

## Πλειοτροπικές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων

**Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου**  
**Μ.Σ. Καρδαρά**  
**Σ.Ι. Παππάς**

### Περίληψη

Τα ω-3 λιπαρά οξέα εκτός από τις ευνοϊκές επιδράσεις τους στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος παρουσιάζουν επιπλέον καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες, καθώς και αντιαρρυθμικές δράσεις. Οι πλειοτροπικές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων περιλαμβάνουν τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και την ευνοϊκή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων και στα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν θετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων σε άτομα με άνοια, νόσο Alzheimer και μαθησιακές διαταραχές. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τις πλειοτροπικές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων.

### Εισαγωγή

Τα ω-3 λιπαρά οξέα ανήκουν στην κατηγορία των λιπαρών οξέων που δεν μπορεί να παράγει το σώμα μας και συνεπώς πρέπει να τα προσλαμβάνουμε με τη διατροφή. Τα κυριότερα ω-3 λιπαρά οξέα είναι το άλφα λινολεϊκό οξύ (α-linolenic acid, ALA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentanoic acid, EPA) και το δεκαεξανοϊκό οξύ (docosahexanoic acid, DHA). Το ALA βρίσκεται στον λιναρόσπορο, στο φυτοπλαγκτόν και τα φύκια. Τα άλλα δύο είδη λιπαρών οξέων είναι ιχθυέλαια που απαντούν σε λιπαρά ψάρια όπως το σκουμπρί, ο σολομός, η ρέγκα, ο φρέσκος τόνος και οι σαρδέλες. Το ALA που προσλαμβάνουμε από τη διατροφή μετατρέπεται σε EPA και DHA<sup>1</sup>.

Το ALA μετατρέπεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων σε EPA και αυτό με τη σειρά του σε DHA στα υπεροξειδιοσώματα των κυττάρων<sup>2</sup>. Ωστόσο στον ανθρώπινο οργανισμό το ALA μετατρέπεται σε EPA και DHA σε ποσοστό μικρότερο του 2% και για τον λόγο αυτό το EPA και το DHA θα πρέπει να λαμβάνονται εξωγενώς<sup>2,3</sup>. Τα EPA και DHA, που είναι τα πλέον βιοδραστικά ω-3 λιπαρά οξέα, βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ψάρια<sup>3</sup>. Το κρέας, τα πουλερικά, τα αυγά και τα δημητριακά αποτελούν μια άλλη πηγή των ω-3 λιπαρών οξέων, σε μικρότερο όμως βαθμό σε σύγκριση με τα ψάρια<sup>1</sup>. Από τη μετατροπή του DHA σε EPA μπορούν επίσης να παρέχουν μικρές ποσότητες EPA<sup>4,6</sup>. Επίσης, διάφοροι παράγοντες από το ιατρικό και ατομικό αναμνηστικό του κάθε ατόμου μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>7-10</sup>, η

**Γ' Παθολογικό Τμήμα &  
Διαβητολογικό Κέντρο  
Γ.Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»  
Πειραιάς**

χρήση αιθανόλης και η περιεκτικότητα του σώματος σε λίπος<sup>11,12</sup>. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την παραγωγή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C), πιθανώς μέσω της μείωσης της διαθεσιμότητας των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της μείωσης της μεταφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ ή τη μείωση της δραστηριότητας του ενζυμικού συστήματος σύνθεσης των τριγλυκεριδίων. Τα DHA και EPA αναστέλλουν επίσης την εστεροποίηση των άλλων λιπαρών οξέων και αυξάνουν την υπεροξειδωτική β-οξειδωση στο ήπαρ<sup>1</sup>.

Οι συστάσεις για τη διατροφική πρόσληψη του ALA είναι 1,6 και 1,1 g/ημέρα για τους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα<sup>13</sup>. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά ημερήσια κατανάλωση 0,3 έως 0,5 g / ημέρα EPA + DHA<sup>14</sup>. Πρόσφατα, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία ανακοίνωσε και αυτή τις συστάσεις της για την πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων<sup>14</sup>. Σύμφωνα με αυτές, τα άτομα χωρίς τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο (KAN) θα πρέπει να καταναλώνουν ψάρια τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, ενώ τα άτομα με τεκμηριωμένη KAN θα πρέπει να καταναλώνουν περίπου 1 g/ημέρα EPA + DHA<sup>13</sup>.

Ως γνωστόν τα ω-3 λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων πλάσματος. Ωστόσο, δεδομένα από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα παρουσιάζουν επιπλέον πλειοτροπικές δράσεις. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τις πλειοτροπικές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων καθώς και στην κλινική τους εφαρμογή. Για τον σκοπό αυτό, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και EMBASE χρησιμοποιώντας τους όρους «ω-3 λιπαρά οξέα», «καρδιαγγειακή νόσος», «πλειοτροπικές δράσεις», «τριγλυκερίδια», «αρτηριακή πίεση», «αρρυθμία», και «άνοια» μόνους και σε συνδυασμό.

