

Η σύγχρονη θέση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη θεραπευτική των καρδιαγγειακών παθήσεων

Ε.Ι. Γιαμαρέλλης-
Μπουρμπούλης,¹
Α. Διονυσίου-Αστερίου²

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
και Ειδική Νοσολογία
²Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ΠΛΟ) διακρίνονται σε ω-6, που είναι συστατικά των φυτικών ελαίων, και σε ω-3, που αποτελούν συστατικά των ιχθυελαίων. Στα ω-6 ανήκουν το λινολεϊκό, το γ-λινολενικό και το αραχιδονικό, ενώ στα ω-3 το α-λινολενικό, το εικοσιπενταενοϊκό και το εικοσιδωδεκαενοϊκό οξύ. Τα ω-3 ΠΛΟ ανταγωνίζονται τα ω-6 για ενσωμάτωση στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ το αραχιδονικό αποτελεί υπόστρωμα για τη βιοσύνθεση των εικοσανοειδών. Η χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε ω-3 ΠΛΟ σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο ελαττώνει τον κίνδυνο των θανατηφόρων αρρυθμιών και ιδιαίτερα της κοιλιακής μαρμαρυγής, μέσω αναστολής των διαύλων εισόδου των κατιόντων Na⁺ και Ca²⁺ στο εσωτερικό του μυοκαρδιακού κυττάρου. Παράλληλα, παρατηρείται μειωμένη θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και μείωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαϊμίας και της αρτηριακής υπέρτασης. Αντίθετη επίδραση ασκούν τα trans παράγωγά τους.

The role of polyunsaturated
fatty acids in the treatment
of cardiovascular disorders

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμόσταση
Αρρυθμίες
Πολυακόρεστα οξέα
Υπερλιπιδαιμία

Υποβλήθηκε 23.2.1999
Εγκρίθηκε 25.1.2000

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η σωστή διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και ιδιαίτερα της στεφανιαίας νόσου. Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αποδίδουν μεγάλη σημασία στην επίτευξη αυτού του σκοπού μέσω εμπλουτισμού της διατροφής με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ΠΛΟ). Στην παρούσα ανασκόπηση, μετά από βραχεία ανάλυση της βιοχημείας των ΠΛΟ, αναλύονται τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με το μηχανισμό επίδρασης των ΠΛΟ στην έκφραση της καρδιαγγειακής νόσου.

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Ως ΠΛΟ ορίζονται τα λιπαρά οξέα με 18–22 άτομα άνθρακα και με 2–6 ακόρεστους διπλούς δεσμούς στο μόριό τους.¹ Σ' αυτά περιλαμβάνονται το λινολεϊκό οξύ (LA, C_{18:2}), το α-λινολενικό οξύ (ALA, C_{18:3}), το γ-λινολενικό οξύ (GLA, C_{18:3}), το αραχιδονικό οξύ (AA, C_{20:4}), το εικοσιπενταενοϊκό οξύ (EPA, C_{20:5}) και το εικοσιδωδεκαενοϊκό οξύ (DHA, C_{22:6}). Τα ΠΛΟ διακρίνονται σε ω-3 (ή n-3) και σε ω-6, ανάλογα με την

απόσταση του πρώτου διπλού δεσμού του μορίου τους από το τελικό μεθυλικό τους άκρο.¹ Έτσι, ως ω-6 χαρακτηρίζονται το LA, το GLA και το AA και ως ω-3 το ALA, το EPA και το DHA. Στα κύτταρα των θηλαστικών απαντάται κυρίως το AA.² Το LA, το ALA και το GLA χαρακτηρίζονται ως απαραίτητα, δηλαδή ο οργανισμός δεν μπορεί να προβεί στην *de novo* βιοσύνθεσή τους, μπορεί όμως, χρησιμοποιώντας αυτά ως υπόστρωμα, να βιοσυνθέσει ΠΛΟ μεγαλύτερης ανθρακικής αλύσου.

Μετά την εντερική απορρόφησή τους τα ΠΛΟ μεταφέρονται στο ήπαρ, όπου, σε περίπτωση ένδειας της τροφής σε AA, το απαιτούμενο AA για τον οργανισμό προέρχεται από το LA. Η βιομετατροπή τόσο του LA σε AA όσο και των υπολοίπων ΠΛΟ μεταξύ τους πραγματοποιείται με τη βοήθεια μιας σειράς ενζύμων, τα οποία εδράζονται στα μικροσώματα του ενδοπλασματικού δικτύου ή στα μιτοχόνδρια.³ Έτσι, το LA μετατρέπεται σε GLA και το τελευταίο σε διομο-γ-λινολενικό οξύ και ακολούθως σε AA, το οποίο δεν μπορεί να μεταβολιστεί σε άλλης σειράς ΠΛΟ, ενώ το ALA μετατρέπεται σε EPA και αυτό σε DHA.⁴ Μετά τους ανωτέρω βιοχηματισμούς στο ήπαρ, τα ΠΛΟ μεταφέρονται στους ιστούς, όπου χρησιμεύουν ως δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών

μεμβρανών –διεργασία η οποία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της δομής, της ρευστότητας και της λειτουργικότητας των μεμβρανών– και όπου το AA αποτελεί υπόστρωμα για τη βιοσύνθεση των εικοσανοειδών.⁵

Το LA ανευρίσκεται κυρίως στα ζωικά λίπη, ενώ τα ω-3 ΠΛΟ αποτελούν συστατικό των ιχθυελαίων, όπως της ρέγγας, της σαρδέλας, του σολωμού κ.λπ.¹ Στις διάφορες κλινικές μελέτες, ως πηγή των ω-6 ΠΛΟ και ιδιαίτερα του GLA έχουν χρησιμεύσει τα έλαια που προέρχονται από τα φυτά *Primula*⁶ και *Boraco*,⁷ αλλά και το φυτικό *safflower oil*⁸ και το λινέλαιο,⁹ ενώ ως πηγή των ω-3 ΠΛΟ έχουν χρησιμεύσει ποικίλα ιχθυέλαια, όπως το *menhaden*.¹⁰

Για κάθε ΠΛΟ, η συγκέντρωσή του στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών εξαρτάται από την αναλογία του στο σύνολο των λιπαρών οξέων της διατροφής. Η χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε GLA προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του GLA αλλά και του μεταβολικού του παραγώγου, του διομο-γ-λινολενικού οξέος, τόσο στο κλάσμα των κυκλοφορούντων στο αίμα ΠΛΟ, όσο και στα ιστικά φωσφολιπίδια.⁷⁻¹³ Το είδος του ΠΛΟ που βρίσκεται ενσωματωμένο στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης εξαρτάται από το λόγο LA:ALA της διατροφής. Έτσι, όταν το LA και το ALA συνυπάρχουν στη δίαιτα με λόγο 6:1, ευνοείται η βιοσύνθεση του AA από το LA συγκριτικά με το σχηματισμό του DHA από το ALA, όπως αντανακλάται στη φωσφολιπιδιακή σύνθεση των μεμβρανών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των μικροσωμάτων του ήπατος.¹⁴ Ανάλογη επίδραση προκαλεί η διατροφή με ιχθυέλαια πλούσια σε EPA και σε DHA, στην οποία ο ανωτέρω λόγος είναι μικρότερος. Έτσι, όταν χορηγηθεί ιχθυέλαιο σε πρόωρα νεογνά, προκαλεί μείωση της βιοσύνθεσης του AA, αλλά και αντικατάστασή του με DHA στα φωσφολιπίδια του πλάσματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων.¹⁵

3. ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Διπλές τυφλές μελέτες σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο ανέδειξαν μια σημαντική επίδραση της πλούσιας

σε ω-3 ΠΛΟ δίαιτας στην πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου. Σ' αυτές συμπεριελήφθησαν συνολικά 357 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, των οποίων η δίαιτα εμπλουτίστηκε με ALA ή ιχθυέλαιο πλούσιο σε DHA. Μετά από συνολική παρακολούθηση για περίοδο 27 μηνών διαπιστώθηκε μείωση της θνητότητας κατά 76%, η οποία αποδόθηκε σε θεαματική μείωση των αιφνίδιων θανάτων, ενώ τεκμηριώθηκε ότι, για να επιτευχθεί αυτό το αποτέλεσμα, απαιτήθηκε χορήγηση των ω-3 ΠΛΟ τουλάχιστον δύο φορές εβδομαδιαίως.¹⁶⁻¹⁸ Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η εντατική διατροφή με δίαιτα πλούσια σε ω-3 ΠΛΟ για 16 εβδομάδες σε πάσχοντες από έκτακτες κοιλιακές συστολές (περισσότερες από 2000 στην 24ωρη καταγραφή με Holter) μείωσε την επίπτωσή τους κατά 70%.¹⁹ Τέλος, αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η λήψη 2,9 g ω-3 ΠΛΟ ανά μήνα με τη διατροφή σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο μείωσε κατά 30% τον κίνδυνο καρδιακής ανακοπής, ποσοστό που ανήλθε στο 50% μετά από αύξηση των ω-3 ΠΛΟ σε 5,5 g ανά μήνα.²⁰ Στην τελευταία μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι η ευεργετική δράση των ω-3 ΠΛΟ συνοδεύτηκε από ενσωμάτωσή τους στις κυτταρικές μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ότι για την εκδήλωση της δράσης του DHA αρκεί μικρή αύξηση της περιεκτικότητας της κυτταρικής μεμβράνης σε DHA, ίσης με 1% ή 2% του βάρους των φωσφολιπιδίων της.

Σε αντίθεση με τις λίγες υπάρχουσες μελέτες σε ανθρώπους, οι μελέτες σε πειραματόζωα, με εμπλουτισμό της διατροφής τους με ω-3 ΠΛΟ, είναι περισσότερες²¹⁻²⁷ και τα συνολικά αποτελεσμά τους δίνονται στον πίνακα 1. Στις ανωτέρω μελέτες, οι αρρυθμίες προκλήθηκαν μετά από στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Όπως φαίνεται (πίν. 1), η κυριότερη αρρυθμία που μελετήθηκε είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή και η πολλαπλώς τεκμηριωθείσα δυνατότητα ανάταξής της από τα ω-3 ΠΛΟ ενισχύει τα αποτελέσματα των μελετών σε ανθρώπους, δεδομένου ότι το συχνότερο αίτιο αιφνίδιου θανάτου, του οποίου την επίπτωση μειώνουν τα ω-3 ΠΛΟ, είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή.¹⁷ Στις ανωτέρω μελέ-

Πίνακας 1. Σύνοψη της αντιαρρυθμικής επίδρασης των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε πειραματικά μοντέλα.

Βιβλιογραφική αναφορά	Πειραματόζωο	Δίαιτα	Διάρκεια χορήγησης	Είδος αρρυθμίας	Επίδραση
21	Αρουραίοι	Ιχθυέλαιο	16 εβδομάδες	KM	-
22	Αρουραίοι	Αιθυλεστέρες του DHA και του EPA	5 εβδομάδες	KM	-
23	Αρουραίοι	Ιχθυέλαιο	12 εβδομάδες	KM, ΚΕΣ	-
24	Αρουραίοι	Ιχθυέλαιο	5 ημέρες	KM	-
25	Αρουραίοι	Ιχθυέλαιο	9 μήνες	ΚΤ, KM	-
26	Πίθηκοι	Ιχθυέλαιο	16 εβδομάδες	KM	-
27	Σκυλιά	Εστέρας του EPA	8 εβδομάδες	KM	±

KM: Κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΕΣ: Κοιλιακές έκτακτες συστολές, ΚΤ: Κοιλιακή ταχυκαρδία, (-): Αρνητική επίδραση, (±): Καμιά επίδραση

τες, η αντιαρρυθμική δράση των ΠΛΟ τεκμηριώθηκε σε διαταραχές που συνέβησαν μετά βραχύχρονη ή μακρόχρονη σίτιση με ΠΛΟ.²¹⁻²⁷ Η αντιαρρυθμική τους δράση μπορεί επίσης να αποδειχθεί άμεσα χωρίς να προηγηθεί σίτιση των πειραματόζων με ΠΛΟ. Έτσι, σε σκυλιά που υποβλήθηκαν σε κόπωση σε κλίμακα και συνακόλουθη απόφραξη της αριστερής περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας επί δίληπτο, διαπιστώθηκε ότι η bolus ενδοφλέβια έγχυση ενός εναιωρήματος ιχθυελαίου πριν από τη στεφανιαία απόφραξη και η ακόλουθη στάγδην ενδοφλέβια έγχυσή του παρεμπόδισε την εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής συγκριτικά με τους μάρτυρες.²⁸

