοδο, σε φαρμακευτικό αλλά και επεμβατικό επίπεδο που οδήγησε σε περιορισμό του υπολειπόμενου ΚΑΚ και μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η ΣΝ, όμως, συνεχίζει να επιφέρει τεράστιο ανθρώπινο και οικονομικό κόστος παγκοσμίως. Επομένως, η τοποθέτηση της ΑΗΑ ότι η λήψη συμπληρώματος ΩΜ3 «μπορεί να είναι λογική»³ σε ασθενείς που χρήζουν δευτερογενούς πρόληψης, όντως μπορεί να είναι λογική.

Γενικά στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης πιστεύεται ότι η πρόληψη της ανάπτυξης παραγόντων κινδύνου σε νέες ηλικίες θα μπορούσε να είναι το κλειδί μιας «επιτυχημένης γήρανσης» (“successful aging”)¹⁴⁵. Τα ερευνητικά δεδομένα για τα ΩΜ3 και την πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ είναι ελάχιστα⁶, ωστόσο, η υιοθέτηση μιας «καρδιοπροστατευτικής» διατροφής που περιλαμβάνει 1-2 μερίδες, κυρίως «άγριων» λιπαρών ψαριών εβδομαδιαίως - δεδομένης της σταδιακής, πολυετούς και συνάμα σιωπηλής εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης - μπορεί να προσφέρει όλες τις ευεργετικές επιδράσεις, έστω και μικρές, των ΩΜ3 μακροπρόθεσμα, όσο και αυτές της αποφυγής πολλών εναλλακτικών, αλλά επιβαρυντικών τροφών του δυτικού τρόπου ζωής. Αυτό, βέβαια, προϋποθέτει την δυνατότητα εξασφάλισης ψαριών καλής ποιότητας, καθώς ο κίνδυνος της περιβαλλοντικής επιβάρυνσης στην οποία υπόκεινται λειτουργεί επιβαρυντικά σε άλλους τομείς της ανθρώπινης υγείας και κυρίως των παιδιών και των εγκύων.³ Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι δυνατό ή είναι αμφίβολο, η σύσταση για λήψη συμπληρωμάτων ΩΜ3 στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης δεν υποστηρίζεται από τα υπάρχοντα δεδομένα.²⁵³⁻²⁵⁷

Νέες μελέτες με στόχο την εκτίμηση του κλινικού οφέλους, ιδίως, των αντι-αθηρογόνων επιδράσεων και σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών έχουν νόημα, διότι η «αντίστροφη μέτρηση» για τα ΩΜ3 πιθανώς έχει ήδη αρχίσει. «Τρωτά σημεία» των μελετών όπως η χορήγηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος για το ίδιο χρονικό διάστημα σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από τα

αρχικά επίπεδα ΩΜ3, η χρησιμοποίηση διαφορετικών δεικτών εκτίμησης των επιπέδων ΩΜ3, γεγονός που τις καθιστά δύσκολα συγκρίσιμες μεταξύ τους και περιορίζει την προσφορά τους (σε αυτό μπορεί να συμβάλλει η καθιέρωση του δείκτη ωμέγα 3) και η μη αξιολόγηση της θεραπευτικής επάρκειας των ασθενών προ της μελέτης κρίνεται σκόπιμο να διορθωθούν. Αναμένονται τα αποτελέσματα τεσσάρων μεγάλων μελετών: ASCEND, VITAL, STRENGTH και RECODE IT.^{3,5,7,97}

5. Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Sinclair HM. The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1953, 12(1):69-82.
2. Benjamin et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: Summary A Report From the American Heart Association *Circulation*. 2018, 137:e67–e492.
3. Rimm E, Appel L, Chiuve S et al. Seafood Long-Chain n-3 PUFAs and CVD. *Circulation*. 2018, 138:e35–e47.
4. Balk EM, Adam GP, Langberg V, Halladay C, Chung M, Lin L, et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: summary of the 2016 Agency of Healthcare Research and Quality Evidence Review. *Nutrients*. 2017, 9(8): 865.
5. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017, 135(15), e867-e884.
6. Elagizi A, Lavie CJ, Marshall K, DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Milani RV. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018, 61(1):76-85.
7. Hobbs FDR., Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C et al. “2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.” *European Heart Journal*. 2016, 37(29), 2315–2381.
8. Tardif JC Coronary artery disease in 2010. *The European heart journal supplements*. 2010, 12(suppl_C):C2-C10.
9. Mozaffarian D. Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *The Journal of the American College of Cardiology*. 2011, 58(20):2047-2067.
10. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoou C, Skoumas Y, Stefanadis C et al. Fish Consumption Among Healthy Adults Is Associated With Decreased Levels of

Inflammatory Markers Related to Cardiovascular Disease. The ATTICA Study. *The Journal of the American College of Cardiology*. 46(1):120-124.

11. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association of atherosclerosis-related markers and its relationship to n-3 polyunsaturated fatty acids levels with a prevalence of coronary artery disease in an urban area in Japan. *Heart Vessels*. 2015, 30(1):9-19.
12. Arnesen H, Seljeflot I. The challenge of judging data on the effects of N-3 fatty acids in CHD. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2013, 47(2):67-68.
13. Laidlaw M, Coskerline C, Rowe W. A randomized clinical trial to determine the efficacy of manufacturers' recommended doses of omega-3 fatty acids from different sources in facilitating cardiovascular disease risk reduction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2014, 13:99.
14. Morton AM, Furtado JD, Lee J, Amerine W, Davidson MH & Sacks FM. The effect of omega-3 carboxylic acids on apolipoprotein CIII-containing lipoproteins in severe hypertriglyceridemia. *The Journal of clinical lipidology*. 2016, 10(6): 1442-1451. e4.
15. Yurko-Mauro K, Kralovec J, Bailey-Hall E, Smeberg V, Stark JG, Salem N Jr. Similar eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study. *Lipids in Health and Disease*. 2015, 14:99.
16. Chaudhary R, Saadin K, Bliden KP, Harris WS, Dinh B, Sharma T et al. Risk factors associated with plasma omega-3 fatty acid levels in patients with suspected coronary artery disease. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 2016, 113:40-45.
17. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi, Mandry D et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016, 134(5):378-391.
18. Harris WS, Kennedy KF, O'Keefe JH, Spertus JA. Red blood cell fatty acid levels improve GRACE score prediction of 2-yr mortality in patients with myocardial infarction. *The International journal of cardiology*. 2013, 168(1):53-59.
19. Archer E, Pavela G, Lavie CJ. A discussion of the refutation of memory-based dietary assessment methods (M-BMs): the rhetorical defense of pseudoscientific and inadmissible evidence. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015, 90(12):1736-1739.
20. Harris WS, Assaad B, Poston WC. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 2006, 98(4A):19i-26i.
21. Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasingwardena CJ, Kleinman KP, Hu H et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *The American journal of epidemiology*. 2008, 167(10):1171-1181.

22. Oken E, Rifas-Shiman SL, Amarasiriwardena C, Jayawardene I, Bellinger DC, Hibbeln JR et al. Maternal prenatal fish consumption and cognition in mid childhood: mercury, fatty acids, and selenium. *Neurotoxicology and teratology*. 2016, 57:71-78.
23. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Spiegelman D, Grandjean P, Siscovick DS et al. Mercury Exposure and Risk of Cardiovascular Disease in Two U.S. Cohorts. *The New England Journal of Medicine*. 2011, 364(12):1116-1125.
24. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Grandjean P, Siscovick DS, Spiegelman D et al. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in 2 prospective cohorts. *Hypertension* 2012, 60(3):645–652.
25. Virtanen JK, Laukkanen JA, Mursu J, Voutilainen S, Tuomainen T-P. Serum Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Mercury, and Risk of Sudden Cardiac Death in Men: A Prospective Population-Based Study. *PLoS ONE*. 2012, 7(7):e41046.
26. Gil A, Gil F. Fish, a Mediterranean source of n-3 PUFA: Benefits do not justify limiting consumption. *The British Journal of Nutrition*. 2015, 113(S2):S58-S67.
27. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Environmental Protection Agency. Mercury Levels in Commercial Fish and Shellfish. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/frf/sea-mehg.html>. Accessed November 9, 2010.
28. Cheung W, Keski-Rahkonen P, Assi N, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S et al. A metabolomic study of biomarkers of meat and fish intake. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017, 105:600–608.
29. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The Journal of American Heart Association*. 2017, 6:e004947.
30. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Orgin E, Sheedy BT et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*. 2013, 19(5):576-585.
31. Ito H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and coronary unstable plaque. Hint to further reduce coronary events. *The Circulation Journal*. 2013, 77(10):2473-2474.
32. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imanura T, Morinaga H, Fan W et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010, 142:687–698.
33. Serhan CN. Novel Lipid Mediators and Resolution Mechanisms in Acute Inflammation: To Resolve or Not? *The American Journal of Pathology*. 2010, 177(4):1576-1591.

34. Arnold C, Konkel A, Fisher R, Schunck WH et al. Cytochrome P450- dependent metabolism of omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology Reports*. 2010, 62:536–547.
35. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neil LA et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *The FASEB Journal*. 2007, 21:325–332.
36. Shearer GC, Harris WS, Pedersen TL, Newman JW. Detection of omega-3 oxylipins in human plasma and response to treatment with omega-3 acid ethyl esters. *The Journal of Lipid Research*. 2010, 51:2074–2081.
37. Wu C, Sun A, Zou Y, Ge J. "Pro-resolution" and anti-inflammation, a role of RvE1 in anti-atherosclerosis and plaque stabilization. *Medical Hypotheses*. 2008, 71(2):252-255.
38. Serhan CN. et al. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 2008, 8:349 – 361.
39. Arnold C, Markovic M, Blosssey K, Wallukat G, Fischer R, Dechend R et al. Arachidonic acid metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of {omega}-3 fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010, 285:32720–32733.
40. Shearer GC, Harris WS, Pedersen TL, Newman JW. Detection of omega-3 oxylipins in human plasma and response to treatment with omega-3 acid ethyl esters. *The Journal of Lipid Research*. 2010, 51:2074–2081.
41. Kim W, Khan NA, McMurray DN, Prior IA, Wang N, Chapkin RS. Regulatory activity of polyunsaturated fatty acids in T-cell signaling. *Progression of Lipid Research*. 2010, 49:250–261.
42. Coskun U, Simons K. Membrane rafting: from apical sorting to phase segregation. *FEBS Letters*. 2010, 584:1685–1693.
43. Dart C. Lipid microdomains and the regulation of ion channel function. *The Journal of Physiology* 2010, 588:3169–3178.
44. Ma DW, Seo J, Davidson LA, Callaway ES, Fan YY, Lupton JR et al. N-3 PUFA alter caveolae lipid composition and resident protein localization in mouse colon. *The FASEB Journal*. 2004, 18:1040–1042.
45. Chapkin RS, Arrington JL, Apanasovich TV, Carroll RJ, McMurray DN Dietary n-3 PUFA affect TcR-mediated activation of purified murine T cells and accessory cell function in co-cultures. *Clinical and Experimental Immunology*. 2002, 130:12–18.
46. Fan YY, Ly LH, Barhoumi R, McMurray DN, Chapkin RS. Dietary docosahexaenoic acid suppresses T cell protein kinase C theta lipid raft recruitment and IL-2 production. *The Journal of Immunology*. 2004, 173:6151–6160.
47. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid

- rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009, 284: 27384–27392.
48. Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, Hwang DH. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Lipid Research*. 2003, 44:479–486.
 49. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010, 21:781–792.
 50. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids*. 2001, 36Suppl:S111–114.
 51. Kumar S, Sutherland F, Rosso R, Teh AW, Lee G, Heck P et al. Effects of chronic omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on human atrial electrophysiology. *Heart Rhythm*. 2011, 8:562–568.
 52. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willet WC et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *The New England Journal of Medicine*. 2002, 346:1113–1118.
 53. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J 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.
 54. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *The Current Opinion in Lipidology*. 2008, 19:242–247.
 55. Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, Atshaves BP, McIntosh AL, Martin GG et al. Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids*. 2008, 43:1–17.
 56. Lankinen M, Schwab U, Erkkila A, Seppanen-Laakso T, Hannila ML, Mussalo H et al. Fatty fish intake decreases lipids related to inflammation and insulin signaling - a lipidomics approach. *PLoSOne*. 2009, 4(4):e5258.
 57. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Annals of Internal Medicine*. 1999, 130(7):554-562.
 58. von Schacky C, Baumann K, Angerer P. The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO, an angiographic study, background and implications. *Lipids*. 2001, 36Suppl:S99-102.
 59. Tani S, Nagao K, Yagi T, Atsumi W, Hirayama A. Impact of Adding Eicosapentaenoic Acid to Statin Therapy on Plasma Pentraxin 3 Level in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A 6-

- Month, Randomized Controlled Study. *The American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017, 17(1):49-59.
60. Schmidt EB, Koenig W, Khuseyinova N, Christensen JH. Lipoprotein-associated phospholipase A2 concentrations in plasma are associated with the extent of coronary artery disease and correlate to adipose tissue levels of marine n-3 fatty acids. *Atherosclerosis*. 2008, 196(1):420-424.
61. Gajos G, Zalewski J, Mostowik M, Konduracka E, Nessler J, Undas A Polyunsaturated omega-3 fatty acids reduce lipoprotein-associated phospholipase A(2) in patients with stable angina. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014, 24(4):434-439.
62. Liu F, Li Z, Lv X, Ma J. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid intakes modify the effect of genetic variation in fatty acid desaturase 1 on coronary artery disease. *PLoSOne*. 2015, 10(4):e0121255.
63. Agh F, Mohammadzadeh H, Djalali M, Nematipour E, Gholamhoseini S, Zarei M. Omega-3 Fatty Acid Could Increase One of Myokines in Male Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Archives of Iranian Medicine*. 2017, 20(1):28-33.
64. Saboori S, Koohdani F, Nematipour E, Yousefi RE, Saboor-Yaraghi AA, Javankakht MH, et al. Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016, 26(6):489-494.
65. Ramezani A, Koohdani F, Djazayeri A, Nematipour E, Keshavarz SA, Saboor Yaraghi AA et al Effects of administration of omega-3 fatty acids with or without vitamin E supplementation on adiponectin gene expression in PBMCs and serum adiponectin and adipocyte fatty acid-binding protein levels in male patients with CAD. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015, 15(12):981-989.
66. Rasmussen JG, Grondahl J, Hagstrup C, Schmidt EB. Adiponectin and marine n-3 fatty acids in patients referred for coronary angiography. *International Journal of Cardiology*. 2009, 135(2):248-250.
67. Sato T, Kameyama T, Ohori T, Matsuki A, Inoue H. Effects of eicosapentaenoic acid treatment on epicardial and abdominal visceral adipose tissue volumes in patients with coronary artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2014, 21(10):1031-1043.
68. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S et al. JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2009, 73(7):1283-1290.
69. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y et al. JELIS Investigators. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with

- multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008, 200(1):135-140.
70. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Maggioni AP, Marfisi RM, Silletta MG et al, GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Journal of Membrane Biology*. 2005, 206(2):117-128.
 71. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al, Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007, 369:1090-1098.
 72. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willet WC et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *The New England Journal of Medicine*. 2002, 346:1113–1118.
 73. Burr M, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *The Lancet*. 1989, 30;2(8666):757-761.
 74. Burr ML. Secondary prevention of CHD in UK men: The Diet and Reinfarction Trial and its sequel. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2007, 66(1):9-15.
 75. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM, Willet WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U.S. male physicians. *The Journal of American College of Cardiology*. 1995, 25(2):387-394.
 76. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al, GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008, 372(9645):1223-1230.
 77. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*. 2002, 112: 298–304.
 78. León H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *The BMJ*. 2008, 337: 2931.
 79. Zhao YT, Shao L, Teng LL, Hu B, Luo Y, Yu X et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal probrain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *The Journal of International Medical Research*. 2009, 37: 1831–1841.