### **Θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας με ω-3 λιπαρά οξέα**

Σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), τα άτομα με οριακά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος (150-200 mg/dL) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αλλαγές στον τρόπο ζωής ενώ τα άτομα με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος (200-499 mg/dL) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή<sup>15</sup>.

Η αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων είναι καλά τεκμηριωμένη<sup>16</sup>. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μείωσαν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος κατά δοσο-εξααρτώμενο τρόπο<sup>17</sup>. Μελέτες σε άτομα με επίπεδα τριγλυκεριδίων >150 mg/dL έδειξαν ότι η θεραπεία με EPA και/ή DHA (2-4 g/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων πλάσματος, με μεγαλύτερη μείωση σε άτομα με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά την έναρξη των μελετών<sup>18-25</sup>. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με ω-3 λιπαρά οξέα έχουν δειχθεί σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως είναι τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο καθώς και τα διαβητικά άτομα<sup>26, 27</sup>. Ο συνδυασμός EPA + DHA είναι πιο αποτελεσματικός σε υψηλότερες δόσεις, ανεξαρτήτως φύλου και διατροφικής πρόσληψης<sup>28</sup>. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των ω-3 λιπαρών οξέων είναι σταθερά στον χρόνο, γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία<sup>29</sup>.

### **Ω-3 λιπαρά οξέα και LDL- και HDL-χοληστερόλη**

Παρά την ευνοϊκή τους δράση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων συνοδεύεται από μια μικρή αύξηση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) που, ωστόσο, δεν επηρέασε δυσμενώς άτομα με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως είναι τα άτομα με δυσλιπιδαιμία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>18-25</sup>. Μια πιθανή εξήγηση του παραπάνω ευρήματος είναι ότι στις παραπάνω μελέτες, παρά την παρατηρούμενη μικρή αύξηση της LDL-C, η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων συνοδεύτηκε από αύξηση των επιπέδων της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) πλάσματος<sup>18,23</sup>.

### **Ω-3 λιπαρά οξέα και αρτηριακή πίεση**

Μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα έδειξαν ότι τα ιχθυέλαια, που είναι πλούσια σε EPA και DHA, μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συμπληρώματα ιχθυελαίου, έδειξαν μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με γνωστό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης κατά τρόπο δοσοεξααρτώμενο<sup>30,31</sup>. Το DHA είχε τη δυνατότητα να μειώσει την αρτηριακή πίεση χορηγούμενο και ως μονοθεραπεία<sup>32</sup>. Σε πειραματικό μοντέλο πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης σε α-

ρουραίους βρέθηκε ότι το DHA χορηγούμενο για 6 εβδομάδες μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης<sup>33-35</sup>. Η προστατευτική δράση του DHA έναντι της εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης σε πειραματικό μοντέλο ενδέχεται να οφείλεται στη μείωση των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων του τοιχώματος των αγγείων<sup>35</sup>. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η χορήγηση DHA προκάλεσε μείωση των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών και της αορτής σε αρουραίους με αρτηριακή υπέρταση, εύρημα που δείχνει έναν πιθανό μηχανισμό των αντιυπερτασικών ιδιοτήτων του DHA<sup>35</sup>. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί της αντιυπερτασικής δράσης του DHA περιλαμβάνουν τη δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (μέσω της μείωσης της σύνθεσης της αλδοστερόνης), την επίδραση στη μετακίνηση του ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και την ενεργοποίηση των αγγειοδιασταλτικών προστανοειδίων<sup>33-36</sup>. Παρά τα παραπάνω ευνοϊκά ευρήματα για την αντιυπερτασική δράση των EPA/DHA απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να τεκμηριώσουν την αντιυπερτασική δράση τους.

### Ω-3 λιπαρά οξέα και αγγειακή λειτουργία

Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν μια άμεση δράση στην αγγειακή λειτουργία μέσω ευνοϊκών επιδράσεων στο ενδοθήλιο των αγγείων και χάλασης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων<sup>36-40</sup>. Αυτή η ευνοϊκή επίδραση έχει επίσης αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας<sup>41-43</sup>, καθώς και σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία<sup>44-46</sup>.

Είναι αποδεδειγμένο ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί ένα από τα αρχικά στάδια στη διαδικασία της αθηροσκληρωσης<sup>47</sup> και έναν γνωστό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>48</sup>. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μια μελέτη σε παιδιά με υπερλιπιδαιμία και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που παρουσίαζαν διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής<sup>49,50</sup>. Η μελέτη Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) έδειξε ότι η χορήγηση DHA για 6 εβδομάδες προκάλεσε σημαντική αύξηση στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχίονιο αρτηρία σε παιδιά με υπερλιπιδαιμία<sup>51,52</sup>. Ένας πιθανός μηχανισμός για την αποκατάσταση της λειτουργίας του ενδοθηλίου είναι η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Μελέτες έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα αυξάνουν την παραγωγή του αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου από το αγγειακό ενδοθήλιο<sup>53,54</sup>.

Οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν την κύρια αιτία αιφνίδιου θανάτου στα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Η μείωση της θνησιμότητας που παρατηρείται στα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο που λαμβάνουν με τη διατροφή ω-3 λιπαρά οξέα θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στην αντιαρρυθμική τους δράση<sup>55-58</sup>.

