



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Τα Ω3 και Ω6 λιπαρά Οξέα και η συσχέτιση τους με τα  
καρδιαγγειακά νοσήματα και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

**Ευδοκία-Δανάη Μελισσουργού  
Νοσηλεύτρια**

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2022



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM  
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



## DIPLOMA THESIS

# **Omega-3 and Omega-6 fatty acids and their relationship with heart diseases and type 2 diabetes mellitus**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα λίπη αποτελούν το πιο ενεργειακά αποδοτικό μακροθρεπτικό ,ωστόσο θεωρείται και το πιο επιβλαβές για την ανθρώπινη υγεία καθώς έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, παχυσαρκίας ,καρκίνο και σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, υπάρχουν ολοένα και περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι συγκεκριμένοι τύποι διατροφικών λιπών , όπως τα πολυακόρεστα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα , μπορεί να δρουν προστατευτικά έναντι των παραπάνω νοσημάτων.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των πρόσφατων δεδομένων σχετικά με την επίδραση των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στις καρδιαγγειακές παθήσεις και στο σακχαρώδη διαβήτη. Παρουσιάζονται οι σημαντικότεροι μηχανισμοί με τους οποίους τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δρουν προστατευτικά ενώ γίνεται αναφορά και στις συστάσεις των διεθνών οργανισμών υγείας σχετικά με τις προτεινόμενες ημερήσιες προσλήψεις για ευεργετικά αποτελέσματα. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed και ScienceDirect ,χρησιμοποιώντας στα Αγγλικά , τις παρακάτω λέξεις κλειδιά :

**Λέξεις κλειδιά : λιπαρά οξέα, ω-3 λιπαρά οξέα, ω-6 λιπαρά οξέα, καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης, διατροφικές συστάσεις**

## **ABSTRACT**

Fats are the most energy efficient macronutrient, however they are also considered the most harmful to human health as they have been found to be associated with a risk of cardiovascular disease, obesity, cancer and diabetes. However, there is growing literature suggesting that certain types of dietary fats, such as polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids, may be protective against the above diseases.

The aim of this study is to review the recent data on the effect of omega-3 and omega-6 fatty acids on cardiovascular disease and diabetes mellitus. The most important mechanisms by which polyunsaturated fatty acids have a protective effect are presented, while reference is also made to the recommendations of international health organizations regarding the proposed daily intakes for beneficial results. The research was conducted in the Pubmed and ScienceDirect databases, using the following keywords in English:

**Keywords: fatty acids, omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, cardiovascular disease, diabetes, dietary recommendations**

## Table of Contents

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ.....</b>	<b>7</b>
1.1. Εισαγωγή :.....	7
1.2. Δομή των λιπών :.....	7
1.3. Δομή λιπαρών οξέων.....	8
1.4. Είδη λιπαρών οξέων.....	9
1.5. Σημαντικότερα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα :.....	13
1.5.1. Ω-3 λιπαρά οξέα :.....	13
1.5.2. ω-6 λιπαρά οξέα.....	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ</b>	<b>19</b>
2.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	19
2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	20
2.2.1. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη.....	20
2.2.2. Συμπτώματα.....	21
2.3. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	22
<b>ΚΕΦ.3 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b>	<b>24</b>
3.1. Εισαγωγή :.....	24
3.2. ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ.....	25
3.2.1. Πίεση αίματος.....	27
3.2.2. Ξαφνικός καρδιακός θάνατος.....	27
3.2.3. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.....	28
3.2.4. Στεφανιαία νόσος.....	29
3.2.5. Εγκεφαλικό.....	29
3.2.6. Πρόληψη υποτροπών καρδιαγγειακών επεισοδίων.....	30
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....</b>	<b>31</b>
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ :.....	31
4.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ :.....	33
4.3. ω-6 PUFAs και παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.....	33
• 4.3.1. ω-6 PUFAs και λιπίδια αίματος.....	33

• 4.3.2. ω-6 PUFA και αρτηριακή πίεση.....	34
• 4.3.3. ω-6 PUFA και κίνδυνος θρόμβωσης.....	35
• 4.3.4. ω-6 PUFA και οξειδωτικό στρες.....	35
• 4.3.5. ω-6 PUFA και φλεγμονή.....	35
• 4.3.6. ω-6 PUFA και παχυσαρκία.....	35
4.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	36
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</b> .....	<b>37</b>
5.1. Εισαγωγή :.....	37
5.2. Πιο συγκεκριμένα :.....	38
1. Επίδραση στους γλυκαιμικούς παράγοντες.....	38
2. Επίδραση στο προφίλ λιπιδίων.....	39
3. Επίδραση στους φλεγμονώδεις δείκτες.....	39
4. Επίδραση σε σωματικούς δείκτες.....	40
5.3. Επιπλέον στοιχεία :.....	41
5.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	42
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</b> .....	<b>42</b>
<b>ΚΕΦ.7 : ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ω-3 και ω-6 PUFAs.....</b>	<b>45</b>
<b>ΚΕΦ.8 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ.....</b>	<b>46</b>
8.1. Διεθνείς συστάσεις για την κατανάλωση ω-6 PUFA.....	46
8.2. Διεθνείς συστάσεις για την κατανάλωση ω-3.....	47
8.2.1. Είναι ασφαλή τα ω-3 ;.....	48
8.3. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΚΑΙ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	49
<b>ΚΕΦ.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>50</b>
<b>Bibliography.....</b>	<b>51</b>

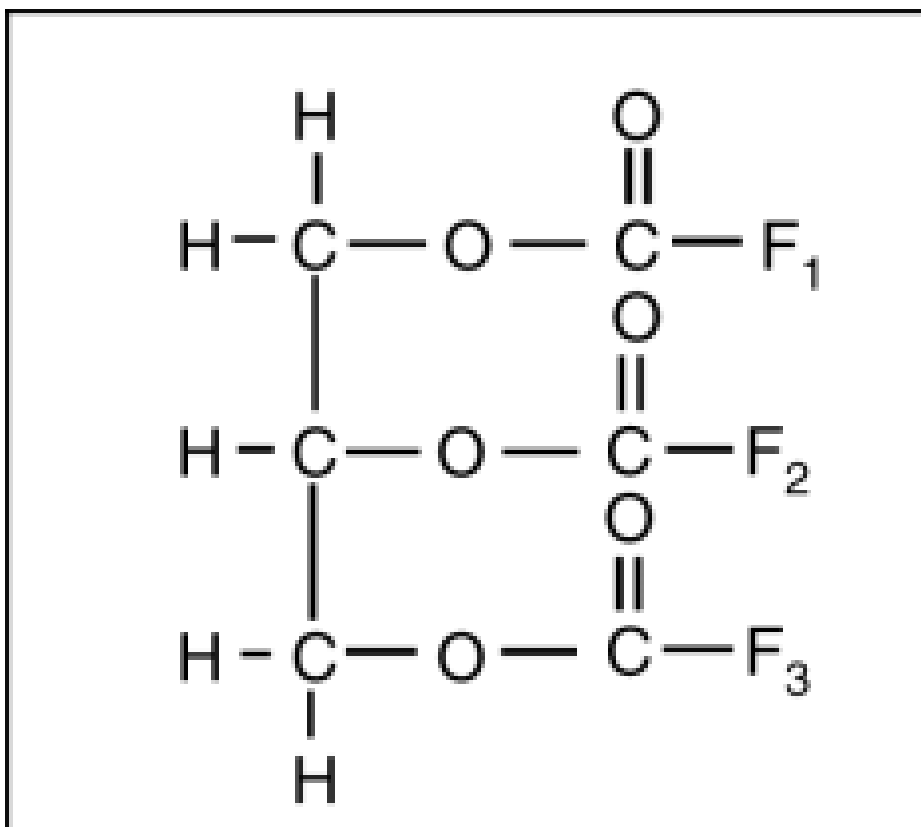
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

### 1.1. Εισαγωγή :

Τα λίπη θεωρούνται τα πιο επιβλαβή από τα μακροθρεπτικά συστατικά καθώς έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με τη παχυσαρκία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το καρκίνο. Ωστόσο τα λίπη αποτελούν το πιο ενεργειακά αποδοτικό μακροθρεπτικό και επομένως παίζει βασικό ρόλο στη διασφάλιση των απαραίτητων ενεργειακών απαιτήσεων του οργανισμού καθώς και στην απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και καροτενοειδών. Επιπλέον , υπάρχει συνεχώς αυξανόμενος όγκος δημοσιευμένης βιβλιογραφίας για τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν συγκεκριμένη τύποι διατροφικών λιπών στη διατήρηση της υγείας (Lunn J and Theobald H, 2006)

### 1.2. Δομή των λιπών :

Τα λίπη που αποθηκεύονται στο σώμα βρίσκονται στη μορφή των τριακυλογλυκερολών (TAGs) που αποτελούνται από ένα μόριο γλυκερόλης στο οποίο βρίσκονται προσδεμένα τρία συνήθως μόρια λιπαρών οξέων (σχήμα 1) . Τα λιπαρά οξέα μπορούν να βρίσκονται σε οποιαδήποτε από τις τρεις θέσεις του μορίου της γλυκερόλης ( sn-1, sn-2 και sn-3). Το είδος του λιπαρών οξέων που καταλαμβάνουν τις τρεις θέσεις του μορίου της γλυκερόλης καθορίζουν και τις ιδιότητες του μορίου του λίπους κυρίως το σημείο τήξης και την πεπτικότητα . (Lunn J and Theobald H, 2006)

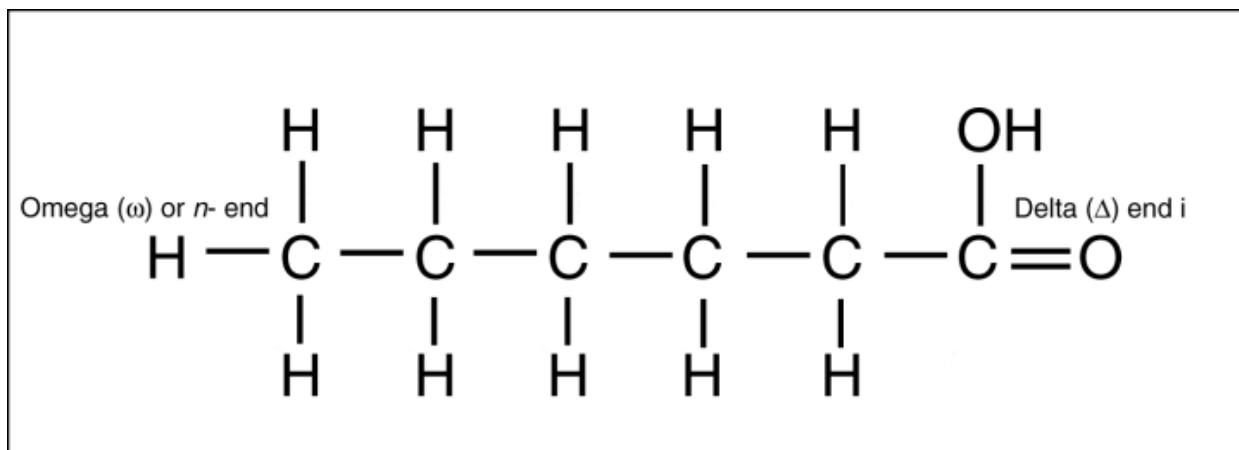


**Σχήμα 1 :** Δομή τριακυλογλυκερόλης . Στις θέσεις F1, F2 και F3 υπάρχουν λιπαρά οξέα συνήθως διαφορετικά

### 1.3. Δομή λιπαρών οξέων

Τα λιπαρά οξέα αποτελούνται από μια αλυσίδα ατόμων άνθρακα ,η οποία στο ένα άκρο (το ω ή n άκρο ) εμφανίζει μια μεθυλική ομάδα (CH<sub>3</sub>) ενώ στο άλλο άκρο (Δ άκρο) έχουν μια καρβοξυλική ομάδα (σχήμα 2) . Στην αλυσίδα ατόμων άνθρακα ενώνονται άτομα υδρογόνου σχηματίζοντας έτσι μια αλυσίδα υδρογονάνθρακα





**Σχήμα 2 :** Δομή λιπαρού οξέος

Η ανθρακική αλυσίδα των λιπαρών οξέων ποικίλλει σε μήκος και κυμαίνεται από 2 έως 80 άτομα άνθρακα , ωστόσο τα λιπαρά οξέα που περιέχονται στα τρόφιμα έχουν ζυγό αριθμό ατόμων και είναι συνήθως αλυσίδες 14, 16, 18, 20, 22 ατόμων άνθρακα . Ορισμένα λιπαρά οξέα με μικρό αριθμό ατόμων άνθρακα , όπως το βουτυρικό οξύ ( με 4 άτομα άνθρακα ) και το προπιονικό οξύ (3 άτομα άνθρακα) παράγονται και μέσα στον οργανισμό κατά τη διάσπαση των πολυσακχαριτών από τα αναερόβια βακτήρια που βρίσκονται στο παχύ έντερο . Το βουτυρικό οξύ θεωρείται ότι είναι απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία του εντέρου (Bird AR et al, 2000) . Τα λιπαρά οξέα που η ανθρακική τους αλυσίδα διαθέτει πάνω από 20 άτομα άνθρακα , χαρακτηρίζονται ως λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας (Lunn J and Theobald H, 2006).

#### 1.4. Είδη λιπαρών οξέων

Τα λιπαρά οξέα χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες και έχουν διαφορετικές ιδιότητες ανάλογα με το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας , καθώς και την ύπαρξη ή απουσία διπλών δεσμών μεταξύ των ατόμων άνθρακα . Έτσι διακρίνονται σε :

- *Κορεσμένα λιπαρά οξέα (Saturated fatty acid ,SFA)*

Όταν μεταξύ των ατόμων άνθρακα, υπάρχουν μόνο απλοί δεσμοί (Σχήμα 3)



**Σχήμα 3 :** Δομή κορεσμένου λιπαρού οξέος

- *Ακόρεστα λιπαρά οξέα*

Όταν μεταξύ των ατόμων άνθρακα της ανθρακικής αλυσίδας υπάρχουν δύο οι περισσότεροι διπλοί δεσμοί . Όταν εντοπίζεται ένας διπλός δεσμός , τότε το λιπαρό οξύ χαρακτηρίζεται ως μονοακόρεστο (MUFA) (Σχήμα 4 )



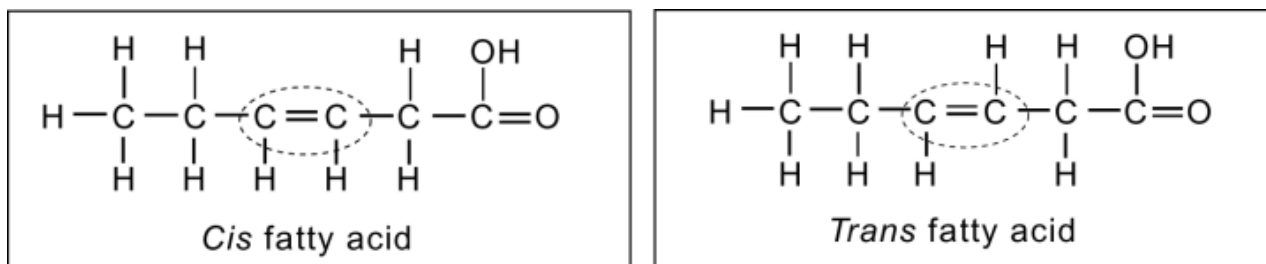
**Σχήμα 4 :** Δομή MUFA

Όταν υπάρχουν περισσότεροι του ενός διπλοί δεσμοί , τότε το λιπαρό οξύ χαρακτηρίζεται ως πολυακόρεστο (PUFA) (Σχήμα 5)



**Σχήμα 5 :** Δομή PUFA

Στα ακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να παρατηρηθούν cis και trans διαμορφώσεις των διπλών δεσμών (σχήμα 6) . Στη cis διαμόρφωση , τα δύο άτομα υδρογόνου του διπλού δεσμού βρίσκονται από την ίδια πλευρά του λιπαρού οξέος , ενώ στη trans διαμόρφωση βρίσκονται στις αντίθετες πλευρές. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται στις τροφές παρουσιάζουν συνήθως cis διαμόρφωση και αυτή η διαμόρφωση επηρεάζει τις ιδιότητες του λιπαρού οξέος . Η cis διαμόρφωση χαμηλώνει το σημείο τήξης του οξέος με αποτέλεσμα σε θερμοκρασία δωματίου να βρίσκεται σε υγρή μορφή . Τα λιπαρά οξέα με trans διαμόρφωση δεν απαντώνται συχνά στη φύση ωστόσο έχουν βρεθεί στο γάλα και στο λίπος ορισμένων ζώων . Επίσης τα λίπη αυτά μπορούν να παρασκευαστούν κατά την υδρογόνωση ακόρεστων ελαίων. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιήθηκε κατά τη παρασκευή μαργαρίνης (Lunn J and Theobald H, 2006)



**Σχήμα 6 :** Cis και trans διαμόρφωση λιπαρών οξέων

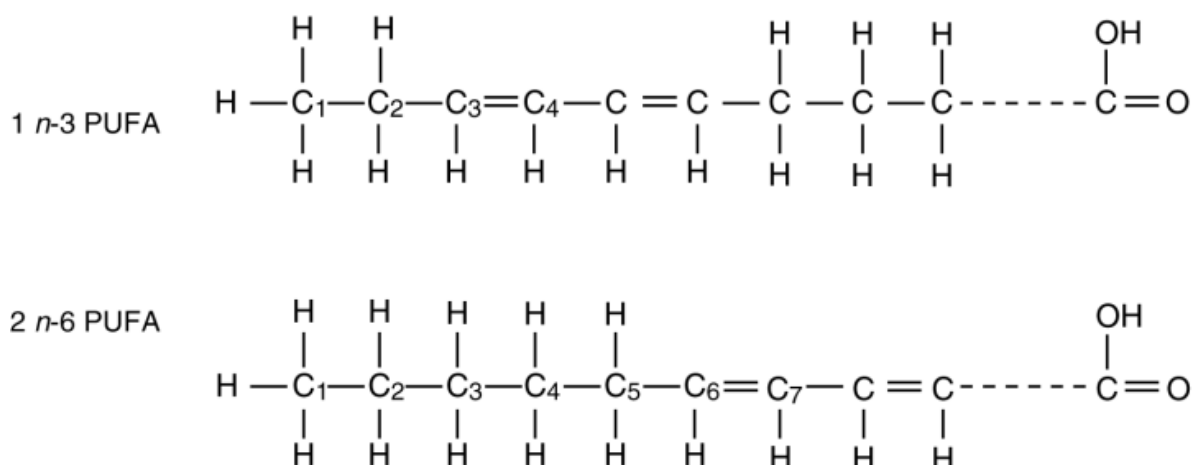
Τα κύρια ακόρεστα λιπαρά οξέα που απαντώνται στα τρόφιμα φαίνονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1:** (Emery, 2003)

