

## PUFA omega-3 nel diabete mellito

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) della serie omega-3 ( $\omega$ 3), quali l'acido linolenico ed i suoi derivati, l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), hanno suscitato interesse sin dagli anni '60-'70, quando si mise in relazione il ridotto rischio cardiovascolare (CVD) delle popolazioni eschimesi con la loro dieta, particolarmente ricca di pesce e di  $\omega$ 3. Oggi è noto che gli  $\omega$ 3 influenzano numerosi sistemi biologici ed agiscono riducendo la disfunzione endoteliale e l'espressione di molecole d'adesione, abbassando la trigliceridemia, esercitando un'azione antiinfiammatoria, anti-trombotica ed antiaritmica. Diversi studi epidemiologici e d'intervento hanno dimostrato l'effetto protettivo degli acidi grassi  $\omega$ 3 nei confronti delle patologie CVD ed in modo particolare sul rischio di morte improvvisa. Mancano ad oggi studi clinici randomizzati e controllati che confermino questo ruolo protettivo in popolazioni ad elevato rischio come quelle con diabete. Gli  $\omega$ 3 hanno una discreta attività ipotrigliceridemizzante, confermata anche nei soggetti con diabete e potrebbero quindi costituire una valida opzione terapeutica nei confronti dell'ipertrigliceridemia. Gli  $\omega$ 3 sono virtualmente privi di effetti collaterali e non sembrano influenzare negativamente il compenso glicemico.

### Omega-3 polyunsaturated fatty acids in diabetes mellitus

#### Summary

Omega-3 ( $\omega$ 3)- Polyunsaturated fatty acids (PUFA), such as  $\alpha$ -linolenic acid and marine-derived eicosapentaenoic acid (EPA) and docosaesaenoic acid (DHA), have received attention since early '60-'70, when the low cardiovascular disease (CVD) risk in Eskimo populations was related with their fish and  $\omega$ 3 enriched diet by a group of Danish researchers. Today,  $\omega$ 3 fatty acids have been shown to have beneficial effects on several biological systems, to improve endothelial dysfunction and adhesion molecules expression, to reduce plasma triglycerides and to have anti-inflammatory, anti-thrombotic and anti-arrhythmic properties. Several epidemiological and intervention studies have demonstrated a protective role of  $\omega$ 3 fatty acids supplementation on CVD, especially on sudden death risk. Randomized controlled trials are needed to confirm their protective role in high-risk populations such as those with diabetes. Omega-3 fatty acids have a moderate hypotriglyceridemic activity, which has been observed also in diabetic subjects, and they may be a valid therapeutic option in this population. Omega-3 fatty acids are generally safe, virtually without side effects, and they don't seem to impair metabolic control in diabetic subjects.

Russo GT, Cucinotta D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in diabetes mellitus. *Trends Med* 2005; 5(3):169-181.

© 2005 Pharma Project Group srl

**Giuseppina T. Russo**  
**Domenico Cucinotta**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università di Messina

Key words:

**PUFA**  
**omega-3**  
**diabetes**  
**hypertriglyceridemia**  
**cardiovascular disease**

✉ **Domenico Cucinotta**  
Dipartimento di Medicina Interna  
Policlinico Universitario  
viale Gazzi  
98124 Messina

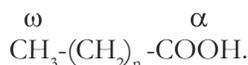
L'interesse per gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) omega 3 ( $\omega$ -3 o n-3) nasce dalle osservazioni di un gruppo di ricercatori danesi che intorno agli anni '60-'70 notarono, per la prima volta, come le popolazioni eschimesi della Groenlandia avessero un'incidenza di diabete e malattia cardiovascolare (CVD) notevolmente inferiore rispetto alla popolazione generale<sup>1,2</sup>. Questa differenza fu successivamente attribuita alla peculiare dieta di queste popola-

zioni, caratterizzata dall'elevato consumo di pesce e suoi derivati e quindi particolarmente ricca di PUFA  $\omega$ -3<sup>3</sup>. Successivamente, una bassa incidenza di malattia CVD è stata osservata anche in altri gruppi etnici, come le popolazioni dell'Alaska<sup>4,5</sup> e gli abitanti dei villaggi di pescatori in Giappone<sup>6,7</sup>, tutti caratterizzati da un elevato consumo di pesce. Queste osservazioni fecero nascere l'ipotesi che il pesce ed i suoi derivati avessero un effetto protettivo nei confronti

dell'aterosclerosi. Oggi si sa che tale effetto è dovuto agli acidi grassi  $\omega$ -3, di cui alcuni pesci sono particolarmente ricchi<sup>8</sup>.

### I PUFA omega-3

Gli acidi grassi (FA), componenti fondamentali dei lipidi, sono composti eterogenei, insolubili nei mezzi acquosi e solubili in solventi non polari (etere, cloroformio, benzene), che svolgono nell'organismo importanti funzioni energetiche, strutturali e di regolazione. Essi sono costituiti da una catena carboniosa, generalmente con un numero pari di atomi di carbonio, racchiusa da un'estremità metilica da un lato (omega,  $\omega$ ) e da una carbossilica dall'altro (alfa,  $\alpha$ ):



Gli acidi grassi possono essere saturi (SFA), monoinsaturi (MUFA) se contengono un solo doppio legame o poliinsaturi (PUFA) se contengono più di un doppio legame; questi a loro volta, a seconda della posizione del primo doppio legame a partire dall'estremità metilica (omega,  $\omega$ ), vengono classificati in PUFA omega 3 ( $\omega$ 3, n-3) e omega 6 ( $\omega$ 6, n-6).

