

Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και σακχαρώδης διαβήτης

Περίληψη

Γ. Κούρτογλου

Η πιθανή προστασία από την αθηρωμάτωση, την οποία προσφέρουν τα ω -3 λιπαρά οξέα στο γενικό πληθυσμό θέτει το ερώτημα αν παρόμοια προστασία προσφέρουν και στους διαβητικούς ασθενείς. Τα ω -3 λιπαρά οξέα, κύρια συστατικά των ιχθυελαίων, υπεισέρχονται σε πολλαπλά στάδια στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και τροποποιούν πολλούς παράγοντες, οι οποίοι την επισπεύδουν όπως την αρτηριακή πίεση, τις διαταραχές των λιπιδίων, την δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και την φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι παρακινδυνευμένο όπως να μεταφέρει κανείς όλες αυτές τις επιδράσεις στους διαβητικούς, στους οποίους πολλοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης διαφέρουν σε σχέση με τον λοιπό πληθυσμό αντανakλώντας την επίδραση της υπεργλυκαιμίας και των διαταραχών έκκρισης ή δράσης της ινσουλίνης. Από τις μέχρι τώρα μελέτες σε διαβητικούς προέκυψαν οι παραπάνω επιδράσεις: Υποτριγλυκεριδαϊκή, αντιυπερτασική και ανασταλτική των αιμοπεταλίων. Στις δυνητικά επικίνδυνες επιδράσεις συγκαταλέγονται κυρίως η επιδείνωση της γλυκαιμίας και ορισμένων λιπιδαιμικών παραμέτρων καθώς και η αύξηση σωματικού βάρους σε ήδη υπέρβαρους διαβητικούς. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις ήταν πάντως μικρού μεγέθους και επιτεύχθηκαν με υπερβολικές δόσεις ιχθυελαίων. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, οι οποίες θα δείξουν την μακροχρόνια επίδραση ρεαλιστικών δόσεων ω -3 λιπαρών οξέων στους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς αθηρωμάτωσης των διαβητικών υπό ορισμένες συνθήκες μεταβολικού ελέγχου καθώς και τη συνολική επίπτωση τους στις αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη προτού συσταθεί η χορήγησή τους.

Τα ιχθυέλαια με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχουν (ω -3 ή η -3 λιπαρά οξέα) αποτελούν αντικείμενο μελετών στην τρέχουσα βιβλιογραφία λόγω της πιθανής αντιαθηρωγόνου δράσης τους. Αφορμή για την σχετική έρευνα έδωσαν επιδημιολογικές έρευνες, σύμφωνα με τις οποίες, οι Εσκιμώοι της Γροιλανδίας έχουν πολύ μειωμένο ποσοστό ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε σχέση με τους Δανούς. Η διατροφή των Εσκιμώων περιλαμβάνει υψηλό ποσοστό λιπών και χοληστερόλης που προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από ιχθείς και κρέας φώκιας και φάλαινας^{1,2}. Άλλες μελέτες εικοσαετούς διάρκειας στον πληθυσμό

Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική Α.Π.Θ.,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

μιας Ολλανδικής πόλης έδειξαν ότι η θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια ήταν 50% μικρότερη σ' αυτούς που είχαν στο διαιτολόγιο τους ακόμα και τόσο λίγο όσο 30g καθαρό κρέας ιχθύος ημερησίως³. Μετά από αυτές τις παρατηρήσεις άρχισε η διαφήμιση και η κατανάλωση ιδιοσκευασμάτων ιχθυελαίων⁴ σ' όλες τις δυτικές κοινωνίες, οι οποίες μαστίζονται από τις επιπλοκές της αθηρωμάτωσης. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται τελευταία και στη χώρα μας.

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης, η οποία είναι καθολική, εμφανίζεται πρώιμα και προσβάλλει και τα δύο φύλα, αποτελεί δε την κυριώτερη αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών^{5,6}. Είναι λοιπόν φυσικό να επηρεασθούν οι διαβητικοί από τον συνισμό αυτό της κατανάλωσης ιχθυελαίων. Το ερώτημα που προκύπτει είναι αν πρέπει να τους ενθαρρύνουμε σ' αυτό ή όχι.

Βιοχημεία των ω-3 λιπαρών οξέων

Τα ω-3 λιπαρά οξέα (ω-3 Λ.Ο.) περιέχονται κυρίως στα ιχθυέλαια. Είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, στο μόριο των οποίων οι διπλοί δεσμοί αρχίζουν από το τρίτο άτομο άνθρακος, αν μετρήσουμε από τη μεθυλική ομάδα. Η βασική πρόδρομη ουσία τους είναι τα α-λινολενικό οξύ (C 18: 3ω-3), το οποίο ευρίσκεται κυρίως στους χλωροπλάστες των πράσινων φυλλών και σε ορισμένα φυτικά έλαια. Το α-λινολενικό οξύ μετατρέπεται στα ζώα βραδέως σε εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA, C-20: 5ω-3) και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA, C22: 6ω-3) διαμέσου επιμήκυνσης και αποκορεσμού του μορίου του. Η διαδικασία αυτή έχει βρεθεί ότι βαίνει με βραδύτερο ρυθμό με την πάροδο της ηλικίας και σε διάφορες νόσους^{7,8}.

Το φυτοπλαγκτόν και οι ιχθύες των κρύων θαλασσών όπως ο τόνος, το σκουμπρί, οι σαρδέλλες, ο σολωμός και ο βακαλός είναι οι κύριες πηγές των λιπαρών αυτών οξέων^{9,10}. Το μόριο όμως πολυακόρεστο λιπαρό οξύ στο φυτικό βασίλειο και το κυριότερο της διαίτης δυτικού τύπου είναι το λινολεϊκό οξύ που αντιπροσωπεύει την ομάδα των ω-6 ή η-6 Λ.Ο. και είναι η πρόδρομη ουσία του αραχιδονικού οξέος (C 20: 4ω-6). Το αραχιδονικό οξύ ευρίσκεται ενσωματωμένο στο μόριο των φωσφολιπιδίων και υπό την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων απελευθερώνεται και στη συνέχεια σχηματίζει τα προστανοειδή της σειράς 2 (PGE₂, TXA₂, κλπ.) και τα λευκοτριένια της σειράς 4 (π.χ. LTB₄)¹¹. Τα ω-3 Λ.Ο.