Όνομασία	Συστηματική ονοματολογία	Διατροφική πηγή
<b>Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα</b>		
Παλμιτικό (16:1n-7)	<i>cis</i> -9-hexadecenoic	Ιχθυέλαιο
Ολεκικό (18:1n-9)	<i>cis</i> -9-octadecenoic	Ελαιόλαδο, κραμβέλαιο, ηλιέλαιο
Ελαιδικό (18:1n-9 <i>trans</i> )	<i>trans</i> -9-octadecenoic	Μερικώς υδρογονωμένα λίπη
<i>Trans</i> -vaccenic (18:1n-7 <i>trans</i> )	<i>trans</i> -11-octadecenoic	Ζωικό λίπος
<i>Cis</i> -vaccenic (18:1n-7)	<i>cis</i> -11-octadecenoic	Ζωικό λίπος
Ερουκικό (22:1n-9)	<i>cis</i> -13-docosenoic	Έλαιο σιναπόσπορου
<b>Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα</b>		
Λινολεικό (18:2n-6)	9,12-octadecadienoic	Ηλιέλαιο, αραβοσιτέλαιο
(γ)-λινολενικό (18:3n-6)	6,9,12-octadecatrienoic	Έλαιο νυχτολούλουδου

Όνομασία	Συστηματική ονοματολογία	Διατροφική πηγή
Αραχιδονικό (20:4n-6)	5,9,11,14-eicosatrienoic	Ζωικό λίπος(μικρές ποσότητες )
(α)- λινολενικό (18:3n-3)	9,12,15-octadecatrienoic	Λινέλαιο, έλαιο καρύδας
Εικοσιπεντανικό (20:5n-3)	5,8,11,14,17-eicosapentaenoic	Ιχθυέλαιο, λιπαρά ψάρια
Εικοσιδυοεξανικό (22:6n-3)	4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic	Ιχθυέλαιο , λιπαρά ψάρια

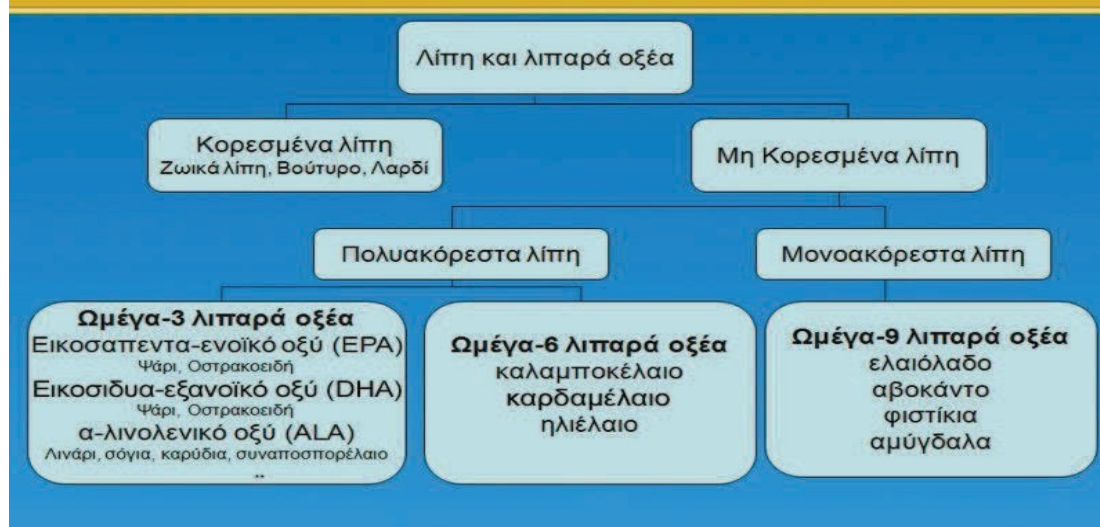
Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) μπορούν να καταταγούν περαιτέρω είτε ως ω-3 είτε ως ω-6 πολυακόρεστα. Η ταξινόμηση αυτή εξαρτάται από την απόσταση του πρώτου διπλού δεσμού από το ω άκρο όπου βρίσκεται η μεθυλική ομάδα . Έτσι τα μέλη της οικογενείας των ω-3 λιπαρών οξέων έχουν το πρώτο διπλό δεσμό μεταξύ του τρίτου και τέταρτου ατόμου άνθρακα, ενώ τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν το πρώτο διπλό δεσμό μεταξύ του έκτου και έβδομου ατόμου άνθρακα από το άκρο ω (Σχήμα 7) (Lunn J and Theobald H, 2006)



**Σχήμα 7 :** Δομή ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων

Στο παρακάτω πίνακα απεικονίζονται τα κυριότερα διατροφικά λίπη (**Πίνακας 2 :**

## Λίπη και λιπαρά οξέα

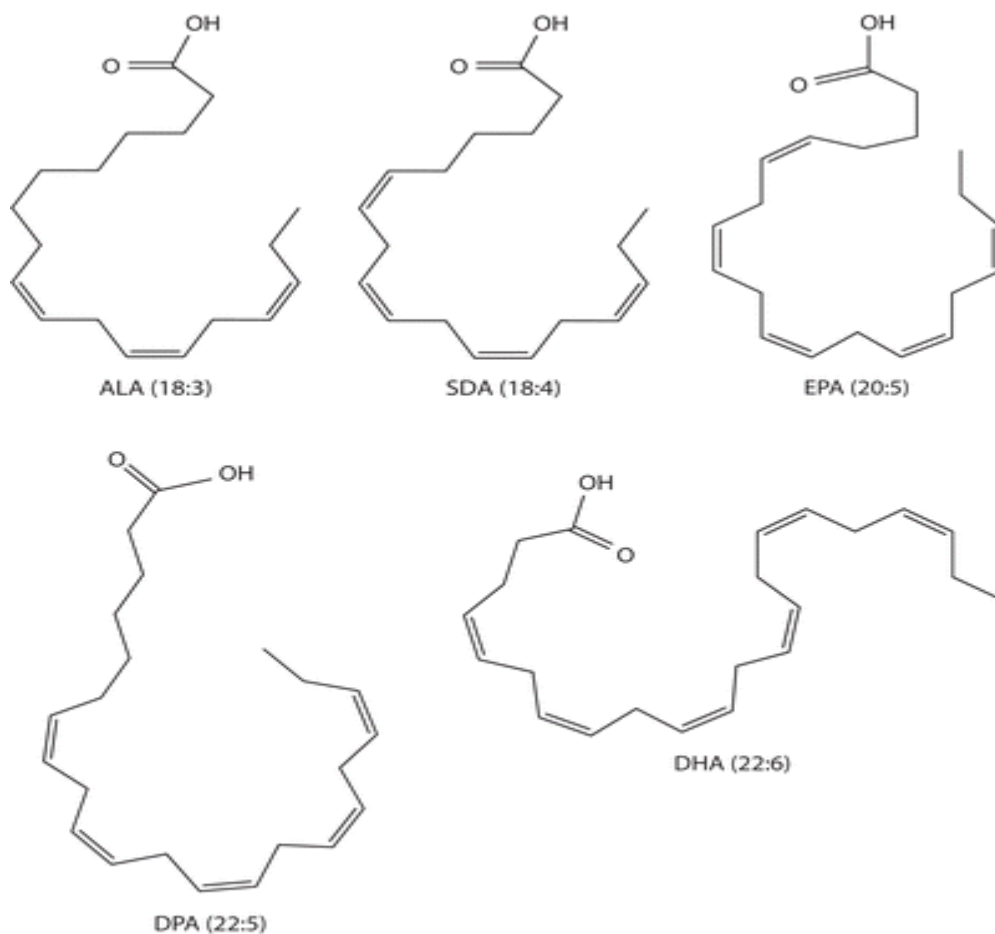


### 1.5. Σημαντικότερα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα :

#### 1.5.1. Ω-3 λιπαρά οξέα :

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα ολοένα και αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα ωμέγα-3 ( $\omega$ -3) πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) καθώς έχει αποδειχθεί ότι παίζουν βασικό ρόλο στη βελτίωση της υγείας του ανθρώπου και στη πρόληψη ασθενειών . Τα πιο σημαντικά  $\omega$ -3 PUFA περιλαμβάνουν το α-λινολενικό οξύ (ALA, 18:3  $\omega$ -3), το στεαριδονικό οξύ (SDA, 18:4  $\omega$ -3), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA, 20:5  $\omega$ -3), το εικοσιδυοπεντανοϊκό οξύ (DPA 22:5  $\omega$ -3), και το εικοσιδωαεξανοϊκό οξύ (DHA, 22:6  $\omega$ -3). (Σχήμα 8). Όλα αυτά τα λιπαρά οξέα ή και ορισμένα από αυτά περιέχονται σε έλαια που προέρχονται από φυτικούς οργανισμούς ή τροποποιούνται σε φυτά καθώς και σε θαλασσινά , σε άλγη και σε μονοκύτταρος οργανισμούς . Τα μακράς αλυσίδας (LC)  $\omega$ -3 FA (με ανθρακική αλυσίδα που αποτελείται από πάνω από 20 άτομα άνθρακα ) , όπως τα EPA και DHA, περιέχονται στο σωματικό λίπος των λιπαρών ψαριών , στο συκώτι των άπαχων λευκών ψαριών και στο σωματικό λίπος των θαλάσσιων θηλαστικών .Ακόμη στην αγορά κυκλοφορούν συμπληρώματα διατροφής πλούσια σε ιχθυέλαια ενώ τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και τα έλαια φυκών και μονοκύτταρων οργανισμών ως πηγές PUFAs . (Fereidoon et al, 2018)

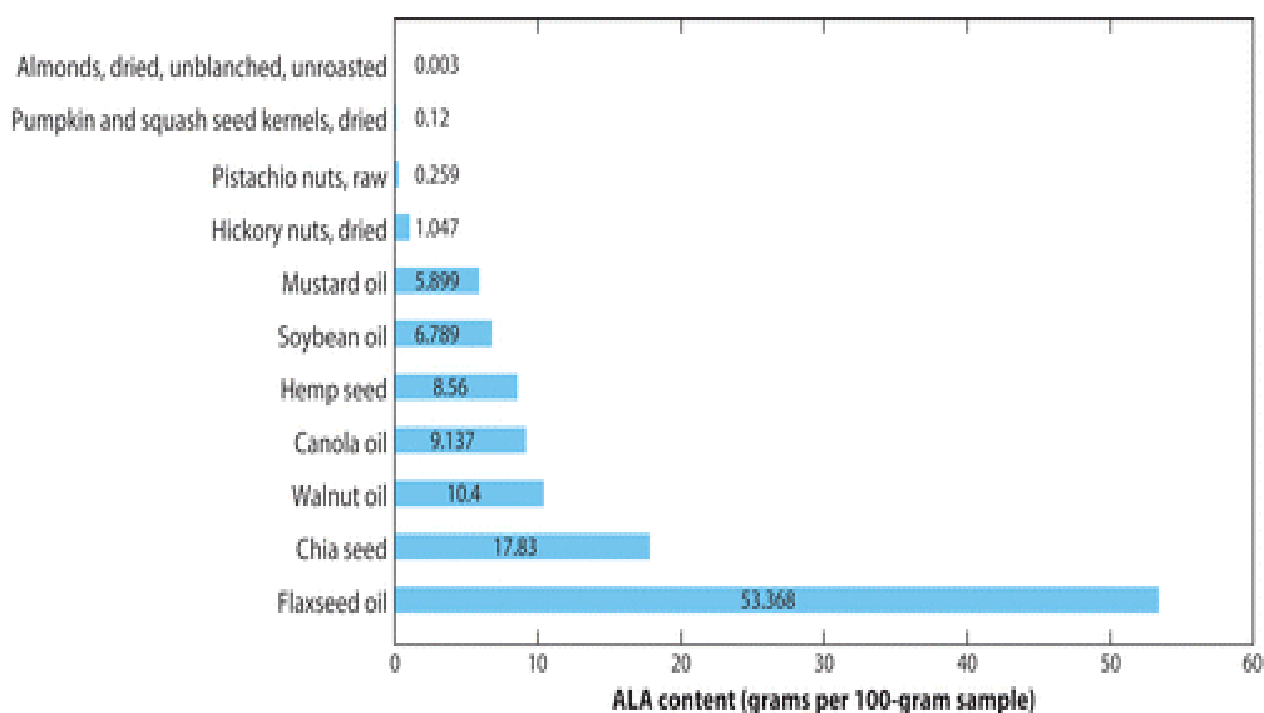
Εκτός από τους θαλάσσιους οργανισμούς, υψηλή περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα παρουσιάζουν και ορισμένοι φυτικοί σπόροι όπως οι σπόροι λιναριού, chia και canola. (Πίνακας 3) Οι σπόροι αυτοί είναι πλούσιοι σε ALA που θεωρείται ο πρόδρομος για τη βιοσύνθεση και των υπόλοιπων ω-3 λιπαρών οξέων στο ανθρώπινο σώμα μέσω επιμήκυνσης της ανθρακικής αλυσίδας και αποκορεσμού. Ωστόσο, η παραγωγή των ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας στο σώμα είναι μικρότερη του 4% λόγω έλλειψης του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την εισαγωγή cis διπλών δεσμών και για αυτό είναι απαραίτητη η πρόσληψη τους μέσω της διατροφής. (Fereidoon et al, 2018)



Shahidi F, Ambigaipalan P. 2018. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 9:345–81

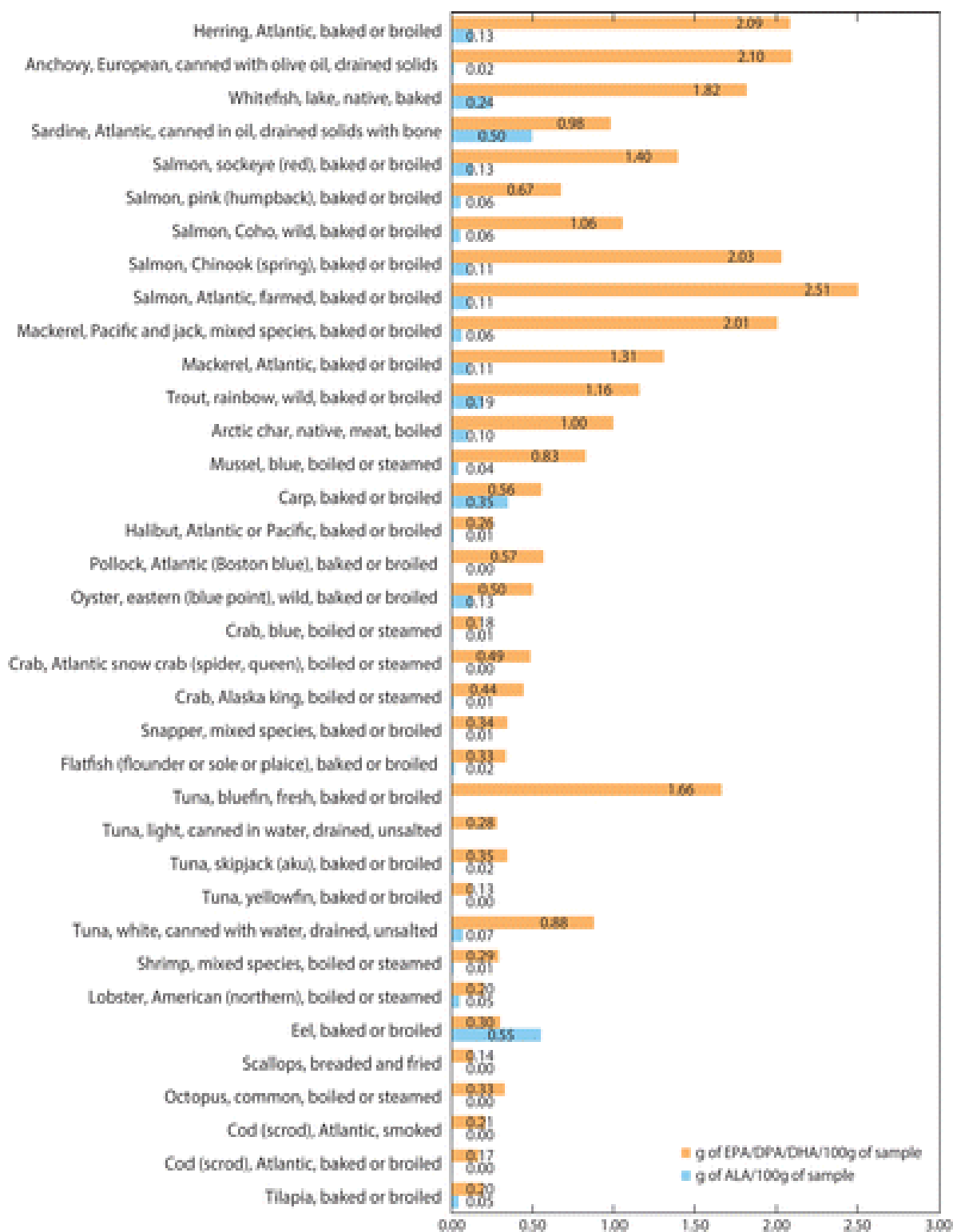
**Σχήμα 8 :** Δομή των σημαντικότερων ω-3 λιπαρών οξέων