Il principale acido grasso  $\omega$ 6 è l'acido  $\alpha$ -linoleico, precursore dell'acido arachidonico (C20:4n-6), implicato in numerosi processi biologici nell'organismo. L'acido linoleico non può essere sintetizzato nell'organismo e viene pertanto definito "essenziale" e come tale introdotto con la dieta. Le sue principali fonti alimentari includono i grassi e gli oli vegetali. L'acido linoleico ha recentemente rice-

vuto particolare interesse per i suoi effetti ipocolesterolemizzanti, quando sostituito agli acidi grassi saturi della dieta<sup>9</sup>. L'altro acido grasso essenziale è l'acido  $\alpha$ -linolenico, un PUFA  $\omega$ 3 (C18:3n-3) che si ritrova principalmente negli oli di origine vegetale e nella frutta secca e viene in parte convertito in acido eicosapentaenoico (EPA; C20:5n-3) e, con ulteriori allungamenti e desaturazioni ad opera di enzimi detti elongasi e desaturasi, in acido docosaesaenoico (DHA; C22:6n-3) (tabelle 1 e 2)<sup>8,9</sup>. Questi ultimi due acidi  $\omega$ 3 (EPA e DHA) possono essere anche assunti come tali da alimenti di origine marina (tabella 3)<sup>8</sup> ed hanno ricevuto particolare attenzione per la loro capacità di ridurre i trigliceridi plasmatici ed il rischio e la mortalità CVD<sup>8,9</sup>.

**Tabella 1.** Acidi grassi nella dieta e loro principali fonti.

Classe	Ac. Grasso	Classificazione	Principale fonte alimentare
SATURI	Ac. palmitico	C16:0	Grassi animali, soprattutto carni (manzo, agnello), latte e latticini.
	Ac. stearico	C18:0	
	Ac. miristico	C14:0	
	Ac. laurico	C12:0	
MUFA	Ac. oleico	C18:1n-9 ( $\omega$ 9)	Grassi ed oli vegetali (soprattutto olio d'oliva) ed alcune carni (maiale, pollo).
PUFA ( $\omega$ 6)	Ac. linoleico (essenziale)	C18:2n-6 ( $\omega$ 6)	Grassi ed oli vegetali (soprattutto di semi come olio di lino, di soia, di girasole).
	Ac. arachidonico	C20:4n-6 ( $\omega$ 6)	Derivato dell'ac. linoleico; grassi animali.
PUFA( $\omega$ 3)	Ac. $\alpha$ -linolenico (essenziale)	C18:3n-3 ( $\omega$ 3)	Grassi e oli vegetali (olio di semi in generale), frutta secca (noci, etc.), legumi.
	Ac. eicosapentaenoico (EPA)	C20:5n-3 ( $\omega$ 3)	Derivati dell'ac. $\alpha$ -linolenico; pesce (soprattutto pesci grassi che popolano i mari freddi, come salmone, storione, merluzzo, tonno etc.), olio di pesce e derivati.
	Ac. docosaesaenoico (DHA)	C22:6n-3 ( $\omega$ 3)	

**Tabella 2.** Contenuto in acidi grassi in alcuni alimenti di uso comune. (Modificata da Kris-Etherton PM et al 2002<sup>8</sup>).

Alimento	SFA (%)	MUFA (%)	PUFA (%)	Colesterolo (g/L)
Olio d'oliva	14	77	9	0
Olio di semi di girasole	11	20	69	0
Olio di cocco	77	6	15	0
Olio di semi di soia	15	24	61	0
Margarina	18	48	29	0
Burro	54	30	12	6.6

**Tabella 3.** Contenuto di acidi grassi  $\omega$ 3 (EPA + DHA) nei comuni tipi di pesce. (Modificata da Kris-Etherton PM et al 2002<sup>8</sup>).

Tipo di Pesce	Contenuto di EPA + DHA (g/100 g di pesce)
Tonno fresco	0,30-1,50
Tonno in salamoia	0,30-0,90
Sardine	1,15-2,00
Salmone	0,80-1,70
Salmone allevato	1,30-2,10
Sgombro	0,40-1,80
Aringa	2
Trota	1
Trota allevamento	1,15
Merluzzo (Atlantico)	0,3
Pesce Gatto	0,25
Sogliola	0,5
Ostriche	0,40-1,40
Aragosta	0,08-0,45
Gamberetti	0,35

### Omega-3 ed omega- 6 nei sistemi biologici

Studi sull'evoluzione della dieta nell'uomo hanno rivelato come la dieta primitiva fosse relativamente povera di acidi grassi saturi, con un paritetico apporto di PUFA  $\omega$ 6: $\omega$ 3<sup>10,11</sup>.

Al contrario, la dieta occidentale moderna contiene un'elevata quantità di acidi grassi saturi e un rapporto  $\omega$ 6: $\omega$ 3 di circa 20-30:1; questo eccesso di  $\omega$ 6 è stato attribuito allo scarso apporto di pesce e alle recenti raccomandazioni di sostituire i grassi saturi con gli  $\omega$ 6 per i loro effetti benefici sui livelli di colesterolo totale<sup>9,12,13</sup>. Queste modificazioni della dieta occidentale si ritiene siano, almeno in

parte, responsabili della aumentata frequenza di alcune patologie croniche come la CVD ed il diabete. Oggi si ritiene infatti che il rapporto ottimale  $\omega$ 6: $\omega$ 3 sia di circa 4:1. Nell'organismo i PUFA svolgono diverse funzioni, sia come tali che dopo essere stati convertiti in derivati più insaturi e/o a catena più lunga. Tra le principali funzioni dei PUFA  $\omega$ 6 vanno ricordate<sup>13,14</sup>:

- la sintesi di eicosanoidi, sia come prodotti della cicloossigenasi (COX) (prostaglandine, trombossano e prostaciclina PGI<sub>2</sub>) che della lipoossigenasi (LOX) (leucotrieni B<sub>4</sub> e C<sub>4</sub>); tutti questi composti hanno un potenziale protrombotico per la loro azione di attivazione piastrinica, per l'attivazio-

ne di processi infiammatori e la promozione della disfunzione endoteliale;

- il ruolo nei processi di segnale mediati dalle fosfolipasi, che portano all'attivazione di diversi tipi cellulari coinvolti nell'infiammazione (polimorfonucleati, macrofagi, piastrine) e nella modulazione dell'espressione genica;
- l'attivazione dei Peroxisome Proliferator Activating Receptors (PPARs) soprattutto quelli  $\gamma$ , altamente coinvolti nella sindrome metabolica.

