

Indexul Omega-3 și riscul de moarte subită

The Omega-3 Index and The Risk for Sudden Death

Cristina Goga*, Dan Dobreanu

Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș, Departamentul de Fiziologie

Rezumat

Societățile de cardiologie recomandă consumul a 1g/zi din cei doi acizi grași (AG) omega-3, acidul eicosapentanoic (AEP) și acidul docosahexanoic (ADH) pentru prevenția cardiovasculară, prevenția morții subite de origine cardiacă, tratamentul după infarctul miocardic și prevenția secundară a bolilor cardiovasculare. Aceste recomandări sunt rezultatul unor dovezi științifice impresionante oferite de studii epidemiologice și intervenționale extinse. Studiile pe modele animale au stabilit mecanismele complexe prin care se realizează efectele benefice cardiovasculare. Acizii grași (AG) omega-3 reduc riscul morții subite prin stabilizarea electrică a miocardului, determinând o susceptibilitate redusă la aritmii ventriculare. AG omega-3 sunt au și efecte antiinflamatoare potente, antitrombotice și antiaterogene. Nivelele reduse de AEP și ADH sunt un factor de risc important pentru moartea subită. Astfel, este important de stabilit un biomarker pentru cuantificarea riscului și monitorizarea tratamentului. Indexul omega-3 ar putea fi considerat un nou factor de risc pentru moartea subită. Se măsoară la nivelul hematiilor și este exprimat ca procentul de AEP+ADH din totalul AG. Se corelează bine cu nivelele AEP și ADH din țesutul miocardic și are un timp de înjumătățire lung, reflectând astfel statusul omega-3 al unui individ. Un Index omega-3 peste >8% se asociază cu o reducere de 90% a riscului de moarte subită. Mai mult, Indexul omega-3 îndeplinește toate criteriile pentru a fi admis ca factor de risc. Ca factor de risc pentru moartea subită este similar LDL-colesterolului ca factor de risc pentru boala coronariană, astfel Indexul omega-3 poate servi ca obiectiv al tratamentului.

Cuvinte cheie: moartea subită de origine cardiacă, Indexul omega-3, acid eicosapentaenoic, acid docosahexanoic

Abstract

Cardiac societies recommend the intake of 1 g/day of the two omega-3 fatty acids eicosapentaenoic (EPA) acid and docosahexaenoic acid (DHA) for cardiovascular disease prevention, prevention of sudden cardiac death, treatment after a myocardial infarction and secondary prevention of cardiovascular diseases. These recommendations are the result of an impressive amount of scientific evidence from epidemiologic and large-scale intervention studies. Animal studies have established the complex mechanism for the benefic effects of omega-3 fatty acids. Dietary omega-3 fatty acids reduce the risk of sudden death by stabilizing the myocardium electrically, resulting in a reduced susceptibility to ventricular arrhythmias. Omega-3 fatty acids also have po-

*Adresă de corespondență: Cristina Goga, Bulevard 1 Decembrie 1918, nr. 27, ap. 14, 540061 Tîrgu Mures, Telefon: +40-265-26-25-20 /+40-744-55-34-55, E-mail: gogacristina@hotmail.com

tent anti-inflammatory effects, antithrombotic and anti-atherogenic. Low level of omega-3 fatty acids is an important risk factor for sudden death. Therefore it is important to establish a biomarker for risk assessment and treatment monitoring. The omega-3 Index might be considered a new risk factor for sudden death. It is measured in red blood cells and expressed in percentage of EPA+DHA of total fatty acids. It correlates well with the level of EPA and ADH in the myocardic tissue and it has a long half-life, thus reflecting the omega-3 status of an individual (analogous to HbA1c reflecting glucose homeostasis). An omega-3 index of >8% is associated with a 90% less risk for sudden death. Moreover, the omega-3 index fulfills all criteria for being considered a risk factor. As a risk factor for sudden death it has striking similarities to LDL-cholesterol as a risk factor for coronary arterial disease, thus omega-3 index may serve as a treatment goal.

Key words: sudden cardiac death, omega-3 Index, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid

Introducere

Studiile epidemiologice și clinice recente sugerează efectul benefic al modificării stilului de viață și al dietei, prin reducerea cantității de acizi grași (AG) saturați, a AG „trans” și consumul crescut de ulei de pește bogat în AG polinesaturați omega-3 (ω -3), asupra morbidității și mortalității pacienților cu boală cardiovasculară de origine coronariană⁶. Dovezile existente sunt suficient de solide pentru ca recomandările cele mai recente ale American Heart Association/American College of Cardiology și ale European Society for Cardiology să prevadă consumul a 1g/zi din cei doi AG ω -3, acidul eicosapentanoic (AEP) și acidul docosahexanoic (ADH) ca și o indicație majoră la pacienții post-infarct miocardic^{2,22}.