Στην προσπάθεια ερμηνείας των ευρημάτων των κλινικών μελετών και των πειραμάτων επί πειραματοζών, μελετήθηκε η επίδραση των ΠΛΟ μετά από ενσωμάτωσή τους στο θρεπτικό υλικό των κυτταροκαλλιιεργειών μυοκαρδιακών κυττάρων από καρδιά αρουραίου. Έτσι, μικρές συγκεντρώσεις των ΠΛΟ, κυμαινόμενες από 5–10 μM , ελάττωσαν το ρυθμό σύσπασης των μυοκαρδιακών κυττάρων, με πιο δραστικά το EPA και το DHA, ενώ το AA σ' άλλα κύτταρα ελάττωσε και σε άλλα αύξησε το ρυθμό σύσπασης.²⁹ Ανάλογα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτή η δράση των ω -3 ΠΛΟ οφείλεται σε μείωση της διεγερσιμότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων, που προκαλείται είτε από αύξηση του ουδού του δυναμικού ενεργείας της κυτταρικής τους μεμβράνης (περισσότερο θετικό), είτε από κάποια μείωση του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής τους μεμβράνης, είτε από κάποια αύξηση της ανερέθιστης περιόδου της κυτταρικής τους μεμβράνης.³⁰ Η προσθήκη των ω -3 ΠΛΟ στο θρεπτικό υλικό προλαβαίνει ή και θεραπεύει τις ταχυαρρυθμίες που προκαλούνται από την επίδραση αυξημένων συγκεντρώσεων των ιόντων Ca^{2+} , της ουαμπαΐνης, της ισοπροτερενόλης, της λυσοφωσφατιδυλοχολίνης και του ιονοφόρου του Ca^{2+} A23187.^{29,31,32} Το ηλεκτρικό ερέθισμα που απαιτείται για την έκλυση του δυναμικού ενεργείας είναι πολύ μεγαλύτερο παρουσία του DHA ή του EPA στο θρεπτικό υλικό συγκριτικά με την απουσία τους, ενώ τα ω -3 ΠΛΟ αυξάνουν τη διάρκεια της αποτελεσματικής ανερέθιστης περιόδου, με άμεση συνέπεια την επιμήκυνση της φάσης 4 του καρδιακού κύκλου.³³ Η παρατήρηση ότι το εστεροποιημένο EPA δεν ασκεί καμία αντιαρρυθμική δράση και ότι η τελευταία εκδηλώνεται παρουσία λευκωματίνης στο θρεπτικό υλικό, υπογραμμίζει το γεγονός ότι η ενεργός αντιαρρυθμική μορφή ενός ΠΛΟ είναι το ελεύθερο λιπαρό οξύ του ορού.^{17,29} Το δραστικό συστατικό του μορίου του ΠΛΟ θεωρείται ότι είναι ο υδρόφοβος σκελετός μακράς ανθρακικής αλύσου με δύο ή περισσότερους ακόρεστους διπλούς δεσμούς και ένα καρβοξυτελικό άκρο.^{17,33} Είναι επίσης ιδιαίτερα σημαν-

τικό ότι η παρουσία τόσο του EPA όσο και του DHA προστατεύει τα καρδιομυοκύτταρα που υποβάλλονται σε δοκιμασία υποξίας και αναοξυγόνωσης, επιτρέποντας την επιβίωσή τους,³⁴ καθώς και ότι η πλούσια σε ιχθυέλαιο δίαιτα επιτρέπει την πλήρη ανάνηψη της καρδιακής λειτουργίας ως αντλίας κατά την επαναιμάτωση που ακολουθεί την παροδική απόφραξη της στεφανιαίας κυκλοφορίας σε αρουραίους.³⁵

Ο μηχανισμός δράσης των ΠΛΟ επί των καρδιακών κυττάρων μπορεί να ασκείται μέσω (α) επίδρασής τους επί των αντλιών εισροής-εκροής ιόντων Na^+ και Ca^{2+} διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, (β) τροποποίησης της φωσφολιπιδιακής σύστασης της κυτταρικής μεμβράνης, (γ) τροποποίησης της οδού της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, μέσω της οποίας δίνεται το μήνυμα έναρξης της κυτταρικής συστολής και (δ) τροποποίησης της βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών.³⁶

Για την ερμηνεία του μηχανισμού δράσης των ω -3 ΠΛΟ στις αντλίες ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων, ποικίλα πειράματα με μυοκαρδιακά κύτταρα από τις κοιλίες της καρδιάς πειραματοζών έδειξαν αναστολή τόσο της ταχείας εισροής ιόντων Na^+ στη φάση 0 του καρδιακού κύκλου³⁷ όσο και της ενδοκυττάριας εισροής ιόντων Ca^{2+} κατά τη φάση 2 του καρδιακού κύκλου,³⁸ αλλά και αναστολή των διαύλων K^+ μέσω σύνδεσης σε κάποια εξωκυττάρια θέση της κυτταρικής μεμβράνης,^{39,40} που μπορεί να εξηγήσει την παράταση της ανερέθιστης περιόδου των κυττάρων, που επάγεται από τα ΠΛΟ. Τα ω -3 ΠΛΟ μπορούν επίσης να μεταβάλλουν τη σύνθεση των «δεύτερων αγγελιοφόρων», οι οποίοι μεταφέρουν το μήνυμα της κυτταρικής διέγερσης και ιδιαίτερα της αρρυθμογόνου φωσφατιδυλ-4,5-διφωσφοϊνοσιτόλης (PIP_2).⁴¹ Τέλος, *in vitro* πειράματα έδειξαν ότι κατά την υποξία απελευθερώνεται από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων AA, του οποίου ο μεταβολισμός εκτρέπεται προς τη βιοσύνθεση των δύο έντονα αρρυθμογόνων εικοσανοειδών, της TxA_2 και της PGI_2 . Οι δύο τελευταίες δεν παράγονται μετά από εμπλουτισμό του θρεπτικού υλικού με DHA ή με EPA.⁴²

4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΠΗΞΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι μηχανισμοί της αιμόστασης είναι υψίστης σημασίας στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου, δεδομένου ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι συνήθως απότοκο απόφραξης μιας στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβο που δημιουργείται σε έδαφος προϋπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας.⁴³ Η πρόληψη της ανωτέρω αναφερθείσας θρόμβωσης μέσω της διατροφής εντάσσεται στο πλαίσιο

της πρόληψης του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αν και, όπως αναφέρθηκε, ο εμπλουτισμός της διαίτας με ALA, που μειώνει την επίπτωση των αιφνίδιων θανάτων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, οφείλεται κυρίως στην πρόληψη των επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής,¹⁶ η πρόληψη της θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων δεν παύει να συνιστά έναν πιθανό μηχανισμό δράσης του ALA. Οι διάφορες μελέτες που έχουν γίνει καταδεικνύουν ότι η επίδραση των ΠΛΟ στη διαδικασία αιμόστασης αφορά τις δράσεις τους στις αιμορρολογικές παραμέτρους του αίματος και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών για την επίδραση που ασκούν τα ΠΛΟ στις αιμορρολογικές παραμέτρους του αίματος είναι συνήθως αντικρουόμενα. Έτσι, από το 1980 είχε γίνει η παρατήρηση ότι οι κάτοικοι της Γροιλανδίας εμφάνιζαν παράταση του χρόνου ροής,⁴⁴ παρατήρηση που αργότερα τεκμηριώθηκε σε πειραματόζωα, στα οποία η εμπλουτισμένη με ω-3 ΠΛΟ διατροφή προκάλεσε ελάττωση του ινωδογόνου και αύξησε την ευκαμπτότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων ελατώνοντας συγχρόνως το ιξώδες του αίματος, ενώ τα ω-6 ΠΛΟ δεν επηρέασαν το χρόνο ροής.⁴⁵ Η τροποποίηση των ανωτέρω παραμέτρων ενδεχομένως να συνδέεται με κάποια επιβράδυνση στην κινητοποίηση της εξωγενούς οδού πήξης του αίματος λόγω ελάττωσης του ιστικού παράγοντα που την ενεργοποιεί, δρώντας συγχρόνως ως συμπαράγοντας του παράγοντα VII.⁴⁶ Η ελάττωση του ιστικού παράγοντα μπορεί να οφείλεται είτε σε επίδραση των ω-3 ΠΛΟ επί της βιοσύνθεσης των κυτταροκινών που καθορίζουν την παραγωγή του ιστικού παράγοντα, είτε σε αυξημένη παραγωγή του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI).⁴⁷ Αντίθετα, η χορήγηση ιχθυελαίου για 16 εβδομάδες με διπλή τυφλή μέθοδο δεν επηρέασε τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) και του παράγοντα VII.⁴⁸