L'azione dei PUFA  $\omega$ 3 si svolge sugli stessi sistemi biologici che coinvolgono gli  $\omega$ 6, ma ha di solito un effetto opposto e ciò spiegherebbe gli effetti anti-aterosclerotici di queste sostanze (tabella 4)<sup>8,9,13-16</sup>:

- Azione antiinfiammatoria e antitrombotica, per modulazione degli eicosanoidi. L'acido eicosapentaenoico è un acido grasso a 20 atomi di carbonio come l'acido arachidonico che, sostituendosi a quest'ultimo, determina una minore produzione degli eicosanoidi da esso derivati per opera della COX e della LOX; vengono invece prodotti composti omologhi, derivati dall'EPA, meno attivi e con proprietà biologiche lievemente differenti. Inoltre gli  $\omega$ 3 sembrano interferire con la stessa sintesi dell'acido arachidonico a partire dal linoleico.

- Azione antiaritmica, per la capacità degli  $\omega 3$  di influenzare la fluidità di membrana, condizionando così carriers specifici come i canali del calcio e del potassio a livello cardiaco, con un effetto globale d'iperpolarizzazione di membrana. Tale effetto, dimostrato sia *in vitro* su miociti isolati che in esperimenti condotti sull'animale e sull'uomo, sembra essere alla base della ridotta mortalità cardiaca (morte improvvisa) riscontrata in studi clinici controllati.
- Riduzione dei trigliceridi plasmatici, con un effetto correlato al loro livello iniziale. La capacità degli  $\omega 3$  di ridurre i trigliceridi, ampiamente utilizzata dal punto di vista farmacologico è, analogamente all'azione dei fibrati, legata al loro legame ai PPARs con conseguente ridotta sintesi epatica dell'apolipoproteina B100, la proteina strutturale delle VLDL. Il legame ai PPARs determina anche un modico incremento del colesterolo LDL, mentre non sembra avere alcun effetto su quello legato alle HDL.
- Azione sull'endotelio. Diverse evidenze sperimentali hanno dimostrato un effetto benefico degli  $\omega 3$  sulla funzione endoteliale. Gli studi *in vi-*

*tro* sono in genere consistenti nel dimostrare che gli acidi grassi  $\omega 3$ , ed il DHA in particolare, diminuiscono l'espressione di molecole di adesione come il VCAM-1, riducendo quindi il "rolling" e l'adesione dei leucociti all'endotelio. Gli  $\omega 3$  hanno inoltre un'azione vasorilassante endotelio-dipendente, grazie all'aumentata produzione di ossido nitrico. Meno consistenti sono invece i risultati degli studi *in vivo* con supplementi di  $\omega 3$  su varie misure della funzione endoteliale, come l'espressione delle molecole di adesione e la funzione vasomotoria endotelio-dipendente. Vi sono infatti alcune evidenze che un'elevata concentrazione di  $\omega 3$  possa rendere le membrane più suscettibili alla perossidazione lipidica, se non accompagnata da un adeguato apporto di agenti antiossidanti. Il meccanismo d'azione degli  $\omega 3$  sull'endotelio, anche se non ancora chiarito, sembra coinvolgere la sostituzione degli  $\omega 6$  nei fosfolipidi di membrana ed una modulazione della trascrizione dello mRNA delle molecole di adesione.

- Modesta azione anti-ipertensiva, dose-dipendente. I meccanismi con cui gli  $\omega 3$  eserci-

tano quest'azione anti-ipertensiva, come accennato sopra, sono molteplici: inibizione dei prostanoidei vasocostrittori, aumento dell'ossido nitrico, aumento della fluidità di membrana e variazione dei flussi ionici transmembrana.

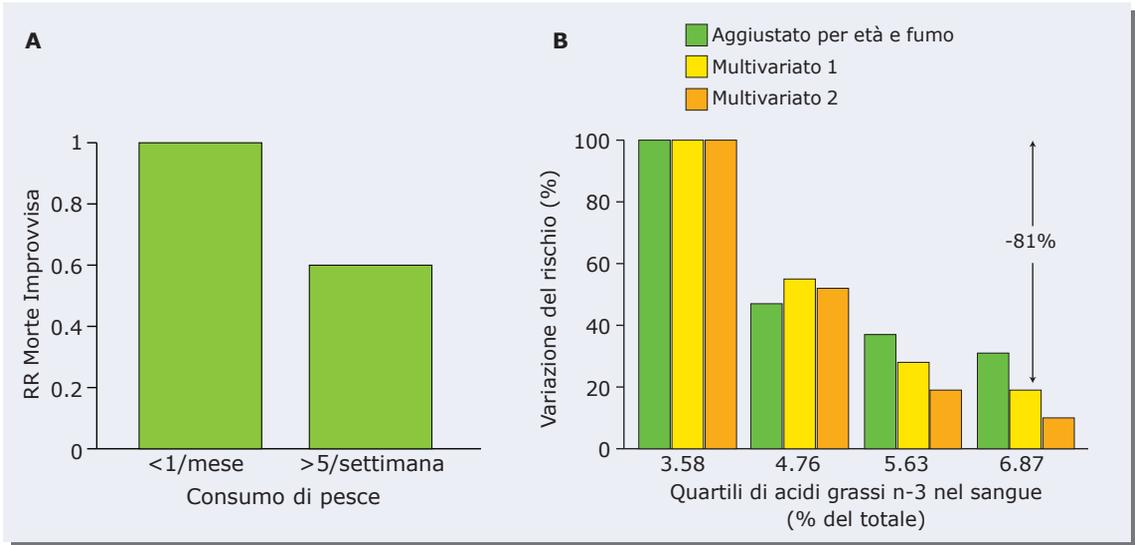
### Omega 3 e malattia cardiovascolare nella popolazione generale