Infarctul miocardic (IM) continuă să reprezinte una din marile cauze de deces și de morbiditate în țările dezvoltate, chiar în condițiile progreselor realizate în managementul acestuia în ultimele două decenii. Moartea subită de origine cardiacă (MSC) și aritmiile ventriculare potențial fatale sunt factorii de risc majori care afectează prognosticul pacientului post-IM. Imposibilitatea de anticipare și debutul brusc, frecvent în afara spitalului, conferă o dificultate neobișnuită prevenției morții subite. Drogurile antiaritmice convenționale utilizate în prevenția morții subite, nu ameliorează supraviețuirea pacientului post-IM sau recurența evenimentului, unele putând chiar crește mortalitatea, ceea ce

explică necesitatea modificării strategiei antiaritmice. Noua strategie de prevenție secundară în bolile coronariene utilizează defibrilatoarele implantabile și droguri care acționează asupra substratului aritmogen. Însă numai anumite subgrupe cu risc înalt au indicația de implantare a unui defibrilator, astfel că acest aparat scump nu poate constitui o metodă de prevenție generală populațională. AG polinesaturați ω -3, AEP și mai ales ADH, proveniți din pește sau sub formă de capsule de ulei de pește, își realizează efectul antiaritmice prin modularea vulnerabilității miocardului la aritmii¹⁴, producând stabilizarea electrică a miocardului. Beneficiile AG polinesaturați ω -3 în prevenția secundară a bolilor cardiovasculare, demonstrate de studii clinice randomizate^{10,13,19}, sunt comparabile cu cele ale altor droguri active pe substrat ca: statinele, β -blocantele, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II, antialdoseronicele sau aspirina.

Nivelurile serice reduse de AEP și ADH reprezintă un factor de risc important pentru evenimentele cardiovasculare și mai ales MSC. Managementul factorilor de risc, ca strategie a prevenției cardiovasculare, impune înțelegerea acțiunii acestora, cuantificarea riscului și metode de combatere. Pentru AG polinesaturați ω -3, măsurarea proporției AEP și ADH în membrana eritrocitară sau indexul omega-3, poate fi utilizată ca biomarker pentru stabilirea riscului cardiovascular și optimizarea aportului dietetic de AG polinesaturați²³.

Biochimia acizilor grași polinesaturați esențiali

Cele două clase de AG polinesaturați esențiali sunt omega-6 (ω -6) și respectiv omega-3 (ω -3), (Figura 1). Se formează în organism prin procese de elongare și desaturare, pornind de la precursori esențiali pentru organismul uman, singura lor sursă fiind exogenă - prin aport alimentar: acidul linoleic (C 18:2, ω -6) pentru clasa ω -6 și respectiv acidul α -linolenic (C18:3, ω -3) pentru clasa ω -3. Acidul linoleic și acidul α -linolenic sunt AG esențiali, a căror sinteză este posibilă la nivelul organismelor vegetale. La nivelul organismului animal și uman, sinteza este imposibilă datorită lipsei enzimelor care inseră legătura dublă în poziția ω -3 sau ω -6^{12,15}. Acidul linoleic, AG cu 18 atomi de carbon, „părintele” clasei ω -6, are prima legătură dublă la nivelul atomului de carbon numărul șase pornind de la capătul metil terminal (capătul omega), fiind astfel denumit AG ω -6⁷. Poate fi elongat și desaturat în organismul uman și al unor animale pentru a forma acidul arahidonic (C20:4, ω -6); acesta este sursa eicosanoizilor ω -6, care se formează prin oxidarea mediată de ciclooxigenază, lipooxygenază și epoxigenază

pentru a forma prostaglandine, leucotriene, lipoxine și compuși P-450 - importanți mesageri chimici.

În citoplasma celulelor plantelor verzi, alge și fitoplancton, acidul linoleic poate fi desaturat în poziția ω -3 pentru a forma acidul α -linolenic, AG cu 18 atomi de carbon, „părintele” clasei ω -3. Aceleași enzime ca pentru acidul linoleic, pot elonga și desatura acidul α -linolenic pentru a forma analogul acidului arahidonic numit acidul eicosapentaenoic (C20:5, ω -3); acesta, la rândul său, va intra în competiție cu acidul arahidonic pentru aceleași ciclooxigenază, lipooxygenază și epoxigenază, care generează clase diferite de eicosanoizi, care se pot opune sau contracarează efectele eicosanoizilor ω -6 în numeroase situații. În general, eicosanoizii derivați din acidul arahidonic au caracter proinflamator și agregant, în timp ce derivații acidului eicosapentaenoic sunt antiinflamatori și inhibă agregarea plachetară³. Balanța dintre cele două clase de eicosanoizi diferă în țesuturile umane, reflectând diversele obiceiuri alimentare. Produsul final al elongării și desaturării acidul α -linolenic este acidul docosahexaenoic (C22:6, ω -3), cel mai lung și mai nesaturat AG întâlnit în dietele noastre⁸. AEP și ADH pot

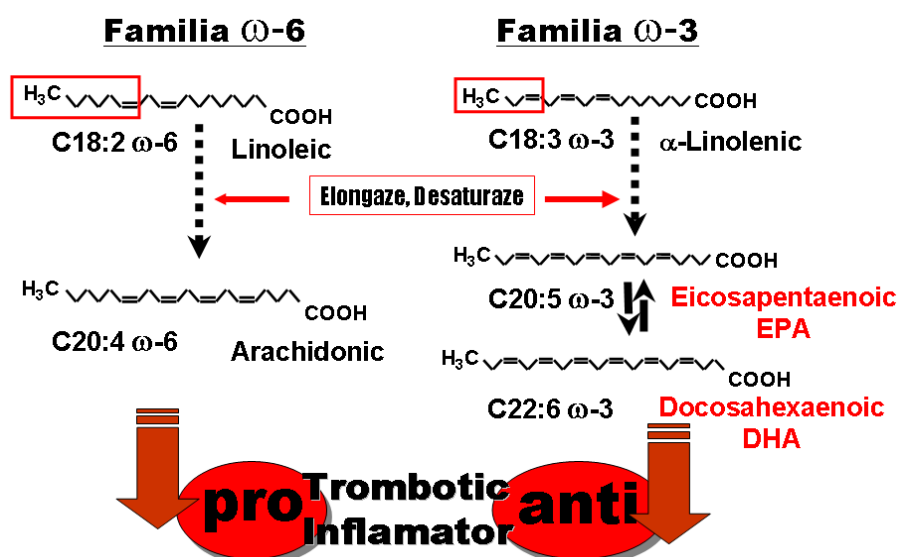


Figura 1. Biochimia clinică a familiei omega 3 și omega 6 de AG esențiali

ajunge în organismul uman direct prin dietă, sursa principală fiind vertebratele marine (numeroase specii de pești) și uleiul de pește. Peștii nu pot sintetiza AG ai clasei ω -3, dar consumă fitoplancton și alge, sursa acidului α -linolenic.

Fiecare din cele două clase conțin AG înrudiți din punct de vedere metabolic, dar sinteza unui reprezentant pornind de la un AG al celeilalte clase, este imposibilă. Procesele de elongare sau de desaturare pot acționa asupra AG din oricare clasă, în etapele corespunzătoare. Între diferitele clase există fenomene de competiție pentru sistemele enzimatice. Elongazele și desaturazele au mai multă afinitate pentru AG mai nesaturați (clasa ω -3). Cu toate acestea, AG supuși cel mai frecvent proceselor de elongare și desaturare sunt precursorii seriei ω -6, care se găsesc în majoritatea dietelor actuale în cantitate mare. Astfel, datorită naturii competitivității și a proprietăților biologice, este importantă menținerea echilibrului între AG ai claselor ω -6 și ω -3 în dietă²¹. Dacă se consumă mult acid linoleic și puțin acid α -linolenic, calea prioritară de acțiune a enzimelor va fi ω -6, cu inhibarea etapelor corespondente ale celeilalte serii.

Studiile utilizând izotopi stabili au arătat că elongarea și desaturarea acidului α -linolenic în organismul uman la AEP și ADH se realizează la nivelul plasmei și elementelor figurate sanguine. Aceste procese de conversie sunt însă lente și limitate la om. Studiile arată că întreaga conversie C18:3, ω -3 la C22:6, ω -3 este < 5% la om și depinde de concentrația AG ω -6 și a acizilor grași polinesaturați în dietă, în sensul că aportul redus de AEP/ADH inhibă conversia acidului α -linolenic la AEP/ADH, în condițiile unui aport de AG ω -6 mai mare^{16,17}. În organismul uman, singura utilizare a acidului α -linolenic este pentru conversia în AEP/ADH, astfel că aportul AEP/ADH suficient elimină necesitatea unui aport de acid α -linolenic prin dietă.

Mecanisme antiaritmogenice ale acizilor grași polinesaturați omega-3

Modurile în care constituenții lipidici din dietă pot contribui la riscul de boală coronariană sau pot preveni MSC sunt multiple (*Tabela I*), însă studiile au arătat că mecanismul predominant este cel antiaritmogen. AG polinesaturați ω -3 modulează vulnerabilitatea substratului miocardic și diminuează nivelele potențialilor triggeri ai aritmiilor ventriculare în ischemie și reperfuzie.

Mecanismul electrofiziologic al efectului AG ω -3 de prevenire a aritmiilor fatale constă în stabilizarea electrică a celulelor miocardice prin modularea conductanței unor canale ionice din sarcolemă, cum sunt canalele rapide voltaj-dependente de Na^+ , canalul de Ca^{+2} de tip lent sau canalele de K^+ ⁹. Blocarea dependentă de doză a canalelor de Na^+ voltaj-depen-

Tabel I. Mecanismele de acțiune ale AG omega-3 care ar putea contribui la efectele benefice cardiovasculare (după ⁸).

Antiaritmogen
Influențează canalele ionice membranare
Crește pragul fibrilației ventriculare
Crește variabilitatea frecvenței cardiace
Limitează leziunile de ischemie reperfuzie
Antiatrogen
Reduc valorile trigliceridelor și a VLDL- colesterolului
cu creștere moderată a HDL-colesterolului
Inhibă migrarea / proliferarea celulelor musculare netede
Reduce expresia moleculelor de adeziune celulară
Antitrombotic
Reduc agregarea / reactivitatea plachetară
Reduc vâscozitatea plasmatică
Influențează factorii de coagulare
(reduce timpul de sângerare, descrește factorul tisular)
Activează fibrinoliza
Vasoprotectiv
Ameliorează funcția endoteliului celulelor vasculare
(cresc disponibilul de oxid nitric)
Modulează interacțiunile receptor-agonist
Reduc presiunea arterială

dente, determină creșterea pragului necesar generării unui potențial de acțiune, acesta fiind și mecanismul de acțiune al antiaritmicelelor de clasă I (ca Lidocaina) și prelungirea perioadei refractare. Creșterea pragului necesar generării unui potențial de acțiune și prelungirea perioadei refractare se realizează prin ușoara deplasare a activării voltaj-dependente a canalului de Na^+ la potențiale mai electropozitive și mai ales prin deplasarea inactivării voltaj-dependente (etapă în care canalul de Na^+ este închis dar inactiv), la o stare mai hiperpolarizată a membranei celulare. În cursul ischemiei miocardice (IM sau angină pectorală), țesuturile ischemice sunt parțial depolarizate și sunt hiperexcitabile, iar canalele de Na^+ voltaj-dependente sunt mult mai vulnerabile la activare de stimuli de intensitate redusă - sub valoarea prag - dar care pot iniția și propaga o tahiaritmie severă. Schimbarea de către acizii grași polinesaturați ω -3, a potențialului de inactivare al canalelor de Na^+ la valori mai hiperpolarizate, face ca disponibilita-

tea canalelor de Na^+ în celulele parțial depolarizate să fie redusă, majoritatea fiind nerecuperate, iar potențialul necesar întoarcerii canalelor la o stare închisă dar activă, nu poate fi atins. Canalele de Na^+ recuperate complet din celulele parțial depolarizate sub acțiunea stimulilor de intensitate mică sub prag, vor trece în faza de repaus inactiv fără generarea unui potențial de acțiune, aceasta fiind facilitată de AG ω -3. Astfel, celulele miocardice vulnerabile devin inexcitabile, potențialul lor antiaritmie fiind abolit. Prin blocarea canalelor de Ca^{+2} , AG ω -3 previn post-depolarizările prin fluctuații excesive ale Ca^{+2} citosolic. Celulele miocardice din zonele neischemice cu potențiale normale nu vor fi influențate drastic de AG. În cadrul clasei ω -3 de acizi grași polinesaturați, ADH este cel mai potent inhibitor al curentului de sodiu, iar acidul α -linolenic este cel mai puțin potent.

AG acționează sub forma de AG liberi, fie prin eliberarea din fosfolipidele membranare sub acțiunea fosfolipazei A_2 activată de ische-

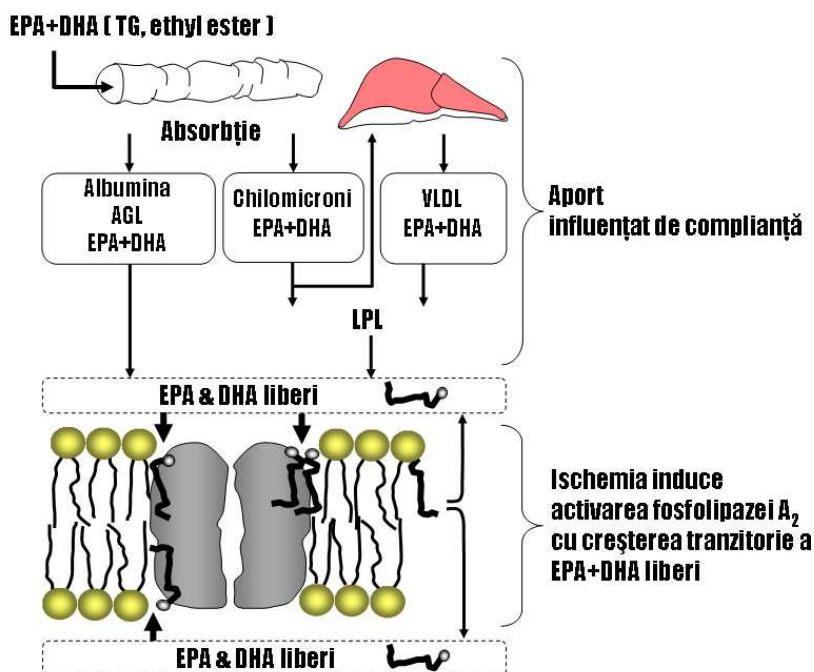


Figura 2. Prezentare schematică a metabolismului AG omega-3 polinesaturați și a modalității în care influențează electrofiziologia canalelor ionice.

mie sau alte circumstanțe, fie prin dizolvarea în membrana celulară a AG liberi plasmatici la administrarea acută. Astfel se explică efectele antiaritmice ale acizilor grași polinesaturați din dietă, care sunt încorporați în fosfolipidele membranei celulei miocardice și devin disponibili sub acțiunea fosfolipazei A_2 (Figura 2). Creșterea cantității de AG ω -3 dizolvați în membrana celulară crește fluiditatea membranei celulare și inactivează canalele de Na^+ . Acest efect se explică prin modificarea proprietăților fizice ale interfeței dintre proteina canal și mediul lipidic înconjurător, care este responsabilă de modificarea proprietăților canalului. Acest mecanism poate explica și alterarea funcției canalelor responsabile de curentul de calciu de tip lent ($I_{Ca,L}$) și a celui de potasiu (I_K).

Sursele de acizi grași polinesaturați ω -3

Reducerea evenimentelor cardiovasculare a fost demonstrată în studii cu endpoint-uri clinice^{10,13} prin consum de două mese cu pește/săptămână, 1g/zi AEP+ADH concentrat sub formă de etil-esteri și 1,8g/zi AEP sub formă etil-esteri²⁴. Anumite specii de pești și uleiuri de pește pot fi contaminate cu mercur sau compuși organici, ceea ce anulează efectul pozitiv al AEP+ADH. În carnea sau uleiul de pește, AG

polinesaturați se găsesc sub formă de trigliceride, pentru digestie/absorbție fiind necesară lipaza pancreatică, în timp ce suplimentele nutritive cu AG ω -3 conțin etil-esteri, AG fiind eliberați sub acțiunea carboxiester hidrolazei. Descompunerea etilesterilor în lumenul intestinal este lentă și asigură o concentrație serică echilibrată pe parcursul a 24 de ore.

Indexul Omega-3 ca biomarker

Efectele cardioprotectoare ale AG polinesaturați ω -3, dovedite prin studiile clinice și corelația negativă dintre nivelele serice reduse ale acestora și riscul cardiovascular, crează necesitatea utilizării unui biomarker care să prezinte utilitate clinică. Există în prezent mai mulți indicatori posibili: nivelul AG ω -3 (AEP + acid docosapentanoic + ADH) în sângele integral, indexul omega-3, compoziția în AG a mostrelor de țesut cardiac, proporția AEP și ADH din fosfolipidele plasmatiche, raportul AG ω -6/AG ω -3, și altele.

Indexul omega-3 este definit ca proporția de AEP și ADH din membrana hematiei, exprimată ca procent din totalul acizilor grași (Figura 3). Propus de Schacky și Harris în 2004, ca un posibil nou indicator al riscului de moarte subită⁵, indexul omega-3 prezintă o corelație

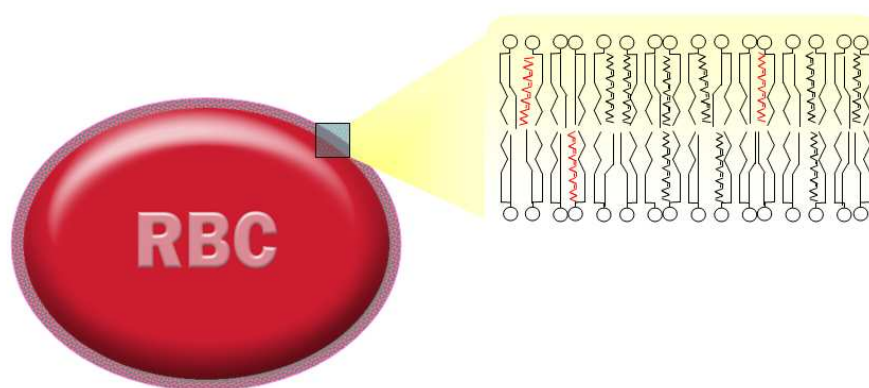


Figura 3. Principiul de apreciere a indexului omega-3 la nivelul membranei eritrocitare (RBC). În modelul membranei eritrocitare există 64 de AG, dintre care 3 sunt EPA sau DHA. Ca urmare, indexul omega-3 este de 3/64, adică 4.6%.

bună cu procentul AEP+ADH din fosfolipidele plasmatiche¹ și aportul dietetic de AG polinesaturati ω -3. Timpul de înjumătățire fiind însă de 4-6 ori mai lung decât cel al AEP+ADH plasmatiche, acesta permite aprecierea integrală și retrogradă a aportului de AG ω -3, în mod asemănător cu HbA1c, care reflectă metabolismul glucidic. Aportul dietetic de ulei de pește determină o valoare mai ridicată a AEP și ADH în plasmă decât în membrana hematiilor, dar valorile se mențin ridicate în membrana hematiei mai mult timp decât în plasmă. Astfel, indexul omega-3, poate servi ca marker valid pentru monitorizarea aportului de AG ω -3.

Pentru realizarea efectului antiaritmice este important nivelul AEP și ADH din țesutul miocardic, de acesta depinzând disponibilul de AG eliberați în timpul ischemiei. Indicele omega-3 prezintă o dinamică asemănătoare, existând o relație pozitivă puternică între concentrațiile AEP și ADH în cele două țesuturi. Administrarea de 1g/zi AEP și ADH la pacienții cu by-pass coronarian în antecedente, a determinat o creștere procentuală similară în membrana hematiei și în fragmentele de miocard obținute prin biopsie⁴. Astfel, indicele omega-3, este un biomarker valid pentru nivelul de AG cardiac.

Competiția dintre acidul linoleic și acidul α -linolenic, pentru transformarea în acid arahidonic și respectiv AEP, a dus la ideea că raportul ω -6/ ω -3 ar trebui să stea la baza recomandărilor dietetice. Acest indicator nu poate face distincția între AG esențiali cu lanț scurt și lung, astfel că presupune în mod eronat o echivalență fiziologică în interiorul clasei. Un alt neajuns îl constituie faptul că un număr infinit de administrări absolute ar da același raport. Raportul sugerează de asemenea că un beneficiu egal poate fi obținut fie prin reducerea consumului de AG ω -6, fie prin creșterea aportului de AG ω -3, adică un risc crescut de boală cardiovasculară la un consum redus de AG ω -6. În bolile cardiovasculare însă, există un nivel redus de AEP/ADH și același nivel de acid arahidonic ca la persoanele sănătoase.

Valoarea indexului omega-3 și riscul de moarte subită

Valoarea de bază a indexului omega-3 este variabilă în populație, fiind în directă corelație cu obiceiurile alimentare. În populația europeană, indexul omega-3 are o valoare aproximativă de 3,3%¹¹, în timp ce în populația americană 50% are valori estimate ale indexului omega-3 sub 4% și peste 90% din indivizi au valori sub 8%¹⁸.

Studiul condus de Siscovick et al. arată o reducere a riscului de stop cardiac primar când nivelul de AEP+ADH este crescut. Comparat cu o valoare a indexului de 3,3% (valoarea medie a cvartilei inferioare), o valoare de 5,5% (valoarea medie a cvartilei a treia) a fost asociată cu o reducere a riscului de stop cardiac primar de 75%, iar valorile din ultima cvartilă s-au asociat cu o reducere a riscului de peste 90%. Pentru ca indexul omega-3 să aibă utilitate clinică, trebuie stabilite valori țintă pentru care riscul cardiovascular este cel mai mic. Zonele de risc propuse pentru indexului omega-3 sunt: valori între 0-4% sunt indezirabile, între 4-8% sunt valori medii, iar valorile pentru care apare efectul protectiv sunt peste 8%²⁰ (Figura 4).

Indexul omega-3 reflectă statusul AG ω -3 al unui individ. Datele arată că indexul omega-3 nu este influențat de alți factori de risc pentru moartea subită cardiacă: prezența bolii coronariene sau a factorilor de risc pentru aceasta, clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace, fracția de ejeție, stop cardiac în antecedente.

Indexul omega-3 în laboratorul clinic

Indexul omega-3 se determină utilizând sânge venos recoltat în flacoane dispozabile care conțin K₂EDTA, fiind necesară o cantitate între 2 și 10 ml. Recoltarea *à jeune* sau postprandial nu influențează rezultatele analizei. Probele pot fi păstrate până la 7 zile la tempera-

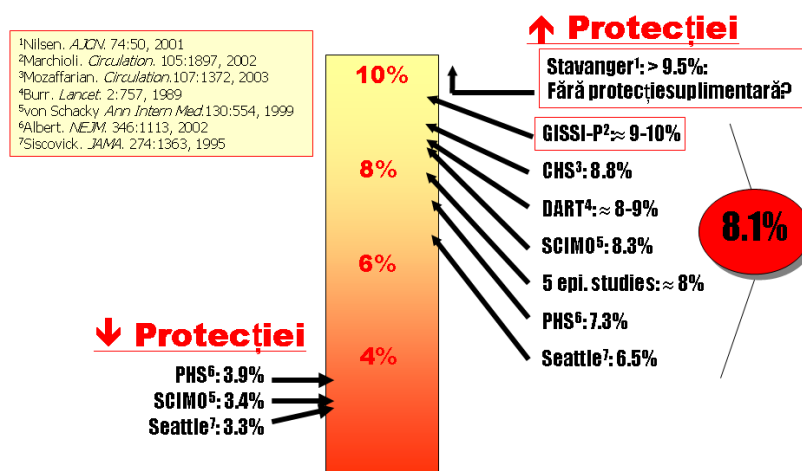


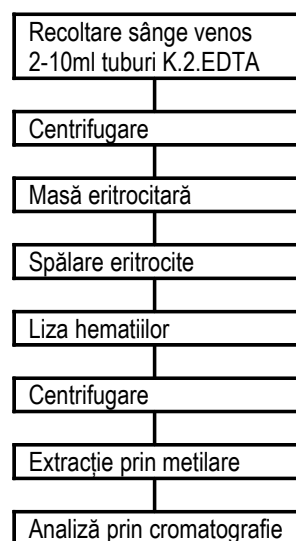
Figura 4. Corelația dintre valoarea indexului omega-3 și protecția cardiovasculară oferită, așa cum rezultă din diverse studii clinice.

tura camerei sau la 4 grade C. Înghețarea determină rezultate cu până la 5% mai mici. Analiza probelor se realizează prin cromatografie gaz – lichid sau în strat subțire. Procesul implică mai multe etape de centrifugare pentru separarea hematiilor de plasmă, spălarea eritrocitelor și extracția AG prin metilare (Figura 5). Omiterea etapei de spălare nu influențează rezultatul. Extracția este etapa sensibilă a procesului, valorile index-ului fiind corelate pozitiv cu timpul de metilare.

În concluzie, indexul omega-3 poate fi considerat un factor de risc înalt discriminativ pentru moartea subită de origine cardiacă. Capacitatea indexului omega-3 de a aprecia riscul cardiovascular este susținută de dovezi substanțiale provenite din studii epidemiologice realizate în diverse populații și inter-populațional, atât retrospective cât și prospective. AG polinesaturați ω -3 reduc susceptibilitatea la aritmii fatale, acționând la nivelul membranei celulei miocardice, mecanism susținut de rezultatele experimentelor pe modele animale și culturi celulare. Indexul omega-3 este un factor de risc independent și cu o putere mare de asociație, nivele peste 8% reducând mortalitatea cu 90%. În mod similar LDL colesterolului, indexul omega-3 este un factor de risc modificabil, nivelele

de AG polinesaturați ω -3, fiind determinate de dietă și probabil de o componentă genetică. Ambii sunt factori măsurabili și reflectă dieta urmată, iar modificările în dietă sau tratamentul cu AG ω -3 determină modificări ale indexului omega-3. Corectarea indexului omega-3 este sigură, AG ω -3 făcând parte din dietele umane de 2 până la 4 milioane de ani. Modificarea factorului de risc este ușor de realizat și constă în

Figura 5. Etapele determinării indexului omega-3 prin cromatografie gaz-lichid.



consumul mai frecvent de pește sau ingestia de preparate farmaceutice conținând în medie 1 g AG ω -3 /zi.

Recomandările societăților de cardiologie privind reducerea riscului morții subite sunt bine fondate, fiind susținute de studii experimentale randomizate cu endpoint-uri clinice care demonstrează beneficiile cardiovasculare. Cu toate acestea, recomandările se bazează pe valori medii și nu reflectă necesarul individual de AG ω -3, fiind departe de a reprezenta aportul ideal pentru toată lumea. Nevoile depind de vârstă, substratul genetic individual, starea de sănătate, obiceiuri personale, care toate considerate împreună, determină statusul ω -3 al unei persoane. Ca urmare, tratamentul cu AG ω -3 poate fi orientat în scopul atingerii unei valori țintă a index-ului omega-3.

Bibliografie

1. Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ et al. - Incorporation and Clearance of Omega-3 Fatty Acids in Erythrocyte Membranes and Plasma Phospholipids - Clin.Chem., 2006;(12)52: 1-8.
2. De Baker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. - European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice - Eur.Heart J., 2003;24: 1601-1610.
3. Din JN, Newby DE and Flopan AD - Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment - BMJ, 2004;328: 30-35.
4. Harris WS, Sands SA, Windsor SL et al - Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplant patients: corelations with erythrocytes and response to supplementation - Circulation, 2004;110: 1645-1643.
5. Harris WS and von Schacky C - The Omega-3 Index:a new risc factor for death from coronary heart disease - Prev.Med, 2004;39: 212-220.
6. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT et al. - Effect size of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary arterial disease patients:a systematic review - Circulation, 2005;112: 924-934.
7. Leaf A., Jing X, Kang J. X. et al. - Clinical Prevention of Sudden Cardiac Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mechanism of Prevention of Arrhythmias by n-3 Fish Oils - Circulation, 2003;107: 2646-2652.
8. Lee K.W and Lip G.Y.H - The role of omega-3 Fatty acids in secondary prevention of cardiovascular disease - Q.J.Med, 2003;96: 456-480.
9. Leifert, W. R., McMurchie, E. J., and Saint, D. A. - Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids - J.Physiol, 1999;(3)520: 671-679.
10. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. - Early protection against sudden cardiac 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: 1897-1903.
11. Moore MJ, Glover BM, McCann CJ et al - Demographic and temporal trends in out of hospital sudden cardiac death in Belfast - Heart, 2006;92: 311-315.
12. Nakamura MT. and Nakama TY - Essential fatty acids and its regulation in mammals - Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids, 2003;68: 145-150.
13. Ness AR, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ et al. - The long term effect of dietary advice to men with angina:the diet and angina randomized trial - J.Hum.Nutr.Diet, 2004;17: 117-119.
14. Pepe S. and McLennan P. L. - Dietary Fish Oils Confers Direct Antiarrhythmic Properties on the Myocardium of Rats - J.Nutr., 1996;126: 34-42.
15. Roche HM - Unsaturated Fatty Acids - Proc.Nutr.Soc, 1999;58: 397-401.
16. Sanderson P - Food Standards Agency workshop report-dietary fatty acids and cardiovascular health - Br.J.Nutr., 2002;27: 191-193.
17. Sanderson P, Finnegan YE, Williams CM et al - UK Food Standards Agency alpha-linoleic acid work-shop report - Br.J.Nutr., 2002;88: 573-579.
18. Sands SA, Reid KJ, Windsor SL et al - The influence of age, body mass index, and fish intake on EPA and DHA content of human erythrocytes - Lipids, 2005;40: 343-347.
19. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP et al - Randomized, double blind, placebo controlled trial of

- fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4 - *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1997;11: 485-491.
20. Siscovick DS, Raghunathan T, King I et al. - Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest - *Am.J.Clin.Nutr.*, 2000;71: 208-212S.
21. Smit EN, Muskiet FAJ and Boersma ER - The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review - *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2004;71: 241-250.
22. Smith AC, Allen, N.J., Blair SN et al. - AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update - *Circulation*, 2006;113: 2363-2372.
23. von Schacky C and Harris WS - Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids - *Cardiovasc. Res.*, 2007;73: 310-315.
24. Yokoyama M and Origasa H - Effects of eicosapentenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) - *Am. Heart J.*, 2003;146: 613-620.