**Πίνακας 3** : Περιεκτικότητα ALA σε φυτικά έλαια ( Πηγή : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/nutrient-data/canadian-nutrient-file-2015-download-files.html>)



Shahidi F, Ambigaipalan P. 2018. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 9:345-81

**Πίνακας 4 :** Περιεκτικότητα θαλασσινών σε ω-3 λιπαρά οξέα (πηγή : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/nutrient-data/canadian-nutrient-file-2015-download-files.html>)



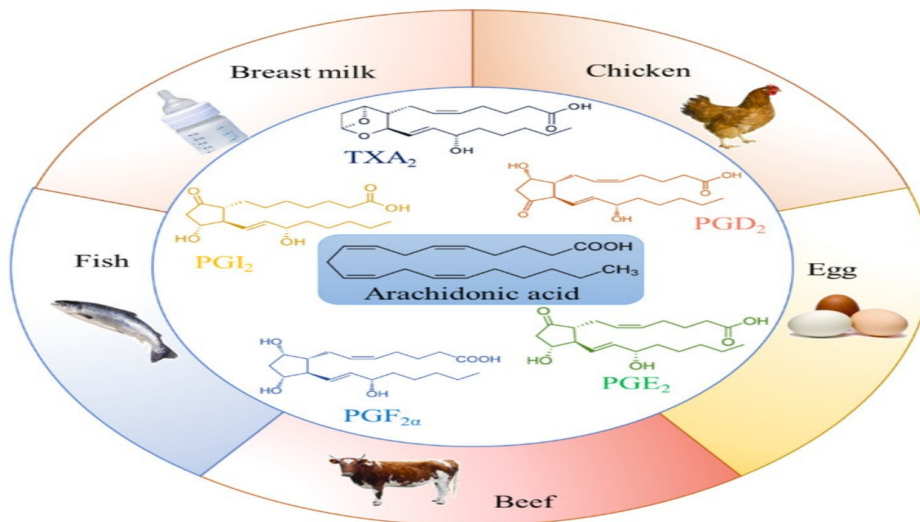
14 Shahidi F, Ambigaipalan P. 2018. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 9:345-81



### 1.5.2. ω-6 λιπαρά οξέα

Οι βασικοί εκπρόσωποι των ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι το λινολεϊκό οξύ (LA, C18 : 2 ω-6) και το αραχιδονικό οξύ (AA, 20 : 4 ω-6). Το LA ανήκει στα απαραίτητα λιπαρά οξέα , καθώς ο οργανισμός δεν μπορεί να το συνθέσει μόνος του και βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες σε φυτικά έλαια , κυρίως σε ηλιέλαιο, καλαμποκέλαιο , σε μικρότερες ποσότητες στη σόγια , στα σησαμέλαια και αμυγδαλέλαια και σε ακόμη μικρότερες ποσότητες σε λάδι καρύδας, ελαιόλαδο και φοινικέλαιο . Το LA αποτελεί το πρόδρομο μόριο από το οποίο με επιμήκυνση και αποκορεσμό προκύπτουν άλλα μέλη της οικογένειας των ω-6 λιπαρών οξέων , όπως το γ-λινολενικό (GLA, 18 : 3 ω-6) και το αραχιδονικό οξύ. (Silva JR et al, 2018)

Το αραχιδονικό οξύ είναι ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ μακράς αλυσίδας που περιέχει 20 άτομα άνθρακα και 4 διπλούς δεσμούς και είναι από τα λιπαρά οξέα με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα στο ανθρώπινο σώμα . Οι τροφές που είναι πλούσιες σε αραχιδονικό οξύ απεικονίζονται στο Σχήμα 9.



**Σχήμα 9** : Τρόφιμα πλούσια σε αραχιδονικό οξύ. Η προσταγλανδίνη (PG)D2, PGE2, PGF2α, η προστακυκλίνη (PGI2) και οι θρομβοξάνες (TX)A2 είναι κύριοι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος. (Zhou Y et al, 2021)

Το αραχιδονικό οξύ συμμετέχει σε ένα πλήθος κυτταρικών διεργασιών :

- Αποτελεί βασικό συστατικό της διπλοστιβιάδας φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών
- Λειτουργεί ως ρυθμιστής της γονιδιακής έκφρασης
- Δρα ως φλεγμονώδης διαμεσολαβητής
- Δρα ως ρυθμιστής της αγγειοδιαστολής
- Αποτελεί πρόδρομο μόριο για τη βιοσύνθεση μιας σημαντικής ομάδας βιολογικά ενεργών ενώσεων που ονομάζονται εικοσανοειδή

Ο σημαντικός ρόλος του οφείλεται στη κινητικότητά του λόγω της ύπαρξης των 4 cis διπλών δεσμών συμβάλλοντας στην διατήρηση της ρευστότητας των κυτταρικών μεμβρανών αλλά και στη λειτουργία του ως υπόστρωμα για τη δράση ενζύμων και τη παραγωγή σημαντικών βιολογικών μορίων . Τα συστήματα ενζύμων που δρουν στο αραχιδονικό οξύ περιλαμβάνουν τα συστήματα όπως της κυκλοοξυγενάσης (COX), των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) και της λιπιδικής (LOX) οξυγονάσης . Οι μεταβολίτες του AA περιλαμβάνουν προσταγλανδίνες, προστακυκλίνη, θρομβοξάνες, υδροξυεικοσατετραενοϊκά οξέα, λευκοτριένια, λιποξίνες και εποξυεικοσατριενοϊκά οξέα. Οι μεταβολίτες αυτοί συμμετέχουν σε πολύ σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια και παίζουν ρόλο στη ρύθμιση :

- Του αγγειακού τόνου
- Καρδιαγγειακών παθήσεων όπως της υπέρτασης , της αθηροσκλήρωσης και του εμφράγματος
- Της κυτταρικής απόπτωσης
- Του μεταβολισμού
- Του κυτταρικού πολλαπλασιασμού

(Zhou Y et al, 2021)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

### 2.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο όρος καρδιαγγειακά νοσήματα αναφέρεται σε ένα σύνολο παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος ( αρτηρίες και φλέβες) . Τέτοια νοσήματα μπορεί να είναι :

- Στεφανιαία νόσος
- Προβλήματα καρδιακού ρυθμού (αρρυθμίες)
- Συγγενείς καρδιοπάθειες
- Βαλβιδοπάθειες
- Αθηροσκλήρωση
- Ανεύρυσμα
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιακή προσβολή
- Περιφερική αγγειακή νόσο

Κάποιες μορφές καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως συγγενείς καρδιοπάθειες δεν μπορούν να προληφθούν ,ωστόσο πολλές άλλες καταστάσεις μπορούν να προληφθούν , να αναστραφούν ή και να αντιμετωπιστούν με υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου διατροφής και ζωής .

Έτσι προτείνονται :

- Διακοπή καπνίσματος
- Έλεγχος υψηλής αρτηριακής πίεσης και χοληστερόλης
- Ρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη
- Συστηματική άσκηση
- Διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους
- Μείωση και διατήρηση άγχους
- Υιοθέτηση δίαιτας χαμηλής σε αλάτι και κορεσμένα λιπαρά

(<https://www.mayoclinic.org>)

## **2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης περιλαμβάνει μια ομάδα νοσημάτων που σχετίζονται με το τρόπο που ο ανθρώπινος οργανισμός χρησιμοποιεί τη γλυκόζη. Η γλυκόζη είναι πολλή σημαντική για την υγεία καθώς αποτελεί την πηγή ενέργειας για τα κύτταρα που αποτελούν όλους τους ιστούς και τους μύες του σώματος . Αποτελεί επίσης τη κύρια πηγή ενέργειας του εγκεφάλου ιστούς σας. Είναι επίσης η κύρια πηγή καυσίμου του εγκεφάλου σας.

Σε ασθενείς με διαβήτη , εμφανίζεται υπερβολική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας . Η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης μπορεί να έχει διάφορες αιτίες ανάλογα με το τύπο του διαβήτη.

Οι βασικές χρόνιες καταστάσεις διαβήτη είναι ο διαβήτης τύπου 1 και ο διαβήτης τύπου 2 ενώ υπάρχουν και αναστρέψιμες μορφές όπως ο προδιαβήτης και ο διαβήτης κύησης. Ο προδιαβήτης είναι μια αναστρέψιμη παθολογική κατάσταση όπου τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα είναι υψηλότερα από το κανονικό αλλά όχι τόσο υψηλά ώστε να ταξινομηθούν ως διαβήτης . Ο προδιαβήτης μπορεί να θεωρηθεί πρόδρομος του διαβήτη , εκτός και αν ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την αναστολή της εξέλιξης . Ο διαβήτης κύησης εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά συνήθως υποχωρεί μετά το τοκετό. Ο διαβήτης τύπου 1 μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά εμφανίζεται συχνότερα στη παιδική ή την εφηβική ηλικία . Ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά συνήθως εμφανίζεται σε άτομα άνω των 40 ετών. Ο τύπος 2 είναι πιο συχνός σε ηλικιωμένους ενήλικες, αλλά η αύξηση του αριθμού των παιδιών με παχυσαρκία έχει οδηγήσει σε περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη τύπου 2 σε νεότερους ανθρώπους (<https://www.mayoclinic.org>, 2021) .

### **2.2.1. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη**

Για να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία του διαβήτη , πρέπει να αναφερθεί ο μηχανισμός ρύθμισης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα από την ινσουλίνη . Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από ειδικά κύτταρα του παγκρέατος . Η ινσουλίνη εισέρχεται στη κυκλοφορία του αίματος επιτρέποντας στη γλυκόζη να εισέλθει στο εσωτερικό των κυττάρων . Με αυτό το τρόπο μειώνεται η συγκέντρωση του σακχάρου στο αίμα και κατά συνέπεια ελαττώνεται και η έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας . Αν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλή , η περίσσεια της γλυκόζης

αποθηκεύεται στο ήπαρ . Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά , όπως σε περιόδους αστίας , το συκώτι διασπά το αποθηκευμένο γλυκογόνο σε γλυκόζη ώστε να προμηθεύσει τα κύτταρα με το απαιτούμενο ποσό ενέργειας (<https://www.mayoclinic.org>, 2021)

### *Αιτίες διαβήτη τύπου 1*

Οι ακριβείς αιτίες του διαβήτη τύπου 1 δεν είναι πλήρως εξακριβωμένες . Πιστεύεται ότι είναι ένας συνδυασμός γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων , χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός . Αυτό που είναι γνωστό ότι πρόκειται για μια απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι της ινσουλίνης , με αποτέλεσμα έλλειψη ινσουλίνης και συσσώρευση της γλυκόζης στη κυκλοφορία του αίματος . (<https://www.mayoclinic.org>, 2021)

### *Αιτίες διαβήτη τύπου 2*

Στον διαβήτη τύπου 2, συνυπάρχουν δύο δυσλειτουργίες ταυτόχρονα :

- Το κύτταρα του παγκρέατος δεν παράγουν αρκετή ινσουλίνη και
- τα κύτταρα ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στην ινσουλίνη και λαμβάνουν λιγότερα σάκχαρα.

Τα αίτια που οδηγούν σε αυτή τη δυσλειτουργία δεν είναι γνωστά , αν και πιστεύεται ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο και στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2. Το υπερβολικό βάρος συνδέεται στενά με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2, αλλά δεν είναι όλοι οι πάσχοντες τύπου 2 υπέρβαροι.

Τελικά, τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές του κυκλοφορικού, του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Δεν υπάρχει θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 2, αλλά η απώλεια βάρους, η σωστή διατροφή και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση της ασθένειας . Εάν η διατροφή και η άσκηση δεν επαρκούν για τη διαχείριση του σακχάρου στο αίμα ,τότε μπορεί να χρειαστεί θεραπευτική αγωγή . (<https://www.mayoclinic.org>, 2021)

### **2.2.2. Συμπτώματα**

Τα συμπτώματα του διαβήτη περιλαμβάνουν:

- αυξημένη δίψα

- συχουρία
- έντονη αίσθηση πείνας
- Ανεξήγητη απώλεια βάρους
- Παρουσία κετονών στα ούρα (οι κετόνες είναι παραπροϊόν της διάσπασης των μυών και του λίπους που συμβαίνει όταν δεν υπάρχει αρκετή διαθέσιμη ινσουλίνη)
- κούραση
- ευερεθιστότητα
- θολή όραση
- αργή επούλωση πληγών
- συχνές λοιμώξεις, όπως μολύνσεις των ούλων ή του δέρματος και κολπικές λοιμώξεις

### 2.3. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Σε αντίθεση με τη δημοφιλή αντίληψη, δεν υπάρχει συγκεκριμένη διατροφή διαβήτη.

Ωστόσο, παρεμβάσεις στις διατροφικές συνήθειες και η υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του διαβήτη .

Έτσι προτείνονται

- ✓ **Τακτικό πρόγραμμα για γεύματα και υγιεινά σνακ**
- ✓ **Μικρότερα μεγέθη μερίδων**
- ✓ **Περισσότερες τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, όπως φρούτα, μη αμυλούχα λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως**
- ✓ **Λιγότερο εκλεπτυσμένοι κόκκοι, αμυλώδη λαχανικά και γλυκά**
- ✓ **Μέτρια μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά, κρέατα και ψάρια με χαμηλά λιπαρά**
- ✓ **Υγιή μαγειρικά έλαια, όπως ελαιόλαδο**
- ✓ **Λιγότερες θερμίδες οπότε και υπάρχει απώλεια βάρους. Μελέτες έδειξαν ότι υπέρβαρα άτομα που έχασαν 7% του βάρους τους και ασκούσαν τακτικά μείωσαν το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 60%.**
- ✓ **Έλεγχος της πρόσληψης υδατανθράκων για να διατήρηση του σακχάρου του αίματος σε σταθερά επίπεδα (Gilcharan et al, 2020)**

Μελέτες έχουν δείξει ότι η αντικατάσταση των ζωικών λιπών από φυτικά έλαια και από πολυακόρεστα ω-6 λιπαρά οξέα σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη .

Τροφές πλούσιες σε καλά λιπαρά οξέα

- Σκουμπρί
- Ρέγγα
- Τόνος
- Σολομός

Τρόφιμα όπως καρύδια, λιναρόσπορος και έλαιο canola έχουν επίσης μικρές ποσότητες ωμέγα-3 λιπαρών οξέων. (Franz MJ, 2016)

## ΚΕΦ.3 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### 3.1. Εισαγωγή :

Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (n-3 PUFAs) που βρίσκονται σε σημαντικές ποσότητες στα ψάρια τόσο του γλυκού όσο και του αρμυρού νερού καθώς και στα θαλασσινά όπως και τα συμπληρώματα τους , έχει αποδειχθεί από αρκετά χρόνια πριν ότι έχουν ευεργετικές επιδράσεις στα καρδιαγγειακά νοσήματα (cardiovascular diseases ,CVD) . Ήδη από το 2002 , ο Αμερικάνικος Οργανισμός Καρδιολογικής Υγείας (American Health Association) Το 2002, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) είχε δημοσιεύσει μια επιστημονική ανασκόπηση που περιλάμβανε μελέτες και τυχαιοποιημένες δοκιμές της επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων σε καρδιαγγειακές νόσους καθώς και την αξιολόγησή τους μέσω βιοδεικτών στον ορό του αίματος , στο πλάσμα και στο λιπώδη ιστό . Από τότε μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευθεί πολλές ακόμη μελέτες που υποδεικνύουν τα οφέλη αλλά και τους κινδύνους κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων κυρίως μέσω θαλασσινών αλλά και λήψης συμπληρωμάτων . Το 2007, δημοσιεύτηκε μια σχετική δήλωση από τις National Academies of Science, Engineering, and Medicine με τίτλο «*Seafood Choices: Balancing Benefits and Risks*» για τη ρύθμιση αυτών των ζητημάτων (National Academies of Science, 2007). Το 2016 κυκλοφόρησε μια αναβάθμιση των δημοσιεύσεων του 2004 (Balk EM et al, 2016) με τίτλο «Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσο : Μια αναθεωρημένη συστηματική ανασκόπηση» που πραγματοποιήθηκε υπό τον έλεγχο του Οργανισμού για την Έρευνα και την Ποιότητα της Υγείας. Το 2017 κυκλοφόρησε μια επιπλέον δημοσίευση από την Αμερικάνικη καρδιολογική Εταιρεία σχετικά με την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων με χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων (Siscovick DS et al, 2017). Πληθώρα των δημοσιευμένων μελετών υποδεικνύει την σπουδαιότητα των ω-3 λιπαρών οξέων για την υγεία της καρδιάς. Στην παρούσα εργασία , γίνεται μια ανασκόπηση των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων μελετών σχετικά με την επίδραση της λήψης ω-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας (LC n-3 PUFAs) που σχετίζονται περισσότερο με χαμηλή πιθανότητα καρδιαγγειακής ασθένειας είναι δύο : το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (20:5 ω-3) και το εικοσιδυοεξανοϊκό οξύ (22:6 ω-3). (Nestel P et al, 2015) . Σε μια πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη , προτάθηκε και ένα επιπλέον λιπαρό οξύ με ευεργετική επίδραση στη καρδιά που σχετίζεται πιο άμεσα με το μεταβολισμό και βρίσκεται στα θαλασσινά : το εικοσιδυοπεντανοϊκό οξύ (Del Gobbo LC et al, 2016). Τα διάφορα θαλασσινά περιέχουν διαφορετική συγκέντρωση LC n-3 PUFAs με μεγαλύτερες περιεκτικότητες να εντοπίζονται στα λιπαρά ψάρια του Ατλαντικού και του Ειρηνικού