Dopo gli storici studi sulle popolazioni eschimesi condotti intorno agli anni '70<sup>1-3</sup>, diverse evidenze hanno suggerito un effetto protettivo degli acidi grassi  $\omega 3$  nei confronti della CVD. Tale effetto benefico è attribuibile alle già citate proprietà degli  $\omega 3$ , quali la loro azione sull'attività cardiaca, sull'emostasi, sull'aggregazione piastrinica, sui trigliceridi, sulla pressione arteriosa e sull'endotelio. La maggior parte degli studi epidemiologici ha valutato prospetticamente la relazione tra il consumo di pesce e/o la supplementazione con  $\omega 3$  e diversi end-points CVD, riportando in generale risultati positivi<sup>8,13</sup>. In particolare, il Nurse Health Study (NHS), uno studio americano condotto su oltre 100.000 infermiere seguite per circa 16 anni nell'area di Boston, ha dimostrato come le donne che dichiaravano un consumo di pesce abituale di 5 o più volte alla settimana (o il corrispettivo in supplementi di  $\omega 3$ ) presentavano un rischio di incidenza di eventi coronarici del 30% inferiore rispetto a quelle che consumavano pesce meno di una volta al mese (figura 1A)<sup>17</sup>. Anche il rischio di ictus ischemico era ridotto, ma solo nelle donne che non assumevano aspirina<sup>18</sup>. Questi risultati sono stati confermati anche nella popolazione maschile in uno studio ana-

**Tabella 4.** Potenziali meccanismi con cui gli acidi grassi  $\omega 3$  riducono il rischio cardiovascolare.

- Azione antiaritmica
- Azione antitrombotica
- Azione ipotrigliceridemizzante
- Rallentamento della progressione della placca aterosclerotica
- Riduzione dell'espressione di molecole di adesione
- Azione anti-infiammatoria
- Promozione della vasodilatazione ossido nitrico-dipendente
- Modesta azione ipotensiva

**Figura 1.** Rischio relativo (RR) di morte improvvisa in base all'introito alimentare di omega-3 nelle donne partecipanti al Nurse Health Study (A) e negli uomini inclusi nel Physician's Health Study (B). (Dati da Hu FB et al 2002<sup>17</sup> e Albert CM 2002<sup>20</sup>).



logo condotto su medici americani, il Physician Health Study (PHS), con la differenza che la protezione dall'ictus ischemico si aveva a prescindere dall'uso dell'aspirina<sup>19</sup>. Dati di un sottogruppo della stessa coorte (PHS) hanno inoltre dimostrato come l'aumento della concentrazione di  $\omega 3$  nelle membrane dei globuli rossi riduceva il rischio di morte improvvisa (RR 0.19; 95% CI: 0.05-0.71) (figura 1B)<sup>20</sup>, risultati confermati anche in uno studio successivo in cui veniva valutato, come fonte di  $\omega 3$ , il consumo di noci<sup>21</sup>. Un altro ampio studio americano su circa 40.000 paramedici di sesso maschile, lo Health Professional Study, ha inoltre confermato come il crescente apporto di acido  $\alpha$ -linolenico, un altro  $\omega 3$  (C18:3n-3), determinava una progressiva riduzione del rischio di infarto del miocardio (IMA)<sup>22</sup>. Mentre appaiono ancora alquanto controversi i dati sull'incidenza dei vari end-points CVD (infarto miocardico, infarto miocardico non fatale, etc.), sulla stabilizzazione della placca e sulla prevenzione dell'ate-

rosclerosi in generale, la maggior parte degli studi sembra indicare una ridotta incidenza di ictus ischemico ed una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause e, soprattutto, per morte improvvisa nei soggetti che assumevano pesce (almeno un paio di volte la settimana) e/o supplementi di  $\omega 3$  (EPA+DHA)<sup>8,13</sup>.

A questo proposito è importante notare come l'effetto protettivo degli  $\omega 3$  nei confronti della CVD sia indipendente dai fattori di rischio tradizionali, prescinda dal tipo di fonte, alimentare e/o farmacologia, con cui vengono introdotti<sup>21</sup> e che si manifesti per aumenti anche modesti del loro apporto, senza aumentare ulteriormente per consumi maggiori<sup>20</sup>. Inoltre, la riduzione del rischio di morte improvvisa con la supplementazione di  $\omega 3$  sembra legata alla loro azione antiaritmica e di stabilizzazione (iperpolarizzazione) sulle membrane cellulari cardiache, con conseguente necessità di un potenziale d'azione maggiore per innescare aritmie pericolose<sup>8,13,14</sup>.

I dati degli studi di coorte sono stati riassunti in una recente meta-analisi che ha paragonato la mortalità per cardiopatia ischemica nei soggetti che consumavano pesce meno di una volta al mese con quella di coloro che riferivano un consumo maggiore<sup>23</sup>. Il rischio relativo di morte per cardiopatia ischemica andava da 0.89 (95% CI, 0.79-1.01) in quelli che consumavano pesce 1-3 volte al mese a 0.62 (95% CI, 0.46-0.82) in quelli che consumavano pesce  $\geq 5$  volte la settimana. E' stato calcolato che ogni incremento di 20 g/die del

**La notevole mole di dati proveniente principalmente dagli studi di coorte sembra indicare una ridotta incidenza di ictus ischemico ed una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause, soprattutto per morte improvvisa, nei soggetti che assumono congrue quantità di omega-3 con la dieta o con supplementazione farmacologica.**

**Tabella 5.** Principali studi d'intervento randomizzati e controllati con acidi grassi ω3 (varie fonti) su end-points cardiovascolari. (Modificata da Bucher HC et al 2002<sup>24</sup>).