Οι περισσότερες μελέτες αναφορικά με τον αντιθρομβωτικό ρόλο των ω-3 ΠΛΟ στηρίζονται στην αντικατάσταση του διατιθέμενου AA στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα ως υποστρώματος για την παραγωγή της TxA₂ και της PGI₂. Η TxA₂ που απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια προκαλεί αγγειοσυσπασση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αντίθετα δρα η PGI₂, που σε περίπτωση καταστροφής του ενδοθηλίου των αγγείων, όπως σε έδαφος αθηρωματικής πλάκας, παύει να παράγεται, με άμεσο επακόλουθο τη θρόμβωση του αγγειακού αυλού.⁴⁹ Η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της TxA₂ και της PGI₂ οφείλεται στο μεταβολισμό του AA προς το ασταθές ενδοϋπεροξειδίο PGH₂ στο εσωτερικό των αιμο-

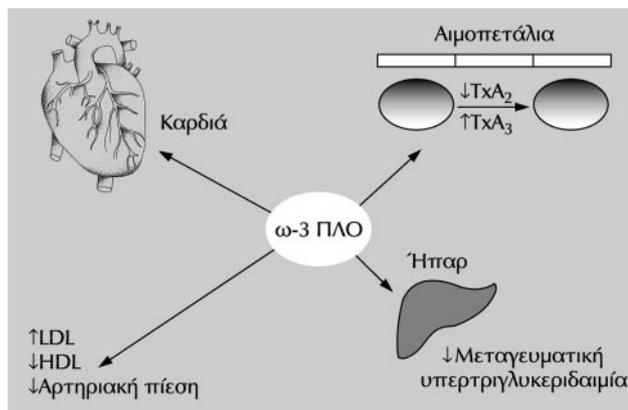
πεταλίων, μέρος του οποίου μεταφέρεται μονόδρομα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπου μετατρέπεται σε PGI₂. Εντούτοις, πρόσφατες *in vitro* παρατηρήσεις αποδεικνύουν ότι το PGH₂, που σχηματίζεται στο εσωτερικό του ενδοθηλιακού κυττάρου, μπορεί να μεταφερθεί αμφίδρομα στα αιμοπετάλια και να μετατραπεί σε TxA₂.⁵⁰ Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιχθυέλαιο, καθώς και σε άλλους στους οποίους η διατροφή εμπλουτίστηκε με ALA, διαπιστώθηκε μείωση της απέκκρισης της TxB₂ και της 6-κετο-PGF_{1α} στα ούρα, που αποτελούν μεταβολίτες της TxA₂ και της PGI₂, αντίστοιχα. Η μείωση του ρυθμού βιοσύνθεσης της TxA₂ και της PGI₂ γινόταν μεγαλύτερη, καθώς ο λόγος ω-6/ω-3 των ΠΛΟ της διατροφής μειωνόταν από 28:1 σε 1:1.⁵¹ Επίσης, σε χοίρους που διατράφηκαν για 20 ημέρες με ιχθυέλαιο διαπιστώθηκε αυξημένη ενσωμάτωση του EPA και του DHA στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων τους. Η *in vitro* διέγερση αυτών των αιμοπεταλίων συνοδεύτηκε από μειωμένη ικανότητα βιοσύνθεσης της TxA₂.⁵² Έχει επίσης πρόσφατα περιγραφεί ότι το DHA μεταβολίζεται με τη 12-λιποοξυγονάση σε ένα 14-υδροξυ-παράγωγο με αντι-TxA₂ δραστηριότητα, έτσι ώστε διαίτα με ιχθυέλαιο πλούσιο σε DHA να έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες.² Η ανωτέρω περιγραφείσα επίδραση των ω-3 ΠΛΟ συνίσταται, κατά τους περισσότερους συγγραφείς, στο γεγονός ότι αυτά μεταβολίζονται στις πολύ μειωμένες βιολογικής δραστηριότητας TxA₃ και PGI₃ (εικ. 1). Εντούτοις, διαπιστώθηκε ότι το αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα των ω-3 ΠΛΟ διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της πλούσιας σε ω-3 ΠΛΟ διατροφής, υποδεικνύοντας ένα μηχανισμό δράσης των ω-3 ΠΛΟ που δεν σχετίζεται με την παροδική μεταβολή της βιοσύνθεσης της TxA₂ και της PGI₂, όπως η αλλαγή της μορφολογίας των αιμοπεταλίων και της ρευστότητας της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Πρόσφατα, τεκμηριώθηκε⁵³ ότι η σίτιση υγιών εθελοντών επί 12 εβδομάδες με ιχθυέλαιο μειώνει τη βιοσύνθεση της TxA₂ κατά 40% χωρίς καμιά μεταβολή στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων, αν και έχει αναφερθεί ότι η ενσωμάτωση του EPA και του DHA στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης καταστέλλει τη λειτουργία των υποδοχέων των αιμοπεταλίων για τη TxA₂⁵⁴ και μειώνει την ενζυμική δραστηριότητα της ADP-διφωσφορουδρόλασης. Το τελευταίο ένζυμο διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στην αιμόσταση, αφού υδρολύει το εξωκυττάριο ADP –που προάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων– σε AMP.⁵⁵ Κατά συνέπεια, η πτώση των επιπέδων του ADP που απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια μειώνει το ρυθμό της συσσώρευσής τους.

5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Ω-3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Είναι τεκμηριωμένο ότι ο εμπλουτισμός της διατροφής με υψηλά επίπεδα ΠΛΟ συνοδεύεται με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, επίδραση η οποία, εκτός των άλλων, σχετίζεται και με την υπολιπιδαιμική τους δράση.⁵⁶ Στο κεφάλαιο αυτό ακολουθεί μια λεπτομερής ανασκόπηση για την επίδραση των ΠΛΟ στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, δηλαδή στην υπερλιπιδαιμία, στην υπέρταση και στο σακχαρώδη διαβήτη.