80. [No authors listed] Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*. 1999, 354(9177):447-455.
81. Leaf A, Albert CM, Jophenson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005, 112: 2762–2768.
82. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeyer C, Kraemer DF, Zock PL, Katan MB et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *European Heart Journal*. 2009, 30(7):820-826.
83. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 293: 2884–2891.
84. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeyer C, Kraemer DF, Zock PL, Morris C et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *The European Heart Journal*. 2009, 30(7):820-826.
85. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *The European Journal of Clinical Nutrition*. 2003, 57:193-200.
86. Coronel R, Wilms-Schopman FJG, Den Ruijter HM, Belterman CN, Schumacher CA, Opthof T et al. Dietary n-3 fatty acids promote arrhythmias during acute regional myocardial ischemia in isolated pig hearts. *Cardiovasc Research*. 2007, 73: 386–394.
87. Heidt MC, Vician M, Stracke SK, Stadlbauer, Grebe MT, Boening A et al. Beneficial effects of intravenously administered n-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2009, 57:276–280.
88. Billman GE et al. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure -3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*. 1999, 99:2452–2457.
89. Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *The Lancet* 2004. 363:1441–1442.
90. Ninio DM, Hill AM, Howe PR, Buckley JD, Saint DA et al. Docosahexaenoic acid-rich fish oil improves heart rate variability and heart rate responses to exercise in overweight adults. *The British Journal of Nutrition*. 2008, 100(5):1097-1103.
91. Sala-Vila A, Fernandez-Jimenez R, Pinzarro G, Calvo C, Garcia-Ruiz JM, Fernandez-Friera L et al. Nutritional preconditioning by marine omega-3 fatty acids in patients with ST-segment elevation

- myocardial infarction: A METOCARD-CNIC trial substudy. *International Journal of Cardiology*. 2017. 228:828–833.
92. Yang X, Cohen MV, Downey JM et al. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010, 24(3):225-234.
 93. O’Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *The American Journal of Cardiology*. 2006, 97(8):1127-1130.
 94. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Steinmeyer BC, Harris WS, Rubin EH et al. Effect of omega-3 fatty acids on heart rate variability in depressed patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*. 2010, 72(8):748-754.
 95. Calo L, Bianconi L., Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *The Journal of the American Journal of Cardiology*. 2005, 45:1723–1728.
 96. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottkalksson G et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*. 2010, 12(3), 356.
 97. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. [The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *The European Heart Journal*. 2016, 37, 2999–3058.
 98. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association. Nutrition Committee. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002, 106:2747-2757.
 99. Leung Yinko SS, Stark KD, Thanassoulis G, Pilote L. Fish consumption and acute coronary syndrome: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2014, 127:848– 857.e2.
 100. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Eckel RH et al. “2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.” A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014, 129:S1–S45.
 101. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of Combined Statin Plus Omega-3 Fatty Acid Therapy for Mixed Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology*. 2008, 102(8):1040-1045.
 102. National, Clinical Guideline Centre UK. "Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease." National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2014.

103. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106:3143–3421.
104. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009, 302:1993–2000.
105. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007, 115:450–458.
106. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *The Journal of Cardiovascular Risk*. 1996, 3: 213–219.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *The European Heart Journal*. 2013, 34:1826–1833.
108. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2013, 45:1345–1352.
109. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *The Journal of American College of Cardiology*. 2013, 61:427–436.
110. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007, 298:309–316.
111. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007, 298:299–308.
112. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011, 4:337–345.
113. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis*. 2003, 168:81–89.

114. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*. 2000, 102: 1886–1892.
115. Fukuoka Y, Nuruki N, Amiya S, Tofuku K, Aosaki S, Tsubouchi H. Effects of a fish-based diet and administration of pure eicosapentaenoic acid on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with cardiovascular risk factors. *The Journal of Cardiology*. 2014, 63(3):211-217.
116. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2014, 371:32–41.
117. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371:22–31.
118. Konerman M, Kulkarni K, Jonew SR. Lipoprotein(a) particle concentration and lipoprotein(a) cholesterol assays yield discordant classification of patients into four physiologically discrete groups. *The Journal of Clinical Lipidology*. 2012, 6(4):368-73.
119. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *The Current Opinion in Lipidology* 2006, 17:412–417.
120. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007, 192:211–217.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E et al. Triglyceride mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *The Lancet*. 2010, 375:1634–1639.
122. Schwellenbach LJ, Olson KL, McConnell KJ, Stolcpart RS, Nash JD, Merenich JA, Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service Study Group. The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides. *The Journal of the American College*. 2006, 25(6):480-485.
123. Dujovne C, Williams CD, Ito MK. What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? *Current Atherosclerosis Reports*. 2011, 13(1):12-22.
124. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *The American Journal of Cardiology*. 2012, 110:984–992.

125. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open label Extension [MARINE] trial). *The American Journal of Cardiology*. 2011, 108:682–690.
126. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglycerides (EVOLVE) trial *The Journal of Clinical Lipidology*. 2014, 8:94–106.
127. Maki KC, Dicklin MR, Davidson MH, Doyle RT, Ballantyne CM, COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Baseline lipoprotein lipids and low-density lipoprotein cholesterol response to prescription omega-3 acid ethyl ester added to Simvastatin therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2010, 105(10):1409-1412.
128. Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y et al. Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2012, 19(2):194-204.
129. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Suganami T et al. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007, 30:144–146.
130. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2011, 13:474–483.
131. Morton AM, Furtado JD, Lee J, Amerine W, Davidson MH, Sacks FM et al. The effect of omega-3 carboxylic acids on apolipoprotein CIII-containing lipoproteins in severe hypertriglyceridemia. *The Journal of Clinical Lipidology*. 2016, 10(6):1442-1451.e4.
132. Tani S, Nagao K, Matsumoto M, Hirayama A. Highly purified eicosapentaenoic acid may increase low density lipoprotein particle size by improving triglyceride metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2013, 77(9):2349-57.
133. Nakamura N, Hamazaki T, Ohta M, Okuda K, Urakaze M, Sawazaki S et al. Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations patients with hyperlipidemia. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*. 1999, 29(1):22-25.
134. Harris JI, Hibbeln JR, Mackey RH, Muldoon MF. Statin treatment alters serum n-3 and n-6 fatty acids in hypercholesterolemic patients. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2004, 71(4): 263-269.

135. Kurisu S, Ishibashi K, Kato Y, Mitsuba N, Dohi Y, Nishioka K et al. Effects of lipid-lowering therapy with strong statin on serum polyunsaturated fatty acid levels in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2013, 28:34.
136. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y et al. Comparison of effects of serum n 3 to n-6 polyunsaturated fatty acid ratios on coronary atherosclerosis in patients treated with pitavastatin or pravastatin undergoing percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2013, 111(11):1570-1575.
137. Nozue and Michishita L. Statin treatment alters serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio in patients with dyslipidemia. *Lipids in Health and Disease*. 2015, 14:67.
138. Jula A, Marniemi J, Ronnema T, Virtanen A, Huupponen R. Effects of diet and simvastatin on fatty acid composition in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005, 25:1952-1959.
139. Jacobson TA. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *The American Journal of Cardiology*. 2006, 98(4A):61i-70i.
140. GlaxoSmithKline, Inc. Clinical trial report: A pharmacokinetic interaction study evaluating the effect of Reliant Pharmaceuticals Inc. (Lovaza) omega-3-acid ethyl esters capsules on the plasma pharmacokinetics of Reliant Pharmaceuticals Inc. (Antara™) fenofibrate capsules in healthy adult volunteers under fasting conditions. Available at: www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=111861&studyId=24420&compound=Omega-3-Acid+Ethyl+Esters&type=Compound&letter=range+All. Protocol ID 111861. 2009.
141. Kubo M, Miyoshi T, Kimura T, Noda Y, Kohno K, Nakamura K et al. Add-on ezetimibe reduces small dense low-density lipoprotein cholesterol levels without affecting absorption of eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease: a pilot study. *The American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2014 14(5):387-92.
142. Alagona P Jr. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *The American Journal of Managed Care*. 2009, 15(3Suppl):S65-73.
143. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004, 364(9438):937-952.
144. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif J-C et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clinical Cardiology*. 2017, 40:138-148.

145. Zehr K, Walker M, Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2018, 134:131–140.
146. Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki-Ikeda N, Miyake T et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca²⁺-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation, *FEBS Letters*. 2001, 487:361–366.
147. Stebbins CL, Stice JP, Hart CM, Mbai FN, Knowlton AA. Effects of dietary docosahexaenoic acid (DHA) on eNOS in human coronary artery endothelial cells. *The Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2008, 13:261–268
148. Agbor LN, Wiest EF, Rothe M, Schunck WH, Walker MK. Role of CYP1A1 in modulating the vascular and blood pressure benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014, 351:688–698.
149. Hirafuji M, Machida T, Tsunoda M, Miyamoto A, Minami M. Docosahexaenoic acid potentiates interleukin-1 β induction of nitric oxide synthase through mechanism involving p44/42 MAPK activation in rat vascular smooth muscle cells, *British Pharmacological Society*. 2002, 136:613–619.
150. Hirafuji M, Machida T, Hamaue M, Minami M, Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid, *The Journal of Pharmacological sciences*. 2003. 92:308–316.
151. Takaki A1, Umemoto S, Ono K, Seki K, Ryoke T, Fujii A, Itagaki T, Harada M, Tanaka M, Yonezawa T, Ogawa H, Matsuzaki M; ELIA study group. Add-on therapy of EPA reduces oxidative stress and inhibits the progression of aortic stiffness in patients with coronary artery disease and statin therapy: a randomized controlled study. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(10):857-66. Epub 2011 Jun 23.
152. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000, 50:397–404.
153. De Caterina R, Zampolli A. Omega-3 fatty acids, atherogenesis, and endothelial activation. *The Journal of Cardiovascular Medicine*. 2007, 8Suppl1:S11-4.
154. Nakao T, Morita H. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid and Coronary Atherosclerotic Plaques. *The International Heart Journal*. 2017, 58:837-839.
155. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y., Otaki Y, Sugawara S. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *The Journal of Cardiology*. 2017, 70(6):537-544.

156. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells S, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies:part I. *Circulation*. 2003, 108:1664–1672.
157. Nishio R, Shinke T, Otake H, Nakagawa M, Nagoshi R, Inoue T et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis*. 2014, 234(1):114-119.
158. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and non-invasive detection of vulnerable plaques. *The Journal of American College of Cardiology*. 2013, 61:1041e51.
159. Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound. *The journal of American College of Cardiology*. 2001, 38:99–104.
160. Jang I, Bouma B, Kang D, Park S, Park S, Seung K et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *The Journal of American College of Cardiology*. 2002, 39:604–609.
161. Shmilovich H, Cheng V, Tamarappoo B, Dey D, Nakazato R, Gransar H et al. Vulnerable plaque features on coronary CT angiography as markers of inducible regional myocardial hypoperfusion from severe coronary artery stenoses. *Atherosclerosis*. 2011, 219:588–595.
162. Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, Yasuda S, Goto Y, Ishihara M et al. High intensity signals in coronary plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events. *The Journal of American Cardiology*. 2014, 63:989–999.
163. Okubo M, Kawasaki M, Ishihara Y, Takeyama U, Yasuda S, Kubota T et al. Tissue characterization of coronary plaques: comparison of integrated backscatter intravascular ultrasound with virtual histology intravascular ultrasound. *The Circulation Journal*. 2008, 72:1631–1639.
164. Amano T, Matsubara T, Uetani T, Kato M, Kato B, Yoshida T et al. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on coronary plaque instability: an integrated backscatter intravascular ultrasound study. *Atherosclerosis*. 2011, 218(1):110-116.
165. Nishio R, Shinke T, Otake H, Nakagawa M, Nagoshi R, Inoue T et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. *Atherosclerosis*. 2014, 234(1):114-119.
166. Hojo N, Fukushima T, Isobe A, Gao T, Shiwaku K, Ishida K et al. Effect of serum fatty acid composition on coronary atherosclerosis in Japan. *Internal Journal of Cardiology*. 1998, 66(1):31-38.

167. Erkkilä AT, Matthan NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *The Journal of Lipid Research*. 2006, 47(12):2814-2819.
168. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y et al. Low serum docosahexaenoic acid is associated with progression of coronary atherosclerosis in statin-treated patients with diabetes mellitus: results of the treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with virtual histology (TRUTH) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2014, 13:13.
169. von Schacky C, Baumann K, Angerer P. The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO, an angiographic study, background and implications. *Lipids*. 2001, 36Suppl:S99-102.
170. Sacks FM1, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *The Journal of American College of Cardiology*. 1995, 25(7):1492-1498.
171. Nagahara Y, Motoyama S, Sarai M, Ito H, Kawai H, Takakuwa Y et al. Eicosapentaenoic acid to arachidonic acid (EPA/AA) ratio as an associated factor of high risk plaque on coronary computed tomography in patients without coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016, 250:30-37.
172. Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, Utsunomiya H, Tsushima H, Tatsugami F et al. Association between serum levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary plaque detected by coronary computed tomography angiography in patients receiving statin therapy. *The Circulation Journal*. 2013, 77(10):2578-2585.
173. Russo V, Zavalloni A, Bacchi-Reggiani ML, Buttazzi K, Gostoli V, Bartolini S, et al. Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2010, 3: 351–359.
174. Kubo T, Ino Y, Tanimoto T, Kitabata H, Tanaka A, Akasaka et al. Optical coherence tomography imaging in acute coronary syndromes. *Cardiology Research and Practice*. 2011, 2011:312978.
175. Hayakawa S, Yoshikawa D, Ishii H, Tanaka M, Kumagai S, Matsumoto M et al. Association of plasma ω -3 to ω -6 polyunsaturated fatty acid ratio with complexity of coronary artery lesion. *Internal Medicine*. 2012, 51(9):1009-1014.
176. Hasegawa T, Otsuka K, Iguchi T, Matsumoto K, Ehara S, Nakata S et al. Serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio correlates with coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels*. 2014, 29(5):596-602.

177. Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Oeduka H, Kusunose K et al. Effects of the Addition of Eicosapentaenoic Acid to Strong Statin Therapy on Inflammatory Cytokines and Coronary Plaque Components Assessed by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound. *The Circulation Journal*. 2016, 80(2):450-460.
178. Nakao K , Noguchi T, Asaumi Y, Morita Y, Kanaya T, Fujino M et al. Effect of eicosapentaenoic acid/ docosahexaenoic acid on coronary highintensity plaques detected with noncontrast T1-weighted imaging (the AQUAMARINE EPA/DHA study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018, 19:12.
179. Shimada T, Kadota K, Eguchi H, Osakada K, Kuwayama A, Ohya M et al. Relationship between n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Extent of Vessel Disease in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *International Heart Journal*. 2017, 58(6):868-873.
180. Sakamoto A, Saotome M, Hosoya N, Kageyama S, Yoshizaki T, Takeuchi R et al. Aberrant serum polyunsaturated fatty acids profile is relevant with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2016, 31(8):1209-1217.
181. Cawood A, Ding R, Napper F, Young R, Williams J, Ward M et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis*. 2010, 212:252–259.
182. Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Oeduka H, Kusunose K et al. Effects of the Addition of Eicosapentaenoic Acid to Strong Statin Therapy on Inflammatory Cytokines and Coronary Plaque Components Assessed by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound. *The Circulation Journal*. 2016, 80(2):450-60.
183. Kim YJ, Jeong DW, Lee JG, Lee HC, Lee SY, Kim YJ et al. Omega-3 index and smoking in patients with acute ST-elevation myocardial infarction taking statins: a case-control study in Korea. *Lipids in Health and Disease*. 2012, 11:43.
184. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM and Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2004, 2(4):535-545.
185. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003, 1(7):1602-1612.
186. Storey RF. The P2Y12 receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets*. 2001, 12:197-209.
187. Michelson AD. *Platelets*, 3rd ed, USA, Elsevier/Academic Press, 1398, ISBN: 978-0-12-387837-3.
188. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, Nessler J, Piwowarska W, Undas A. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top