όπως ο σολομός, ο τόνος, η σαρδέλα, ο γαύρος, η ρέγγα και το σκουμπρί. Από την άλλη, οι γαρίδες, οι αστακοί, οι μπακαλιάροι και τα χτένια περιέχουν μικρότερες ποσότητες. Στη σύγχρονη διατροφική βιομηχανία, διατίθεται πληθώρα προϊόντων που είναι εμπλουτισμένα με λιπαρά οξέα όπως μαργαρίνη, γαλακτοκομικά προϊόντα, φυστικοβούτυρο, αυγά κ.λ.π. ωστόσο τα θαλασσινά αποτελούν την κύρια πηγή πρόσληψης και οι περισσότερες έρευνες επικεντρώνονται σε αυτή τη κατηγορία τροφίμων. (Rimm EB et al, 2018)

Το 2010, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσε ένα σχέδιο διατροφικών προσεγγίσεων με στόχο μέχρι το 2020 να είχε βελτιωθεί η καρδιαγγειακή υγεία όλων των Αμερικανών κατά 20% και να μειωθούν οι θάνατοι από εγκεφαλικά και από νοσήματα της καρδιάς επίσης κατά 20%. Στην προτεινόμενη διατροφική προσέγγιση περιλαμβανόταν σύσταση για κατανάλωση τουλάχιστον 1-2 μερίδων λιπαρού ψαριού εβδομαδιαίως. (Rimm EB et al, 2018)

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ήταν κατά μέσο όρο 250 mg λιπαρού οξέος από λιπαρά ψάρια έναντι άλλων πηγών ζωικής πρωτεΐνης. Το αποτέλεσμα των διατροφικών συστάσεων ήταν να αυξηθεί η μέση πρόσληψη θαλασσινών στους Αμερικανούς, από 1,1 μερίδα την εβδομάδα το 1999 σε 1,3 μερίδες την εβδομάδα το 2012, αρκετά κάτω από την προσδοκώμενη κατανάλωση. Το 2015, τα θαλασσινά που καταναλώθηκαν σε μεγαλύτερες ποσότητες ήταν οι γαρίδες, ο σολομός και ο τόνος σε κονσέρβα. Σύμφωνα με την Εθνική Βάση Δεδομένων Διατροφικών Προϊόντων του υπουργείου Γεωργίας των Η.Π.Α μια μερίδα λιπαρού ψαριού (π.χ. σολομός) την εβδομάδα παρέχει τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη λιπαρών οξέων ( $\approx 250$  mg/ημέρα), ενώ σε περίπτωση κατανάλωσης άπαχου ψαριού (π.χ. μπακαλιάρος) απαιτούνται αρκετές μερίδες ώστε να είναι δυνατή η λήψη της συνιστώμενης ποσότητας (Rimm EB et al, 2018)

### **3.2. ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

Τα LC n-3 PUFAs έχει αποδειχθεί ότι έχουν μια μεγάλη ποικιλότητα φυσιολογικών κυτταρικών επιδράσεων. Αρχικά ενσωματώνονται στα φωσφολιπίδια των πλασματικών μεμβρανών συμβάλλοντας έτσι σε αυξημένη ρευστότητα της μεμβράνης. Εμφανίζουν ποικιλία ηλεκτροφυσιολογικών επιδράσεων, όπως καλύτερη λειτουργία των καναλιών μεταφοράς ιόντων των καρδιακών κυττάρων, ευνοϊκή επίδραση στους αδρενεργικούς και άλλους υποδοχείς καθώς και σε πολλά σηματοδοτικά κυτταρικά μονοπάτια (McLennan PL, 2005) Επιπλέον η κατανάλωση λιπαρών ψαριών έχει σχετιστεί με μείωση του καρδιακού ρυθμού, πιο αργή κολποκοιλιακή αγωγιμότητα, μικρότερη πιθανότητα ανώμαλης επαναπόλωσης και βελτίωση πολλών τιμών μετρήσεων του

καρδιακού ρυθμού. Όλες αυτές οι επιδράσεις οδηγούν σε μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου (Mozaffarian D et al S. P., 2008) , (Rimm EB et al, 2018)

Η αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων αποδεικνύεται ότι αυξάνει την ελαστικότητα των αρτηριών καθώς αυξάνουν την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών από το ενδοθήλιο .Τέτοια είναι το μονοξειδίο του αζώτου, οι προστακυκλίνες καθώς και υπερπολωτικοί παράγοντες που εξαρτώνται από το ενδοθήλιο . Αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως στην βραχιόνια αρτηρία , όπου αν παρατηρηθεί χαμηλή ελαστικότητα είναι ένδειξη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών και αποτελεί πρόωμη διαγνωστική ένδειξη συμπτωματικής στεφανιαίας ανεπάρκειας (Celermajer DS et al, 1992)

Σε μια μετα-ανάλυση 16 ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση συμπληρώματος LC n-3 PUFA με τη μορφή κάψουλας είχε σημαντική θετική επίδραση στην λειτουργία του ενδοθηλίου. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως (Wang Q et al, 2012) αν η ίδια βελτίωση θα μπορούσε να παρατηρηθεί με λήψη λιπαρών οξέων από τη διατροφή αν και υπάρχουν ενδείξεις προς αυτή τη κατεύθυνση . Συγκεκριμένα υπάρχουν μελέτες που δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης θαλασσινών όχι τηγανητών και βιοδεικτών ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνη-6 (He K, 2009) . Τα ω-3 λιπαρά οξέα , έχει βρεθεί ότι μπορούν να ασκήσουν μεταγραφικό έλεγχο σε αρκετά γονίδια που ελέγχουν ενδοθηλιακούς προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως π.χ κυτοκίνες. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και διατροφή πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα μακριάς αλυσίδας (π.χ. σολωμός) διαπιστώθηκε υψηλή συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα και μειωμένη συγκέντρωση ιντερλευκίνης 6 , TNF-α και τριγλυκεριδίων στον ορό του αίματος. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι από το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων προκύπτουν και άλλοι μεσολαβητές όπως οι ρεσολβίνες και οι προστατίνες ,οι οποίοι θεωρούνται ότι έχουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση αν και τα δεδομένα είναι ανεπαρκή . (Rimm EB et al, 2018)

Δεδομένα από πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα θαλασσινά εμποδίζουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων προστατεύοντας έτσι τη καρδιά καθώς η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σχετίζεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη αθηροσκλήρυνσης (Din JN et al, 2008) . Επιπλέον μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυξημένης πρόσληψης λιπαρών οξέων και μικρότερης αρτηριακής ανελαστικότητας και λιγότερων αθηρωματικών πλακών (Qureshi G et al, 2007)

Ακόμη τα ω-3 λιπαρά οξέα που λαμβάνονται με τη διατροφή έχει δειχθεί ότι μειώνουν τη περιεκτικότητα του ορού σε τριγλυκερίδια κυρίως λόγω της αυξημένης κάθαρσης και της μείωσης παραγωγής λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας από το συκώτι . Επιπλέον τα λιπαρά οξέα οδηγούν σε λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεγαλύτερου μεγέθους σε άτομα που πάσχουν από στεφανιαία ασθένεια. (Erkkilä AT et al, 2014) .Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και μελέτες με λήψη συμπληρωμάτων (Rimm EB et al, 2018)

### 3.2.1. Πίεση αίματος

Τα ω-3 λιπαρά οξέα , κυρίως αυτά που περιέχονται στο ιχθυέλαιο , έχουν βρεθεί ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς όσο και σε άτομα με φυσιολογική πίεση. Οι επιδράσεις αυτές πιστεύεται ότι οφείλονται στην αγγειοδιασταλτική δράση των μεταβολιτών προσταγλανδίνης των λιπαρών οξέων . Λιγότερα δεδομένα είναι γνωστά σχετικά με την επίδραση των λιπαρών οξέων που λαμβάνονται με τη διατροφή στην αρτηριακή πίεση . Οι Miller et al σε μια μεταανάλυση μελέτησαν την επίδραση των λιπαρών οξέων που λαμβάνονταν είτε μέσω της διατροφής , είτε από συμπληρώματα είτε σε συνδυασμό. Σε καμμιά από τις 6 μελέτες με διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων δεν παρατηρήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης (Miller PE et al, 2014)

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα LC n-3 PUFAs έχουν ευεργετική επίδραση στη μείωση των τριγλυκεριδίων, στην ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς , την ενδοθηλιακή λειτουργία και στην αρτηριακή πίεση με τα δεδομένα να είναι περισσότερα για τα συμπληρώματα και λιγότερα για τη διατροφική πρόσληψη. Επομένως , απαιτούνται μεγαλύτερες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας . (Rimm EB et al, 2018)

### 3.2.2. Ξαφνικός καρδιακός θάνατος

Μελέτες έχουν δείξει ότι όσοι τρέφονται με δίαιτα πλούσια σε θαλασσινά έχουν χαμηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων επεισοδίων καρδιαγγειακής φύσεως. Π.χ. σε μια μελέτη διαπιστώθηκε η μικρή συσχέτιση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων με επεισόδια μη θανατηφόρου εμφράγματος ενώ υπήρχε υψηλή αντίστροφη συσχέτιση με επεισόδια αιφνίδιου θανάτου λόγω καρδιακής βλάβης (Kang JX, 2000). Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες. Η συσχέτιση αυτή πιθανόν να οφείλεται στην δράση των λιπαρών οξέων κατά των αρρυθμιών. Η υψηλή πρόσληψη θαλασσινών έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με υψηλή ηλεκτρική σταθερότητα των μυοκυττάρων (Kang JX, 2000), με πιο αργό καρδιακό ρυθμό, με αυξημένη ανθεκτικότητα σε αρρυθμίες, θανατηφόρες και μη καθώς επίσης και με βελτιωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού . (Rimm EB et al, 2018)

Επιπλέον μελέτες που έχουν γίνει στις ΗΠΑ, έχουν δείξει ότι ο χαμηλότερος κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου σχετίζεται με μικρή έως μέτρια πρόσληψη θαλασσινών και όχι με μέτρια προς πολύ υψηλή πρόσληψη . (Mozaffarian D, 2005). Γενικά βρέθηκε ότι με εβδομαδιαία πρόσληψη 1-2 γευμάτων με λιπαρά ψάρια παρατηρήθηκε μείωση κατά 50% του κινδύνου εμφάνισης αιφνίδιου θανάτου ενώ με υψηλότερη πρόσληψη δεν παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση του κινδύνου . Πιο βασικοί παράγοντες

για τη μείωση του κινδύνου θεωρούνται η επιλογή των θαλασσινών που καταναλώνονται καθώς και ο τρόπος παρασκευής . Γενικά τα τηγανητά ψάρια , κυρίως αυτά που αγοράζονται έτοιμα μαγειρεμένα και κατεψυγμένα αυξάνουν το κίνδυνο λόγω της χρήσης μερικών υδρογονωμένων trans λιπαρών για το τηγάνισμα και της μικρής περιεκτικότητας σε ω-3 λιπαρά οξέα (Rimm EB et al, 2018).

Σε μελέτες που έχουν γίνει στην Ιαπωνία , τα αποτελέσματα μελετών που διερευνούν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης θαλασσινών και του αιφνίδιου θανάτου είναι διαφορετικά από τις αντίστοιχες μελέτες των ΗΠΑ. (Iso H et al, 2006). Στην Ιαπωνία, η κατανάλωση θαλασσινών είναι παραδοσιακά πολλή μεγαλύτερη (3 με 4 φορές) σε σχέση με τους πληθυσμούς των Αμερικανών. Είναι ενδεικτικό ότι το 95% των Ιαπώνων τρέφονται με θαλασσινά περισσότερο από μια φορά εβδομαδιαίως . Έτσι η χαμηλότερη πρόσληψη του Ιαπωνικού πληθυσμού είναι μεγαλύτερη από την μέση διατροφική πρόσληψη των Αμερικανών . Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μέτρια κατανάλωση σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά αιφνίδιου θανάτου σε σχέση με μηδενική πρόσληψη ενώ η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης δεν συνοδεύεται από ανάλογη μείωση του κινδύνου. Επομένως η σχέση μεταξύ πρόσληψης λιπαρών οξέων από θαλασσινά και του κινδύνου εμφάνισης αιφνίδιου θανάτου φαίνεται ότι δεν είναι γραμμική αλλά εμφανίζει μια επίδραση κατωφλίου (Rimm EB et al, 2018)

### **3.2.3. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**

Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης θαλασσινών και του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής συμφορησης είναι περιορισμένα και με μεγάλη ετερογένεια. Οι Mozaffarian et al (2005) σε μια μελέτη του ανέφεραν ότι η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (Mozaffarian D et al B. C., 2005) . Με αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν αρκετές άλλες δημοσιευμένες μελέτες , ωστόσο υπάρχουν και αποτελέσματα που δεν συμφωνούν με αυτά τα δεδομένα . Οι Dijkstra et al (2009) δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης θαλασσινών και του κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας (Dijkstra SC, 2009) . Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα τηγανητά θαλασσινά σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με τα ψητά ή βραστά (Mozaffarian D et al B. C., 2005) Όλες αυτές οι μελέτες που υποδεικνύουν ότι υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ του τρόπου παρασκευής των θαλασσινών και των καρδιαγγειακών νοσημάτων μειώνουν την σημαντικότητα των μελετών στις οποίες δεν λαμβάνεται υπόψη ο τρόπος μαγειρέματος των θαλασσινών . (Rimm EB et al, 2018)

Παρά το ότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη συσχέτιση λήψης θαλασσινών και επεισοδίων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας γενικά συστήνεται σε ασθενείς που εμφανίζουν

καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης να λαμβάνουν συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων με σκοπό την μείωση του κινδύνου νοσηλείων και θανάτου . (Rimm EB et al, 2018)

#### **3.2.4. Στεφανιαία νόσος**

Αρκετές προοπτικές μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις υποδεικνύουν την ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης θαλασσινών και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε πληθυσμούς υγιών ατόμων . Οι Leung et al (2014) σε μια μελέτη τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συμμετέχοντες που κατανάλωναν θαλασσινά περισσότερο από 4 φορές την εβδομάδα είχαν 22% μικρότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν θαλασσινά λιγότερο από μια φορά το μήνα . Η ωφέλιμη δράση της κατανάλωσης θαλασσινών παρέμενε σημαντική ακόμη και σε επίπεδα κατανάλωσης από 1 έως 4 μερίδες το μήνα (Leung et al, 2014)

Όλες οι συστηματικές ανασκοπήσεις που μελετούν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης θαλασσινών και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έχουν κάποιους σημαντικούς περιορισμούς ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το ρόλο των λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή υγεία . Αρχικά ο τρόπος ποσοτικού προσδιορισμού των λαμβανομένων λιπαρών οξέων δεν ήταν πανομοιότυπος σε όλες τις μελέτες . Επιπλέον , οι διάφοροι ερευνητές χρησιμοποιούσαν διαφορετικούς ορισμούς για το προσδιορισμό της θανατηφόρου και μη θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον στις μετα-αναλύσεις δεν μπορούσε να εκτιμηθεί η υποκατάσταση της τροφής . Για παράδειγμα , ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μειώνεται σημαντικά αν γίνει αντικατάσταση 2 γευμάτων επεξεργασμένου κρέατος από γεύματα θαλασσινών ενώ η μείωση του κινδύνου είναι πολλή μικρότερη αν τα δύο γεύματα θαλασσινών αντικαθιστούν 2 υγιεινά γεύματα χορτοφάγων . (Song M, 2016) . Σε μια πρόσφατη ανάλυση στις ΗΠΑ, παρατηρήθηκε ότι αν αντικατασταθεί των 3% των συνολικών θερμίδων που λαμβάνονται από επεξεργασμένο κρέας από θαλασσινά μειώνεται ο κίνδυνος θνησιμότητας λόγω καρδιακής βλάβης κατά 21%. (Song M, 2016)

Συνοπτικά, από όλα τα βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύεται ότι η κατανάλωση θαλασσινών ή και η λήψη συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να σχετίζεται με ελαφρώς χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το όφελος είναι δυναμικά μεγαλύτερο όταν αυξάνεται η πρόσληψη από 0 εβδομαδιαία γεύματα σε 1-2 και θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερο εάν τα θαλασσινά αντικαταστήσουν ανθυγιεινά γεύματα . (Rimm EB et al, 2018)

#### **3.2.5. Εγκεφαλικό**

Οι αρχικές μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης θαλασσινών και του κινδύνου εγκεφαλικού δεν διαχώριζαν το κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ,

ωστόσο σε μεταγενέστερες μελέτες έγινε διάκριση μεταξύ των δύο αυτών τύπων εγκεφαλικού . Οι He et al (2002) κατέδειξαν ότι η πρόσληψη θαλασσινών σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού αλλά δεν φαίνεται να σχετίζεται με διαφοροποίηση του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου (He K et al, 2002). Οι Mozaffarian et al (2003) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση τόνου ή άλλου ψητού λιπαρού ψαριού μείωσε το κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ηλικιωμένους ενήλικες κατά 40% ενώ η κατανάλωση τηγανητών ψαριών αύξησε το συγκεκριμένο κίνδυνο (Mozaffarian et al, 2003) . Σε άλλη μελέτη σε κινέζικο πληθυσμό , διαπιστώθηκε χαμηλότερος κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ενήλικες που καταλάωναν ψάρια αλμυρού νερού με υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων (Takata et al, 2013) . Επιπλέον μελέτη έδειξε ότι η εβδομαδιαία κατανάλωση 1 μερίδας θαλασσινών μειώνει κατά 14% το κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου ενώ δεν έχει καθόλου συσχέτιση με το κίνδυνο αιμορραγικού επεισοδίου (Xun P et al, 2012).

Συμπερασματικά , όλα τα δεδομένα υποστηρίζουν την υιοθέτηση της τακτικής κατανάλωσης θαλασσινών για τη μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου .

### **3.2.6. Πρόληψη υποτροπών καρδιαγγειακών επεισοδίων**

Υπάρχει πλήθος δημοσιευμένων μελετών που συσχετίζουν τη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω θαλασσινών και την εμφάνιση υποτροπών σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα Τα κλινικά αποτελέσματα ποικίλλουν από θάνατο μέχρι και μεγάλα καρδιολογικά συμβάντα . Ωστόσο το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες είναι μικρές (από 50-100 συμβάντα) όπως και η ετερογένεια των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν καθιστούν δύσκολη την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων . Γενικά όλες οι μελέτες κατέδειξαν μια τάση αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της συνολικής πρόσληψης εικοσαπεντανοϊκού οξέος ή εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος ( είτε μέσω διατροφής είτε μέσω λήψης συμπληρωμάτων ) και του κινδύνου εμφάνισης υποτροπών . (Rimm EB et al, 2018)

Οι Burr et al (2003) σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή μελέτησαν την επίδραση κατανάλωσης ψαριών σε ασθενείς με στεφανιαίο νόσο. Συγκεκριμένα , στη μελέτη έλαβαν μέρος 2033 άνδρες με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (κατά μέσο όρο 1,5 μήνα) στους οποίους συστήθηκε να τρώνε δυο μερίδες λιπαρών ψαριών την εβδομάδα, να μειώσουν τις θερμίδες που λαμβάνουν μέσω λίπους κατά 30% και να αυξήσουν την αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένα στο 1% ή να αυξήσουν τις φυτικές ίνες σε 18 g/την ημέρα . Περίπου το 20% των συμμετεχόντων επέλεξαν να λαμβάνουν συμπληρώματα ιχθυελαίου (1,5 g/την ημέρα) . Μετά από 2 χρόνια , στους συμμετέχοντες που αύξησαν την κατανάλωση θαλασσινών παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα . Επίσης σε διάστημα 15 ετών διαπιστώθηκε ότι οι συμμετέχοντες που ήταν ακόμη ζωντανοί , εξακολουθούσαν να τρώνε περισσότερα ψάρια αν και σε μικρότερες ποσότητες (Burr et al, 2003)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### 4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ :

Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση , η οποία εξελίσσεται σταδιακά και θεωρείται από τις βασικές αιτίες καρδιαγγειακών παθήσεων . Λόγω των επιπλοκών και της αυξημένης ιατρικής φροντίδας που απαιτείται, θεωρείται ένας από τους κύριους παράγοντες οικονομικής επιβάρυνσης των συστημάτων υγείας . Στις κλινικές μελέτες γίνεται διερεύνηση των τρόπων μείωσης της αθηροσκλήρωσης ώστε να είναι πιο εύκολη η θεραπεία πέρα από τη χρήση φαρμάκων και τη καθημερινή κλινική πρακτική .Είναι δεδομένο ότι η αθηροσκλήρωση επηρεάζεται από το διατροφικό λίπος μέσω της εναπόθεσης λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών όπως η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) στο αρτηριακό τοίχωμα . (Davignon J, 1978).Ωστόσο η ύπαρξη λιπαρών οξέων και ενζύμων μεταβολισμού είναι απαραίτητα ώστε να επιτελούνται φυσιολογικές διεργασίες . έλλειψη των απαραίτητων λιπαρών οξέων θα μπορούσε να οδηγήσει σε αδυναμία σύνθεσης εικοσανοειδών (Das UN, 2007)

Υπάρχουν πολλά επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) από PUFAs δηλαδή από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα οδηγεί σε βελτίωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Jakobsen MU et al, 2009). Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι τα PUFAs μειώνουν τη χοληστερόλη στο αίμα (Kris Etherton PM, 1997). Έχουν αναφερθεί παραπάνω τα βασικά στοιχεία για τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τόσο τα ω-3 όσο και τα ω-6. Επιπλέον , τα βασικά ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό και των δύο υποομάδων είναι η δεσατουράση δέλτα-5 (D5D) και η δεσατουράση δέλτα-6 (D6D) καθώς βοηθούν στη παραγωγή παραγώγων μακρίας αλυσίδας επιτρέποντας το σχηματισμό μεταβολιτών μακράς αλυσίδας (Jacobs S et al). Οποιαδήποτε μεταβολή στην ενεργότητα των ενζύμων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδεις διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι καρδιαγγειακές νόσοι . (Yang et al, 2019)

Από τις δημοσιευμένες μελέτες διαφαίνεται μια ανταγωνιστική σχέση μεταξύ των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων σχετικά με τη σύνθεση των εικοσανοειδών (Saini RK & Keum YS, 2018) . Έτσι διατυπώνεται η σύσταση για ισορροπημένη πρόσληψη ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων ώστε να εξασφαλίζεται η ομαλή υγεία . Το 2009, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία συνέστησε το 5-10% της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας από ω-6 λιπαρά οξέα . Μέχρι πρόσφατα , τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση των ω-6 λιπαρών οξέων και των καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν αλληλοσυγκρουόμενα και περιορισμένα . (Mozaffarian D et al, 2005)

Οι Yang et al (2019) σε μια μελέτη τους διερεύνησαν την επίδραση υψηλότερων δόσεων ω-6 λιπαρών οξέων σε καρδιαγγειακά νοσήματα και κατέληξαν σε αρκετά συμπεράσματα:

- Η συνολική συγκέντρωση των ω-6 λιπαρών οξέων εμφάνισε αντίστροφη συσχέτιση με το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ιδιαίτερα στις γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα
- Το 20.7% των καρδιαγγειακών επεισοδίων θα είχαν αποφευχθεί αν η συγκέντρωση των ω-6 λιπαρών οξέων ήταν μεγαλύτερη από τη μέση τιμή (26% των συνολικών λιπαρών οξέων). Επίσης προτάθηκε ως συνιστώμενη ημερήσια δόση LA , το 0,5-2% της ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας
- Δεν διαπιστώθηκε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων και καρδιαγγειακής νόσου.
- Το ένζυμο που επηρεάζει περισσότερο το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι το D5D αφού συνεκτιμήθηκαν παράγοντες όπως η ηλικία του συμμετέχοντα, το βάρος του, η άσκηση, το κάπνισμα, οι διατροφικές του συνήθειες, η κατανάλωση αλκοόλ, η οικογενειακή κατάσταση κ.α. Τα αντίστροφα αποτελέσματα ωστόσο μετριάστηκαν όταν υπήρχαν επιβαρυντικοί παράγοντες όπως υψηλή πίεση, σακχαρώδης διαβήτης, υψηλή χοληστερόλη κ.α. . (Yang et al, 2019)

Παρά τα ενθαρρυντικά παραπάνω αποτελέσματα, η κλινική αξία των ω-6 λιπαρών οξέων στη μείωση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου είναι αμφιλεγόμενα (Saini RK & Keum YS, 2018) Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση όπου μελετήθηκαν 30 προοπτικές μελέτες με πάνω από 70.000 συμμετέχοντες διαπιστώθηκε ότι υψηλή συγκέντρωση LA μείωσε το κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, θνησιμότητας και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ για τις συγκεντρώσεις AA (αραχιδονικού οξέος) δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις. (Marklund M et al, 2019). Έχει ήδη αναφερθεί ότι τα ω-3 και τα ω-6 λιπαρά οξέα μπορεί να δρουν ανταγωνιστικά για τη παραγωγή εικοσανοειδών τόσο αντιφλεγμονωδών όσο και φλεγμονωδών. (Saini RK & Keum YS, 2018). Σε άλλη μελέτη προτάθηκε ότι η αναλογία EPA:AA σχετίζεται με το κίνδυνο στεφανιαίας νόσου χωρίς ωστόσο να έχει εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα (Harris William et al, 2018), (Yang et al, 2019).

Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν τη συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο αίμα και κατ' επέκταση την υγεία του αίματος και του αρτηριακού τοιχώματος. Οι Menotti et al (2017) σε μια μελέτη τους έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη φυτικών τροφίμων και κατά συνέπεια και φυτικών ελαίων σε συνδυασμό με χαμηλότερη πρόσληψη κορεσμένων ζωικών λιπών μειώνει τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία (Menotti A, 2017). Γενικά



αποδεικνύεται ότι η κατανάλωση πλούσιων φυτικών τροφών και αμύλου μειώνει τη στεφανιαία νόσο μακροπρόθεσμα , ωστόσο στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγει και η χαμηλότερη κατανάλωση γλυκών σκευασμάτων και ζωικών λιπών . Οι Yang et al (2019) , στη μελέτη τους, προσπαθώντας να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα πρότειναν ότι οι διαφορετικές διατροφικές συνήθειες, το γεωγραφικό και εθνικό υπόβαθρο καθώς και η δράση των οιστρογόνων στις γυναίκες μπορεί να παίζουν ρόλο στη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων . Επιπλέον πρότειναν συνιστώμενες δόσεις συμπληρωμάτων ω-6 λιπαρών οξέων για τους ασιατικούς πληθυσμούς . (Yang et al, 2019)

Τα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων τα D5D και D6D, έχουν συσχετιστεί με πολυάριθμες φλεγμονώδεις και παθολογικές καταστάσεις . Υψηλή ενζυμική δραστηριότητα μπορεί να υποδηλώνει ευαισθησία του αρτηριακού τοιχώματος σε φλεγμονή και κατά συνέπεια στη παραγωγή αθηρωματικών πλακών (Nakamura MT, 2004). Οι γενετικοί πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα μετατροπής των προδρόμων ω-6 λιπαρών οξέων στους μεταβολίτες τους μακράς αλυσίδας. Τα γονίδια που καταστέλλουν τη δραστηριότητα των D5D και D6D μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων στο πλάσμα και στους ιστούς . (Das Undurti N, 2010). Η μείωση της συγκέντρωσης των ωφέλιμων εικοσανοειδών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των φλεγμονωδών μεταβολιτών . Αυτοί οδηγούν σε δυσλειτουργία του κυτταρικού ενδοθηλίου και περαιτέρω σε εξέλιξη φλεγμονής και σε εκδήλωση αθηροσκλήρωσης χαμηλού βαθμού . (Yang et al, 2019)

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που με τους οποίους η δραστηριότητα του ενζύμου D5D και η συγκέντρωση LA σχετίζονται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι μεταβολίτες των PUFAs με την αντιφλεγμονώδη δράση τους παίζουν σημαντικό ρόλο. Έτσι μπορεί να αναστέλλουν την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων αλλά και να επάγουν την παραγωγή και άλλων αντιφλεγμονωδών μεταβολιτών (Calder, 2012). (Yang et al, 2019)

## **4.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ :**

Από την μελέτη των Yang et al (2019) που πραγματοποιήθηκε στην Ταιβάν , οι συνολικές συγκεντρώσεις τόσο των ω-6 όσο και των ω-3 συσχετίστηκαν αντιστρόφως με το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο απαιτούνται επιπλέον κλινικές δοκιμασίες για την επίδραση των ω-6 λιπαρών οξέων που λαμβάνονται με τη διατροφή στη καρδιαγγειακή υγεία . (Yang et al, 2019)

## **4.3. ω-6 PUFAs και παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου**

- **4.3.1. ω-6 PUFAs και λιπίδια αίματος**

Ένας από τους κύριους παράγοντες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και καρδιακών νοσημάτων είναι η υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων του αίματος όπως η LDL-χοληστερόλη (LDL-C, *λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας*). (Briel M et al, 2009). Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με διατροφικές παρεμβάσεις με βασικότερη παρέμβαση τη μεταβολή της λιπιδικής περιεκτικότητας της δίαιτας. Πράγματα, αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι η μείωση της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της LDL στο πλάσμα. Επιπλέον δεδομένα καταδεικνύουν ότι δίαιτες πλούσιες σε ακόρεστα λιπαρά οξέα οδηγούν σε μείωση της χοληστερόλης. Όταν η συγκέντρωση των διατροφικά προσλαμβανομένων SFAs παραμένει σταθερή αλλά οι υδατάνθρακες αντικαθίστανται από ω-6 λιπαρά οξέα, παρατηρείται επίσης μείωση της LDL χοληστερόλης του πλάσματος. Αν αντικατασταθούν και τα SFAs από ω-6 λιπαρά οξέα, τότε εμφανίζεται μείωση και της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα (Mensink RP et al, 2003). Η αντικατάσταση του 5% της ημερήσιας λαμβανόμενης ενέργειας που λαμβάνεται από κορεσμένα λιπαρά οξέα από πολυακόρεστα οδηγεί σε μείωση της χοληστερόλης του αίματος κατά 0,39 mmol/l. Η αντικατάσταση του 6,4% της ενέργειας που λαμβάνεται από τα SFAs από *ωμέγα*-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ενώ ταυτόχρονα η συνολική ημερήσια πρόσληψη λίπους παραμένει στο 30-33% της συνολικής ενέργειας οδηγεί σε μείωση τόσο της LDL-C κατά 22% (-0,63 mmol/l) όσο και της HDL (*λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας*) κατά 14%. Ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για τις καρδιακές παθήσεις που είναι η αναλογία ολικής χοληστερόλης προς την HDL, μειώνεται όταν η συγκέντρωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο αίμα αυξάνεται κυρίως λόγω διατροφής πλούσιας σε πολυακόρεστα. (Siguel E, 1996).

Συμπερασματικά, η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με ω-6 λιπαρά οξέα (ή η υιοθέτηση δίαιτας πλούσιας σε ω-6 λιπαρά) οδηγεί σε σημαντική μείωση της LDL και της ολικής χοληστερόλης καθώς και της αναλογίας ολικής χοληστερόλης/HDL μειώνοντας έτσι αισθητά το κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. (Sébastien Czernichow et al, 2011)

#### • 4.3.2. ω-6 PUFA και αρτηριακή πίεση

Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιεύσει αποτελέσματα που δείχνουν ότι τα επίπεδα του LA στο αίμα μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα με την διαστολική και τη συστολική αρτηριακή πίεση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του LA στο πλάσμα σχετίζονται αντιστρόφως με τη διαστολική και τη συστολική αρτηριακή πίεση. (Grimsgaard S et al, 1999). Επίσης σε άλλες μελέτες έχει διαφανεί ότι μια δίαιτα με ίσες συγκεντρώσεις PUFA και SFA σε σύγκριση με μια κανονική δίαιτα, ανεξάρτητα από τη συνολική λιπιδική πρόσληψη. Σε πρόσφατη ανασκόπηση όλες οι μελέτες συγκλίνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής συχνά οδηγεί σε

μείωση της αρτηριακής πίεσης και κατά συνέπεια σε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων (Hall WL, 2009).

- **4.3.3. ω-6 PUFA και κίνδυνος θρόμβωσης**

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν ερευνήσει την επίδραση του λινολεϊκού οξέος (LA) σε κάποιους αιμοστατικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις από ορισμένες τυχαιοποιημένες δοκιμές, *in vitro*, ότι το LA μπορεί να αυξήσει το χρόνο συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Thijssen MA et al, 2005). Ωστόσο απαιτούνται επιπλέον μελέτες για τη διασαφήνιση των αποτελεσμάτων. (Sébastien Czernichow et al, 2011)

- **4.3.4. ω-6 PUFA και οξειδωτικό στρες**

Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η υπεροξείδωση των λιπιδίων οδηγεί σε προφλεγμονώδη οξειδωμένη HDL και LDL και ενοχοποιείται ισχυρά για την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Μελέτες στις οποίες διερευνάται η συσχέτιση της πρόσληψης PUFAs και του οξειδωτικού στρες δίνουν αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι οι Abbey et al(1993) στην έρευνά τους έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ω-6 λιπαρών οξέων αυξάνει το βαθμό οξείδωσης της LDL *in vitro* σε σχέση με δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Abbey M et al, 1993), σε αντίθεση με τους Kleemola et al (2002) που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυξημένη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων σε υγιείς εθελοντές δεν σχετίζεται με την *in vitro* οξείδωση της LDL ή τα επίπεδα μηλονοδιαλδεΐδης (Kleemola P et al, 2002)

- **4.3.5. ω-6 PUFA και φλεγμονή**

Τα ω-6 λιπαρά οξέα είναι τα κύρια πρόδρομα μόρια για το σχηματισμό εικοσανοειδών, μιας οικογένειας μορίων που περιλαμβάνουν μεσολαβητικά μόρια όπως προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες και λευκοτριένια που συμμετέχουν σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Στους ανθρώπους, υψηλές συγκεντρώσεις ω-6 λιπαρών οξέων δε σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών αλλά σχετίζονται με χαμηλές τιμές προφλεγμονωδών παραγόντων (Sébastien Czernichow et al, 2011).