μπορούν να αντικαταστήσουν το αραχιδονικό οξύ στο μόριο των φωσφολιπιδίων και να σχηματίσουν τα προστανοειδή της σειράς 3 (PGE₃, TXA₃, PGI₃) και τα λευκοτριένια της σειράς 5 (π.χ. LTB₅). Η σύνθεση της μίας ή της άλλης σειράς των προϊόντων αυτών, τα οποία έχουν διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες, εξαρτάται από το λιπαρό οξύ που βρίσκεται διαθέσιμο σε μεγαλύτερη ποσότητα (Σχ. 1).

Φυσιολογικές επιδράσεις των ω-3 Λ.Ο.

Τα φωσφολιπίδια ευρίσκονται στις μεμβράνες διαφόρων κυττάρων (π.χ. ουδετεροφίλων, αιμοπεταλίων, ενδοθηλίων, μονοκυττάρων κλπ.) καθώς και σε πλάσμα¹². Ο εγκέφαλος, ο αμφιβληστροειδής και ο όρχις είναι πλούσια σε ω-3 Λ.Ο., τα οποία φαίνεται ότι είναι απαραίτητα για την όραση την καλή διανοητική λειτουργία καθώς και τη σωστή σωματική ανάπτυξη^{10,11}. Όταν ο άνθρωπος λαμβάνει ιχθυέλαια ως συμπλήρωμα ή τρώει ιχθείς, τα ω-3 Λ.Ο. αντικαθιστούν μερικώς τα ω-6 Λ.Ο. στις μεμβράνες των προαναφερθέντων κυττάρων και αναστέλλουν συναγωνιστικά τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος¹². Έτσι παράγεται ελαττωμένη ποσότητα PGE₂, TXA₂ (ουσίας με ισχυρή αγγειοσυσπαστική και αιμοπεταλιοσυσσωρευτική δράση)¹³ και LTB₄ (ουσίας με ισχυρή χημειοτακτική των λευκοκυττάρων δράση και ισχυρού μεσολαβητή φλεγμονής). Παράλληλα παράγονται σε αυξημένη ποσότητα: α) PGE₃, β) θρομβοξάνη A₃ (βιολογικά πολύ ασθενής) γ) PGI₃ (προστακυκλίνη I₃) που είναι αγγειοδιασταλτική και ανασταλτική της συσώρευσης των αιμοπεταλίων ουσία, εξίσου δραστική με την PGI₂¹⁴ και δ) λευκοτριένιο B₅ (LTB₅) που έχει ασθενέστερη δράση σε σχέση με το LTB₄¹⁵. Επίσης επέρχεται μείωση της παραγωγής της ιντερλευκίνης 1 (IL1) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, T.N.F.) ουσιών σημαντικών στην φλεγμονώδη αντίδραση¹⁶. Έτσι επέρχεται αλλαγή στην αιμοστατική ισορροπία προς μία πιο αγγειοδιασταλτική κατάσταση με λιγότερη συσώρευση αιμοπεταλίων καθώς και με ελάττωση του βαθμού της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Εκτός από τις παραπάνω επιδράσεις οι οποίες και θεωρούνται οι κύριες αντιαθηρωγόνες δράσεις των ω-3 Λ.Ο., έχουν αναφερθεί και άλλες ενδιαφέρουσες δράσεις, όπως η ελάττωση του ιξώδους του αίματος λόγω αύξησης της παραμορφωσιμότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η



Σχ. 1. Διαδικασία σχηματισμού αραχιδονικού και εικοσιπεντανοϊκού οξέος από το λινολεϊκό και α-λινολενικό οξύ της διατροφής αντίστοιχα. Στη συνέχεια τα οξέα αυτά δρουν συναγωνιστικά ως υπόστρωμα των ενζύμων κυκλοοξυγενάση και 5 λιποξυγενάση με αποτέλεσμα να σχηματίζονται προστανοειδή των ομάδων 2 ή 3 και λιπκοτριένια των ομάδων 4 ή 5 ανάλογα με το οξύ που βρίσκεται διαθέσιμο σε μεγαλύτερη ποσότητα.

αύξηση της ενδογενούς ινωδολυτικής δραστηριότητας λόγω αύξησης του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator)^{7,8,9}. Παράλληλα επέρχεται ελάττωση της αρτηριακής πίεσης - τόσο σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση όσο και με ήπια υπέρταση^{17,18} - ελάττωση της ευαισθησίας των αγγείων στην αγγειοσυσπαστική επίδραση των κατεχολαμινών και πιθανόν της αγγειοτενσίνης II και αύξηση της εξαρτωμένης από το ενδοθήλιο χάλασης των στεφανιαίων αρτηριών στην επίδραση βραδυκινίνης, σεροτονίνης, ADP και θρομβίνης⁷. Επίσης φαίνεται ότι τα ω-3 Λ.Ο. τροποποιούν τις φυσικές ιδιότητες της μεμβράνης και τη λειτουργία πρωτεϊνών συνδεδεμένων με αυτή (υποδοχείς, ένζυμα, συστήματα μεταφοράς κλπ.)¹⁹. Αρκετές ακόμη δράσεις τους πιθανόν παραμένουν μέχρι τώρα άγνωστες^{7,8}. Οι ποσοτικές και ποιοτικές επιδράσεις τους στις λιποπρωτεΐνες του ορού ενέχουν επίσης ανααθηρωγόνο δράση δεδομένου ότι

ελαττώνουν σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG) του ορού λόγω αναστολής σύνθεσης των VLDL-TG και VLDL-απο-B, αυξημένης απομάκρυνσης VLDL και αυξημένης έκκρισης χολικών οξέων^{4,7,20}.

Αντίθετα η επίδρασή τους στα επίπεδα της LDL - και HDL χοληστερίνης και στα επίπεδα των απο-A και απο-B των εν λόγω λιποπρωτεϊνών δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινιστεί γιατί οι μελέτες που έγιναν έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα^{20,21,22}.

Πάντως όλες οι λιποπρωτεΐνες φαίνεται να γίνονται πυκνότερες και μικρότερου μεγέθους σε άτομα και πειραματόζωα διατρεφόμενα με ιχθυέλαια, πράγμα που ελαττώνει την αθηρογόνο δράση τους ενώ αυξάνονται οι υποδοχείς των HDL και ο μεταβολικός ρυθμός τους²³ γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι τα σταθερά ή έστω και τα ελαττωμένα επίπεδα HDL χοληστερίνης που παρατηρούνται ίσως δεν έχουν την συνηθισμένη

τους σημασία^{24,7}.

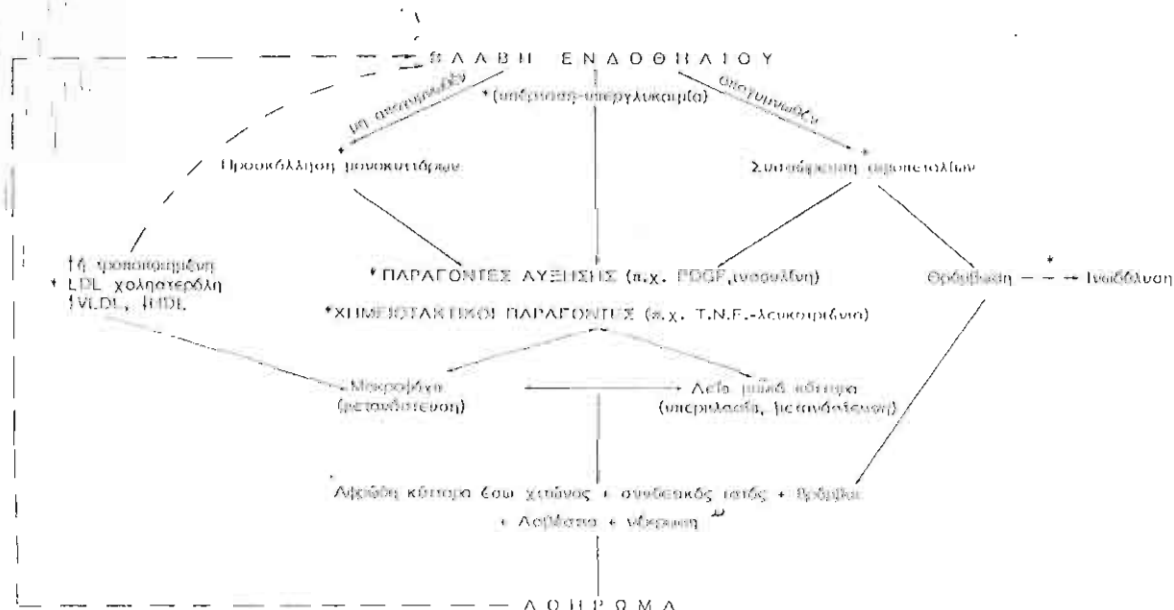
Σε πειραματόζωα μάλιστα διατροφόμενα με ιχθυέλαια παρατηρήθηκε υποστροφή των αθηρωματικών πλακών που δημιουργήθηκαν προηγουμένως με διαίτα πλούσια σε κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ελαττώθηκαν σημαντικά^{23,24}. Έτσι φαίνεται ότι τα ω-3 Λ.Ο. μπορούν να δράσουν σε πολλά στάδια στη διαδικασία αθηρωμάτωσης, όπως παρουσιάζεται στο σχ. 2, όπου επίσης υποσημαίνονται και μερικοί ιδιαίτεροι παράγοντες αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς ασθενείς (π.χ. η υπεργλυκαιμία, η υπερινσουλιναίμια, η αυξημένη δραστηριότητα αιμοκεταλίων, η ελαττωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα του ορού και οι ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών)^{7,25}.

Ω-3 λιπαρά οξέα και σακχαρώδης διαβήτης

Οι επιδράσεις των ω-3 Λ.Ο. στον μη διαβητικό πληθυσμό, είναι κάπως παρακινδυνευμένο να θεωρηθεί ότι ισχύουν απόλυτα και στους διαβητικούς για πολλούς λόγους. Πρώτον η βιοσύνθεση και σύσταση των λιπαρών οξέων είναι παθολογική στα διαβητικά πειραματόζωα και πιθανόν στους διαβητικούς αρρώστους²⁵. Δεύτερον πολλοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την αυξημένη αρτηριοσκλήρυνση (π.χ. η υπεργλυκαι-

μία, η αυξημένη συγκόλληση και συσώρευση αιμοπεταλίων, η αυξημένη σύνθεση της ΤΧΛ₂ καθώς και η ελαττωμένη παραμορφωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων) υφίστανται στους διαβητικούς αλλά όχι απαραίτητα και στους μη διαβητικούς. Τρίτον οι μηχανισμοί δράσεως πολλών απ' αυτούς τους παράγοντες στους διαβητικούς διαφέρουν απ' τους μηχανισμούς δράσεως σε μη διαβητικούς αντανακλώντας τα αποτελέσματα της έλλειψης ινσουλίνης, της υπεργλυκαιμίας και των συνεπειών τους. Τέλος επειδή ο Σ.Δ. είναι ετερογενής ομάδα νοσημάτων, οι επιδράσεις των ω-3 Λ.Ο. πρέπει να καθοριστούν ξεχωριστά σε αρρώστους με Σ.Δ τύπου I και τύπου II ίσως δε και σε άλλες μορφές Σ.Δ.⁹.

Η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί ελάττωση της δραστηριότητας των ενζύμων των μικροσωματίων που είναι απαραίτητα για τον αποκορεσμό των λιπαρών οξέων και κατά συνέπεια τη σύνθεση του αραχιδονικού οξέος, του ΕΡΑ του ΔΗΑ και άλλων πολυακορεστών Λ.Ο. Έτσι βρέθηκαν σε πειραματόζωα με Σ.Δ. ελαττωμένες ποσότητες αραχιδονικού οξέος και ω-3 Λ.Ο. στα φωσφολιπίδια διαφόρων ιστών τους (νεφρούς, ήπαρ, ερυθρά, αιμοκετάλια κλπ.)^{26,27}. Η ινσουλινοθεραπεία διορθώνει αυτήν την ελαττωμένη ενζυμική δραστηριότητα, αλλά τα επίπεδα του αραχιδονικού οξέος παραμένουν χαμηλά²⁷. Πρέπει να τονισθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα αραχιδονικού



Σχ. 2. Πιθανολογούμενος παθογενετικός μηχανισμός αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς. Με ιστορικό σημειώνονται οι θέσεις πιθανής δράσεως των ω-3 λιπαρών οξέων.

οξέος στο Σ.Δ. μπορεί να οφείλονται στη διαίτα που ακολουθείται ή στο ότι το αραχιδονικό οξύ χρησιμοποιείται περισσότερο λόγω αυξημένης δραστηριότητας της φωσφολιπάσης και απελευθέρωσής του από τα φωσφολιπίδια.

Μελέτες σε αρρώστους με Σ.Δ. κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τη σύσταση των φωσφολιπιδίων των ασθενών σε αραχιδονικό οξύ αλλά οι μελέτες αυτές δεν ελέγχθηκαν ούτε για το βαθμό έλλειψης ινσουλίνης ούτε για τη σύσταση της διαίτας^{28,29}. Λόγω αυτών των ευρημάτων μπορεί να υποθέσει κανείς ότι – επειδή η σύσταση και η σύνθεση λιπαρών οξέων είναι διαφορετική στους διαβητικούς – είναι πιθανόν συγκεκριμένες διαιτητικές τροποποιήσεις (π.χ. η χορήγηση ιχθυελαίων) να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα σε διαβητικούς από ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς. Επίσης προκύπτει ότι είναι απαραίτητο να γίνουν μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς που θα εξετάσουν τη σύσταση των φωσφολιπιδίων σε Λ.Ο. κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μεταβολικού ελέγχου και διαίτας, και τις επιδράσεις των ιχθύων της διατροφής και των ιχθυελαίων στη σύσταση αυτή. Τέτοιες μελέτες ακόμη δεν υπάρχουν καθ' όσον γνωρίζουμε.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες με χορήγηση ιχθυελαίων σε διαβητικούς, προέκυψε ότι αυτά έχουν αρκετές ευνοϊκές επιδράσεις. Τέτοιες είναι: α) πτώση της VLDL- απο Β και των τριγλυκεριδίων^{30,31} τα οποία φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου αυξημένης αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς και η πιο συχνή διαταραχή λιπιδίων που συνοδεύει τον σακχαρώδη διαβήτη^{32,33}, β) η ελάττωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων με την επίδραση κολλαγόνου και επινεφρίτης καθώς και γ) η ελάττωση παραγωγής TXB₂ (παραγώγου της TXA₂ που δεν ανιχνεύεται επειδή είναι ασταθές προϊόν με πολύ μικρή ημιπερίοδο ζωής) από τα αιμοπετάλια^{30,34}, δ) η ελάττωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε αρρώστους με Σ.Δ. τύπου I³⁵ και τύπου II³¹ και ε) διόρθωση της ελαττωμένης ρευστότητας της μεμβράνης ερυθρών αιμοσφαιρίων που πιθανότατα σημαίνει αύξηση της παραμορφωσιμότητάς τους⁸.

Η υποτριγλυκεριδαιμική δράση των ω-3 Λ.Ο. σε διαβητικούς ασθενείς φαίνεται ότι είναι η πιο αποσαφηνισμένη μέχρι τώρα, γιατί ακόμη και σε μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική ελάττωση των τριγλυκεριδίων συνολικά, αυτή ήταν σημαντική αν απομονωθούν οι αρρώστοι που είχαν σοβαρή υπετρι-

γλυκεριδαιμία³⁸.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ω-3 Λ.Ο.

Άλλες μελέτες όμως έδειξαν και ορισμένες ανεπιθύμητες επιδράσεις όπως αύξηση της γλυκόζης πλάσματος^{36,37,38} και της ΗbA1^{37,39} αύξηση της LDL και ολικής χοληστερόλης^{40,41} καθώς και της απο-B^{31,39} ενώ η HDL χοληστερόλη είτε αυξήθηκε^{35,40,41} είτε δεν μεταβλήθηκε³⁸. Τα αποτελέσματα όμως αυτά παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μη ελεγχόμενους για το σωματικό βάρος τους, την υπογλυκαιμική αγωγή που λάμβαναν και τις διαιτητικές τους συνήθειες, ενώ οι παρατηρήσεις ήταν μικρής χρονικής διάρκειας και συνήθως χορηγούνταν μεγάλες δόσεις ιχθυελαίων υπό μορφή διαφορετικών σκευασμάτων τα οποία διέφεραν στη περιεκτικότητα σε κεκορεσμένα λιπαρά οξέα καθώς και σε ω-3 και ω-6 Λ.Ο.

Πάντως οι δυσμενείς επιδράσεις των ιχθυελαίων στο μεταβολισμό της γλυκόζης παρατηρήθηκαν κυρίως σε υπέρβαρα άτομα με πτωχό έλεγχο γλυκαιμίας στα οποία μικρή μόνο αύξηση του σωματικού βάρους (1%) μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στον έλεγχο του σακχάρου, ενώ φαίνεται ότι η χορήγησή τους είναι ασφαλέστερη σε ισχνούς διαβητικούς ή αρρώστους που διατρέφονται υποθερμιδική διαίτα³⁸. Είναι γνωστό ότι το λίπος της διατροφής σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και σε πειραματόζωα που τους χορηγήθηκε διατροφή πλούσια σε λίπος παρατηρήθηκαν διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης (εξαρτώμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης)⁴². Οι διαταραχές αυτές κατέστη δυνατό να προληφθούν με ισοθερμιδική αντικατάσταση μέρους των ω-6 Λ.Ο. με ω-3 Λ.Ο. ληφθέντα από ιχθυέλαια⁴³. Παρόμοια δράση δεν έχει αποδειχθεί σε ανθρώπους απ' ότι φαίνεται^{44,37,38} και μόνο σε μία μελέτη σε διαβητικούς παρατηρήθηκε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Το πλείστο όμως των διαβητικών αυτών λάμβαναν σουλφονυλουρίες⁴⁵. Πολλοί μηχανισμοί πιθανολογούνται για τη διαφορετική αυτή επίδραση στα ζώα και στους ανθρώπους, όπως η αδυναμία ενσωμάτωσης των ω-3 Λ.Ο. στην φωσφοτιδυλοϊνοσιτόλη της κυτταρικής μεμβράνης στους ανθρώπους, που πιθανόν επηρεάζει την απελευθέρωση του υποτιθέμενου διαβιβαστή ινσουλίνης, γεγονός το οποίο τροποποιεί τη δράση της στα πειραματόζωα αλλά όχι στους ανθρώπους^{46,47}. Η υπόθεση πάντως δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη. Σε αντίθεση με τις μελέτες αυτές έρ-

χεται το γεγονός ότι οι Εσκιμώοι έχουν μειωμένη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τους Δανούς και τους Βορειοαμερικανούς^{1,48} το οποίο, ήταν η αιτία για την πραγματοποίηση όλων αυτών των μελετών. Πάντως το μέγεθος των δυσμενών αυτών επιδράσεων των ω-3 Λ.Ο. στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων ήταν μικρό έως μέτριο (10-35%).

Οι επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης σχετίζονται με αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης¹⁰ καθώς και διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης^{36,41} πιθανόν λόγω τροποποίησης στους προσταγλανδικούς μεσολαβητές που παίζουν ρόλο στην έκκριση ινσουλίνης από το Β-κύτταρο⁴⁹. Οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε διαβητικούς τύπου II, ενώ σε πρόσφατη μελέτη κατόπιον χορήγησης ιχθυελαίων (ελαίου ήπατος βακαλάου) σε διαβητικούς τύπου I για 8 εβδομάδες δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα επίπεδα γλυκαιμίας στις ανάγκες σε ινσουλίνη και σε επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης Hb³⁵. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε και άνοδος του ποσού της HDL-χοληστερόλης ενώ η LDL-χοληστερόλη και η απο-Β παρέμειναν σταθερές. Πιθανόν οι δυσμενείς αυτές επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης, οι οποίες σημειώτεον παρατηρήθηκαν κατόπιον χορήγησης μεγάλων δόσεων ιχθυελαίων (4-10 g ημερησίως) σε σχέση με την ποσότητα ιχθύων που μπορεί να καταναλώσει λογικά ένας άνθρωπος, μπορούν να προληφθούν είτε με μικρότερες δόσεις είτε με ελάττωση του αριθμού των υπολοίπων θερμίδων και τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής και της διαίτας. Φαίνεται ότι δόση κάτω από 4 g ημερησίως μπορεί να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα χωρίς να επηρεάζει τη γλυκαιμία και τη γλυκοζυλιωμένη Hb^{38,39}. Πάντως η σχέση μεταξύ δόσεως και αποτελέσματος για τα ω-2 Λ.Ο., που είναι κεφαλαϊώδους σημασίας για τη διατροφή και τη φαρμακολογία δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Αυτό πρέπει να γίνει σε μελλοντικές μελέτες για να βρεθεί η ιδανική δόση χορήγησης τους.

Για τις άλλες παρενέργειες που πιθανόν προκαλούν τα ιχθυέλαια θα πρέπει να επισημανθεί το ενδεχόμενο υπερβιταμίνωσης D και A εφόσον χρησιμοποιούνται ηπατικά έλαια ισχυρών (π.χ. ηπατέλαιο βακαλάου) για μακρό χρονικό διάστημα σε μεγάλες ποσότητες^{8,35}. Τα περισσότερα πάντως κυκλοφορούντα ιδιοσκευάσματα φέρεται ότι είναι ελεύθερα βιταμινών A και D. Επίσης πρέπει να τονισθεί το ενδεχόμενο συσσώρευσης προϊόντων οξειδωσης των λιπαρών οξέων, τα

οποία πιθανόν να έχουν καρκινογόνο δράση^{7,48} και για την εξουδετέρωσή τους θα πρέπει ίσως παράλληλα να χορηγηθούν αντιοξειδωτικά του τύπου βιταμινών C και E. Άλλος κίνδυνος είναι η πιθανότητα αιμορραγίας είτε αυτόματης είτε κατόπιον τραυματισμού^{7,8}. Οι Εσκιμώοι έχουν πραγματι αυξημένο χρόνο ροής, τάση να δημιουργούν εύκολα εκχυμώσεις και αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής αιμορραγίας¹. Αντίθετα οι Ιάπωνες παρατήρησαν πτώση του αριθμού των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ανάμεσα στους κατοίκους Ιαπωνικών παραθαλασσιών χωριών⁵⁰. Ο συνδυασμός επίσης ιχθυελαίων με ασπιρίνη δεν προκαλεί παρά μόνο πολύ μικρή περαιτέρω αύξηση του χρόνου ροής απ' ότι η χορήγηση ασπιρίνης μόνης.

Θα περιμένει κανείς καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω ελαττώσεως της φλεγμονώδους αντιδράσεως και της ανοσολογικής απαντήσεως, που προκαλούν τα ω-3 Λ.Ο. με αποτέλεσμα την ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις. Κάτι τέτοιο όμως δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα, ενώ η ανοσοτροποποιητική ιδιότητα των ω-3 Λ.Ο. χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία ορισμένων αυτοάνοσων και αλλεργικών νοσημάτων (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτις, ψωρίαση, βρογχικό άσθμα) με σχετικώς καλά αποτελέσματα^{9,16,15,52}.

Μια άλλη πιθανή βλαπτική επίδραση από την χορήγηση μεγάλων δόσεων ιχθυελαίων σε αρρώστους με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή με στένωση της νεφρικής αρτηρίας είναι η ελαττωμένη παραγωγή της νεφρικής προσταγλανδίνης E₂⁵³. Στους αρρώστους αυτούς η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την αγγειοδιασταλτική αυτή προσταγλανδίνη, με αποτέλεσμα την πιθανή εγκατάσταση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ή επιδείνωση της χρόνιας κατόπιον αναστολής της. Οι δράσεις της αντιστοίχου προσταγλανδίνης E₃ δεν έχουν διευκρινισθεί μέχρι τώρα και σε ανθρώπους δεν επιτεύχθηκε ακόμη η απομόνωσή της¹⁸. Από τις μέχρι τώρα μελέτες ο κίνδυνος αυτός δεν τεκμηριώθηκε, οπωσδήποτε όμως σε καμία μελέτη δεν περιλήφθηκαν άρρωστοι με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Οι διαβητικοί άρρωστοι, οι οποίοι έχουν νεφρική ανεπάρκεια είτε λόγω νεφραγγειακής ή άλλης νεφροπαρεγγυματικής νόσου είτε συνηθέστερα λόγω διαβητικής νεφροπά-

* Ωστόσο στους Εσκιμώους παρατηρείται μικρή συχνότητα καρκίνου!

θειας, πιθανόν να επιδεικνύεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Θα είναι ενδιαφέρον να μελετηθεί η πιθανότητα αυτή με μακρότερης διάρκειας μελέτες στο μέλλον¹⁸.

Η αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία παρατηρήθηκε κατόπιν χορήγησης ιχθυελαίων είτε με τη μορφή διαιτητικού συμπληρώματος είτε με την μορφή υποκατάστατου, δεν ήταν μεγάλη (περί το 1%) και πιθανόν να οφείλεται και σε άλλους λόγους, όπως σε μεταβολές στην απορρόφηση ή χρησιμοποίηση άλλων θρεπτικών ουσιών και σε άλλους παράγοντες. Όπως τονίστηκε και παραπάνω, η μικρή αυτή αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται ότι έχει επίπτωση μόνο σε υπέρβαρους διαβητικούς με πτωχό έλεγχο της γλυκαιμίας^{18,39}.

Συμπεράσματα

Είναι φανερό ότι χρειάζονται μελέτες που να εκτιμήσουν τα αποτελέσματα μικρών ρεαλιστικών δόσεων ω-3 Λ.Ο. (είτε ως ιχθύες διατροφής είτε ως ιχθυέλαια) στους παράγοντες κινδύνου για την διαβητική αγγειοπάθεια, δόσεων που να σχετίζονται με το δείκτη μάζας σώματος του ασθενούς και να χορηγούνται για μήνες ή και χρόνια. Παράγοντες που πρέπει να εκτιμηθούν είναι η σύσταση σε Λ.Ο. των φωσφολιποειδών πλάσματος και ιστών, η λειτουργικότητα αιμοπεταλίων, η παραγωγή εικοσανοειδών, τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών και αποπρωτεϊνών ορού, η παραμορφωσιμότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων, η αρτηριακή πίεση, η θρομβολυτική δραστηριότητα και η δραστηριότητα των κυττάρων φλεγμονής. Επίσης θα πρέπει να μελετηθεί και η επίδραση τους στην επίπτωση των εκδηλώσεων της μικροαγγειοπάθειας όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια καθώς επίσης στις εν γένει επιπλοκές της αρτηριοσκλήρυνσης⁹. Πρόσφατα άρχισαν να δημοσιεύονται μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση και βρέθηκε ότι η χορήγηση ελαίου ήπατος βακαλάου μπορεί να διορθώσει μερικώς την αυξημένη διατριχοειδική διαφυγή λευκοματινής που παρουσιάζουν διαβητικοί τύπου Ι με λανθάνουσα και εμφανή λευκωματουρία, (δράση που είναι άσχετη με μεταβολές αρτηριακής πίεσης)³⁵, γεγονός που πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένη διαπερατότητα και για άλλα μακρομόρια όπως οι λιποπρωτεΐνες. Η διαφυγή λιποπρωτεϊνών ίσως εξηγεί την κατά 30 φορές μεγαλύτερη καρδιαγγειακή θνητότητα που χαρακτηρίζει τους διαβητικούς που έχουν λευκωματουρία.

Παρά ταύτα όμως δεν βρέθηκε με τη χορήγηση ιχθυελαίων σημαντική ελάττωση του ποσού λευκωματουρίας στο 24ωρο.

Μέχρις ότου αποκρυσταλλωθούν οι επιδράσεις των διαφόρων ομάδων Λ.Ο. στους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς ασθενείς και των δύο τύπων Σ.Δ. η βασική θεραπευτική προσέγγιση του Σ.Δ., παραμένει ο σωστός έλεγχος της γλυκαιμίας, η απόκτηση του ιδανικού σωματικού βάρους, η ελάττωση του ποσού των κεκορεσμένων λιπών και της χοληστερόλης της διατροφής και η φαρμακευτική διόρθωση με υπολιπιδαιμικά φάρμακα των διαταραχών λιπιδίων που επιμένουν καθώς και η εξουδετέρωση άλλων παραγόντων αθηρωμάτωσης όπως η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα κ.λ.π. Η κατανάλωση συμπληρωμάτων ιχθυελαίων δεν συνιστάται, θα μπορούσε όμως να συσταθεί στους ασθενείς η αντικατάσταση εβδομαδιαίως δύο τριών γευμάτων κρέατος με ιχθείς πράγματα που ελαττώνει και την πρόσληψη κεκορεσμένων λιπαρών οξέων^{7,8}.

Ευχαριστίες

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Επίκ. Καθηγητή κ. Δημ. Θ. Καραμήτσο για τις κριτικές υποδείξεις του κατά τη συγγραφή του παρόντος.

Summary

Kourtoglou G. Omega-3 fatty acids and diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 1990; 2: 64-72.

The possible protection from the atheromatosis, which ω-3 fatty acids can offer to the general population, raises the question if a similar protection can be offered to the diabetic patients as well. Ω-3 fatty acids, the main components of fish oils, are implicated at multiple steps in the procedure of atheromatosis and modify favorably many factors, which accelerate it, like blood pressure, lipid disorders, platelet activity and the inflammatory reaction. It may be hazardous however to extrapolate all these actions of ω-3 fatty acids to diabetic patients, in which the various mechanisms involved in the pathogenesis of arteriosclerosis are different to the non-diabetic population reflecting the effects of hyperglycaemia and the disorders of the secretion or action of insulin. The so far existing studies in diabetics have shown that ω-3 fatty acids have hypotriglyceridemic, antihypertensive and pla-

telet inhibitory effects. The worsening of the glycaemic control and some of the blood lipid parameters as well as the increase in body weight of the overweight diabetic patients are their main possibly deleterious effects. These undesirable effects are of small magnitude and have been achieved with the administration of excessive doses.

Further studies are needed to determine and long lasting effects of realistic doses of ω -3 fatty acids on the mechanisms involved in the diabetic arteriosclerosis under defined conditions of metabolic control, as well as their effects in the total incidence of vascular complications, before we can encourage their use to the diabetic patients.

Βιβλιογραφία

1. Kroman N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: Incidence of some of chronic diseases. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-406.
2. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.
3. Kromhout D, Bosscheiter EB, de Lez Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20 year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-209.
4. Sorisky A, Robbins DC. Fish oil and Diabetes. The net Effect (Editorial). *Diabetes Care* 1989; 12: 302-304.
5. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease; The Framingham study *JAMA* 1979; 241: 2035-38.
6. Krolewski AAS, Kossinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-5.
7. Alex Leif, Peter W. Cardiovascular effects on n-3 fatty acids *N Eng J Med* 1988; 318: 549-557.
8. Aricis Simopoulos: Omega-3 fatty acids from fish and fish oils. Nutritional and health effects *Epitheseose Klinikes Farmakologias and Farmakokinetikes, International Edition* 1987; 1: 23-31.
9. Loyd Axelrod. Omega-3 Fatty acids in Diabetes Mellitus. Gift from the sea? *Diabetes* 1989; 38, 5: 539-543.
10. Meuninger M, et al. Dietary Omega-3 Fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. *J Clin Invest* 1984; 73: 272.
11. Walker BL. Maternal diet and brain fatty acids in young rats *Lipids* 1967; 2: 427.
12. Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE, Illingworth DR. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis *Arteriosclerosis* 1982; 2: 87-113.
13. Siess W, Roth P, Scheres B, Kurzman I, Bohlig B, Weber PC. Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980; 1: 44-4.
14. Fischer S, Weber PC. Prostaglandin I₃ is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature* 1984; 307: 165-8.
15. Lee IH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effects of dietary enrichment with EPA and DHA on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24.
16. Enderby St, Ghorbani R, Kelley Ev, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71.
17. Bonna KH, Bjerve KS, Stromme B, Gram IT, Thelle D. Effect of EPA and DHA on blood pressure in Hypertension. A population based intervention Trial from the Tromsø study. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
18. Knapp HR, Fitzgerald GA. The natihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplementation in essential hypertension. *N Engl J Med* 1989; 320: 1037-43.
19. Dratz EA, Deere AJ. The role of docosahexanoic acid (22: 6 ω -3) in biological membranes, examples from photoreceptor and model membrane bilayers in: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, eds: Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafood. Orlando, Fla, Academic Press, 1986: 319-51.
20. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210-6.
21. Illingworth PR, Harris WS, Connor WR. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in humans. *Arteriosclerosis* 1986; 61: 129-34.
22. Sullivan DR, Sanders TAB, Tragner IM, Thompson GR. Paradoxical elevation of LDL, apoprotein B levels in hypertriglyceridemic patients and normal subjects ingesting fish oil. *Arteriosclerosis* 1986; 61: 129-34.
23. Roach P, Kambouris A, Trimble R, Topping D, Nestel P. Fish oil downregulates the low density lipoprotein receptor and upregulates the high density lipoprotein receptor of rat liver. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 533a abstract.
24. Davis HR, Bridenstine RT, Vesschonovich D, Wissler RW. Fish oils inhibit the development of atherosclerosis in rhesus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 441-9.
25. Stohr WM. Atherosclerosis in Diabetes the role of hyperinsulinemia. *Metabolism* 1988; 37 (suppl 1): 1-8.
26. Ding A, Faus FH, Lee IA, Carter WJ. Altered fatty acid composition in the plasma, platelets and aorta of the streptozotocin induced diabetic rat. *Metabolism* 1988; 37: 1665-72.
27. Eck MG, Wynn Jo, Carter WJ, Faus FH. Fatty acid desat-

- turation in experimental diabetes Mellitus. *Diabetes* 1979; 28: 479-85.
28. Jones DB, Carter RD, Haiter R, Man JL. Low phospholipid arachidonic acid values in diabetic patients. *Br Med J* 1983; 286: 173-75.
 29. Takahashi R, Mosita I, Saito Y, Ito H, Murota S. Increased arachidonic acid incorporation into platelet phospholipids in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 16: 134-37.
 30. Albrink MI, Ullrich IH, Blehschmidt NG, Mike R, Rogers IR. The beneficial effect of fish oil supplements on serum lipids and clotting function of patients with type II diabetes mellitus (Abstract) *Diabetes* 1986; 35 (Suppl): 43A.
 31. Kassim SE, Stern B, Khilnan S, McLin P, Bacirowski S, Jen K-LC. Effects of omega-3 fish oils on lipid metabolism, glycemic control and blood pressure in type II diabetic patients *J Clin Endocr Metab.* 1988; 67: 1-5.
 32. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH. et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other risk factors as determinants of arterial disease in nine diabetic populations. Samples from the W.H.O. multinational study. *Diabetes Care* 1983; 6: 361-9.
 33. Santer RJ, Willis PW, Fajans SS. Atherosclerosis in diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1972; 130: 833-43.
 34. Haines AP, Sanders TAB, Immerson ID. et al. Effects of fish oil supplement on platelet function, haemostatic variables and albuminuria in IDOM patients. *Thromb. Res* 1986; 436: 643-55.
 35. Jansen T, Stendes S, Goldstein K, Holmer G, Deckert T. Partial normalisation by dietary cod liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with I.D.D.M. and albuminuria *N Engl J Med* 1989; 321: 1572-76.
 36. Friday KE, Childs M, Tsunehasa C, Fujimoto WY, Bierman EL. Omega-3 Fish oils supplementation has discordant effects on plasma glucose and lipoproteins in type II diabetes (Abstract) *Diabetes* 1987; 36 (Suppl J): 12A.
 37. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann. Int Med* 1988; 108: 663-68.
 38. Borkman M, Chisholm P, Fusler S. et al. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM *Diabetes* 1989; 38: 1314-1319.
 39. Schectman G, Kowl S, Kissebach AH. Effects of fish oil concentrate in lipoprotein composition in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1567-73.
 40. Mori TA, Vandongen R, Massarei JRL, Standon KG. Dietary fish oils increase serum lipids in I.D.D.M. patients compared with healthy controls. *Metabolism Clin Exp* 1989; 38 (5): 404-409.
 41. Stacpoole PW, Alig J, Ammon L, Crockett S. Dose response effects of dietary fish oil on carbohydrate and lipid metabolism in hypertriglyceridemia (Abstract) *Diabetes* 1988; 37 (suppl 1): 12A.
 42. Storlien LH, James DE, Burleith KM, Chistolm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure and obesity in the rat. *Am J Phys* 1986; 251(E): 576-83.
 43. Storlien LH, Kraegen EW, Chistolm DJ, Ford GR, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high fat feeding. *Science* 1987; 237: 885-88.
 44. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, Fujimoto WY, Biesman EL, Ensinck JW. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 276-81.
 45. Popp-Snijders C, Shouten JA, Heine RJ, van der Meer J, van den Veen EA. Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Res* 1987; 4: 141-47.
 46. Larner J. Insulin-signaling mechanisms. Lessons from the Old Testament of glycogen metabolism to the New Testament of molecular biology. *Diabetes* 1988; 37: 262-72.
 47. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Kraegen EW. Role of specific nutrients in determining hepatic and peripheral insulin sensitivity. Effect of subtypes of fats and simple sugars. In: *Diabetes 88*: Larkins RG, Zimmet PZ, Chisholm DJ, Eds. Amsterdam, Excerpta Med, Elsevier, 1989; p. 593-96.
 48. Mouratof GJ, Carroll NV, Scott EM. Diabetes Mellitus in Eskimos *JAMA* 1967; 199: 107-12.
 49. Metz S, Van Rollins M, Strite R, Fujimoto W, Robertson RP. Lipoxigenase pathway in islet endocrine cells: oxidative metabolism of arachidonic acid promotes insulin release. *J Clin Invest* 1987; 71: 1191-205.
 50. Hiroi A, Terenlo T, Saito H. et al. Eicosapentanoic acid and platelet function in Japanese. In Lovenburg W, Yamori Y, eds: *Nutritional prevention of cardiovascular disease*. New York Academic Press 1984; 231-9.
 51. Kramer IM, Tibiz W, Michalek A. et al. Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis: a double blind, controlled, cross-over study *Ann. Int. Med.* 1987; 106: 497-503.
 52. Goetzel EJ. et al. Effects of eicosapentanoic acid on immune responses and inflammation in humans. In Simopoulos AP. et al, eds: *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods* Academic press, Orlando, Fla 1986: 139.
 53. Dunn M. The role of arachidonic acid metabolites in renal homeostasis. *Drugs* 1987; 33 (suppl 1): 56-65.

Πρόσθετοι όροι

Ιχθυέλαια

Αρτηριοσκληρόνση

Αραχιδονικό όξύ

Διαβητική αγγειοπάθεια

Λιπίδια όρου

Key words

Fish oil

Arteriosclerosis

Arachidonic acid

Diabetic angiopathy

Serum lipids