

Ω-3 λιπαρά οξέα: Μια μπερδεμένη ιστορία για τη μείωση των τριγλυκεριδίων και του καρδιαγγειακού κινδύνου

☛ Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

Η συσχέτιση μεταξύ των ω-3 λιπαρών οξέων και της καρδιαγγειακής νόσου άρχισε να διερευνάται με αφορμή την παρατήρηση, ότι οι Εσκιμώοι στη Γροιλανδία εμφάνιζαν ιδιαίτερα χαμηλή θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, παρά το γεγονός ότι ακολουθούσαν δίαιτα πλούσια σε λίπη. Τη δεκαετία του 1970, οι Δανοί ερευνητές Bang και Dyerberg διατύπωσαν την υπόθεση, ότι αυτό οφειλόταν στη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ω-3 λιπαρά που ακολουθούσαν οι Εσκιμώοι, οι οποίοι κυρίως τρεφόντουσαν με ψάρια, φώκιες και φάλαινες. Όμως, τα αποτελέσματα από τη χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν ω-3 λιπαρά, με σκοπό την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, έχει εξελιχθεί, τα τελευταία χρόνια, σε ένα σκωτσέζικο ντους. Από το ζεστό πηγαίνουμε στο παγωμένο και πάλι από την αρχή!

Πριν από 22 χρόνια, το 1999, δημοσιεύτηκε η μελέτη GISSI-Prevenzione¹, όπου τα ω-3 λιπαρά, όταν χορηγήθηκαν σε μορφή 1 γραμμαρίου συνδυασμού εικοσιπενταενοϊκού (EPA) και εικοσιδιεξαενοϊκού οξέος (DHA) μία φορά την ημέρα σε πάνω από 11.000 ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, έδειξαν μείωση της ολικής και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, αλλά και του αιφνιδίου θανάτου. Με βάση αυτήν τη μελέτη, στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2003,

για τη δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου, συστηνόταν η χορήγηση ενός γραμμαρίου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με ένδειξη τάξης I και βαθμό τεκμηρίωσης B. Για χρόνια λέγαμε, ότι οι ασθενείς μας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου πρέπει να λαμβάνουν 1 γραμμάριο ω-3 λιπαρά οξέα την ημέρα και τόνοι από αυτά τα σκευάσματα είχαν συνταγογραφηθεί.

Το 2010, δυο καινούργιες μελέτες²⁻³ σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου απέτυχαν να δείξουν κλινικό όφελος και αυτό οδήγησε σε αλλαγή των συστάσεων, στις καινούργιες κατευθυντήριες οδηγίες του 2012, για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσταση του ST, όπου αναφερόταν ότι «η κατανάλωση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δεν μπορεί να συσταθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική». Μέχρι το 2019, άλλες τρεις μεγάλες μελέτες, οι ORIGIN⁴, ASCEND⁵ και VITAL⁶ επίσης δεν έδειξαν θετικά αποτελέσματα, ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι όλες αυτές οι μελέτες είχαν γίνει με χορήγηση 1 γραμμαρίου συνδυασμού EPA και DHA. Ως εκ τούτου, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, τον Ιούνιο του 2019, επιβεβαίωσε, ότι ο συγκεκριμένος συνδυασμός ω-3 λιπαρών δεν είναι αποτελεσματικός στην πρόληψη νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από ένα έμφραγμα μυοκαρδίου και ζήτησε να αφαιρεθεί η ένδειξη αυτή από τα συγκεκριμένα φάρμακα.