### Ω-3 λιπαρά οξέα και καρδιακές αρρυθμίες

Οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν την κύρια αιτία αιφνίδιου θανάτου στα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Η μείωση της θνησιμότητας που παρατηρείται στα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο που λαμβάνουν με τη διατροφή ω-3 λιπαρά οξέα θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στην αντιαρρυθμική τους δράση<sup>55-58</sup>.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα μέσω της ρύθμισης που ασκούν στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών του μυοκαρδίου ενδέχεται να τροποποιούν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης που με τη σειρά τους επηρεάζουν το δυναμικό ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα (1 g/ημέρα) έχουν προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης κοιλιακής και κολπικής αρρυθμίας<sup>55-58</sup>. Σε καλλιέργεια καρδιακών μυοκυττάρων από αρουραίους τα ω-3 λιπαρά οξέα ανέστειλαν την εμφάνιση ταχυαρρυθμιών<sup>55</sup>. Επίσης, σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας, η χορήγηση ιχθυελαίου μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, μειώνοντας την κοιλιακή μαρμαρυγή<sup>56,57</sup>. Μια κλινική έρευνα έδειξε ότι η καθημερινή χορήγηση EPA + DHA σε άτομα με κοιλιακή ταχυαρρυθμία μείωσε σημαντικά τον αριθμό των κοιλιακών εκτακτοσυστολών<sup>58</sup>. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μια άλλη μελέτη με ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση κοιλιακής αρρυθμίας<sup>59</sup>. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, ομάδα ασθενών με καρδιακές αρρυθμίες επιλέχθηκε να λάβει ιχθυέλαιο ή εικονικό φάρμακο<sup>60</sup>. Μετά από 6 μήνες παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης κολπικών και κοιλιακών πρώιμων συστολών, διδυμιών και τριδυμιών μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε ιχθυέλαιο.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια άλλη αρρυθμία που συνήθως επηρεάζει τους ηλικιωμένους ασθενείς. Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων με τη διατροφή 1-4 φορές την εβδομάδα σε ηλικιωμένα άτομα μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής<sup>61</sup>.

Στη μελέτη GISSI-Prevenzione, που περιέλαβε 11.324 μετεμφραγματικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μικρή δόση ω-3 λιπαρών οξέων (850 mg EPA + DHA) επιπλέον της βέλτιστης αγωγής για δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν επί τρι-

σήμισι χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων βρέθηκε ότι η μείωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (θάνατος από αρρυθμία) ανερχόταν στο 44% έναντι του εικονικού φαρμάκου<sup>62</sup>.

Όμοια, στη μελέτη JELIS, που περιέλαβε 18.645 Ιάπωνες (70% γυναίκες, μέσης ηλικίας 61 χρόνων) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με στατίνη ή στατίνη + EPA (1,8 g/ημέρα) και παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια, η ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια κυμάνθηκε από 19% (στο σύνολο των ασθενών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης) έως 53% σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία<sup>63</sup>.

Τέλος, στη μελέτη GISSI-Heart Failure, σε 3.500 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν 1 g EPA + DHA επιπλέον της βέλτιστης αγωγής για 5 χρόνια ή εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνητότητας και της ανάγκης νοσηλείας σε νοσοκομείο έναντι του εικονικού φαρμάκου, ενώ η χορηγούμενη στατίνη (ροσουβαστατίνη) δεν έδειξε βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου<sup>64</sup>.

### Ω-3 λιπαρά οξέα και φλεγμονή

Είναι γνωστό ότι η πρόσληψη των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων από τον αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί το πρώτο βήμα στον σχηματισμό των αγγειακών αθηροσκληρωτικών βλαβών. Στο τοίχωμα των αρτηριών, τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, τα οποία προσλαμβάνουν τα οξειδωμένα μόρια της LDL-C, δημιουργώντας τα αφρώδη κύτταρα<sup>65,66</sup>. Ουσιώδη ρόλο στις παραπάνω διαδικασίες που οδηγούν στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων κατέχουν τα μόρια προσκόλλησης<sup>67</sup>. Πιστεύεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να καταστείλουν τα φλεγμονώδη φαινόμενα, και συνεπώς την αθηρογένεση, μέσω μείωσης των επιπέδων των μορίων προσκόλλησης<sup>68-70</sup>. Μια μελέτη έδειξε ότι οι αθηρωματικές πλάκες από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιχθυέλαια είχαν μικρότερη διείσδυση από μακροφάγα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου<sup>71</sup>.

### Ω-3 λιπαρά οξέα και καρκίνος

Μελέτες έδειξαν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ υψηλής πρόσληψης λίπους και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος και του προστάτη<sup>72</sup>. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι δίαιτες πλού-

σιες σε μονοακόρεστα λίπη<sup>72</sup>, ω-3 λιπαρά οξέα συσχετίστηκαν με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>73-76</sup> και του μαστού<sup>77</sup>. Από την άλλη πλευρά, διατροφική πλούσια σε ζωικά λίπη και ω-6 λιπαρά οξέα συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>78, 79</sup> και του μαστού<sup>80</sup>. Πιθανοί μηχανισμοί για τα παραπάνω ευρήματα περιλαμβάνουν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>81-863</sup>.