5.1. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και λιπιδαιμικές παράμετροι πλάσματος

Τα ω-3 ΠΛΟ ασκούν σημαντική υποτριγλυκεριδαιμική δράση. Οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν τόσο υγιείς εθελοντές όσο και πάσχοντες από στεφανιαία νόσο. Μια μετα-ανάλυση 72 μελετών, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν τόσο υγιείς εθελοντές όσο και πάσχοντες από υπερτριγλυκεριδαιμία, στους οποίους χορηγήθηκαν 7 g ω-3 ΠΛΟ ημερησίως για τουλάχιστον δύο εβδομάδες, ανέδειξε μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων του ορού κατά 25% στους πρώτους και κατά 28% στους δεύτερους.⁵⁷ Ιδιαίτερης σημασίας είναι η επίδραση των ω-3 ΠΛΟ στη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, που ως γνωστό συνιστά ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για στεφανιαία νόσο. Διάφορες εργασίες, στις οποίες χορηγήθηκαν ημερησίως με τη διατροφή από 1–28 g ω-3 ΠΛΟ για χρονικό διάστημα κυμαινόμενο από 3–16 εβδομάδες, ανέδειξαν μείωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας κατά 21–44%. Η μείωση αυτή ήταν εντονότερη όσο αυξανόταν η περιεκτικότητα της διατροφής σε ω-3 ΠΛΟ ή και η διάρκεια χορήγησής τους.⁵⁸ Αξίζει, τέλος, να αναφερθεί ότι η ημερήσια χορήγηση 6,9 g EPA και DHA για 6 μήνες σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο μείωσε τη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία κατά 28%,⁵⁹ ενώ η αντίστοιχη μείωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και έλαβαν για 9 μήνες δόση ω-3 ΠΛΟ ίση με 3,4 g ανά ημέρα ήταν 19%.⁶⁰ Όλες οι υπάρχουσες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το υποτριγλυκεριδαιμικό αποτέλεσμα των ω-3 ΠΛΟ διατηρείται για ολόκληρο το χρονικό διάστημα της λήψης τους.⁶¹ Ο μηχανισμός της υποτριγλυκεριδαιμικής δράσης των ω-3 ΠΛΟ είναι η αναστολή της σύνθεσης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και η συνεπακόλουθη μειωμένη έκκριση των τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία με τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Αυτό ενδεχομένως να επιτυγχάνεται μέσω της καταστο-



Εικόνα 1. Η επίδραση των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ΠΛΟ) στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος.

λής της γονιδιακής έκφρασης των ενζύμων βιοσύνθεσης και εστεροποίησης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ⁶² (εικ. 1).

Τα αποτελέσματα της επίδρασης των ΠΛΟ επί των κλασμάτων της χοληστερόλης, που διακινείται υπό τη μορφή των λιποπρωτεϊνών χαμηλής (LDL-C) και υψηλής (HDL-C) πυκνότητας, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι τα ω-6 ΠΛΟ προκαλούν ελάττωση της LDL-C και αύξηση της HDL-C,⁶³ ενώ τα ω-3 ΠΛΟ αυξάνουν την LDL-C.⁵⁶ Τα πρόσφατα αποτελέσματα της χορήγησης EPA και DHA υπό φαρμακοτεχνική μορφή (Omacor, Pronova Biocare) στη Νορβηγία σε πάσχοντες από υπερτριγλυκεριδαιμία ανέδειξαν σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 45%, που συνοδεύτηκε όμως από αύξηση της LDL-C κατά 31% και της HDL-C κατά 13%.⁶⁴ Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η συγχορήγηση χοληστερόλης και ω-3 ΠΛΟ στη δίαιτα ασκεί έντονη υπερχοληστερολαιμική δράση, που συνίσταται σε αύξηση όλων των κλασμάτων της χοληστερόλης του πλάσματος και ιδιαίτερα της LDL-C και της HDL-C.⁶⁵ Ανάλογο υπερχοληστερολαιμικό αποτέλεσμα δεν συνεπάγεται η συγχορήγηση χοληστερόλης και ω-6 ΠΛΟ. Η αύξηση της LDL-C που προκαλούν τα ω-3 ΠΛΟ μερικές φορές συνοδεύεται από μείωση της HDL-C.⁶⁶ Ως πιθανότερος μηχανισμός ελάττωσης των επιπέδων της HDL-C προτείνεται η μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της λεκιθινο-χοληστερολοακυλοτρανσφεράσης (LCAT), ενζύμου που είναι απαραίτητο για την ωρίμανση της HDL.⁶⁷ Η ελαττωμένη δραστηριότητα της LCAT οφείλεται στην ενσωμάτωση των ω-3 ΠΛΟ στην sn-2 θέση του μορίου της φωσφατιδυλοχολίνης των λιποπρωτεϊνών, που την καθιστά αδρανή.⁶⁸ Εντούτοις, νεότερα δεδομένα αναφέρουν ότι η αύξηση της LDL-C παράλληλα με την ελάττωση των VLDL και των τριγλυκεριδίων έχει χαρακτήρες ανάλογους με την αύξηση της

LDL-C που παρατηρείται μετά από θεραπεία με το γνωστό υπολιπιδαιμικό παράγοντα γεμφιμπροζίλη, δεν είναι, δηλαδή, ουσιαστικά αθηρογόνος.⁶⁹

Η υπεροξειδωση των ΠΛΟ των φωσφολιπιδίων των LDL (Οx-LDL) αναγνωρίζεται σήμερα ως ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας.¹ Από τα φωσφολιπίδια των LDL, τα ω-6 ΠΛΟ θεωρούνται ως τα πλέον ευοξειδωτά, σε αντίθεση με τα ω-3 ΠΛΟ, των οποίων η επίδραση στην υπεροξειδωση των LDL χαρακτηρίζεται από αντιφατικά αποτελέσματα.⁷⁰ Έτσι, η χορήγηση ω-3 ΠΛΟ υπό τη μορφή του ιχθυελαίου σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς δεν μετέβαλε το συνολικό αριθμό των μορίων των Οx-LDL,⁷¹ ενώ η χορήγηση ανάλογης ποσότητας ω-3 ΠΛΟ σε υγιείς εθελοντές ή πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση επέδρασε ευνοϊκά στην οξειδωση των LDL.^{72,73} Η άλλοτε άλλη επίδραση του διαιτητικού λίπους στην οξειδωση των LDL αποδίδεται στην πυκνή διάταξη των μορίων των ΠΛΟ στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών των LDL, που καθιστά τους διπλούς δεσμούς τους μη προσπούς στο οξυγόνο.⁷⁰

5.2. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ως αντιυπερτασικοί παράγοντες