Και εκεί που είπαμε ότι τελειώσαμε με τα ω-3 λιπαρά για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης REDUCE-IT⁷, όπου η χορήγηση 4 γραμμαρίων EPA την ημέρα, σε μορφή υψηλής καθαρότητας αιθυλεστερά, σε πρόσωπα με γνωστή καρδιαγγειακή πάθηση ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου οδήγησε σε μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένου και του καρδιαγγειακού θανάτου. Να σημειωθεί, ότι προκειμένου να συμμετάσχει κάποιος στη μελέτη έπρεπε να έχει αυξημένα τριγλυκερίδια, παρά τη θεραπεία με ικανή δόση στατίνης. Το τελευταίο κεφάλαιο της ιστορίας μας γράφτηκε το 2020, οπότε και δημοσιεύτηκε η μελέτη STRENGTH⁸, όπου σε αντίστοιχο πληθυσμό με αυτόν της REDUCE-IT χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά σε μορφή καρβοξυλικού οξέως του συνδυασμού EPA και DHA και σε δόση 4 γραμμαρίων την ημέρα. Τα αποτελέσματα βέβαια ήταν αρνητικά, καθώς κανένα όφελος ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν ανιχνεύθηκε στην ομάδα της παρέμβασης! Θα μπορούσε, λοιπόν, κάποιος που δεν έχει εμβαθύνει στο συγκεκριμένο ερευνητικό τομέα να υποστηρίξει ότι, αν λάβουμε υπόψιν μας τα αποτελέσματα όλων των μελετών των τελευταίων χρόνων, όπου ω-3 λιπαρά χορηγήθηκαν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που ελάμβαναν πλήρη και μοντέρνα θεραπευτική αγωγή για τη μείωση του καρδιαγγειακού τους κινδύνου, δεν μπορούμε με μια μόνο θετική μελέτη να την πατήσουμε όπως παλιότερα με τη μελέτη GISSI-Prevenzione και να χορηγούμε αδιακρίτως ω-3 λιπαρά. Αν το ψάξει όμως λίγο περισσότερο, θα ανακαλύψει ότι η REDUCE-IT δεν είναι η μόνη μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά με τη συγκεκριμένη μορφή και με θετικά αποτελέσματα. Το 2007, είχαν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα της μελέτης JELIS⁹, όπου και πάλι τα EPA, σε μορφή υψηλής καθαρότητας αιθυλεστερά, είχαν οδηγήσει σε μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων. Τι συμβαίνει λοιπόν με τα ω-3 λιπαρά; Είναι ή δεν είναι χρήσιμα στην καρδιαγγειακή πρόληψη;

Επειδή, όπως θα έχει γίνει ήδη αντιληπτό στον αναγνώστη, η απάντηση δεν είναι απλή, θα προσπαθήσω να αναλύσω ξεχωριστά όλες τις πτυχές αυτού του σύνθετου θέματος. Καταρχήν, φαίνεται πολύ πιθανό, ότι όλα τα ω-3 λιπαρά δεν είναι τα ίδια. Και επειδή στη μελέτη REDUCE-IT το όφελος ήταν

ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων υπό θεραπεία, φαίνεται ότι το καρδιαγγειακό όφελος προκαλείται από μεταβολικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών ανεξάρτητες της μείωσης των τριγλυκεριδίων. Οι ουσίες αυτές σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης με τη δράση ειδικών ενζύμων (λιποξυγενάσες και κυκλοξυγενάσες) μετατρέπονται σε κυτταρικούς μεσολαβητές που ονομάζονται ριζολβίνες και τελικά φαίνεται ότι δρουν με διαφορετικό τρόπο στις διαδικασίες φλεγμονής και δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας. Το EPA μετατρέπεται σε ριζολβίνες E σειράς, ενώ το DHA μετατρέπεται σε ριζολβίνες Δ σειράς. Για να γίνει ακόμη πιο κατανοητό, η χημική ομοιότητα που έχει το EPA και το DHA είναι αντίστοιχη με αυτήν που έχει η τεστοστερόνη με την προγεστερόνη. Φανταστείτε, λοιπόν, να κάναμε μελέτες με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είτε χορηγώντας μόνο προγεστερόνη είτε συνδυασμό της με τεστοστερόνη και να αντιμετωπίσαμε με έκπληξη το γεγονός ότι τα αποτελέσματα δεν συμφωνούν!

Ένας άλλος παράγοντας, που διαμορφώνει την ετερογένεια στα ευρήματα των διαφόρων μελετών, είναι η δόση που χορηγήθηκε προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα, ενώ άμεση σχέση μπορεί να είχε και η επιτευχθείσα συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα. Στη μελέτη REDUCE-IT είχαν χορηγηθεί 4 γραμμάρια EPA, ενώ στη μελέτη JELIS 2 γραμμάρια, όμως στη δεύτερη μελέτη, που είχε γίνει αποκλειστικά σε πληθυσμό της Ιαπωνίας, οι συμμετέχοντες είχαν ήδη αρκετά υψηλές τιμές EPA στο αίμα.