- **4.3.6. ω-6 PUFA και παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία είναι αποδεδειγμένο ότι αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς σχετίζεται με υψηλή αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη 2. Τα ω-6 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι σχετίζονται με την

διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων . Σε μελέτη σε ποντίκια διαπιστώθηκε ότι μια δίαιτα πλούσια σε ω-6 λιπαρά οξέα (15 φορές υψηλότερη συγκέντρωση ω-6 από ω-3 λιπαρά οξέα ) προκάλεσε αύξηση του λιπώδους ιστού . Ανάλογες μελέτες θα πρέπει να διεξαχθούν και σε ανθρώπους , ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα . (Sébastien Czernichow et al, 2011)

#### **4.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα ω-6 λιπαρά οξέα είναι πρωταρχικής σπουδαιότητας για πολλές φυσιολογικές διεργασίες στον ανθρώπινο οργανισμό και τα παράγωγά τους συμμετέχουν σε πλήθος περίπλοκων μοριακών μονοπατιών . Η διαιτητική πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων που αντιστοιχεί στο 5-20% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης οδηγεί σε μείωση των τιμών της LDL του πλάσματος και για αυτό θεωρούνται ως προστατευτικοί παράγοντες (ιδίως το LA) έναντι καρδιαγγειακών νοσημάτων . Δεν διαπιστώθηκε καμία αρνητική επίδραση των ω-6 λιπαρών οξέων στην πίεση του αίματος , στους φλεγμονώδεις δείκτες και τι αιμοστατικές παραμέτρους , ακόμη και όταν η πρόσληψή τους ήταν και 15% της ημερήσιας πρόσληψης. Επιπλέον δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στους ανθρώπους που να συσχετίζουν την υψηλή πρόσληψη με την παχυσαρκία . Το διατροφικό πρότυπο που συστήνεται είναι η αντικατάσταση των SFAs από ω-6 λιπαρών οξέα κυρίως LA . Η πρόσληψη προτείνεται να είναι 5-10 % της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης , ώστε να εξασφαλίζεται όφελος για την υγεία της καρδιάς. Αυτό το όφελος είναι μεγαλύτερο όταν η αύξηση της κατανάλωσης των ω-6 λιπαρών οξέων συνδυάζεται με μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων. (Sébastien Czernichow et al, 2011)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### 5.1. Εισαγωγή :

Ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια μεταβολική ασθένεια στην οποία παρατηρείται υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα λόγω της ανθεκτικότητας των κυττάρων στην ινσουλίνη και στη παθολογική λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν την ινσουλίνη . Πρόκειται για μια ασθένεια που η εμφάνιση της στο παγκόσμιο πληθυσμό αυξάνεται ανησυχητικά . (Gubitosi Klug RA, 2014) Υπάρχουν πολυάριθμα ερευνητικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η βελτίωση της καθημερινής διατροφής μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη και τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (Khalili et al, 2021).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μεγάλη κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη [4]. Οι Bang et al (1980) σε μια μελέτη τους υποστήριξαν ότι η δράση αυτή των ψαριών και των θαλασσινών οφείλεται στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα , όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (C20: 5 n-3, EPA) και το εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (C22: 6 n-3, DHA)) (Bang et al, 1980).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων στο μεταβολικό πρότυπο ασθενών με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβήτη κύησης . Οι Samimi et al (2015) σε μια μελέτη τους έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε εγκυμονούσες γυναίκες με διαβήτη βελτίωσαν την αντίσταση των κυττάρων σε ινσουλίνη αλλά δεν επηρέασαν το προφίλ γλυκόζης του πλάσματος ή το προφίλ λιπιδίων (Samimi M et al, 2015) .Σε άλλες μελέτες καταδεικνύεται ότι αυξημένα επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων είχαν αντίστροφη συσχέτιση με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 . (Steffen et al, 2015). Επιπλέον, κάποιες μελέτες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε γυναίκες με παχυσαρκία και φλεγμονώδη φαινότυπο βελτίωσε την ευαισθησία σε ινσουλίνη ενώ σε υγιή άτομα η χορήγηση λιπαρών οξέων δεν είχε επίδραση ευαισθητοποίησης σε ινσουλίνη. Γενικά υπάρχουν πολλές μελέτες όπου ευεργετικά αποτελέσματα εμφανίζονται μόνο σε παθολογικές καταστάσεις όπως εγκυμονούσες με διαβήτη κύησης ή σε περιπτώσεις καχεξίας λόγω καρκίνου δηλ. σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και καταστάσεις υψηλού οξειδωτικού στρες (Jamilian M et al, 2016). Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να αιτιολογηθούν εν μέρει από τους διαφορετικούς πληθυσμούς που μελετήθηκαν, την προέλευση των ω-3 λιπαρών οξέων καθώς και από τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας . Ωστόσο υπάρχουν πολλά δημοσιευμένα δεδομένα που συγκλίνουν στην άποψη ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα με τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους και τη μείωση του οξειδωτικού στρες που προκαλούν , μπορούν να δράσουν ευεργετικά σε

παθολογικές φλεγμονώδεις καταστάσεις με μειωμένα μεταβολικά προφίλ , όπως είναι ο διαβήτης τύπου 2 . (Khalili et al, 2021)

Οι Khalili et al (2021) σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συγκέντρωσαν δεδομένα σχετικά με την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων καθώς και του προδρόμου μορίου τους άλφα-λινολενικού οξέος (ALA, C18: 3 n-3) σε μεταβολικούς βιοδείκτες ασθενών με διαβήτη τύπου 2 , όπως ο γλυκαιμικός δείκτης , το προφίλ λιπιδίων , ο δείκτης μάζας σώματος καθώς και φλεγμονώδεις παράγοντες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων οδηγεί σε σημαντική βελτίωση τους γλυκαιμικούς παράγοντες (FBS, HbA1c και HOMA.IR) καθώς και στο λιπιδικό προφίλ (συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης, LDL,HDL κ.α) χωρίς ωστόσο να έχουν ουσιαστική επίδραση στο δείκτη μάζας σώματος, στην ελάττωση του βάρους ή σε φλεγμονώδεις δείκτες όπως οι TNF-α και η CRP (Khalili et al, 2021).

## **5.2. Πιο συγκεκριμένα :**

### **1. Επίδραση στους γλυκαιμικούς παράγοντες**

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι βασικό συστατικό των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών επηρεάζοντας τη ρευστότητά τους και κατ' επέκταση την ευαισθησία τους σε ινσουλίνη . Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος και ο ομοιοστατικός έλεγχος της γλυκόζης είναι πολλοί. Αρχικά , η ενσωμάτωση των ω-3 λιπαρών οξέων στη κυτταρική μεμβράνη επηρεάζουν κυτταρικούς και ενδοκυτταρικούς υποδοχείς που ελέγχουν σηματοδοτικά μονοπάτια και γονιδιακή έκφραση οδηγώντας έτσι στην αυξημένη είσοδο γλυκόζης στα κύτταρα . (Calder, 2012)Για παράδειγμα , το EPA και το DHA μπορούν να αυξήσουν την μετατόπιση των γονιδίων GLUT1 και GLUT4 και την μεταφορά γλυκόζης (Aas et al, 2006) . Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα ρυθμίζουν την φλεγμονή και βελτιώνουν έτσι και την ομοίωση της γλυκόζης (Oh et al, 2010) . Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και μελέτες σε ζωικά μοντέλα όπως η μελέτη των Le Foll et al (2007) οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στη δράση ενζύμων φωσφορυλίωσης σε ποντίκια (Le Foll C et al, 2007) . Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Khalili et al (2021) είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα προηγούμενης μετα-ανάλυσης που διενεργήθηκε από τους O'Mahoney et al. (O'Mahoney et al, 2018). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων βελτίωσαν σημαντικά τη γλυκαιμία που παρουσιάζεται σε διαβητικούς ασθενείς . Επιπλέον στη μελέτη των Khalili et al (2021) διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μιας ημερήσιας δόσης ω-3 λιπαρών οξέων 1000-2000 mg/ημέρα για διάστημα 8 εβδομάδων βελτίωσε το επίπεδο FBS (Fasting Blood

Sugar) και το παράγοντα HOMA-IR (insulin resistance) .Σε προηγούμενη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η υπερβολική υψηλή χορήγηση λιπαρών οξέων (12 g ιχθυελαίου την ημέρα για 6 εβδομάδες) οδήγησε σε αύξηση της γλυκονεογένεσης της γλυκερόλης κατά 32%, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει τη προσπάθεια γλυκαιμικού ελέγχου σε μακροχρόνια βάση (Puhakainen et al, 1995) . Έτσι, οι Khalili et al (2021) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η καλύτερη δοσολογία συμπληρωμάτων για τη βελτίωση των γλυκαιμικών δεικτών είναι 1000–2000 mg/ημέρα. (Khalili et al, 2021)

## 2. Επίδραση στο προφίλ λιπιδίων

Είναι δεδομένο ότι η υπερλιπιδαιμία σχετίζεται με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων συνιστάται για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας (Chauhan et al, 2017). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα λιπαρά οξέα πιστεύεται ότι επιδρούν στην αλλαγή του λιπιδικού προφίλ είναι μέσω των αλλαγών που επάγουν στα σηματοδοτικά μονοπάτια και την έκφραση γονιδίων . Πιο αναλυτικά , τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίσουν τη λειτουργία υποδοχέων όπως οι PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors ) καθώς και ρυθμιστικών πρωτεϊνών όπως οι SREBPs (sterol regulatory element-binding proteins ) .Αυτά τα ρυθμιστικά στοιχεία εμπλέκονται στη ομοιοστάση των λιπιδίων και η δράση τους έχει μελετηθεί με λεπτομέρεια (Lapillonne et al, 2004) .Οι Khalili et al (2021) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων από ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε σε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης , των τριγλυκεριδίων και της LDL με ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης της HDL . Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν και με αντίστοιχα αποτελέσματα προηγούμενων μετα-αναλύσεων (Hartweg et al, 2009). Η συνιστώμενη δοσολογία για βελτίωση του λιπιδικού προφίλ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι σύμφωνα με τους Khalili et al . πάνω από 1000 mg ημερησίως για τουλάχιστον 8 εβδομάδες (Khalili et al, 2021)

## 3. Επίδραση στους φλεγμονώδεις δείκτες

Σχετικά με τη φλεγμονή , φλεγμονώδεις παράγοντες όπως ο TNF- α (tumor necrosis factor) και η ιντερλευκίνη-6 μπορούν να επηρεάσουν βλαπτικά τη δράση της ινσουλίνης καθώς προκαλούν μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις στους υποδοχείς ινσουλίνης. Έτσι αυξάνεται η ανθεκτικότητα των κυττάρων στην ινσουλίνη , αυξάνοντας τη συγκέντρωση της στο αίμα. (Schmidt et al, 2005). Επιπλέον, ο TNF-α μπορεί να προκαλέσει λύση των λιποκυττάρων οπότε και αυξάνεται η συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων ενώ οι λιποκυτταροκίνες που απελευθερώνονται έχουν φλεγμονώδη δράση π.χ. η ρεζιστίνη και η λεπτίνη (Tilg et al, 2006). Υπάρχουν πολλές κλινικές δοκιμές που δείχνουν ότι η λήψη ω-3 λιπαρών οξέων επηρεάζουν τα επίπεδα των φλεγμονωδών βιοδεικτών στον ορό του αίματος όπως ο TNF-α και η CRP . Οι προτεινόμενοι πιθανοί μηχανισμοί είναι είτε άμεσοι , μέσω επίδρασης σε μεταγραφικούς παράγοντες (Jump, 2002) είτε έμμεσοι π.χ. με

τη παραγωγή ολόκληρης σειράς ω-3 λιπαρών οξέων ή με την επίδραση σε λιπιδικούς διαμεσολαβητές που επηρεάζουν τη φλεγμονή (Serhan et al, 2008). Οι Rangel-Huerta et al. (2012) σε μια ανάλυση τους εξέτασαν 26 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όπου μελετήθηκε η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων για 10 χρόνια . Σε δέκα από αυτές τις δοκιμές συμμετείχαν υγιή άτομα ενώ στις υπόλοιπες συμμετείχαν άτομα με χρόνιες παθήσεις .Οι μελέτες σε υγιή άτομα , δεν έδειξαν καμία επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες ίσως λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης τους στο αίμα . Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο , παρατηρήθηκε μείωση των TNF-α και CRP μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης συμπληρωμάτων ω-3. (Rangel-Huerta et al, 2012). Ωστόσο σε άλλες μεγάλες μετα-αναλύσεις όπως των Li et al (2014) όπου μελετήθηκαν 69 κλινικές δοκιμές , διαπιστώθηκε ότι τα θαλάσσια ω-3 λιπαρά οξέα ( ιχθυέλαιο, EPA, DHA) μείωσαν σημαντικά τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες τόσο σε υγιή άτομα (κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας ) καθώς και σε άτομα με χρόνιες μη αυτοάνοσες ασθένειες (Li K et al, 2014) . Επιπλέον, οι ερευνητές σημείωσαν ότι τα αποτελέσματα ήταν συνδεδεμένα με τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής . Ωστόσο , οι Khalili et al (2021) στη δική τους μετα-ανάλυση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων δεν επηρέασε σημαντικά τους φλεγμονώδεις δείκτες. Αυτό ωστόσο μπορεί να εξηγείται από τους περιορισμούς της ανάλυσης όπως στον μικρό αριθμό των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν, στη χρήση φαρμακευτικών θεραπειών, στη διαφορετική διατροφή των συμμετεχόντων και τη σχετικά μικρή δόση των λιπαρών οξέων που χορηγήθηκαν . Ωστόσο αυτό που προκύπτει συνολικά είναι ότι η επίδραση των λιπαρών οξέων στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια. Αυτό πιθανό να είναι λογικό καθώς απαιτείται χρόνος για την πλήρη ενσωμάτωση των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και την επαναρύθμιση των ομοιοστατικών μηχανισμών .

#### **4. Επίδραση σε σωματικούς δείκτες**

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η αύξηση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του σωματικού λίπους στον άνθρωπο που είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο οι μελέτες σε ανθρώπινους πληθυσμούς είναι λίγες, τα δείγματα είναι μικρά και έχουν διεξαχθεί για μικρά χρονικά διαστήματα . Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να επιδράσουν στη μείωση του σωματικού λίπους δεν είναι πλήρως καθορισμένοι .Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα που δείχνουν ότι τα λιπαρά οξέα μπορεί να μειώσουν την όρεξη και να επάγουν την απόπτωση των λιποκυττάρων (Pérez-Matute et al, 2007). Επιπλέον , αρκετές μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η λήψη ω-3 λιπαρών οξέων επηρεάζει το σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος καθώς αλλάζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τις αντιδράσεις του μεταβολισμού του λίπους. Ωστόσο , γενικά τα αποτελέσματα είναι αμφισβητήσιμα και απαιτούνται επιπλέον μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα, με καλύτερα ελεγχόμενα κριτήρια , με μεγαλύτερες δόσεις ή με μεγαλύτερη διάρκεια ώστε να



αποσαφηνιστεί ο ρόλος των ω-3 λιπαρών οξέων στο σωματικό βάρος που επηρεάζει την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (Khalili et al, 2021)

### 5.3. Επιπλέον στοιχεία :

Υπάρχουν αρκετές μετα-αναλύσεις που μελετούν την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου -2 . Οι Chen et al. (2015) στην ανάλυσή τους διαπίστωσαν σημαντική επίδραση των λιπαρών οξέων στο λιπιδικό προφίλ αλλά δεν διαπίστωσαν διαφορές στον έλεγχο της γλυκόζης μεταξύ ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και συμπληρώματα ω-3 . (Chen et al C., 2015). Στη μετα-ανάλυση των Brown et al. (2019) δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση ούτε των ω-3 , ούτε των ω-6 , ούτε των συνολικών λιπαρών οξέων στην εμφάνιση ή στην θεραπεία του διαβήτη .Στις μελέτες που συμπεριέλαβαν ήταν και μελέτες όπου ελέγχονταν η διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων και η λήψη συμπληρωμάτων και για αυτό τα αποτελέσματά της αμφισβητούνται καθώς η ανάλυση της διατροφικής πρόσληψης είναι δύσκολη (Brown et al T.J., 2019). Οι Natto et al ( 2019) πρότειναν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 μπορούν να βελτιώσουν τους φλεγμονώδεις δείκτες σε ασθενείς με διαβήτη ή καρδιαγγειακές νόσους ωστόσο τα αποτελέσματά τους δεν είναι τόσο ισχυρά και επιπλέον δεν έχουν μελετήσει την επίδραση της δόσης ή του χρόνου (Natto et al, 2019) . Οι Gao et al. (2020) στη δική τους μετα-ανάλυση παρατήρησαν θετική επίδραση της χορήγησης συμπληρώματος ιχθυελαίου στο λιπιδικό προφίλ αλλά καμία επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης . (Gao et al, 2020)

Γενικά , σε όλες τις παραπάνω μετα-αναλύσεις υπάρχουν αρκετά αντικρουόμενα αποτελέσματα που μπορεί να οφείλονται σε πολλούς λόγους : α) Η πηγή των συμπληρωμάτων μπορεί να είναι διαφορετική και έτσι να επηρεάζονται διαφορετικά οι γλυκαιμικές παράμετροι. Π.χ. μπορεί να μελετώνται λιπαρά οξέα θαλάσσιας προέλευσης όπως (ιχθυέλαιο,EPA και DHA) ή φυτικής προέλευσης (ALA, λιναρόσπορος) .Αυτό μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη 2

β) Σε πολλές μελέτες η λήψη ω-3 μπορεί να συνδυάζεται με λήψη άλλων διατροφικών συστατικών που μπορεί να επηρεάζουν τα ευεργετικά αποτελέσματα και να οδηγούν σε λάθος συμπεράσματα

γ) Τα αποτελέσματα των μελετών μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με το εθνικό και διατροφικό υπόβαθρο των υπό μελέτη πληθυσμών

δ) Ο αριθμός των μελετών που περιλήφθηκαν να είναι μικρός και να μην οδηγεί σε ασφαλή συμπεράσματα (Khalili et al, 2021)

#### 5.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση όλα τα παραπάνω και πάντα σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Khalili et al (2021) φαίνεται ότι υπάρχει μια θετική επίδραση των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κυρίως μέσω της γλυκαιμικής απόκρισης και της ρύθμισης του λιπιδικού προφίλ ενώ παρατηρήθηκε και ευεργετική επίδραση σε φλεγμονώδεις βιοδείκτες και στο σωματικό βάρος, όταν ακολουθείται σωστή δοσολογία και διάρκεια θεραπείας. Η συνιστώμενη δόση είναι 1000-2000 mg/ημέρα για διάστημα 8 εβδομάδων. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε πληθυσμούς με διαφορετικό εθνικό και διατροφικό υπόβαθρο, με διαφορετικές διάρκειες και σχήματα για τους διάφορους τύπους λιπαρών οξέων (θαλάσσιας ή φυτικής προέλευσης). Έτσι μπορεί να προκύψουν αξιόπιστα αποτελέσματα που να αξιολογούν την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στους μεταβολικούς και φλεγμονώδεις δείκτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Ω-6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια μεταβολική πάθηση από την οποία πάσχουν πάνω από 463 εκατομμύρια ενήλικες σε όλο το κόσμο με αυξητικές τάσεις. Σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι ο τρόπος ζωής και οι διατροφικές συνήθειες σχετίζονται με το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και ο ρόλος των διαφορετικών τύπων λιπαρών οξέων αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Επίσης έχει διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της λήψης κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων σε διάφορες αναλογίες με βιοδείκτες αίματος. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει αυξηθεί κατακόρυφα η κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων (κυρίως μέσω κατανάλωσης φυτικών ελαίων), ενώ η σχέση τους με την ανθρώπινη υγεία είναι αμφιλεγόμενη. Σήμερα υπάρχει η υπόθεση ότι οι μεταβολίτες των ω-6 λιπαρών οξέων εμπλέκονται με την παθογένεση του διαβήτη χωρίς όμως να υπάρχουν σαφή αποτελέσματα. (Miao et al, 2020)