Τα ω-3 ΠΛΟ δρουν συνεργιστικά με την προπρανολόλη σε πάσχοντες από ιδιοπαθή υπέρταση. Η αντιυπερτασική τους δράση εκδηλώνεται μόνο σε υπερτασικούς και όχι σε νορμοτασικούς ασθενείς⁷⁴ και σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 3 g ημερησίως. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η καθημερινή λήψη 2,5 g ω-3 ΠΛΟ σε ασθενείς με μη-ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη ελάττωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση στην όρθια αλλά όχι και στην ύπια θέση,⁷⁵ ενώ ανάλογη αποτελεσματικότητα στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε σε πάσχοντες από σταθερή στηθάγχη, τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση.⁷⁶ Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των πασχόντων από ιδιοπαθή υπέρταση παρουσιάζουν μια μείωση της συνολικής ποσότητας των ΠΛΟ που είναι ενσωματωμένα στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής τους μεμβράνης και ιδιαίτερα του AA και του DHA. Η διαταραχή αυτή συνοδεύεται από αυξημένη δραστηριότητα της ανταλλαγής των ιόντων Na⁺ και Li⁺ στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων.⁷⁷ Τέλος, *in vitro* μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες λείων μυϊκών κυττάρων από την αορτή αρουραίων έδειξαν ότι (α) τα ω-3 ΠΛΟ επάγουν ροή ιόντων K⁺ στο εσωτερικό του κυττάρου, (β) το EPA και το DHA σε συγκεντρώσεις από 3–100 μM αναστέλλουν την εισροή ρεύματος κατιόντων που επάγεται από την αγγειοτασίνη και (γ) το σημείο δράσης των ω-3 ΠΛΟ δεν εδράζεται σε κάποιο γνωστό υποδοχέα.⁷⁸

5.3 ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και σακχαρώδη διαβήτης

Οι διάφορες μελέτες διατροφικής παρέμβασης σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν ότι τα ω-3 ΠΛΟ δεν διαταράσσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης και δεν μεταβάλλουν τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης HbA_{1c} του αίματος. Παράλληλα, εξασκείται και η ευεργετική υποτριγλυκεριδαιμική τους δράση.⁷⁹

6. TRANS ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα trans πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (t-ΠΛΟ) είναι συνθετικά ΠΛΟ, τα οποία προέρχονται από την υδρογόνωση τόσο των ω-6 όσο και των ω-3 ΠΛΟ. Έτσι, ως υδρογονωμένο παράγωγο των φυτικών ελαίων θεωρείται το δεκαοκτωενοϊκό οξύ, που είναι το trans ανάλογο των ω-6 ΠΛΟ, και των ιχθυελαίων το εικοσιενοϊκό και το εικοσιδυενοϊκό οξύ, που είναι τα trans ανάλογα των ω-3 ΠΛΟ. Τα t-ΠΛΟ ανταγωνίζονται τα ω-6 και τα ω-3 ΠΛΟ για τη Δ₆-δεσατουράση, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η επιμήκυνσή τους και η εστεροποίησή τους με την sn-2 αλκοολική ομάδα των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών. Έτσι, τα t-ΠΛΟ αντικαθιστούν το AA, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η παραγωγή των εικοσανοειδών.⁸⁰ Τα t-ΠΛΟ θεωρούνται συνεπικουρικοί παράγοντες στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου.⁸¹ Αποτελέσματα από 27 κλινικές δοκιμές ανέδειξαν μια θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της LDL-C και σ' αυτά του δεκαοκτωενοϊκού οξέος της διατροφής και μια αρνητική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL-C και στα αντίστοιχα του δεκαοκτωενοϊκού οξέος.⁸² Έτσι, κάθε εκατοστιαία αύξηση του τελευταίου στη διατροφή συνοδεύεται από αύξηση της LDL-C κατά 1,5 mg/dL και από ελάττωση της HDL-C κατά 0,4 mg/dL. Τέλος, η θετική συσχέτιση των t-ΠΛΟ με την καρδιαγγειακή νόσο πηγάζει και από την παρατήρηση ότι τα t-ΠΛΟ αυξάνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης Lp(a) του ορού,⁸³ η οποία τα τελευταία χρόνια θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αναφερθέντα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας υπογραμμίζουν τη σημασία του εμπλουτισμού της διατροφής με ω-3 ΠΛΟ. Φαίνεται ότι τα ω-3 ΠΛΟ συντελούν στην επαρκή πρόληψη τόσο των θανατηφόρων αρρυθμιών όσο και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ελατώνοντας την τάση συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Τέλος, ο εμπλουτισμός της διατροφής με ω-3 ΠΛΟ ασκεί ευεργετική επίδραση στους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου και ιδιαίτερα στη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία και στην υπέρταση. Κατά συνέπεια, η χορήγηση ω-3 ΠΛΟ μπορεί να αποβεί χρήσιμη στη θεραπευτική προσέγγιση των καρδιαγγειακών παθήσεων.

ABSTRACT

**The role of polyunsaturated fatty acids
in the treatment of cardiovascular disorders**

E.J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS,¹ A. DIONYSSIOU-ASTERIOU²

¹*1st Department of Propedeutic Medicine,*

²*Department of Biological Chemistry, University of Athens, Medical School, Athens, Greece*

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(1):26–34

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are divided into n-6, found in plant oils and n-3, found in fish oils. Linoleic acid, γ-linolenic acid and arachidonic acid are representatives of the n-6 series whereas α-linolenic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid belong to the n-3 series. The n-3 PUFAs antagonize the n-6 PUFAs for incorporation into the cell membrane phospholipids, and arachidonic acid is the main precursor of the biosynthesis of eicosanoids. The introduction of a diet rich in n-3 PUFAs for patients with coronary heart disease reduces their risk of sudden fatal arrhythmias, and particularly of ventricular fibrillation, by blocking the Na⁺ and Ca²⁺ channels of the myocardial cell. Such a diet also discourages coronary vessel thrombosis and reduces postprandial hypertriglyceridemia and vascular hypertension. The trans analogues of the n-3 PUFAs exert the opposite effect.