- of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011, 31(7):1696-1702.
189. Nordoy A, Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003, 1:690-697.
190. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *The European Heart Journal*. 2008, 29(23):2909–2945.
191. Vanschoonbeek K, Wouters K, van der Meijden PE, van Gorp PJ, Feijge MA, Herfs M et al. Anticoagulant effect of dietary fish oil in hyperlipidemia: a study of hepatic gene expression in APOE2 knock-in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008, 28:2023–2029.
192. Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000, 20:259 –265.
193. Balk E, Chung M, Lichtenstein A, Chew P, Kupelnick B, Lawrence A et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease. Evidence report/technology assessment (Summary). 2004, 93:1-6.
194. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Kluft C et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004, 24:1734–1740.
195. Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thrombosis Research*. 1985, 39:307–312.
196. Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000, 20:259 –265.
197. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska-Wiatrak R, Malinowski KP, Haberka M et al. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017, 16:50.
198. Kurdee Z, King R, Ajjan RA. The fibrin network in diabetes: its role in thrombosis risk. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2014, 124:617–627.

199. Lev EI, Solodky A, Harel N, Mager A, Brosh D, Assali A et al. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. *The Journal of American College of Cardiology*. 2010, 55(2):114-121.
200. Κυριαζή Β. Κλινική και εργαστηριακή προσέγγιση της αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. "ε Περιοδικό Επιστήμης & Τεχνολογίας". [Online]. 2013, 8(3): 33-54.
201. Gasparyan AY. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vascular Health and Risk Management*. 2010, 6(8):109–112.
202. Lev EI, Patel R, Maresh K, Guthikonda S, Granada J, DeLao T.et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *The Journal of American College of Cardiology*. 2006, 47:27–33.
203. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *The BMJ*. 2002, 324:71–86.
204. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Medicine*. 2005, 118:723–727.
205. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK,et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007, 115:3156–3164.
206. Nordoy Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003, 1:690 697.
207. Aarsetøy H, Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Grundt H, Nilsen DW. Long term influence of regular intake of high dose n-3 fatty acids on CD40-ligand, pregnancy-associated plasma protein A and matrix metalloproteinase-9 following acute myocardial infarction. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006, 95:329–336.
208. Di Stasi D, Bernasconi R, Marchioli R, Marfisi RM, Rossi G, Tognoni G, Tacconi MT. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004, 60:183–190.
209. Lev EI, Patel R, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *The Journal of American College of Cardiology*. 2006, 47:27–33.
210. Park Y, Harris W. EPA, but Not DHA, Decreases Mean Platelet Volume in Normal Subjects. *Lipids*. 2002, 37(10):941-946.

211. Larson MK, Shearer GC, Ashmore JH, Anderson-Daniels JM, Graslie EL, Tholen JT et al. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids*. 2012, 84(3-4):93-8.
212. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Lynch D, Jensen JK, Hallén J et al. Early impact of prescription Omega-3 fatty acids on platelet biomarkers in patients with coronary artery disease and hypertriglyceridemia. *Cardiology*. 2011, 118(3):187-194.
213. Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. *The Journal of American College of Cardiology*. 2010, 55(16):1671-1678.
214. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, Aslam M, Desai B, Charlton R et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *The European Heart Journal*. 2008, 29:2202–2211.
215. Shim CY, Yoon SJ, Park S, Kim JS, Choi J,R, Ko YG et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation. *International Journal of Cardiology*. 2009, 134:351–355.
216. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet JP, Montalescot G et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (VasodilatorStimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *The Journal of American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions*. 2008, 1:631–638.
217. Chen KY, Rha SW, Li YJ, Poddar KL, Jin Z, Minami Y et al. Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009, 119:3207–3214.
218. Takada K, Ishikawa S, Yokoyama N, Hosogoe N, Isshiki T. Effects of eicosapentaenoic acid on platelet function in patients taking long-term aspirin following coronary stent implantation. *International Heart Journal*. 2014, 55(3):228-233.
219. Hosogoe N, Ishikawa S, Yokoyama N, Kozuma K, Isshiki T. Add-on Antiplatelet Effects of Eicosapentaenoic Acid With Tailored Dose Setting in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. *International Heart Journal*. 2017, 58(4):481-485.
220. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG et al., Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA*. 2012, 308:1785-1794.

221. Adili R, Voigt E, Bormann JL, Foss KN, Hurley LJ, Meyer ES et al. In vivo modeling of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid-mediated inhibition of both platelet function and accumulation in arterial thrombi, Platelets. 2017, 1-9.
222. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y et al. Low serum docosahexaenoic acid is associated with progression of coronary atherosclerosis in statin-treated patients with diabetes mellitus: results of the treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with virtual histology (TRUTH) study. Cardiovascular Diabetology. 2014, 13:13.
223. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M et al., JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPANACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] study). The Journal of American College of Cardiology. 2009, 54:293e302.
224. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The New England Journal of Medicine. 2005, 352:1425e1435.
225. Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K et al. Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2011, 94:884–891.
226. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, Hussain N, Miller GJ, Millward DJ, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. Atherosclerosis. 2005, 181:115–124.
227. Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N, Patel PS, Forouhi NG, Wolk A. Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2012, 35:918–929.
228. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, et al. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islet. Diabetes. 2008, 57:2382–2392.
229. Bhaswant M, Poudyal H, Brown L. Mechanisms of enhanced insulin secretion and sensitivity with n-3 unsaturated fatty acids. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2015, 26:571–784
230. Sawada T, Tsubata H, Hashimoto N, Takabe M, Miyata T, Aoki K et al. Effects of 6-month eicosapentaenoic acid treatment on postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin secretion ability, and concomitant endothelial dysfunction among newly diagnosed impaired glucose