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι Wu et al (2017) αναλύοντας τα αποτελέσματα 20 μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το λινολεϊκό οξύ (LA; 18:2n6) συσχετίζεται αντίστροφα με το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη 2 ενώ δεν βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση με το αραχιδονικό οξύ. Ωστόσο, σε αυτή την ανάλυση αξιολογήθηκαν μόνο δύο μεμονωμένοι βιοδείκτες ενώ άλλες Ευρωπαϊκές μελέτες έδειξαν ότι άλλα ω-6 λιπαρά οξέα όπως το γ-λινολενικό οξύ (GLA) συσχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Επιπλέον στην μετα-ανάλυση των Wu et al (2017) χρησιμοποιήθηκαν ασιατικοί πληθυσμοί οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικά μεταβολικά χαρακτηριστικά και διαφορετικά διατροφικά πρότυπα και τρόπο ζωής σε σχέση με ευρωπαϊκούς και

αμερικάνικους πληθυσμούς . (Wu JHY et al, 2017). Επομένως απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την επίδραση των ω-6 λιπαρών οξέων σε διαφορετικούς πληθυσμούς. (Miao et al, 2020)

Στην ίδια μελέτη έχει μελετηθεί εκτενώς η προτατευτική δράση των ω-6 λιπαρών οξέων και κυρίως του αφθονότερου αυτών , του LA , στην ομοιόσταση της ινσουλίνης και κατά συνέπεια στο μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Σε μελέτες σε τρωκτικά έχει βρεθεί ότι υψηλά επίπεδα ω-6 λιπαρών οξέων οδηγούν σε αλλαγές της μικροχλωρίδας του εντέρου κυρίως αυξημένων πρωτεοβακτηρίων και ελαττωμένων Actinobacteria και Bacteroidetes αλλάζοντας έτσι την ανθεκτικότητα σε ινσουλίνη και μεταβάλλοντας το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. (Lee HC et al, 2019). Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ανθρώπινους πληθυσμούς που να συσχετίζουν την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων με την συχνότητα εμφάνισης διαβήτη, και τη σύνθεση και ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας . (Miao et al, 2020)

Οι Miao et al (2020) σε μελέτη τους σε κινεζικό πληθυσμό κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αρχικά επίπεδα GLA στα ερυθροκύτταρα συσχετίστηκαν θετικά με το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος των συμμετεχόντων καθώς και άλλων παραγόντων. Οι αναλογίες των LA , AA και των συνολικών ω-6 λιπαρών οξέων δεν εμφάνισαν συσχέτιση με το κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Η περαιτέρω μελέτη και η ενσωμάτωση δεδομένων της εντερικής μικροχλωρίδας έδειξαν ότι το GLA μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μέσω ενός μηχανισμού που μεταβάλλει τη σύνθεση και τη ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας . (Miao et al, 2020)

Τα ευρήματα της μελέτης των Miao et al (2020) για την επίδραση της μικροχλωρίδας συμφωνούν με ανάλογα αποτελέσματα στα οποία κατέληξαν αντίστοιχες μελέτες σε δυτικούς πληθυσμούς (Forouhi NG et al, 2016). Επιπλέον , η μη συμμετοχή του AA στο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη επίσης είναι συνεπής και με αποτελέσματα άλλων μελετών. Αντίθετα τα αποτελέσματα σχετικά με το κυκλοφορούν LA που προέρχεται συνήθως από φυτικά έλαια ,είναι αλληλοσυγκρουόμενα με άλλες μελέτες. (Wu JHY et al, 2017). Οι διαφορές πιθανόν να εξηγούνται από τις διαφορές που εμφανίζουν οι διατροφικές συνήθειες μεταξύ ευρωπαϊκών και ασιατικών πληθυσμών . Για παράδειγμα, οι κινεζικοί πληθυσμοί συνηθίζουν να καταναλώνουν φυτικά έλαια με κρέας σε αντίθεση με δυτικούς πληθυσμούς που συνηθίζουν να συνδυάζουν φυτικά έλαια με λαχανικά ή ακολουθούν μια υγιεινή διατροφή . Αυτές οι διατροφικές διαφορές δεν επηρεάζουν τα ευρήματα σχετικά με το GLA καθώς το GLA είναι προϊόν αποκορεσμού του LA αυστηρά ρυθμιζόμενου και έτσι εξηγείται η συνέπεια των αποτελεσμάτων (Miao et al, 2020).

Η συγκέντρωση του κυκλοφορούντος GLA εξαρτάται άμεσα από το μεταβολισμό των ω-6 λιπαρών οξέων αλλά επηρεάζεται και έμμεσα από τη διαιτητική πρόσληψη των ω-6 λιπαρών οξέων. Αυτό υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη συνδέεται τόσο με τη διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων όσο και με το μεταβολισμό τους. (Miao et al, 2020)

Οι Miao et al (2020) μελέτησαν στην έρευνα τους και τη σχέση μεταξύ της εμφάνισης διαβήτη ,της κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων και της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου. Έτσι βρήκαν ότι σε άτομα που διατράφηκαν με τρόφιμα πλούσια σε ω-6 λιπαρά οξέα (αποκλειστική χρήση σογιέλαιου) μειώθηκε η α-ποικιομορφία και τα βακτήρια *Blautia* ενώ αντίθετα αυξήθηκαν τα *Bacteroides* επηρεάζοντας έτσι και το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Miao et al, 2020) . Επιπλέον σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι σε ένα κινέζικο πληθυσμό με διαβήτη 2 παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση *Bacteroides* (Qin J et al, 2012).

Στη μελέτη των Miao et al (2020) βρέθηκε ότι χαμηλή συγκέντρωση GLA σε υγιείς συμμετέχοντες χωρίς διαβήτη συσχετίστηκε με αυξημένους πληθυσμούς *Butyrivibrio*, *Blautia*, *Oscillospira* και *Odoribacter*, γένη βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ. Αυτά τα βακτήρια έχει αναφερθεί ότι μπορούν να χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα φρουκτόζη ή γλυκουρονικό και έχουν συσχετιστεί αντίστροφα με τη παχυσαρκία . (Ozato N et al, 2019) . Επιπλέον τα βακτήρια *Blautia*, *Oscillospira* και *Odoribacter* συσχετίζονται αντίστροφα με τη συγκέντρωση κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων που αποτελούν κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη . Έτσι φαίνεται ότι χαμηλότερη συγκέντρωση GLA ευνοεί την αφθονία αυτών των βακτηρίων εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 (Miao et al, 2020)

Ο πλήρης μηχανισμός με τον οποίο τα ω-6 λιπαρά οξέα σχετίζονται με την ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητός , ωστόσο φαίνεται ότι έχει σχέση με τη χρόνια φλεγμονή. Τα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν ότι η μέτρια χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση διαβήτη και τα ω-6 λιπαρά παίζουν καίριο ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής. Το GLA προκύπτει από το μεταβολισμό του LA μέσω του ενζύμου δεσατουράση δέλτα-6 και στη συνέχεια μεταβολίζεται σε διομο-GLA (20:3n6) . Αυτό οξειδώνεται περαιτέρω μέσω κυκλοοξυγενασών και λιποξυγενασών και παράγει αντιφλεγμονώδη εικοσανοειδή όπως προσταγλανδίνες και λευκοτριένια . Επιπλέον, η διαταραχή της ισορροπίας της μικροχλωρίδας του εντέρου και ορισμένων μικροβίων μπορεί να αυξήσει τη φλεγμονή μέσω ενός πολυσακχαρίτη (LPS). Ο πολυσακχαρίτης αυτός μπορεί να επηρεάσει την έμφυτη ανοσία ενεργοποιώντας κάποιους άλλους υποδοχείς . Έχει προταθεί ότι η συγκέντρωση του LPS μπορεί να ρυθμιστεί από τα λίπη και τα λιπαρά οξέα και να επηρεάσει την αντίσταση σε ινσουλίνη και την εμφάνιση διαβήτη . (Cani PD et al, 2007)

Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ω-6 λιπαρά οξέα επηρεάζουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου μέσω μεταβολιτών του εντέρου όπως τα χολικά οξέα και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας όπως το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό, είναι τα πιο βασικά προϊόντα της βακτηριακής ζύμωσης στο έντερο. Το GLA έχει συσχετιστεί αντίστροφα με τη ποσότητα των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό. Εξάντληση του βουτυρικού μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης καθώς αυξάνει τη φλεγμονή. Επιπλέον τα ω-6 λιπαρά οξέα αυξάνουν την έκκριση χολικού οξέος από το συκώτι που μεταβολίζεται σε δεοξυχολικό οξύ στο έντερο και αυξάνει το οξειδωτικό στρες του ηπατικού ενδοπλασματικού δικτύου. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης. Τα παραπάνω δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για την διερεύνηση τρόπων πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 (Miao et al, 2020)

Συμπερασματικά, διαφαίνεται ότι ο βιοδείκτης GLA στα ερυθροκύτταρα σχετίζεται θετικά με το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε κινεζικό πληθυσμό. Επιπλέον φαίνεται ότι η εντερική μικροχλωρίδα επίσης επηρεάζει τον κίνδυνο αυτό. Απαιτούνται επιπλέον έρευνες για να διασαφηνιστούν οι μηχανισμοί με τους οποίους η εντερική μικροχλωρίδα και το GLA επηρεάζουν την εμφάνιση διαβήτη (Miao et al, 2020)

#### **ΚΕΦ.7 : ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ω-3 και ω-6 PUFAs**

Υπάρχουν ανησυχίες ότι η υψηλή πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων μπορεί να ελαττώσει τις ωφέλιμες επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων που λαμβάνονται από τα θαλασσινά. Έχουν δημοσιευτεί αρκετές προοπτικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων. Οι Virtanen et al (2008) δημοσίευσαν μελέτη όπου διαπιστώθηκε ότι η λήψη  $\geq 250$  mg/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων συσχετίστηκε με 40% έως 50% μικρότερο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε άνδρες ανεξάρτητα από το αν ελάμβαναν μικρή ή μεγάλη ποσότητα ω-6 λιπαρών οξέων (Virtanen et al, 2008)

Οι Stanley et al (2007) αναφέρουν ότι για την εκτίμηση κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, ο λόγος των συγκεντρώσεων ω6/ω3 λιπαρών οξέων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς δεν υπάρχουν ευρήματα που να υποστηρίζουν επίπτωση της αναλογίας αυτής στον κίνδυνο.

Έτσι προτείνουν ότι οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιαστούν στην επίδραση των απόλυτων συγκεντρώσεων τόσο των ω-6 όσο και των ω-3 λιπαρών οξέων στον κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων κυρίως στα τελικά σημεία της νόσου και λιγότερο στους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον απαιτούνται

περαιτέρω μελέτες για την επίδραση των λιπαρών οξέων στην ευαισθησία σε ινσουλίνη . (Stanley et al, 2007)

## ΚΕΦ.8 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

### 8.1. Διεθνείς συστάσεις για την κατανάλωση ω-6 PUFA

Υπάρχει διεθνής σύσταση με αρκετή ομοφωνία για το περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης των κορεσμένων λιπαρών οξέων στο 10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης ,ενώ υπάρχει σχετική ασυμφωνία σχετικά με πρόσληψη των ω-6 λιπαρών οξέων . Στον πίνακα 5 απεικονίζονται οι συνιστώμενες προσλήψεις από διάφορες αρχές .

**Πίνακας 5 :** Συστάσεις για τη διαιτητική πρόσληψη PUFA σε υγιείς ενήλικες. OMS : Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας; FAO : Οργανισμός τροφίμων και Γεωργίας AGS: κορεσμένα λιπαρά οξέα. AGPI : πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. AGMI : μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Sébastien Czernichow et al, 2011)

	<b>Graisses totales</b>	<b>AGS</b>	<b>AGPI</b>	<b>AGPI n-6</b>	<b>AG trans</b>	<b>AGMI</b>
Rapport conjoint OMS/FAO	15-30 %	<10 %	6-10 %	5-8 %	< 1 %	14-20 %
American institute of the medicine's food and nutrition board		0	6-12 %	5-10 %	0	
American health association				≥ 5-10 %		
Recommandations nutritionnelles américaines	25-30 %	< 10 %		5-10 %	0	
Rapport Eurodiet	< 30 %	< 10 %		4-8 %	< 2	
Agence française de sécurité sanitaire des aliments	33 %	8 %	5-6 %	4-4,4 %	0	20 %
British nutrition foundation	33 %	10 %	6-10 %	AL min. : 1 %	2 %	12 %
Référence nutritionnelles pour l'Australie et la Nouvelle Zélande	33 %	10 %		4-10 % AL : 8-13 g	AGS + AG trans < 10 %	
Association américaine et canadienne de diététique	20-35 %	3-10 %	3,6-11,2 %	3-10 %	0	13,4- 13,8 %
Apports nutritionnels de référence japonais	20-25 %	4,5-7 %		< 10 %	0	

Από το πίνακα διαφαίνεται ότι οι συνιστώμενες διατροφικές προσλήψεις για τα λιπαρά οξέα ποικίλλουν ανάλογα με τη χώρα από 3,6% μέχρι 12% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης .

Αντίστοιχες διακυμάνσεις παρατηρούνται και στις συνιστώμενες δόσεις ω-6 λιπαρών οξέων που κυμαίνονται από 3% έως 10% της ημερήσιας πρόσληψης . Πέρα από αυτές τις συστάσεις, οι διάφορες αρχές δεν συμφωνούν σχετικά με το καθορισμό ανώτατου ποσού πρόσληψης ω-6 λιπαρών οξέων ή τη βέλτιστη αναλογία ω6/ω3 λιπαρών οξέων. Η Eurodiet δεν θέτει ανώτατο όριο ,ούτε οι αρχές Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας ενώ αντίθετα οι Αμερικανικές Αρχές θέτουν ανώτατο όριο. Αυτές οι διαφορές αντικατοπτρίζουν τις διαφορετικές απόψεις στη παγκόσμια κοινότητα σχετικά με τη πρόσληψη των ω-6 λιπαρών οξέων και υπογραμμίζουν την ανάγκη επιπλέον in vivo (Sébastien Czernichow et al, 2011)

## 8.2. Διεθνείς συστάσεις για την κατανάλωση ω-3

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει τις δοσολογίες που απεικονίζονται στο παρακάτω πίνακα για την κατανάλωση των ω-3 λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με τις συστάσεις από την 34<sup>η</sup> ετήσια επιστημονική συνάντηση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας κλινικής έρευνας . (Schwalfenberg G, 2006 ) (Nordoy A et al, 2001)

**Πίνακας 6 :** Συστάσεις πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων σε διάφορες καταστάσεις (ALA—άλφα-λινολενικό οξύ, DHA—εικοσιδωαεξανοϊκό οξύ, EPA—εικοσαπεντενοϊκό οξύ.) (Schwalfenberg G, 2006 )

Παθολογική κατάσταση	Σύσταση Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας	Σύσταση Ευρωπαϊκής Εταιρείας κλινικής έρευνας
Υγιή άτομα	Ποικιλία λιπαρών ψαριών τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα. Έλαια και τρόφιμα πλούσια σε ALA (1,5-3,0 g) ην ημέρα	1-2 γεύματα ψαριών την εβδομάδα για μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου με το 1% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης από ALA
Διαπιστωμένη στεφανιαία νόσος	Κατανάλωση 1 gr EPA και DHA την ημέρα, κυρίως από λιπαρά ψάρια. Τα συμπληρώματα EPA+DHA μπορούν να χορηγηθούν υπό ιατρική συμβουλή. Επιπλέον πρόσληψη ALA από φυτικά	Μείωση κινδύνου αιφνίδιου θανάτου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με χορήγηση 1g/ημέρα EPA και DHA ανεξάρτητα από χαμηλή ή υψηλή κατανάλωση ψαριών

	έλαια	
Υπερ-τριγλυκεριδαιμία	Κατανάλωση 2-4 gr EPA και DHA την ημέρα, που χορηγούνται ως κάψουλες υπό φροντίδα ειδικού.	1-4 g/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων με προέλευση από θαλασσινά. Επιπλέον μπορεί να συνδυαστεί χορήγηση φυτικών στερολών με θαλασσινά ω-3 λιπαρά οξέα
Υπέρταση	Δοσοεξαρτώμενη απόκριση σε EPA και DHA. Μέγιστη δοσολογία 4g/ημέρα	Μείωση μέτριας υπέρτασης με 4g/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων από θαλασσινά. Προστασία από υπέρταση σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς με την ίδια δοσολογία

### 8.2.1. Είναι ασφαλή τα ω-3 ;

Τα EPA και DHA θεωρούνται γενικά ασφαλή. Ο Αμερικανικός Οργανισμός φαρμάκων προτείνει η ημερήσια συνολική πρόσληψη των EPA και DHA να μην υπερβαίνει τα 3 g , με τη λήψη των συμπληρωμάτων να μην υπερβαίνει τα 2 g .