Key words: Arrhythmias, Hemostasis, Hyperlipidemia, Polyunsaturated fatty acids

Βιβλιογραφία

1. CAMPBELL PN, SMITH AD. Carbohydrate and fat metabolism. In: Campbell PN, Smith AD (eds) *Biochemistry Illustrated*. 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994:210–231
2. LAGARDE M. Biosynthese et fonctions des eicosanoides. Donnees recentes. *CR Soc Biol* 1995, 189:839–851
3. McCARRY JD. Lipid metabolism I: Utilization and storage of energy in lipid form. In: Devlin TM (ed) *Textbook of Biochemistry*. 3rd ed. Willey Liss Inc, New York, 1992:387–422
4. WHELAN J. Antagonistic effects of dietary arachidonic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr* 1996, 126:1086S–1091S
5. KOOLMAN J, ROHM KH. Phospholipids and glycolipids. In: Koolman J, Rohm KH (eds) *Color Atlas of Biochemistry*. Thieme, Stuttgart, 1996:48–49
6. JONES BH, MAHER MA, BANZ WJ, ZEMEL MB, WHELAN J, SMITH PJ ET AL. Adipose tissue stearoyl-CoA desaturase mRNA is increased by obesity and decreased by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol* 1996:E44–E49
7. GIBSON RA, LINES DR, NEUMANN MA. Gamma linolenic acid (GLA) content of encapsulated evening primrose oil products. *Lipids* 1992, 27:82–84
8. BELL JG, TOCHER DR, MACDONALD FM, SARGENT JR. Diets rich in eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid affect phospholipid fatty acid composition and production of prostaglandins E1, E2 and E3 in turbot (*Scophthalmus maximus*), a species deficient in delta 5 fatty acid desaturase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995, 53:279–286
9. HORROBIN DF, ELLS KM, MORSE FISHER N, MANKU MS. The effects of evening primrose oil safflower oil and paraffin on plasma fatty acid levels in humans: choice of an appropriate placebo for clinical studies on primrose oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1991, 42:245–249
10. GIBSON RA, JAMES MJ, NEUMANN MA, HAWKES JS, CLELAND LG. Incorporation of dietary oleate, linoleate, α-linolenate and eicosapentanoate into the plasma lipid fractions of four strains of rat. *Biochim Biophys Acta* 1992, 1126:49–52
11. UTSUNOMIYA T, CHAVALI SR, ZHONG WW, ARMOUR FORSE R. Effects of continuous tube feeding of dietary fat emulsions on eicosanoid production and on fatty acid composition during an acute septic shock in rats. *Biochim Biophys Acta* 1994, 1214:333–339
12. ARISAKA M, ARISAKA O, YAMASHIRO Y. Fatty acid and prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus. II. The effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1991, 43:197–201
13. RAIDERSTORFF D, MOSER U. Borage or primrose oil added to standardized diets are equivalent sources for gamma-linolenic acid in rats. *Lipids* 1992, 27:1018–1023
14. SUAREZ A, RAMIREZ MDC, FAUS MJ, GIL A. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acids influence tissue fatty acid composition in rats at weaning. *J Nutr* 1996, 126:887–897
15. CARLSON SE, COOKE RJ, RHODES PG, PEEPLES JM, WEKMAN SH. Effect of vegetable and marine oils in preterm infant formulas on blood arachidonic and docosahexaenoic acids. *J Pediatr* 1992, 120: S159–S167
16. LEAF A, KANG JX. Prevention of cardiac sudden death by N-3 fatty acids: a review of the evidence. *J Intern Med* 1996, 240:5–12
17. CHRISTENSEN JH, KORUP E, AAROE J, TOFT E, MOLLER J, RASMUSSEN K ET AL. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997, 79:1670–1672
18. SELLMAYER A, WITZGALL H, LORENZ RL, WEBER PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995, 76:947–977
19. SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, KING I, WEINMANN S, WICKLUND KG, ALBRIGHT J ET AL. Dietary intake and cell membrane levels of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995, 274:1363–1367

20. PEPE S, McLENNAN PL. Dietary fish oils confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr* 1996, 126:34–42
21. McLENNAN P, HOWE P, ABEYWARDENA MY, MUGGLI R, RAEDERSTOFF D, MANO M ET AL. The cardiovascular protective role of docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol* 1996, 300:83–89
22. McLENNAN PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmia in rats. *Am J Clin Nutr* 1993, 57:207–212
23. YANG BC, SALDEEN TGP, BRYANT JL, NICHOLS WW, MEHTA JL. Long term dietary fish oil supplementation protects against ischemia-reperfusion-induced myocardial dysfunction in isolated rat heart. *Am Heart J* 1993, 123:1287–1292
24. McLENNAN PL, ABEYWARDENA MY, CHARNOCK JS. Reversal of arrhythmogenic effects of long term saturated fatty acid intake by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1990, 51:53–58
25. McLENNAN PL, BRIDLE TM, ABEYWARDENA MY, CHARNOCK JS. Comparative efficiency of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in modulating ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am J Clin Nutr* 1993, 58:666–669
26. KINOSHITA I, ITOH K, NISHIDA-NAKAI M. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction-enhanced cardiac microsomal (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase activity. *Jap J Circ* 1994, 58:903–912
27. BILLMAN GE, HALAQ H, LEAF A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by ω-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:4427–4430
28. KANG JX, LEAF A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:9886–9890
29. KANG JX, XIAO YF, LEAF A. Free, long-chain, polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:3997–4001
30. KANG JX, LEAF A. Prevention and termination of arrhythmias induced by lysophosphatidyl choline and acylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes by free omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pharmacol* 1996, 297:97–106
31. KANG JX, LEAF A. Prevention and termination of the β-adrenergic agonist-induced arrhythmias by free polyunsaturated fatty acids in neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 208:629–636
32. KANG JX, LEAF A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996, 94:1774–1780
33. HAYASHI M, NASA Y, TANONAKA K, SASAKI H, MIYAKE R, HAYASHI J ET AL. The effects of long-term treatment with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hypoxial reoxygenation injury of isolated cardiac cells in adult rats. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27:2031–2041
34. DEMAISON L, SERGIEL JP, MOREAU D, GRYNBENG A. Influence of the phospholipid n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio on the mitochondrial oxidative metabolism before and after myocardial ischemia. *Biochim Biophys Acta* 1994, 1227:53–59
35. NAIR SSD, LEITCH JW, FALCONER J, GARG ML. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997, 127:383–393
36. XIAO YF, KANG JX, MORGAN JP, LEAF A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:11000–11004
37. KANG JX, LI Y, LEAF A. Regulation of sodium channel gene expression by class I antiarrhythmic drugs and n-3 polyunsaturated fatty acids in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:2724–2728
38. XIAO YF, GOMEZ AM, MORGAN JP, LEDERER WJ, LEAF A. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:4182–4187
39. HONORE E, BARHANIN J, ATTALI B, LESAGE F, LAZDUNSKI M. External blockade of the major cardiac delayed-rectifier K⁺ channel (Kv 1,5) by polyunsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:1937–1944
40. GILBERTSON TA, FONTENT DT, LIU L, ZHANG H, MONROE WT. Fatty acid modulation of K⁺ channels in taste receptor cells: gustatory cues for dietary fat. *Am J Physiol* 1997, 272:C1203–C1210
41. ANDERSON KE, DU XJ, SINCLAIR AJ, WOODCOCK EA, DART AA. Dietary fish oil prevents reperfusion Ins (1,4,5) P3 release in rat heart: possible antiarrhythmic mechanism. *Am J Physiol* 1996, 271:H1483–H1490
42. OUDOT F, GRYNBENG A, SERGIEL JP. Eicosanoid synthesis in cardiomyocytes: influence of hypoxia, reoxygenation and polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol* 1995, 268:H308–H315
43. ANTMAN EM, BRAUNWALD E. Acute myocardial infarction. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw-Hill, New York, 1998:1352–1365
44. KNAPP HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997, 65(Suppl):1687S–1698S
45. HOAK JC. Fatty acids in humans: thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997, 65(Suppl):1683S–1686S
46. SANDERS TAB. Effects of unsaturated fatty acids on blood clotting and fibrinolysis. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:20–23
47. BERRETINI M, PARISE P, RICOTTA S, IORIO A, PEIRONE C, NENCI GG. Increased plasma levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) after n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in patients with chronic atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 1996, 75:395–400
48. TOFT I, BONAA KH, INGEBRETSEN OC, NORDOY A, JENSSEN T. Fibrinolytic function after dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:814–819
49. ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗΣ Α. Λιπίδια. Στο: Τρακατέλλης Α (Συντ.) *Βιοχημεία. Θεσσαλονίκη, Αφοί Κυριακίδη*, 1987:293–314
50. KARIM S, HABIB A, LEVY-TOLEDANO S, MACLOUF J. Cyclooxygenases-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J Biol Chem* 1996, 271:12042–12048
51. FERRETTI A, FLANAGAN VP. Antithromboxane activity of dietary alpha-linolenic acid: a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996, 54:451–455
52. MURRAY MJ, ZHANG T. The incorporation of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids into porcine platelet phospholipids and their effects on platelet thromboxane A2 release. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997, 56:223–228
53. VOGLID E, ELVEVOLL EO, BROX J, OLSEN RL, BARSTAD H, AYRSAND M ET AL. Effects of dietary marine oils and olive oil on fatty acid composition, platelet membrane fluidity, platelet responses, and serum lipids in healthy humans. *Lipids* 1998, 33:427–436