Επιπλέον, πρέπει να αποφασίσουμε σε ποιους ασθενείς έχει νόημα η χορήγηση ω-3 λιπαρών. Αν στηριχτούμε στα αποτελέσματα της μελέτης REDUCE-IT, οι ασθενείς αυτοί είναι εκείνοι που είναι υψηλού κινδύνου και κυρίως αυτοί που ήδη έχουν διαγνωστεί με αθηρωματική νόσο και έχουν υψηλά τριγλυκερίδια (πάνω από 200 mg/dl) υπό υψηλή δόση στατίνης. Επίσης, πρέπει να διαχωρίσουμε τις δυο ενδείξεις, για τις οποίες θα χορηγήσουμε τα ω-3 λιπαρά, δηλαδή τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη μείωση των τριγλυκεριδίων. Σε ασθενείς που έχουν υψηλά τριγλυκερίδια, οποιοσδήποτε συνδυασμός ω-3 λιπαρών είναι αποτελεσματικός για τη μείωσή τους, αρκεί να χορηγούνται σε ικανή δόση, που δεν

θα πρέπει να είναι κάτω από 2 γραμμάρια και ιδανικά να είναι 3 με 4 γραμμάρια. Τέλος, για όποια ένδειξη επιλέξουμε τη χορήγηση ω-3 λιπαρών, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν μας την αύξηση του κινδύνου για πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής, η οποία έχει διαπιστωθεί στις περισσότερες μελέτες και η οποία φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη.

Βέβαια, στην Ελλάδα δεν είναι διαθέσιμα τα EPA σε μορφή υψηλής καθαρότητας αιθυλεστέρα, στη μορφή δηλαδή που έχει δείξει τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Άρα, τα διαθέσιμα σκευάσματα μπορούμε να τα χρησιμοποιούμε σε δόσεις 2-4 γραμμαρίων, με μόνη ένδειξη τη μείωση των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς που έχουν υψηλές τιμές. Στην πραγματικότητα, όμως, στην Ελληνική αγορά, όπως και σε παγκόσμιο επίπεδο, τα συμπληρώματα με ω-3 λιπαρά χορηγούνται για πληθώρα ενδείξεων, ανάμεσα στις οποίες και η βελτίωση της κακής διάθεσης, της σπαργής του δέρματος και της τριχοφυΐας! Πραγματικά, δεν μπορώ να σας πω με βεβαιότητα τι προσφέρουν τα ω-3 λιπαρά σε αυτούς τους τομείς, μπορώ όμως να σας δώσω τις πληροφορίες για το πώς μπορείτε να αυξήσετε την πρόσληψη ω-3 λιπαρών με την κατάλληλη διατροφή.

Ψάρια με άφθονο λίπος όπως ο κολιός, η ρέγκα, ο τόνος, ο σολομός, η σαρδέλα και η πέστροφα είναι πλούσιες πηγές των ιδιαίτερα ευεργετικών μακράς αλυσού ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Η κατανάλωση δύο με τριών μερίδων από τέτοια ψάρια την εβδομάδα πλουτίζει τη δίαιτά μας με περίπου 1 γραμμάριο ω-3 την ημέρα. Τα λιγότερο λιπαρά ψάρια περιέχουν αρκετά λιγότερα ω-3, ενώ στα τηγανητά ψάρια οι ποσότητες ω-3 είναι μηδαμινές. Μια συνηθισμένη δυτικού τύπου δίαιτα περιέχει 0,1 με 0,2 γραμμάρια ω-3 λιπαρά οξέα την ημέρα, την ίδια στιγμή που οι συστάσεις αφορούν σε πρόσληψη από 0,65 έως 1,2 γραμμάρια την ημέρα. Εδώ πρέπει να σημειωθεί, ότι τόσο τα ω-3 όσο και τα ω-6 λιπαρά οξέα είναι ουσίες που ο οργανισμός δεν μπορεί να συνθέσει και, ως εκ τούτου, πρέπει αυτά να τα προσλαμβάνουμε με την τροφή. Η δυτικού τύπου δίαιτα περιέχει σε αφθονία ω-6 λιπαρά κυρίως με τη μορφή φυτικών ελαίων, πλούσιων σε λινολεϊκό οξύ. Ωστόσο, ο ανθρώπινος οργανισμός δεν περιέχει τα απαραίτητα ένζυμα για τη μετατροπή των ω-6 σε ω-3 λιπαρά οξέα και αυτά πρέπει να αποκτώνται από άλλες διαιτητικές πηγές. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
2. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
3. 4. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-2159.
4. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309-318.
5. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50.
6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:23-32.
7. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268-2280.
9. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al., for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-98.