Γενικά , η υπερδοσολογία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και να ελαττώσει την ανθεκτικότητα σε ιούς και λοιμώξεις καθώς αλλάζει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και μπορεί επίσης να προκαλέσει προβλήματα αιμορραγίας. Επιπλέον το EPA και DHA δεν έχει βρεθεί ότι έχουν καρκινογόνες ή μεταλλαξιογόνες επιδράσεις στον άνθρωπο αν και έχει βρεθεί ότι ένα σκεύασμα EPA έχει προκαλέσει ανάπτυξη καλοηθών νεοπλασμάτων σε ποντίκια. Η χορήγηση φαρμάκων λιπαρών οξέων στην εγκυμοσύνη (αιθυλεστέρες ωμέγα-3-οξέων, ωμέγα-3-καρβοξυλικά οξέα και αιθυλεστέρες ωμέγα-3-οξέων ) δεν έχει αποδεχθεί αν μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές στο έμβryo ή να επηρεάσουν την γονιμότητα . Ωστόσο μελέτες κατέληξαν ότι οι έγκυες πρέπει να λαμβάνουν κατά την εγκυμοσύνη DHA μέσω των τροφών ή μέσω συμπληρωμάτων . Επιπλέον δεν συστήνεται η λήψη συμπληρωμάτων από τις θηλάζουσες μητέρες καθώς αυτά περιέχουν περιεκτικότητες πολύ μεγαλύτερες από τις απαιτούμενες (200-300 mg DHA ημερησίως) .

Επιπλέον προσοχή πρέπει να δοθεί και στη κατανάλωση ψαριών από παιδιά, εγκυμονούσες και θηλάζουσες μητέρες καθώς σε λιπαρά ψάρια συγκεντρώνεται μεθυλικός ψευδάργυρος , ένα τοξικό



οργανομεταλλικό κατιόν. Έτσι η σύσταση είναι κατανάλωση δύο μερίδων ψαριών εβδομαδιαίως αλλά αντικατάσταση ψαριών με υψηλή περιεκτικότητα σε μεθυλδράγγυρο όπως ξιφίας, τόνος, δελφίνι, καρχαρίας από ψάρια όπως σολομός, ρέγγα, σαρδέλα, πέστροφα που έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Επίσης στα ιχθυέλαια δεν ανιχνεύεται υδράγγυρος καθώς κατά τη διαδικασία της εκχύλισης δεν περνάει στο έλαιο. (Krupa K et al, 2022)

### **8.3. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΚΑΙ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

- Περιορισμός των κορεσμένων λιπαρών οξέων στο < 7% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης
- Ελαχιστοποίηση των trans λιπαρών
- Σε διαβητικούς ασθενείς, η διατροφική χοληστερόλη πρέπει να περιορίζεται σε < 200mg/ημέρα.

Επιπλέον συστήνονται δύο ή περισσότερες μερίδες ψαριών την εβδομάδα (με εξαίρεση τα τηγανητά επεξεργασμένα ψάρια) που είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα.

Ο πρωταρχικός στόχος σε διαβητικούς ασθενείς είναι η μείωση της πρόσληψης των κορεσμένων λιπαρών οξέων, των trans οξέων και της χοληστερόλης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μείωση των κορεσμένων και trans λιπαρών τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα ελαττώνει την ολική χοληστερόλη καθώς και την LDL και την HDL χοληστερόλη χωρίς να επηρεάζεται αρνητικά η αναλογία LDL χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη. Γενικά προτείνεται οι διατροφικοί στόχοι να είναι ίδιοι τόσο για άτομα με διαβήτη όσο και σε άτομα με καρδιαγγειακές νόσους.

Επιπλέον με τα λιπαρά οξέα που παραλαμβάνονται από τα θαλασσινά και οι φυτικές στερόλες και οι εστέρες στανόλης εμποδίζουν την απορρόφηση της χοληστερόλης της διατροφής. Συστήνεται η ημερήσια χορήγηση 2g φυτικών στερολών και στανολών για την μείωση της συνολικής χοληστερόλης και της LDL. Σήμερα κυκλοφορούν στο εμπόριο πλήθος τροφίμων και ποτών που είναι εμπλουτισμένα σε φυτικές στερόλες. Αν χρησιμοποιούνται αυτά τα προϊόντα θα πρέπει να αντικαταστήσουν τα υπόλοιπα τρόφιμα και όχι να προστεθούν στη διατροφή καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του βάρους. Επιπλέον οι φυτικές στερόλες διατίθενται και σε μαλακές κάψουλες (Grundy SM et al, 2004).

## ΚΕΦ.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα ,διαφαίνεται ότι η κατανάλωση των ω-3 λιπαρών οξέων είτε από θαλασσινά είτε από φυτικά έλαια είτε με τη μορφή συμπληρωμάτων στις συνιστώμενες ποσότητες μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του διαβήτη. Ωστόσο , η ασυμφωνία μεταξύ των οργανισμών υγείας σχετικά με τις προτεινόμενες δοσολογίες καθώς και τα αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα από μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς , υποδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνες ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους. Ομοίως αντικρουόμενα αποτελέσματα εμφανίζονται και για τον ρόλο των ω-6 λιπαρών οξέων. Ακόμη διαφαίνεται ότι και η αναλογία ω-3 /ω-6 λιπαρών οξέων δεν επηρεάζει το κίνδυνο εμφάνισης των παραπάνω νοσημάτων.

Επομένως , η υιοθέτηση μιας ισορροπημένης διατροφής με μείωση κορεσμένων λιπαρών, κατεργασμένων τροφών κ.α. και κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών σε συνιστώμενες ποσότητες ανάλογα με το στάδιο ζωής (παιδιά, εγκυμονούσες, ενήλικες) και ενός υγιεινού τρόπου ζωής, μπορεί να αποτρέψει ή και καθυστερήσει την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη .

## Bibliography

- Aas et al, V. R.-A. (2006). Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) increases fatty acid and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells. . *J. Lipid Res.* 2006;47:366–374.
- Abbey M et al, B. G. (1993). Oxidation of low-density lipoproteins: intraindividual variability and the effect of dietary linoleate supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 57 : 391-8.
- Balk EM et al, A. G. (2016). *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: an updated systematic review*. . Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Bang et al, H. D. (1980). The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980;33:2657–2661.
- Bird AR et al, B. I. (2000). Starches, resistant starches, the gut microflora and human health. . *Current Issues in Intestinal Microbiology 1*: 25–37.
- Briel M et al, F.-G. I. (2009). Association between change in highdensity lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality : systemic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009 ; 338 : b92.
- Brown et al T.J., B. J. (2019). Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. . *BMJ.* 2019;366:14697.
- Burr et al, A.-W. P. (2003). Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. . *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:193–200.
- Calder, P. (2012). Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. . *J. Nutr.* 2012;142:592S–599S.
- Cani PD et al, A. J. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761–1772 .
- Celermajer DS et al, S. K. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–1115.
- Chauhan et al, S. K. (2017). Role of Omega-3 Fatty Acids on Lipid Profile in Diabetic Dyslipidaemia: Single Blind, Randomised Clinical Trial. . *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11:OC13–OC16.
- Chen et al C., Y. X. (2015). Effects of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: A metaanalysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0139565. .
- Das UN. (2007). A defect in the activity of D6 and D5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. . *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2007;76:251–268.

- Das Undurti N. (2010). A defect in  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturases may be a factor in the initiation and progression of insulin resistance, the metabolic syndrome and ischemic heart disease in South Asians. . *Lipids in Health and Disease*. 2010;9(1):130.
- Davignon J. (1978). The lipid hypothesis. . *Arch Surg*. 1978;113:28–34.
- Del Gobbo LC et al, I. F.-W.-G. (2016).  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. . *JAMA Intern Med*. 2016;176:1155–1166. .
- Dijkstra SC, B. I. (2009). Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and the incidence of heart failure: the Rotterdam Study. . *Eur J Heart Fail*. 2009;11:922–928. .
- Din JN et al, H. S. (2008). Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. . *Atherosclerosis*. 2008;197:290–296.
- Emery, S. T. (2003). *Molecular Basis of Human Nutrition*. Taylor & Francis: London.
- Erkkilä AT et al, S. U. (2014). Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: a controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8:126–133. .
- Fereidoon et al, S. a. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology* 2018 9:1, 345-381.
- Forouhi NG et al, I. F. (2016). Association of plasma phospholipid n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with type 2 diabetes: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study. . *PLoS Med* 2016;13:e1002094.
- Franz MJ. (2016). *Diabetes Nutrition Therapy: Effectiveness, Macronutrients, Eating Patterns and Weight Management.. Am J Med Sci* 2016;351:374-9..
- Gao et al, C. L. (2020). Effects of fish oil supplementation on glucose control and lipid levels among patients with type 2 diabetes mellitus: A Meta-analysis of randomized controlled trials . . *Lipids Health Dis*. 2020;19:1–10. .
- Gilcharan et al, S. H. (2020). Eating self-efficacy changes in individuals with type 2 diabetes following a structured lifestyle intervention based on the transcultural Diabetes Nutrition Algorithm (tDNA). *PLoS One* 2020;15:e0242487..
- Grimsgaard S et al, B. K. (1999). Plasma saturated and linoleic fatty acids are independently associated with blood pressure. . *Hypertension* 1999 ; 34 : 478-83.
- Grundy SM et al, C. J. (2004). Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):720-32. doi:.
- Gubitosi Klug RA. (2014). The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions. *Diabetes Care*. 2014;37:44–49.

- Hall WL. (2009). Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev* 2009 ; 22 : 18-38.
- Harris William et al, T. N. (2018). Erythrocyte n-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular Outcomes and Total Mortality in the Framingham Heart Study. . *Nutrients*. 2018;10(12):2012.
- Hartweg et al, J. F. (2009). Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. . *Curr. Opin. Lipidol*. 2009;20:30–38. .
- He K et al, R. E. (2002). Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA*. 2002;288:3130–3136.
- He K, L. K.-D. (2009). Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation. *Am J Cardiol*. 2009;103:1238–1243. .
- <https://www.mayoclinic.org>. (2021). Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/symptoms-causes/syc-20371444>
- <https://www.mayoclinic.org>. (n.d.).  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/symptoms-causes/syc-20353118>. Retrieved from  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/symptoms-causes/syc-20353118>: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/symptoms-causes/syc-20353118>
- Iso H et al, K. M. (2006). Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*. 2006;113:195–202.
- Jacobs S et al. (n.d.). Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between Delta5 desaturase, Delta6 desaturase, and stearoyl-CoA desaturase activity and incident type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102:155–164. .
- Jakobsen MU et al. (2009). Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89:1425–1432.
- Jamilian M et al, S. M. (2016). Omega-3 fatty acid supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Matern. Neonatal Med*. 2016;29:669–675. .
- Jump, D. (2002). Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. . *Curr. Opin. Lipidol*. 2002;13:155–164. .
- Kang JX, L. A. (2000). Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. . *Am J Clin Nutr*. 2000;71(suppl):202S–207S. .
- Khalili et al, L. V.-R. (2021). Effect of n-3 (Omega-3) Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *Metabolites*, 11(11), 742.

- Kleemola P et al, F. R. (2002). Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002 ; 160 : 425-32.
- Kris Etherton PM, Y. S. (1997). Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. . *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:1628S–1644S. .
- Lapillonne et al, A. C. (2004). Polyunsaturated fatty acids and gene expression. . *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2004;7:151–156.
- Le Foll C et al, C. C.-P.-P. (2007). Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids dissociate phosphorylation of Akt from phosphatidylinositol 3'-kinase activity in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2007;292:E12.
- Lee HC et al, Y. S. (2019). A high linoleic acid diet exacerbates metabolic responses and gut microbiota dysbiosis in obese rats with diabetes mellitus. . *Food Funct* 2019;10:786–798.
- Leung et al, S. K. (2014). Fish consumption and acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Am J Med*. 2014;127:848–857.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.016.
- Li K et al, H. T. (2014). Effect of Marine-Derived n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on C-Reactive Protein, Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ : A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e88103. *PLoS ONE*. 2014;9:e88103.
- Lunn J and Theobald H. (2006). The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutrition Bulletin* 31:178-224.
- Marklund M et al. (2019). Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. . *Circulation*. 2019;139:2422–2436.
- McLennan PL, A. M. (2005). Membrane basis for fish oil effects on the heart: linking natural hibernators to prevention of human sudden cardiac death. . *J Membr Biol*. 2005;206:85–102.
- Menotti A, K. D. (2017). Baseline fatty acids, food groups, a diet score and 50-year all-cause mortality rates. An ecological analysis of the Seven Countries Study. *Ann Med*. 2017;49:718–727.
- Mensink RP et al, Z. P. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. . *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 1146-55.
- Miao et al, L. J. (2020). Erythrocyte n-6 Polyunsaturated Fatty Acids, Gut Microbiota, and Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes care*, 43(10), 2435–2443.
- Miller PE et al, V. E. (2014). Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. . *Am J Hypertens*. 2014;27:885–896. doi: 10.1093/ajh/hpu024. .
- Mozaffarian D et al. (2005). Interplay Between Different Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease in Men. *Circulation*. 2005;111:157–164.
- Mozaffarian D et al, B. C. (2005). Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2015–2021. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.038.

- Mozaffarian D et al, S. P. (2008). Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. . *Circulation*. 2008;117:1130–1137.
- Mozaffarian D, A. A. (2005). Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;111:157–164.
- Mozaffarian et al, L. R. (2003). Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003;107:1372–1377.
- Nakamura MT, N. T. (2004). Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. . . *Annual Review of Nutrition*2004;24:345–376. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.121803.063211.
- National Academies of Science, E. a. (2007). *Seafood Choices: Balancing Benefits and Risks*. Washington, DC: Institute of Medicine.
- National Research Council (US) Committee on Diet and Health. (1989). Implications for Reducing Chronic Disease Risk. . 7, Fats and Other Lipids. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/book>. Washington (DC):: National Academies Press (US); 1989.
- Natto et al, Z. Y. (2019). Omega-3 Fatty Acids Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profiles among Diabetic and Cardiovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci. Rep.* 2019;9:18867. .
- Nestel P et al, C. P. (2015). Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. . *Heart Lung Circ.* 2015;24:769–779. .
- Nordoy A et al, M. R. (2001). n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. . *Lipids*. 2001;36(Suppl):127–129.
- O’Mahoney et al, J. P. (2018). Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: A meta-analysis and meta-regression in type 2 diabetes: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:1–13.
- Oh et al, D. T. (2010). GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell*. 2010;142:687–698. .
- Ozato N et al, S. S. (2019). Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2019;5:28.
- Pérez-Matute et al, P. P.-E.-A. (2007). Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: Role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Br. J. Nutr.* 2007;97:389–398.
- Puhakainen et al, I. A.-J. (1995). Dietary supplementation with n–3 fatty acids increases gluconeogenesis from glycerol but not hepatic glucose production in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;61:121–126. .

- Qin J et al, L. Y. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55–60.
- Qureshi G et al, B. R. (2007). Relationship between aortic atherosclerosis and non-invasive measures of arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2007;195:e190–e194.
- Rangel-Huerta et al, O. A. (2012). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review of randomised clinical trials. *Br. J. Nutr.* 2012;107((Suppl. 2)):S159–S170. .
- Rimm EB et al, A. L. (2018). Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association.2018;138(1):e35-e47. doi:10.1161/CIR.0000000000000574. *Circulation*.
- Saini RK & Keum YS. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci.* 2018;203:255–267.
- Samimi M et al, J. M. (2015). Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2015;34:388–393. .
- Schmidt et al, M. S. (2005). Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2005;2:307–312. doi: 10.1016/j.ddmec.2005.08.003.
- Schwalfenberg G, S. (2006 ). Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 52(6), 734–740.
- Sébastien Czernichow et al, D. T. (2011). Acides gras oméga-6 et maladies cardiovasculaires - Recommandations en matière d’apport alimentaire. *Med Sci (Paris)* 27 (6-7) 614-618 (2011).
- Serhan et al, C. C. (2008). Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8:349–361. .
- Siguel E. (1996). A relationship between total/high density lipoprotein cholesterol and polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1996 ; 31 : S51-S56.
- Silva JR et al, B. B. (2018). Wound Healing and Omega-6 Fatty Acids: From Inflammation to Repair. *Mediators of inflammation*, 2018, 2503950. <https://doi.org/10.1155/2018/2503950>.
- Siscovick DS et al, B. T.-E. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Associatio. *Circulation*.135:e867–e884. doi:.
- Song M, F. T. (2016). Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1453–1463.
- Stanley et al, E. R. (2007). UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *The British journal of nutrition*, 98(6), 1305–1310.



- Steffen et al, B. S. (2015). n-3 Fatty Acids Attenuate the Risk of Diabetes Associated with Elevated Serum Nonesterified Fatty Acids: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2015;38:575–580. .
- Takata et al, Z. X. (2013). Fish intake and risks of total and cause-specific mortality in 2 population-based cohort studies of 134,296 men and women. *Am J Epidemiol*. 2013;178:46–57.
- Thijssen MA et al, H. G. (2005). Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr* 2005 ; 135 : 2805-11.
- Tilg et al, M. A. (2006). Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. . *Nat. Rev. Immunol*. 2006;6:772–783. .
- Virtanen et al, M. D. (2008). Fish consumption and risk of major chronic disease in men. . *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1618–1625.
- Wang Q et al, L. X. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221:536–543.
- Wu JHY et al, M. M. (2017). Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE) . Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual level data for 39 740 adults . *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:965–974 .
- Xun P et al, Q. B. (2012). Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:1199–1207.
- Yang et al, C. Y. (2019). Association between Plasma N-6 Polyunsaturated Fatty Acids Levels and the Risk of Cardiovascular Disease in a Community-based Cohort study. *Scientific reports*, 9(1), 19298.
- Zhou Y et al, K. H. (2021). Effects of Arachidonic Acid Metabolites on Cardiovascular Health and Disease. . *International journal of molecular sciences*, 22(21), 12029. <https://doi.org/10.3390/ijms222112029>.