### Ω-3 λιπαρά οξέα και νευρολογικές νόσοι

Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχει βρεθεί ότι ασκούν ευνοϊκή δράση στη λειτουργία του εγκεφάλου<sup>87</sup>. Η ενσωμάτωση του DHA στις μεμβράνες των κυττάρων του εγκεφάλου φαίνεται να βελτιώνει τη λειτουργία τους επηρεάζοντας τις διαδικασίες μεταγωγής σήματος<sup>88-91</sup>. Τα DHA και EPA μπορούν επίσης να επηρεάσουν την εγκεφαλική λειτουργία μέσω ενεργοποίησης νευροδιαβιβαστών όπως είναι η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη<sup>92,93</sup> και αναστολής της φωσφολιπάσης A2<sup>94</sup> και της πρωτεϊνικής κινάσης C<sup>95,96</sup>. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν χαμηλά επίπεδα πλάσματος για το DHA σε άτομα με σχιζοφρένεια, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), δυσλεξία, διαταραχή προσωπικότητας, κατάθλιψη και διπολική διαταραχή<sup>96-100</sup>. Η μείωση της διατροφικής πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων στις τελευταίες δεκαετίες θα μπορούσε να συσχετιστεί με τον παρατηρούμενο αυξημένο επιπολασμό αρκετών από αυτές τις ψυχικές διαταραχές<sup>101</sup>.

### Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας

Η ADHD συνδέεται με χαμηλά επίπεδα DHA και υψηλά επίπεδα ω-6 λιπαρών οξέων πλάσματος<sup>102</sup>. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι τα επίπεδα EPA των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος σχετίζονταν θετικά με μειωμένη προσαρμοστική συμπεριφορά σε παιδιά με ADHD<sup>103</sup>. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη απέτυχε να αναφέρει βελτίωση στις επιδόσεις ή τη συμπεριφορά σε παιδιά με ADHD στα οποία χορηγήθηκε DHA για 2 μήνες<sup>104</sup>. Όμοια, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία βελτίωση στα συμπτώματα της ADHD σε παιδιά που έλαβαν DHA επί 4 μήνες, παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα του DHA στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά<sup>105</sup>.

## Κατάθλιψη

Μετά από προσαρμογή για διάφορους συγγενικούς παράγοντες, μια μελέτη έδειξε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση του κινδύνου των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ηλικιωμένους άνδρες που έλαβαν ω-3 λιπαρά οξέα<sup>106</sup>. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι άτομα που έλαβαν θεραπεία με EPA + DHA για τέσσερις εβδομάδες έδειξαν χαμηλότερο σκορ κατάθλιψης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>107</sup>. Η χορήγηση για 12 εβδομάδες συμπληρωμάτων διατροφής που περιείχαν DHA + EPA σε ασθενείς με πρόσφατη απόπειρα αυτοτραυματισμού, επίσης, έδειξε μειωμένο σκορ σε κλίμακα που βαθμολογεί την κατάθλιψη και τις τάσεις αυτοκτονίας<sup>108</sup>. Μια άλλη μελέτη ανέφερε βελτίωση στη βαθμολογία της κατάθλιψης σε παιδιά με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή που έλαβαν EPA + DHA επί 4 μήνες<sup>109</sup>. Από την άλλη πλευρά, σε μελέτη με τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων για 4 μήνες σε ασθενείς με διπολική διαταραχή δεν βρέθηκε καμία διαφορά στα καταθλιπτικά συμπτώματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>110</sup>. Όμοια, τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν είχαν καμία ενοϊκή επίδραση στην εμφάνιση επιλόχειου κατάθλιψης<sup>111,112</sup>.

## Άνοια και νόσος Alzheimer

Η άνοια, συμπεριλαμβανομένων τόσο της αγγειακής άνοιας όσο και της νόσου Alzheimer, πλήττει το 30% των ηλικιωμένων ατόμων<sup>113,114</sup>. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η άνοια και η καρδιαγγειακή νόσος ενδέχεται να μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της υψηλής πρόσληψης διαιτητικού λίπους, ιδίως κορεσμένου, και της μικρής κατανάλωσης ψαριών<sup>115</sup>. Επειδή, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και φλεγμονώδεις δείκτες έχουν εντοπιστεί στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο Alzheimer, τα ω-3 λιπαρά οξέα ενδέχεται να μπορούν να καθυστερήσουν την εκδήλωση της νόσου Alzheimer μέσω της ενοϊκής τους δράσης στη φλεγμονώδη διαδικασία<sup>116</sup>. Η παραπάνω υπόθεση επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham Heart Study που έδειξαν ότι ένας από τους πιθανούς παράγοντες της πρόληψης της άνοιας και της νόσου Alzheimer μπορεί να είναι η διατροφική πρόσληψη των DHA + EPA<sup>117,118</sup>. Ωστόσο, παρά την ανωτέρω διαπίστωση, η μελέτη Rotterdam δεν κατόρθωσε να δείξει μια τέτοια συσχέτιση<sup>119</sup>. Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με πολύ ήπια νόσο Al-

zheimer, τα συμπληρώματα διατροφής με ω-3 λιπαρά οξέα συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα Mini Mental στους 6 μήνες χορήγησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο<sup>120</sup>. Τα αποτελέσματα της θεραπείας δεν διέφεραν σημαντικά σε ασθενείς με βαρύτερες μορφές νόσου Alzheimer<sup>120</sup>.