- metabolism patients with coronary artery disease. An open label, single blinded, prospective randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2016, 15:121.
231. Flachs P, Rossmeisl M, Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Physiology Research*. 2014, 63(Suppl 1):S93–118.
232. Strand E, Pedersen ER, Svingen GF, Schartum-Hansen H, Rebnord EW, Bjørndal B et al. Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and risk of myocardial infarction in coronary artery disease patients with or without diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC Medicine*. 2013, 11:216.
233. Aggarwal V, Schneider AL, Selvin E. Low hemoglobin A(1c) in nondiabetic adults: an elevated risk state? *Diabetes Care*. 2012, 35(10):2055–2060.
234. Morishita T, Uzui H, Ikeda H, Amaya N, Kaseno K, Ishida K, Fukuoka Y et al. Association of CD34/CD133/VEGFR2-Positive Cell Numbers with Eicosapentaenoic Acid and Postprandial Hyperglycemia in Patients with Coronary Artery Disease. *International Journal of Cardiology*. 2016, 221:1039-1042.
235. Lalia AZ, Johnson ML, Jensen MD, Hames KC, Port JD, Lanza IR. Effects of dietary n-3 fatty acids on hepatic and peripheral insulin sensitivity in insulin-resistant humans. *Diabetes Care*. 2015, 38:1228–1237.
236. Sarbolouki S, Javanbakht MH, Derakhshanian H, Hosseinzadeh P, Zareei M, Hashemi SB et al. Eicosapentaenoic acid improves insulin sensitivity and blood sugar in overweight type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind randomised clinical trial. *Singapore Medical Journal*. 2013, 54:387–390.
237. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *The Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2003, 10:186–191.
238. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, Leonard D, DeFina LF. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *The Journal of Investigative Medicine*. 2014, 62:345–349.
239. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007, 115:450–458.
240. Sawada T, Shiotani H, Terashita D, Nagasawa Y, Kim SS, Koide M et al. Comparison of effects of alpha-glucosidase inhibitors and glinide drugs on endothelial dysfunction in diabetic patients with coronary artery disease. *The Circulation Journal*. 2014, 78:248–255.

241. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA*. 2001, 286:421–426.
242. Agh F, Mohammadzadeh Honarvar N, Djalali M, Nematipour E, Gholamhoseini S, Zarei M et al. Omega-3 Fatty Acid Could Increase One of Myokines in Male Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Archives of Iranian Medicine*. 2017, 20(1):28-33.
243. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Lee SH, Cheong E, Hyun YY et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. *The Journal of American Heart Association*. 2016, 5:e003245.
244. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cavuto F, Buttazzi P, Palatini P. Comparison of C-reactive protein and albumin excretion as prognostic markers for 10-year mortality after myocardial infarction. *Clinical Cardiology*. 2010, 33:508–515.
245. Elajami TK, Alfaddagh A, Lakshminarayan D, Soliman M, Chandnani M, Welty FK. Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Attenuate Progression of Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *The Journal of American Heart Association*. 2017, 6(7).pii: e004740.
246. Choi BJ, Prasad A, Gulati R, Best PJ, Lennon RJ, Barsness GW et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque. *The European Heart Journal*. 2013, 34:2047–2054.
247. Bahrami G, Masoumi M, Rahimi Z. Co-existence of fatty acids changes in aorta artery and adipose tissue; comparison between CAD and non CAD patients. *The Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009, 27(2):185-190.
248. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2009, 206(2):535-539.
249. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. 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. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1997, 11:485-491
250. [No authors listed] Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*. 1999, 354(9177):447-455.

251. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ et al. Fish Oil and Postoperative Atrial Fibrillation The Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) Randomized Trial. *JAMA*. 2012 308(19):2001–2011.
252. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V et al. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *The New England Journal of Medicine*. 2013, 368.19: 1800-1808.
253. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012, 308:1024–1033.
254. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018, 3(3):225–234.
255. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017, 92(1):15-29.
256. Maki K, Palacios O, Bell M, Toth PP et al. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *The Journal of Clinical Lipidology*. 11(5):1152-1160.e2.
257. Leshno M, Goldbourt U, Pinchuk I, Lichtenberg D. The cardiovascular benefits of indiscriminate supplementation of omega-3 fatty acids; meta-analysis and decision-making approach, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2018, 69(5):549-556.
258. Eussen SRBM, Geleijnse JM, Giltay EJ, Rompelberg CJM, Klungel OH, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and nonusers with a history of myocardial infarction. *The European Heart Journal*. 2012, 33:1582–1588.
259. Laake K, Myhre P, Nordby LM, Seljeflot I, Abdelnoor M, Smith, P et al. Effects of omega 3 supplementation in elderly patients with acute myocardial infarction: design of a prospective randomized placebo controlled study. *BMC geriatrics*. 2014, 14(1):74.
260. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction Clinical Perspective: The OMEGA REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016, 134(5):378-391.
261. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster, V, Fernández-Jiménez R, García-Ruiz JM, García-Álvarez A et al, Long-Term Benefit of Early Pre-Reperfusion Metoprolol Administration in

Patients With Acute Myocardial Infarction. *The Journal of the American College of Cardiology*.
2014. 63(22):2356-2362.