54. HEEMSKERK JWM, VOSSEN RCRM, VAN DAM-MIERAS MCE. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:24–29
55. ROBSON SC, DAOUD S, BEGIN M, COTE YP, SIEGEL JB, BACH FH ET AL. Modulation of vascular ATP-diphosphohydrolase by fatty acids. *Blood Coag Fibrinolysis* 1997, 8:21–27
56. SIMON JA, HODGKINGS ML, BROWNER WS, NEUHAUS JM, BERNETT JT Jr, HULLEY SB. Serum fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1995, 142:469–476
57. HARRIS WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: compared of results from human and animal studies. *Lipids* 1996, 31:243–252
58. ROCHE HM, GIBNEY MJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and triacylglycerol metabolism in the postprandial state. *Lipids* 1999, 34(Suppl):S259–S265
59. HANSEN JB, GRIMSGARRD S, NILSEN H, NORDØY A, BØNAA KH. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on fatty acid absorption, incorporation into serum phospholipids and postprandial triglyceridemia. *Lipids* 1998, 33:131–138
60. ERITSLAND J, ARNESEN H, SELJEFLOT I, HOSTMARK AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994, 61:831–836
61. HARRIS WS. Dietary fish oil and blood lipids. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:3–7
62. ΔΙΟΝΥΣΙΟΥ-ΑΣΤΕΡΙΟΥ Α. Εικοσανοειδή και αθηροσκληρυνση. Στο: Διονυσίου-Αστερίου Α (Συντ.) *Αθηροσκληρυνση. Βιοχημική προσέγγιση*. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1997:279–299
63. ETHERTON PMK, YU S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65(Suppl):1628S–1633S
64. HARRIS WS. n-3 fatty acids and human lipoprotein metabolism: an update. *Lipids* 1999, 34(Suppl):S257–S258
65. LU SC, LIN MH, HUANG PC. A high cholesterol, (n-3) polyunsaturated fatty acid diet induces hypercholesterolemia more than a high cholesterol, (n-6) polyunsaturated fatty acid diet in hamsters. *J Nutr* 1996, 126:1759–1765
66. LICHTENSTEIN AH. Dietary fatty acids and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:155–161
67. ΔΙΟΝΥΣΙΟΥ-ΑΣΤΕΡΙΟΥ Α. Χοληστερόλη και λιποπρωτεΐνες πλάσματος. Στο: Διονυσίου-Αστερίου Α (Συντ.) *Αθηροσκληρυνση. Βιοχημική προσέγγιση*. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1997:35–142
68. PARKS JS, GEBRE AK. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the sn-2 position of phosphatidylcholine decrease the stability of recombinant high density lipoprotein apolipoprotein A-I and the activation energy of the lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1997, 38:266–275
69. CONNOR WE. The beneficial effects of omega-3 fatty acids: cardiovascular disease and neurodevelopment. *Curr Opin Lipid* 1997, 8:1–3
70. NENSETER MS, DREVON CA. Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoprotein. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:8–13
71. FRANKEL EN, PARKS EJ, XU R, SCHNEEMAN BO, DABIS PA, GERMAN JB. Effect of n-3 fatty acids-rich fish oil supplementation on the oxidation of low density lipoproteins. *Lipids* 1994, 29:233–236
72. OOSTERNBRUG GS, MENSINK P, HORNSTRA G. Effects of fish oil and vitamin E supplementation on copper-catalysed oxidation of human low density lipoprotein *in vitro*. *Eur J Clin Nutr* 1994:895–898
73. SUZUKAWA M, ABBEY M, HOWE PRC, NESTEL PJ. Effect of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995, 36:473–484
74. KNAPP HR. n-3 fatty acids and human hypertension. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:30–33
75. AXEIROD L, CAMUSO J, WILLIAMS E, KLEINMAN K, BRIONES E, SCHOENFELD D. Effects of a small quantity of ω-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM. *Diabetes Care* 1994, 17:37–44
76. MEHTA JL, LOPEZ LM, LAWSON D, WARGOVICH TJ, WILLIAMS LL. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with stable coronary heart disease. *Am J Med* 1988, 84:45–52
77. VILLAR J, MONTILLA C, MUNIZ-GRIJALVO O, MURIANA FG, STIEFEL P, RUIZ-GUTIERREZ V ET AL. Erythrocyte Na⁺-Li⁺ countertransport in essential hypertension: correlation with membrane lipids levels. *J Hypertens* 1996, 14:969–973
78. ASANO A, NAKAJIMA T, IWASAWA K, HAZAMA H, OMATA M, SOMA M ET AL. Inhibitory effects of ω-3 polyunsaturated fatty acids on receptor-mediated non-selective cation currents in rat A7r5 vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 1997, 120:1367–1375
79. KATSILAMBROS N, KOSTALAS G, MICHALAKAKIS N, KAPANTAIS E, MANGALARA E, KOUZELI Ch ET AL. Metabolic effects of long-term diets enriched in olive oil or sunflower oil in non-insulin-dependent diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996, 6:164–167
80. SUGANO M, IKEDA I. Metabolic interactions between essential and trans-fatty acids. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:38–42
81. MENSINK R. Essential and trans-fatty acids. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:1–2
82. MENSINK RP, KATAN MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992, 12:911–919
83. ZOCK PL, MENSINK RP. Dietary trans-fatty acids and serum lipoproteins in humans. *Curr Opin Lipid* 1996, 7:34–37

Corresponding author

E.J. Giamarellos-Bourboulis, 1st Department of Propedeutic Medicine, Laiko General Hospital, 17 Aghiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece