

Koruyucu Hekimlik Bakışı İle Omega 3 Yağları'nın Anti-İnflamatuvar Ve Kardiyovasküler Etkileri

Anti-Inflammatory And Cardiovascular Effects Of Omega 3 Fatty Acids From The View Of Preventive Medicine

AUTHORS/ YAZARLAR

Coşkun Öztekin

Aile Hekimliği Anabilim
Dalı, Atatürk
Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Erzurum

Kenan Taştan

Aile Hekimliği Anabilim
Dalı, Atatürk
Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Erzurum

ÖZET

Omega-3 yağları insan vücudu için esansiyel olan yağlardır. Yağlı balıklar dışında bitkisel kaynaklardan da vücuda alınırlar. Yağlı balıklardan eikozapentaenoik asit ve dokozahekzaenoik asit şeklinde, bitkilerden ise alfa-linolenik asiti şeklinde alınır. Omega 3 yağları insan vücudunda çeşitli antiinflamatuvar ve kardiyovasküler etkilere sahiptir. Bu yağların dengeli bir şekilde alınması, vücut homeostazı ve gelişimi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: yağ asitleri, omega 3, koruyucu hekimlik, kardiyovasküler sistem

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids are essential for human body. They can be taken from herbal sources other than fatty fish. Their intakes are in the forms of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fatty fish and alpha - linolenic acid from plants. Omega-3 fatty acids have various anti-inflammatory and cardiovascular effects in human body. Balanced intake of these fatty acids is important for body homeostasis and development.

Keywords: fatty acids, omega-3, preventive medicine, cardiovascular system

Omega 3 yağları, insan vücudu üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar arttıkça önemi de giderek artan yağlar olmuştur. Burr, esansiyel yağ asitlerinin ilk kez 1929'da keşfedildiğini belirtmiştir (1). Omega 3 ve omega 6 yağ asitleri; diyetle alınması şart olan, esansiyel ve çoklu doymamış yapıdaki yağ asitleridir. Yağlı balıklar, eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) adı verilen omega 3 yağlarının zengin kaynağını oluştururlar. Diğer bir omega 3 yağı olan alfa-linolenik asiti (ALA) içeren gıdalara ise; bazı tohumlar, yeşil yapraklı sebzeler, ceviz, soya örnek verilebilir (2).

Bitkilerdeki linoleik asit ve alfa-linolenik asit (ALA) metabolitleri; memelilerde, elongasyon ve desaturasyon reaksiyonlarıyla; EPA, DHA ve araşidonik asite dönüşürler. Bu dönüşüm çoğunlukla karaciğerde olur. Ancak beyin gibi bazı organlarda da dönüşüm olur (3).

Alfa-linolenik asit (18:3), bitki kaynaklı omega 3 yağıdır; %6-21 oranında EPA'ya dönüşür. %3,8-9 oranında ise DHA'ya dönüşür. Bu dönüşümleri erkek olmak ve doymuş yağı yüksek diyet azaltırken, reproduktif yaş ve kadın olmak artırır (4,5).

Anti-İnflamatuvar Etki

İnflamasyon; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi birçok hastalığa zemin hazırlar. Omega 3 yağları, çeşitli mekanizmalarla inflamasyonu azaltırlar. EPA ve DHA, IL-1b (interlökin-1b) ve IL-6 (interlökin-6)'yı suprese eder. Ayrıca Resolvin

Corresponding Author / İletişim için

Yrd. Doç. Dr. Coşkun Öztekin

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum

E-mail: coskunoztekin@gmail.com

Date of submission: 24.08.2015 / Date of acceptance: 05.08.2016

E1, ve E2, D1 ve D2, ve neuroprotektin D1 aracılığıyla da inflamasyonu baskırlarlar (6).

Kromhout ve ark. (7), omega-3 yağ asitlerinin, membran fosfolipidlerindeki araşidonik asit içeriğini, dolayısıyla da araşidonik asit kaynaklı pro-inflamatuvar mediatörleri azalttığına, inflamatuvar cevaplarda rol oynayan nükleer faktör (NF)- κ B aktivitesini down regüle edebildiğine ve platelet agregasyonunu inhibe ettiğine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, düz kas hücre konsantrasyonu, hücre migrasyonu ve proliferasyonuna aracılık eden Rho-kinase'in aktivitesinin uzun süreli EPA tedavisi ile inhibe edildiğini vurgulamışlardır .

Erkeklerde yapılan bir çalışmada, omega-3 yağlarının kandaki değeri, bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin (C-reaktif protein) miktarı ile ters orantılı bulunmuştur (8).

Omega-3 yağ asitleri ve metabolitleri, PPAR alfa ve gamma transkripsiyon faktörünün güçlü ligandlarıdır (9). PPAR'ların (peroxisome proliferator-activated receptor) farklı izotipleri vardır (PPAR alfa, PPAR beta, PPAR gamma). PPAR alfa'lar beyinde pro-inflamatuvar gen ekspresyonunu inhibe eder. PPAR santral sinir sisteminin çeşitli hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynayabilir (amiyotrofik lateral skleroz, alzheimer, parkinson) (10).

Omega-3 takviyesi, plazmada sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) düzeyini azaltıp monosit aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir. Bu etkisini hem sağlıklı, hem de dislipidemik kişilerde gösterir. Bunlar da omega-3 takviyesinin, atherosklerozun hem gelişmesi hem de progresyonunun önlenmesinde omega 3 takviyesi kullanılabileceği hipotezini destekler (11).

Lipid Profili Üzerine Olan Etki

Hem EPA, hem de DHA, kan trigliserit düzeyini düşürmektedir. Hatta hipertrigliseridemi tedavisinde etkilidir. EPA ve DHA, HDL ve LDL'yi ise artırır. DHA, LDL yükselmesiyle daha çok ilişkilidir (12-14).

Günümüzde antiretroviral tedavi ile HIV hastalarının yaşam süreleri artmış, bu durum da HIV dislipidemisinde diyetin rolü gündeme gelmiştir. Stradling ve ark. (15) yaptıkları meta-analizde HIV hastalarında hem takviye hem de diyetle omega 3'ün

verilmesi serum trigliseridini ve toplam kolesterolü düşürmüş, fakat; LDL-kolesterol ve HDL kolesterol üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Homosistein Düzeyi Üzerine Olan Etki

Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan homosistein yüksekliği, çok faktörlü etyolojisi olan bir durumdur. Folik asit, vitamin B6, vitamin B12, yaşam tarzı ve genetik faktörlerden etkilenir. Randomize, plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan bir meta-analizde, n-3 PUFA takviyesi alımının, plazma homosistein düzeyini azaltabildiği gösterilmiştir (16).

Kardiyoprotektif Etkiler

Omega-3 alımı ile miyokard enfarktüsünün sekonder korunması arasındaki faydalı ilişkiyi ortaya koyan ilk randomize kontrollü çalışma DART (Diet and Rein- farction Trial) çalışmasıdır. DART çalışması 2033 myokard enfarktüsü hikayesi olan erkekte yapılmıştır. DART çalışmasında haftada en az iki kez yağlı balık (haftada 200-400 gram) ya da omega 3 (500-900 mg/gün) takviyesi alımı, tüm sebeplere bağlı mortaliteyi %29 azalmıştır (17).

11324 kişilik Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione) çalışmasında, randomize seçilen hastalar bölünmüş ve 300 mg vitamin E, 885 mg omega 3, diğer gruba ise hiçbir şey verilmemiştir. Üçbuçuk yıl sonra, omega 3 takviyesi alan grupta kardiyovasküler ölüm %30, ani ölüm %45 azalmış, tüm sebeplere bağlı mortalite ise %20 azalmıştır (18).

JELIS (Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study) son zamanlarda yapılan büyük randomize kontrollü bir çalışmadır (19). Bu araştırmada 18645 kişi 5 yıl takip edilmiştir. 10 mg pravastatin veya 5 mg simvastatin alan hastalarda EPA takviyesi, major koroner sonuçlarla (ani kardiyak ölüm, stabil olmayan anjina pectoris, fatal veya nonfatal myokard infarktüsü, anjiyoplasti, stent, koroner arter bypass greft) ters ilişkili bulunmuştur. 1800 mg EPA takviyesi ile EPA+statin alanlarda sadece statin alanlara göre %19 rölatif risk azalması söz konusu olmuştur (20).

Bu amaçla Lavie ve ark. (21) primer korunmada en az 500 mg, sekonder korumada ise 800-1000

mg/gün omega 3 alımını önermektedirler.

Kwak ve ark. (22) 14 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde kardiyovasküler hastalıklarda sekonder korunma açısından faydalı olduğuna dair yeterli delil bulmamıştır.

Ancak Hu ve Manson (23), bu meta-analizin bazı yönlerinin dikkatli düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Örneğin omega 3 takviyesinin faydalı etkilerinin bulunduğu iki büyük çalışma, GISSI Prevenzione ve JELIS, bu meta-analizde hariç tutulmuştur. Ayrıca bu 14 randomize kontrollü çalışmanın çoğu kardiyovasküler sonuçları değerlendirmek için çok kısa süreli çalışmalardır.

Ancak Saravanan ve ark. (24) omega-3 yağlarını kardiyovasküler sistem üzerinde çoğu kez faydalı etkileri olan pleiotropik ajanlar olarak belirtip, en faydalı etkilerinin de myokard enfarktüsü sonrası mortalitenin azaltılması olarak görüldüğünü ifade etmişlerdir.

Plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmada, omega-3 takviyesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu doza bağımlı olarak artırmıştır. Dört gramlık doza ulaşıldığında, IL-6 düzeyleri belirgin azalmıştır (25).

Omega-6 yağlarının omega-3 yağlarıyla desteklenmediği diyetler, koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır (26). Balık veya EPA/DHA tüketimi ile kişilerin kalp yetersizliği riski azalmaktadır (27).

Omega-3 yağları arteriyel duvara LDL moleküllerinin bağlanması ve alınmasını azaltır. Böylece aterosklerozisi hafifletir (28).

Calder (29), hem EPA hem de DHA'nın hem sistolik hem diyastolik kan basıncını azaltıcı etkisi

olduğunu belirtmiştir.

Amerikan kalp cemiyeti, koroner kalp hastalığı dökümanente olmayan kişilerde haftada en az iki kez balık yenmesini tavsiye etmektedir. Tespit edilmiş koroner kalp hastalığı olan kişilerin ise ayrıca doktorlarına danışarak omega 3 takviyesi alabileceklerini belirtmektedir (30).

Antiaritmik Etki

Omega 3 yağlarının potansiyel antiaritmik etkisi vardır. Her ne kadar sonuçlar net olmasa da omega 3 yağları, atrial ve ventriküler aritmi riskini azaltabilir. Ancak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (31).

Örneğin her ne kadar sonuçlar anlamlı derecede heterojen ise de atrial fibrilasyonun önlenmesinde omega 3 yağlarının takviyesinin belirgin bir etkisi görülmemiştir (32).

Sonuç

Günümüz batı diyetinde omega-6 yağlarının alımının arttığı, omega-3 yağlarının da azaldığı görülmektedir. İnsanlığın başlangıcından beri diyetle mevcut olan esansiyel omega-6 ve omega-3 yağlarının diyetdeki dengesi son 150 yıl içinde bozulmuştur. Omega-6 ve omega-3 oranları, 10-20:1'e kadar yükselmiştir (33). Bu oranı, hedef değer olan 1-2:1 oranına ulaşmak için diyetdeki omega-6 yağları azaltılırken, omega-3 yağlarının oranı artırılmalıdır. Uygun omega-6 ile omega-3 oranını sağlamak, vücut homeostazı ve yaşam döngüsünde insanın normal gelişimi için önemlidir (34).

Kaynaklar

- Burr ML. Lessons from the story of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl 1):397S-8S.
- Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004;70(1):133-40.
- Rapoport SI, Rao JS, Igarashi M. Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both the diet and the liver. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77(5):251-61.
- Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68(3):159-73.
- Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002;88(4):411-20.
- Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty

- acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med* 2010;235(7):785-95.
7. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work?. *Eur Heart J* 2012;33(4):436-43.
 8. Reinders I, Virtanen J, Brouwer I, Tuomainen T. Association of serum n-3 polyunsaturated fatty acids with C-reactive protein in men. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(6):736-41.
 9. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):372-87.
 10. Heneka MT, Landreth GE. PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771(8):1031-45.
 11. Yang Y, Lu N, Chen D, Meng L, Zheng Y, Hui R. Effects of n-3 PUFA supplementation on plasma soluble adhesion molecules: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012;95(4):972-80.
 12. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13(6):474-83.
 13. Nestel P, Clifton P, Colquhoun D, Noakes M, Mori TA, Sullivan D, et al. Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2015;24(8):769-79.
 14. Singh S, Arora RR, Singh M, Khosla S. eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid as options for vascular risk prevention: a fish story. *Am J Ther* 2016;23(3):e905-10.
 15. Stradling C, Chen YF, Russell T, Connock M, Thomas GN, Taheri S. The effects of dietary intervention on HIV dyslipidaemia: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2012;7(6):e38121. doi: 10.1371/journal.pone.0038121.
 16. Huang T, Zheng J, Chen Y, Yang B, Wahlqvist ML, Li D. High consumption of Ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma homocysteine: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Nutrition* 2011;27(9):863-7.
 17. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
 18. Investigators GP. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354(9177):447-55.
 19. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-8.
 20. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2011;18(2):99-107.
 21. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(7):585-94.
 22. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Group KM-aS. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94.
 23. Hu FB, Manson JE. Omega-3

- fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease-is it just a fish tale?: comment on “efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease”. *Arch Intern Med* 2012;172(9):694-6.
24. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2010;376(9740):540-50.
25. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J* 2011;161(5):915.e1-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.02.011.
26. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010;104(11):1586-600.
27. Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr* 2012;31(6):846-53.
28. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and atherosclerosis. *Arch Med Res* 2015;46(5):408-26.
29. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(Suppl 1):18S-32S. doi: 10.1177/0148607115595980.
30. American Heart Association [Internet]. Fish and omega-3 fatty acids [cited 2015 Aug 20]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/HealthyEating/Fish-and-Omega-3-Fatty-Acids_UCM_303248_Article.jsp.
31. Davidson MH, Kling D, Maki KC. Novel developments in omega-3 fatty acid-based strategies. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(6):437-44.
32. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2011;97(13):1034-40.
33. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl 3):560S-9S.
34. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 2011;44(2):203-15.