Σε ασθενείς με άνοια η χορήγηση DHA για τρεις μήνες σχετίστηκε με βελτίωση της βραχυπρόθεσμης μνήμης, χωρίς όμως να παρατηρηθεί βελτίωση των υπόλοιπων ανοϊκών συμπτωμάτων<sup>121</sup>. Μια άλλη μελέτη δεν ανέφερε καμία βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer σε ασθενείς που έλαβαν EPA για 12 εβδομάδες<sup>122</sup>.

## Ανεπιθύμητες ενέργειες των ω-3 λιπαρών οξέων

Η ναυτία και οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν μια ανεπιθύμητη ενέργεια που συνοδεύει την τακτική χρήση των συμπληρωμάτων ιχθυελαίου. Τα ψάρια είναι η κύρια πηγή των EPA και DHA. Είναι γνωστό ότι ορισμένα είδη ψαριών έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε μεθυλ-υδράργυρο καθιστώντας τη δηλητηρίαση από υδράργυρο μία σπάνια, αλλά υπαρκτή, δυσμενή συνέπεια της συχνής κατανάλωσής τους<sup>123,124</sup>. Στα ψάρια με ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις σε υδράργυρο περιλαμβάνονται ο καρχαρίας, ο ξιφίας, το σκουμπρί και το χέλι<sup>125</sup>. Ωστόσο, το ιχθυέλαιο που λαμβάνεται από τα ψάρια αυτά περιέχει ελάχιστες ποσότητες υδραργύρου<sup>126</sup>. Ως εκ τούτου, η συχνή πρόσληψη των παραπάνω ειδών ψαριών θα πρέπει να αποφεύγεται ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά και έγκυες / θηλάζουσες γυναίκες<sup>127,128</sup>. Μια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια των ω-3 λιπαρών οξέων είναι η συσχέτισή τους με εμφάνιση αιμορραγικής διάθεσης. Ωστόσο, η μέτρια κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας<sup>129</sup>.

## Συμπεράσματα

Η κλινική και επιδημιολογική έρευνα έδειξε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα αποτελούν μία από τις βασικές θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη και θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν σημαντικό ρόλο σε παθήσεις όπως οι καρδιακές αρρυθμίες, ο καρκίνος και διάφορες νευρολογικές διαταραχές. Ως εκ τούτου, οι πλειοτροπικές δράσεις τους τα καθιστούν έναν ενδεχό-

μενο συμπαράγοντα για τη θεραπεία αυτών των ασθενειών.

## Abstract

**Parazafirovoulou AK, Kardara MS, Pappas SI. Pleiotropic effects of omega-3 fatty acids. *Hellen Diabetol Chron* 2012; 2: 88-97.**

Omega-3 fatty acids except for their effect on triglycerides levels have cardioprotective properties as well as antiarrhythmic properties. The pleiotropic effects of omega-3 fatty acids, also, include lowering of blood pressure and the favorable effect on endothelial function and high-density cholesterol levels. Furthermore, studies have showed their favorable action in subjects with dementia, Alzheimer's disease and learning disorders. In this paper, a review of the recent patents on omega-3 fatty acids will be presented.

## Βιβλιογραφία

1. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, Hargrove RL, Zhao G, Etherton TD. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000; 71[Suppl]: 179-88.
2. Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ. Long-chain conversion of [<sup>13</sup>C] linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* 2005; 46: 269-80.
3. Sprecher H. The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 79-83.
4. Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: Nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 137-44.
5. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002; 88: 411-20.
6. Bolton-Smith C, Woodward M, Tavendale R. Evidence for age-related differences in the fatty acid composition of human adipose tissue, independent of diet. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 619-24.
7. Sands SA, Reid KJ, Windsor SL, Harris WS. The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids* 2005; 40: 343-7.
8. Faas FH, Dang AQ, Kemp K, Norman J, Carter WJ. Red blood cell and plasma fatty acid composition in diabetes mellitus. *Metabolism* 1988; 37: 711-3.
9. Rao S, Erasmus RT. Pilot study on plasma fatty acids in poorly controlled non insulin dependent diabetic Melanesians. *East Afr Med J* 1996; 73: 816-8.
10. van Doormaal JJ, Muskiet FA, van Ballegooie E, Sluiter WJ, Doorenbos H. The plasma and erythrocyte fatty acid composition of poorly controlled, insulin-dependent (type I) diabetic patients and the effect of improved metabolic control. *Clin Chim Acta* 1984; 144: 203-12.
11. Stark KD, Mulvad G, Pedersen HS, Park EJ, Dewailly E, Holub BJ. Fatty acid compositions of serum phospholipids of postmenopausal women: A comparison between Greenland Inuit and Canadians before and after supplementation with fish oil. *Nutrition* 2002; 18: 627-30.
12. Stark KD, Beblo S, Murthy M, Whitty JE, Buda-Abela M, Janisse J, Rockett H, Martier SS, Sokol RJ, Hannigan JH, Salem N Jr. Alcohol consumption in pregnant, black women is associated with decreased plasma and erythrocyte docosahexaenoic acid. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 130-40.
13. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids, Washington, DC, National Academy of Sciences, 2002; 364-74.
14. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
16. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, Berglund L, Osmundsen K. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 385-91.
17. Harris W. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645S-54S.
18. Lovegrove JA, Lovegrove SS, Lesauvage SV, Brady LM, Saini N, Minihane AM, Williams CM. Moderate fish-oil supplementation reverses low-platelet, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid status and reduces plasma triacylglycerol concentrations in British Indo-Asians. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 974-82.
19. Buckley R, Shewring B, Turner R, Yaqoob P, Minihane A. Circulating triacylglycerol and apoE levels in response to EPA and docosahexaenoic acid supplementation in adult human subjects. *Br J Nutr* 2004; 92: 477-83.
20. Dyerberg J, Eskesen DC, Andersen PW, Astrup A, Buemann B, et al. Effects of trans- and n-3 unsaturated fatty acids on cardiovascular risk markers in healthy males: an 8 weeks dietary intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1062-70.
21. Svensson M, Christensen J, Solling J, Schmidt E. The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 77-83.
22. Lindman A, Pedersen J, Hjerkin E, Arnesen H, Veierod M, Ellingsen I, Seljeflot I. The effects of long-term diet and omega-3 fatty acid supplementation on coagulation factor VII and serum phospholipids with special

- emphasis on the R353Q polymorphism of the FVII gene. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1097-104.
23. *Tholstrup T, Heggren LI, Petersen M, Basu S, Straarup EM, Schnohr P, Sandstrom B.* A solid dietary fat containing fish oil redistributes lipoprotein subclasses without increasing oxidative stress in men. *J Nutr* 2004; 134: 1051-7.
  24. *Theobald HE, Chowienzyk PJ, Whittall R, Humphries SE, Sanders TA.* LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 558-63.
  25. *Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori C, James R, Bernini F, Franceschini G.* An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2004; 53:153-8.
  26. *Phillipson B, Rothrock D, Connor W, Harris W, Illingsworth D.* Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312:1210-6.
  27. *Nettleton JA, Katz R.* n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 428-40.
  28. *Balk E, Chung M, Lichtenstein A, Chew P, Kupelnick B, et al.* Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease: Summary, Evidence Report / Technology Assessment No. 93. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2004. AHRQ Publication No. 04-E010-2.
  29. *Harris W.* Nonpharmacologic treatment of hypertriglyceridemia: focus on fish oils. *Clin Cardiol* 1999; 22 (suppl II):40-3.
  30. *Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK.* Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-38.
  31. *Morris MC, Sacks F, Rosner B.* Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-33.
  32. *Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ.* Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-9.
  33. *Engler MM, Engler MB, Goodfriend TL, Ball DL, Yu Z, Su P, Kroetz DL.* Docosahexaenoic acid is an antihypertensive nutrient that affects aldosterone production in SHR. *Exp Biol Med* 1999; 221: 32-8.
  34. *Engler MM, Engler MB, Kroetz DL, Boswell KD, Neeley E, Krassner SM.* The effects of a diet rich in docosahexaenoic acid on organ and vascular fatty acid composition in spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 1999; 61: 289-95.
  35. *Engler MM, Engler MB, Pierson DM, Molteni LB, Molteni A.* Effects of docosahexaenoic acid on vascular pathology and reactivity in hypertension. *Exp Biol Med* 2003; 228: 229-307.
  36. *Engler MB, Engler MM.* Docosahexaenoic acid-induced vasorelaxation in hypertensive rats: mechanisms of action. *Biol Res Nurs* 2000; 2: 85-95.
  37. *Engler MB, Engler MM, Browne A, Sun Y-P, Sievers R.* Mechanisms of vasorelaxation induced by eicosapentaenoic acid in WKY rat aorta. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1793-9.
  38. *Engler MB, Ma Y-H, Engler MM.* Calcium-mediated-mechanisms of eicosapentaenoic acid-induced relaxation in hypertensive rat aorta. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1225-35.
  39. *Engler MB.* Effects of omega-3, omega-6 and omega-9 fatty acids on vascular smooth muscle tone. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 325-8.
  40. *Engler MB.* Effect of omega-3 fatty acids, docosahexaenoic and eicosapentaenoic, on norepinephrine-induced contractions. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 675-9.
  41. *Engler MB, Engler MM, Ursell PC.* Vasorelaxant properties of n-3 polyunsaturated fatty acids in aorta from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 75-80.
  42. *Engler MB, Engler MM, Mayes M, Ursell PC.* Effects of the omega-3 fatty acids on vascular tone in hypercholesterolemia and balloon arterial injury. *Asia Pac Heart J* 1999; 8: 27-35.
  43. *Engler MB, Engler MM.* Influence of aging on the relaxant responses to <-3 fatty acids in Fischer 344 rat aorta. *Gerontology* 1996; 42: 25-35.
  44. *Chin JP, Dart AM.* Therapeutic restoration of endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effect of fish oils. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 749-55.
  45. *Goode GK, Garcia S, Heagerty AM.* Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802-7.
  46. *Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsay MW, Jones CJ, Lewis MJ.* Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-70.
  47. *Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T.* Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
  48. *Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
  49. *Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thüillez C, Lüscher TF.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
  50. *Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, et al.* Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) trial. *Circulation* 2003; 108: 1059-163.

51. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 672-9.
52. Järvisalo MJ, Rönnemaa T, Volanen I, Kaitosaari T, Kallio K, Hartiala JJ, Irjala K, Viikari JS, Simell O, Raitakari OT. Brachial artery dilation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: 87-92.
53. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, Tsurumaru K, Asano M, Suzuki S, Soma M, Nakajima T, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 487-91.
54. Harris WS, Rambjor GS, Windor SL, Diederich D. n $\omega$ 3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 459-64.
55. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac dysrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 202-7.
56. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 709-17.
57. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
58. Christensen JH, Ejlersen E, Jessen T. N $\omega$ 3 fatty acids and ventricular extra systoles in patients with ventricular tachydysrhythmias. *Nutr Res* 1995; 15: 1-8.
59. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz R, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974.
60. Singer P, Wirth M. Can n $\omega$ 3 PUFA reduce cardiac dysrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2004; 71: 153-9.
61. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-73.
62. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
63. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135-40.
64. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
65. Libby P. Atherosclerosis: the new view. *Sci Am* 2002; 286: 46-55.
66. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
67. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med* 2002; 8: 1249-56.
68. Collie Duguid ES, Wahle KW. Inhibitory effect of fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids on the expression of endothelial cell adhesion molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 220: 969-74.
69. DeCaterina R, Barnini W, Carluccio MA, Liao JK, Libby P. Structural requirements for inhibition of cytokine induced endothelial activation by unsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1998; 39: 1062-70.
70. DeCaterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 213-23.
71. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, Gallagher PJ, Calder PC, Grimble RF. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-485.
72. Cohen LA. Lipid in cancer: An introduction. *J Am Oil Chem Soc* 1992; 27: 791-2.
73. Singh J, Hamid R, Reddy BS. *Dietary Fat and Colon Cancer*: Modulation of cyclooxygenase-2 by types and amount of dietary fat during the postinitiation stage of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1997; 57: 3465-70.
74. Kimura Y, Kono S, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Moore MA, et al. Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 2007; 98: 590-7.
75. Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyi R, Farrington SM, Tenesa A, Barnettson R, Porteous M, Dunlop M, Campbell H. Dietary fatty acids and colorectal cancer: A case-control study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 181-95.
76. Kuriki K, Wakai K, Hirose K, Matsuo K, Ito H, Suzuki T, Saito T, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Tatematsu M, Tajima K. Risk of colorectal cancer is linked to erythrocyte compositions of fatty acids as biomarkers for dietary intakes of fish, fat, and fatty acids. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1791-8.
77. Kuriki K, Hirose K, Wakai K, Ito H, Suzuki T, Hiraki A, Saito T, Iwata H, Tatematsu M, Tajima K. Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int J Cancer* 2007; 121: 377-85.
78. Giovannucci F, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994; 26: 443-52.
79. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5258-65.
80. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: A review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-45.
81. Funahashi H, Satake M, Hasan S, Sawai H, Newman RA, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Opposing effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on pancreatic can-



- cer growth. *Pancreas* 2008; 36: 353-62.
82. *Escrich E, Solanas M, Moral R, Costa I, Grau L.* Are the olive oil and other dietary lipids related to cancer? Experimental evidence. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 868-83.
  83. *Dommels YE, Heemskerck S, van den Berg H, Alink GM, van Bladeren PJ, van Ommen B.* Effects of high fat fish oil and high fat corn oil diets on initiation of AOM-induced colonic aberrant crypt foci in male F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 1739-47.
  84. *Foley JM, Stark KD, Zajchowski S, Meckling KA.* Fatty acids and exercise affect glucose transport but not tumour growth in F-344 rats. *Can J Appl Physiol* 2004; 29: 604-22.
  85. *Petrik MB, McEntee MF, Johnson BT, Obukowicz MG, Whelan J.* Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not alpha-linolenic, conjugated linoleic or gamma-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/\_) mice. *J Nutr* 2000; 130: 2434-43.
  86. *Yuri T, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Fukunaga K, Takeda H, Inoue Y, Hada T, Tsubura A.* Dietary docosahexaenoic acid suppresses N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats more effectively than eicosapentaenoic acid. *Nutr Cancer* 2003; 45: 211-7.
  87. *Uauy R, Dangour AD.* Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev* 2006; 64 (suppl): 24-33.
  88. *Mitchell DC, Niu SL, Litman BJ.* DHA-rich phospholipids optimize G-protein-coupled signaling. *J Pediatr* 2003; 143 (suppl): 80-6.
  89. *Wood JN.* Essential fatty acids and their metabolites in signal transduction. *Biochem Soc Trans* 1990; 18: 785-6.
  90. *Stubbs CD, Smith AD.* The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim Biophys Acta* 1984; 779: 89-137.
  91. *Murphy MG.* Dietary fatty acids and membrane protein function. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 68-79.
  92. *du Bois TM, Deng C, Bell W, Huang XF.* Fatty acids differentially affect serotonin receptor and transporter binding in the rat brain. *Neuroscience* 2006; 139: 1397-403.
  93. *Fenton WS, Hibblen J, Knable M.* Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 8-21.
  94. *Bennett CN, Horrobin DF.* Gene targets related to phospholipids and fatty acid metabolism in schizophrenia and other psychiatric disorders: An update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 47-59.
  95. *Seung Kim HF, Seung Kim HF, Weber EJ, Sweatt JD, Stoll AL, Marangell LB.* Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase C activity in vitro. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 246-8.
  96. *Peet M, Stokes C.* Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs* 2005; 65: 1051-9.
  97. *Yao JK, van Kammen DP, Welker JA.* Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II: Fatty acid composition. *Schizophr Res* 1994; 13: 217-26.
  98. *Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Rasanen P.* Fish consumption and depression: The Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord* 2004; 82: 447-52.
  99. *Edwards R, Peet M, Shav J, Horrobin D.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-55.
  100. *Richardson AJ.* Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18: 155-72.
  101. *Haag M.* Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 195-203.
  102. *Colter AL, Cutler C, Meckling KA.* Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: A case-control study. *Nutr J* 2008; 7: 8.
  103. *Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, Zentall SS, Arnold LE, Burgess JR.* EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003; 38: 1007-21.
  104. *Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K.* Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder – A placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 467-73.
  105. *Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139: 189-96.
  106. *Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MAR, Kalmijn S, Grobbee DE, Kromhout D.* Depression and cardiovascular mortality: A role for n-3 fatty acids? *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1513-7.
  107. *Su K-P, Huang S-Y, Chiu C-C, Shen WW.* Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 267-71.
  108. *Hallahan B, Hibbeln JR, Davis JM, Garland MR.* Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm. Single-centre double-blind randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 118-22.
  109. *Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH.* Omega-3 treatment of childhood depression: A controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1098-100.
  110. *Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, et al.* Double-blind, randomized, placebocontrolled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1020-2.
  111. *Rees AM, Austin MP, Parker GB.* Omega-3 fatty acids as treatment for perinatal depression: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z Psychiatry* 2008; 42: 199-205.
  112. *Freeman MP, Davis M, Sinha P, Wisnar KL, Hibbeln JR, Gelenberg AJ.* Omega-3 fatty acids and supportive psy-

- chotherapy for perinatal depression: A randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2008; 110: 142-8.
113. *Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A.* Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: Association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310: 970-3.
114. *Kinsella K, Velkoff VA.* An Aging World: 2001. Washington, DC: US Government Printing Office; 2001. US Census Bureau Series P95/ 01-1.
115. *Kalmijn S.* Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: A review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 202-7.
116. *Honig LS.* Inflammation in neurodegenerative disease. Good, bad, or irrelevant? *Arch Neurol* 2000; 57: 786-8.
117. *Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren VM, Kromhout D, Launer LJ.* Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275-80.
118. *Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, et al.* Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham heart study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1545-50.
119. *Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM.* Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam study. *Neurology* 2002; 59: 1915-21.
120. *Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al.*  $\Omega$ -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-8.
121. *Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, et al.* Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56: 159-164.
122. *Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN.* Ethyl-EPA in Alzheimer's disease-a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 341-6.
123. *Mozaffarian D, Rimm EB.* Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.
124. *Innis SM, Palaty J, Vaghri Z, Lockitch G.* Increased levels of mercury associated with high fish intakes among children from Vancouver, Canada. *J Pediatr* 2006; 148: 759-63.
125. *What You Need to Know About Mercury in Fish and Shellfish.* Washington, DC: Food and Drug Administration, Environmental Protection Agency; 2004 Publication No. EPA-823-R-04-005.
126. *Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB.* Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: Is fish oil healthier than fish? *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1603-1605.
127. *Helland IB, Saugsted OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, Drevon CA.* Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001; 108: E82.
128. *Consumer advisory: An important message for pregnant women and women of childbearing age who may become pregnant about the risks of mercury in fish.* March 2001. US Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Web site. [http://vm.cfsan.fda.gov/\\_dms/admehg.html](http://vm.cfsan.fda.gov/_dms/admehg.html).
129. *Harris WS.* Expert opinion: Omega-3 fatty acids and bleeding – Cause for concern? *Am J Cardiol* 2007; 99: 44C-46C.

**Λέξεις-κλειδιά:**

$\omega$ -3 λιπαρά οξέα  
Πλειοτροπικές δράσεις  
Τριγλυκερίδια  
Αρτηριακή πίεση  
Αρρυθμία  
Καρκίνος  
Άνοια

**Key-words:**

Omega-3 fatty acids  
Pleiotropic effects  
Triglycerides  
Blood pressure  
Arrhythmia  
Cancer  
Dementia