Autore (anno)	n	F-U (anni)	Tipo di intervento	Rischio relativo (95% intervallo di confidenza)			
				IMA non fatale	IMA fatale	Morte improvvisa	Mortalità totale
Burr et al. (1989)	2033	2	I:EPA 0.5 g/d; pesce 200-400 g 2/s o EPA/DHA 1.5 g/d C:nessuno	1.5 (0.9-2.3)	0.7 (0.5-0.9)	-	0.7 (0.6-0.9)
Reis et al. (1989)	204	0.6	I:EPA 6 g/d; DHA 3.7 g/d C:olio d'oliva	6.9 (0.4-120.6)	-	-	-
Kaul et al. (1992)	106	0.6	I:EPA 5.4 g/d; DHA 3.6g/d C: nessuno	1.5 (0.3-6.8)	-	-	-
Leaf et al. (1994)	503	0.6	I:EPA 4.1 g/d; DHA 2.8 g/d C:olio semi mais	-	0.50 (0.0-14.6)	0.50 (0.0-14.6)	0.2 (0.0-5.4)
De Lorgeril et al. (1999)	605	3.8	I:ac. α-linolenico 2 g/d e consiglio consumare pesce C:consigli sulla dieta	0.3 (0.1-0.7)	0.3 (0.1-0.8)	0.1 (0.0-1.1)	0.6 (0.3-1.1)
Sacks et al. (1995)	59	2.3	I:EPA 2.9 g/d; DHA 1.9 g/d C:olio d'oliva	0.5 (0.1-3.9)	0.4 (0-12.5)	-	0.4 (0-12.5)
Singh et al. (1997)	230	1	I:EPA 1.08 g/d; DHA 0.72 g/d C:placebo	0.5 (0.3-0.9)	0.6 (0.3-1.3)	0.2 (0.1-1.1)	0.5 (0.3-0.9)
Leng et al. (1998)	120	2	I:ac. α-linolenico 1.68 g/d; EPA 0.27 g/d C: olio semi girasole, 0.5 g/d	0.8 (0.2-0.3)	-	-	1.0 (0.2-4.8)
Johansen et al. (1999)	388	0.6	I:EPA 2.7 g/d; DHA 2.3 g/d C: olio d'oliva	-	0.2 (0-5.4)	1.0 (0.1-15.5)	0.3 (0-3.1)
GISSI (1999)	11324	3.5	I:EPA 0.3 g/d; DHA 0.6 g/d C: nessuno	0.9 (0.8-1.1)	0.8 (0.7-0.9)	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-0.9)
Von Schacky et al. (1999)	223	2	I: EPA 1.06 g/d; DHA 0.65 g/d C:acidi grassi miscelati	0.4 (0.1-2.9)	0.5 (0-14.7)	-	0.5 (0-5.5)

F-U: follow-up; I: intervento; C: controllo; EPA: acido eicosapentaenoico; DHA: acido docosaesaenoico; d: die; s: settimana.

consumo di pesce era in grado di ridurre il rischio di mortalità del 7%<sup>23</sup>. I risultati degli studi osservazionali sono stati in parte confermati da studi di intervento, per lo più condotti su popolazioni in prevenzione secondaria e con formulazioni farmacologiche di EPA + DHA o a base di olio di pesce. Una recente meta-analisi di Bucher et al<sup>24</sup>, che ha esaminato 11 studi randomizzati e controllati (7.851 pazienti nei gruppi di intervento e 7.855 in quelli di controllo) con l'intento di valutare gli effetti degli  $\omega 3$  su diversi endpoints cardiovascolari, ha dimostrato che l'apporto di PUFA  $\omega 3$  (con dieta o supplementi) determinava una riduzione del 30% del rischio relativo di infarto miocardico fatale e di morte improvvisa e una riduzione del 20% del rischio di infarto non fatale (tabella 5).

Tra questi, lo studio Diet and Reinfarction Trial (DART)<sup>25</sup> ha dimostrato in 2.033 uomini con precedente infarto che quelli che avevano ricevuto la prescrizione di aumentare il consumo di pesce e di supplementi a base di olio di pesce presentavano una

riduzione significativa di circa il 30% della mortalità totale dopo 2 anni.

Una menzione particolare tra gli studi d'intervento merita quello del Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI-Prevenzione)<sup>26</sup>. Questo studio, il più ampio tra quelli d'intervento, ha arruolato 11.324 soggetti con precedente infarto del miocardio ( $\leq 3$  mesi): i soggetti che ricevevano basse dosi di  $\omega 3$  per più di 3 anni hanno dimostrato una riduzione del 20% della mortalità CVD totale (95% CI: 0.66-0.93, P=0.006), soprattutto imputabile alla riduzione del rischio di morte improvvisa, risultato statisticamente significativo già a partire dal quarto mese dalla randomizzazione<sup>26</sup>.

Tuttavia, non tutti gli studi d'intervento hanno riportato risultati concordi e tali discrepanze sono state alternativamente imputate a differenze nella definizione di morte improvvisa, a differenze nel tipo di popolazione studiata, al grado di rischio iniziale ed all'eventuale contaminazione del pesce con sostanze, come il mercurio, che in parte ne annullano gli effetti benefici sulla CVD<sup>8,13</sup>. Infine, non esistono prove conclusive che l'effetto protettivo sulla CVD sia totalmente imputabile agli acidi grassi  $\omega 3$ .

### **Omega 3 e insulino-resistenza**

Gli acidi grassi  $\omega 3$  sembrano svolgere un ruolo protettivo anche nei confronti dell'insulino-resistenza e quindi del diabete di tipo 2 (figura 2).

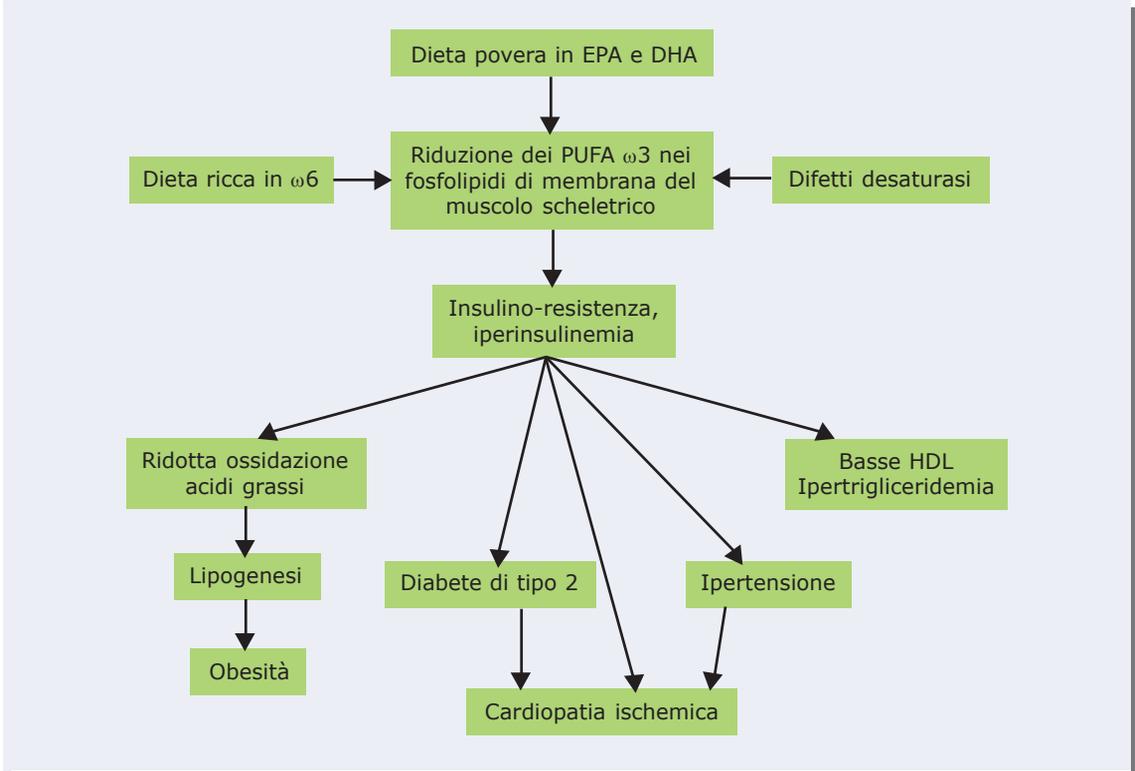
L'obesità è il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'insulino-resistenza e del diabete di tipo 2<sup>27</sup>. Diversi studi hanno evidenziato come l'eccessivo

apporto di grassi con la dieta possa contribuire allo sviluppo dell'obesità<sup>28</sup> e della ridotta sensibilità all'insulina<sup>29-31</sup>. Inoltre, non solo la quantità, ma anche la qualità degli acidi grassi nella dieta, può influenzare la sensibilità insulinica nell'uomo<sup>32</sup>. I soggetti affetti da diabete di tipo 2 di nuova diagnosi presentano una maggiore proporzione di grassi saturi ed una ridotta quota di acido linoleico negli esteri di colesterolo serici, rispetto a soggetti non diabetici<sup>33</sup>. È interessante notare come queste differenze precedano la comparsa del diabete e non siano pertanto attribuibili alle alterazioni metaboliche legate alla malattia<sup>34</sup>. Sembra piuttosto che nei soggetti diabetici ed in generale in quelli insulino-resistenti vi sia una diversa attività delle desaturasi<sup>35</sup>, gli enzimi responsabili dell'aggiunta di ulteriori doppi legami nella catena dei PUFA essenziali introdotti con la dieta, e che questa attività sia in parte modulata dalla composizione in grassi della dieta<sup>36</sup>.

La qualità dei grassi assunti con la dieta, insieme al grado di attività fisica ed alla composizione delle fibre muscolari, influenza anche la composizione dei fosfolipidi di membrana del muscolo scheletrico. L'uptake insulino-mediato di glucosio da parte del muscolo scheletrico è una delle tappe fondamentali che regola la sensibilità periferica all'insulina<sup>37</sup> e un'alterata composizione delle membrane cellulari del muscolo scheletrico può influenzare questa tappa limitante dell'utilizzazione del glucosio. È stato infatti dimostrato come un'elevata proporzione di acidi grassi saturi nelle membrane cellulari possa ridurre la sensibilità insulinica attraverso quattro distinti meccanismi<sup>32</sup>:

**Lo studio GISSI-P ha dimostrato che la riduzione del rischio cardiovascolare associata all'assunzione di omega-3 (1g/die) origina dalla riduzione dei nuovi casi di IMA fatali e non e di morte improvvisa: quest'ultimo effetto appare di dimensioni non solo più ampie ma anche più precoce, suggerendo che i maggiori vantaggi del trattamento con omega-3 si hanno, per quanto riguarda la morte cardiaca improvvisa, soprattutto nei primi mesi dall'IMA.**

**Figura 2.** Schema ipotetico dell'effetto di un elevato rapporto  $\omega 6:\omega 3$  sull'insulino-resistenza. (Modificata da Vessby B 2000<sup>32</sup>).



- 1) alterando la capacità di legame tra recettore e ligando;
- 2) riducendo la capacità della membrana di inserire e traslocare i trasportatori del glucosio;
- 3) alterando il segnale del secondo messaggero;
- 4) riducendo la permeabilità agli ioni.

E' stato inoltre suggerito che il rapporto  $\omega 6:\omega 3$  possa essere importante nel determinare la sensibilità insulinica e che la quota di acido palmitico, un grasso saturo (C16:0), nel muscolo scheletrico ne sia inversamente correlata<sup>38</sup>. La composizione dei grassi della dieta potrebbe influenzare la sensibilità insulinica anche con un meccanismo diverso. E' stato infatti dimostrato che gli acidi grassi in generale e i PUFA  $\omega 3$  in particolare possono modulare

l'espressione di alcuni geni, tra cui quelli delle cellule adipose, determinando una loro risposta di tipo iperplastico ed ipertrofico<sup>39</sup>. Se la qualità dei grassi introdotti con la dieta è in grado di modulare la sensibilità insulinica, la loro modificazione potrebbe influenzare il grado di insulino-resistenza. Studi di intervento su soggetti sani, condotti sia con modifiche del tipo di grassi introdotti con la dieta sia con supplementi di acidi grassi  $\omega 3$ , non hanno però dimostrato alcun effetto significativo sul grado di sensibilità insulinica, variamente valutato<sup>32</sup>. Ad esempio, lo studio KANWU (Kuopio, Aarhus, Napoli, Wollongong e Uppsala), studio multicentrico che si proponeva di valutare l'effetto della modifica della qualità dei grassi introdotti con la dieta sulla sensibilità all'insulina, ha recentemente

valutato 162 soggetti sani, che sono stati randomizzati per 3 mesi ad una dieta controllata, isocalorica che conteneva elevate quantità di grassi saturi o MUFA oppure ad una dieta di controllo<sup>40</sup>. Entro ciascun gruppo vi era poi un'ulteriore randomizzazione a ricevere supplementi di  $\omega 3$  (3.6 g/die) o placebo. In questo studio la sensibilità insulinica è risultata significativamente ridotta nei soggetti che assumevano la dieta ricca in grassi saturi, ma non si modificava con quella ricca in MUFA<sup>40</sup>. Inoltre, la supplementazione con  $\omega 3$  non modificava la sensibilità insulinica né la sua secrezione<sup>40</sup>.

Come illustrato nella tabella 6, anche gli studi condotti in soggetti con diabete di tipo 2 non hanno dimostrato alcun effetto significativo della supplementazione con  $\omega 3$  sulla sensibilità

insulinica<sup>41-45</sup>. Tuttavia, la mancanza di risultati positivi potrebbe essere in parte attribuita al fatto che gli studi citati sono stati condotti per periodi di tempo troppo brevi e su campioni ridotti di pazienti per poter produrre un effetto significativo sulla composizione dei grassi di membrana del muscolo scheletrico.

### Omega 3 e diabete: gli studi clinici

Negli ultimi anni diversi studi clinici hanno valutato il ruolo degli  $\omega 3$  nella gestione del paziente diabetico. I potenziali effetti benefici dei PUFA  $\omega 3$  nei soggetti affetti da diabete sono molteplici e vanno dalla riduzione della trigliceridemia alla riduzione dell'aggregabilità piastrinica, dall'effetto antiaritmico al miglioramento della disfunzione endoteliale, tutti eventi altamente auspicabili in una popo-

lazione a così elevato rischio cardiovascolare. Inoltre è stato dimostrato che, nel diabete di tipo 1, un elevato apporto di pesce è associato ad un ridotto rischio di microalbuminuria<sup>46</sup>. Anche l'azione protettiva sull'endotelio potrebbe essere particolarmente spiccata nei soggetti diabetici: Abe e collaboratori hanno infatti dimostrato una maggiore riduzione delle molecole di adesione (E-selectin e VCAM-1) a seguito della supplementazione con  $\omega 3$  in soggetti ipertrigliceridemicidiabetici rispetto a quelli con ipertrigliceridemia ma senza diabete<sup>47</sup>.

La dislipidemia associata al diabete di tipo 2 è tipicamente caratterizzata da ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL e da modificazioni a carico delle LDL<sup>48</sup>. Gli acidi grassi  $\omega 3$  hanno effetto ipotrigliceridemizzante associato alla loro capacità di attivare i PPARs e di

ridurre la sintesi epatica delle VLDL<sup>8,9,13,14</sup>. Per tale motivo, diversi ricercatori hanno indagato il loro effetto sul profilo lipidico e metabolico in soggetti con diabete.

Questi studi sono stati riassunti in due meta-analisi<sup>49,50</sup>. In quella di Friedberg et al<sup>49</sup> (tabella 7), che ha preso in considerazione 26 studi di intervento condotti fino al 1995 su soggetti con diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, la supplementazione con acidi grassi poliinsaturi omega-3 ha determinato una riduzione dei livelli serici di trigliceridi di circa il 30% in entrambi i tipi di diabete, accompagnata da un modesto ma significativo aumento dei livelli di colesterolo LDL nei soli soggetti con diabete di tipo 2, senza significative modificazioni del metabolismo glucidico: gli Autori hanno quindi concluso che 3 g/die di acidi grassi  $\omega 3$  possano essere una dose efficace e sicura nel

**Tabella 6.** Principali studi d'intervento controllati con acidi grassi  $\omega 3$  (varie fonti) sulla sensibilità insulinica in soggetti con diabete mellito di tipo 2. (Modificata da Vessby B 2000<sup>32</sup>).

Ref.	N	Intervento	Disegno	F-U (sett.)	Valutazione sensibilità insulinica	Esito
Borkman et al (1989) <sup>41</sup>	10	Olio di pesce (3 g $\omega 3$ ) vs placebo	Crossover	2 x 3	Clamp	Nessun cambiamento
Annuzzi et al. (1991) <sup>42</sup>	8	3 g $\omega 3$ vs placebo	Crossover	2 x 2	Clamp	Nessun cambiamento
Boberg et al. (1992) <sup>43</sup>	14	Olio di pesce (3 g $\omega 3$ ) vs placebo	Crossover	2 x 8	Clamp	Nessun cambiamento
McManus et al. (1996) <sup>44</sup>	11	Olio di semi-olio di pesce (3 g $\omega 3$ ) vs placebo	Crossover	3 x 12	FSIGT	Nessun cambiamento
Luo et al. (1998) <sup>45</sup>	12	6 g olio di pesce vs olio di semi di girasole	Crossover	2 x 8	Clamp	Nessun cambiamento

F-U, follow-up; EPA, acido eicosapentaenoico; DHA, acido docosaesaenoico.

ridurre i livelli di trigliceridi nei soggetti diabetici. La più recente meta-analisi di Montori et al<sup>50</sup> ha coinvolto 18 studi randomizzati e controllati sulla supplementazione con olio di pesce su oltre 800 soggetti affetti da diabete di tipo 2. Anche quest'analisi ha dimostrato come la supplementazione con olio di pesce era in grado di ridurre in modo significativo i livelli di trigliceridi, effetto che era più marcato nei soggetti ipertrigliceridici, concludendo che la supplementazione con  $\omega 3$  è una terapia efficace per il trattamento dell'ipertrigliceridemia nei soggetti con diabete<sup>50</sup>. L'utilizzazione dei supplementi  $\omega 3$  nei soggetti affetti da diabete è stata però limitata dai risultati di alcuni studi che avevano osservato come tale supplementazione peggiorasse il compenso glicemico<sup>51,52</sup>. Tuttavia questa ipotesi non è stata confermata dai risultati delle due meta-analisi di Friedberg e Montori<sup>49,50</sup> appena citate, che non hanno dimostrato alcun effetto avverso sui livelli di HbA<sub>1c</sub>.

Nonostante diversi studi pro-

spettici abbiano valutato il ruolo degli  $\omega 3$  sul rischio CVD nella popolazione generale, i dati sui pazienti diabetici sono alquanto limitati. Hu et al<sup>53</sup> hanno dimostrato come un aumentato consumo di acidi grassi  $\omega 3$  si associ ad una minore incidenza di cardiopatia ischemica e di mortalità totale in un sottogruppo di 5.103 donne diabetiche partecipanti al già citato Nurses' Health Study. Questi risultati hanno recentemente trovato conferma in uno studio di Erkkila et al<sup>54</sup>, in cui la riduzione della progressione dell'aterosclerosi coronarica in donne in post-menopausa con cardiopatia ischemica, associata al consumo di pesce, era particolarmente evidente nelle donne diabetiche. Queste evidenze suggeriscono che la supplementazione con acidi grassi  $\omega 3$  potrebbe essere particolarmente vantaggiosa in popolazioni ad elevato rischio cardiovascolare come quella diabetica, ipotesi che è necessario confermare con studi clinici randomizzati, controllati, specificatamente disegnati e condotti in queste popolazioni.

## Conclusioni e raccomandazioni

Tanto i dati sperimentali quanto quelli epidemiologici sembrano concordi nell'indicare che gli acidi grassi  $\omega 3$  svolgono un ruolo protettivo nei confronti della mortalità CVD e, in minor misura, anche sugli altri eventi CVD maggiori (infarto non fatale, ictus ischemico)<sup>8,13</sup>. Inoltre, tale effetto protettivo si manifesta per aumenti anche modesti dell'apporto di  $\omega 3$ , sia come supplementi che come consumo di pesce (2-3 porzioni a settimana), facilmente compatibili con le comuni abitudini alimentari. Sulla scorta di queste informazioni, il National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>55</sup> e società scientifiche come l'American Heart Association (AHA)<sup>8,56,57</sup> hanno raccomandato di aumentare il consumo di  $\omega 3$ , in particolare nei soggetti con pregresso infarto e/o ipertrigliceridemia. Tuttavia, queste raccomandazioni sono state oggetto di qualche critica, dal momento che la "robustezza" degli studi condotti sull'argomen-

**Tabella 7.** Efficacia sui trigliceridi e sicurezza sull'omeostasi glucidica della supplementazione con acidi grassi omega-3 in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2 valutati nella metanalisi di Friedberg: nella popolazione con diabete di tipo 2 l'incremento della glicemia e dell'emoglobina glicosilata è risultato di modesta entità e non significativo; per contro, nei pazienti con diabete di tipo 1 si è osservata una riduzione della glicemia a digiuno pari a 33.8 mg/dL (-15%) statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

Parametro	Variazione			
	Tipo 1		Tipo 2	
	mg/dL	%	mg/dL	%
Glicemia	-33.8*	-15	+7.81	+5.0
HbA <sub>1c</sub>	—	+0.17	—	+0.14
Trigliceridi	-25.6	-25	-71.6	-31
Colesterolo totale	+7.3	+3.7	-2.7	-1.2
Colesterolo-LDL	+5.0	+3.9	+7.7	+5.4
Colesterolo-HDL	+3.0	+5.7	-0.4	+/-0.0

\*  $p < 0.05$

to non è paragonabile a quella di altre raccomandazioni terapeutiche volte ai soggetti in prevenzione secondaria, come l'uso degli anti-aggreganti, degli ipocolesterolemizzanti, etc.<sup>8,58</sup>. Le evidenze principali sull'argomento vengono dai già citati studi DART<sup>25</sup> e GISSI Prevenzione<sup>26</sup>, entrambi condotti su soggetti con precedente infarto, e quindi mancano ad oggi studi di prevenzione primaria che giustifichino la prescrizione di supplementi di  $\omega 3$ . Ancora più scarsi sono i dati su popolazioni ad alto rischio, come quelle con diabete mellito. I risultati ottenuti da Hu et al<sup>53</sup> su un sottogruppo di donne diabetiche del Nurse Health Study sembrano promettenti, ma necessitano di conferme da parte di studi clinici randomizzati e controllati specificatamente condotti su questa popolazione, già considerata in prevenzione secondaria dalle li-

nee guida più attuali.

La raccomandazione di consumare più pesce deve però tener conto che i pesci a maggior contenuto di acidi grassi  $\omega 3$  sono quelli particolarmente grassi e non di coltura, dal momento che anche i pesci non sintetizzano gli acidi grassi  $\omega 3$ , ma li assumono come tali con l'alimentazione (plancton, alghe). Un eccessivo consumo di pesce fresco di questo tipo, oltre a dover essere computato con attenzione nel bilancio calorico quotidiano, soprattutto in soggetti a regime dietetico ipocalorico come spesso sono quelli diabetici, deve inoltre tener conto del rischio di esposizione a dosi tossiche di mercurio, che può di fatto neutralizzare molti degli effetti CVD degli  $\omega 3$ <sup>59, 60</sup>.

Gli effetti ipotrigliceridemizzanti degli acidi grassi  $\omega 3$  sembrano buoni, grosso modo sovrapponibili a quelli ottenuti con fi-

brati (-30%), e sono stati confermati nei soggetti con diabete, soprattutto se con ipertrigliceridemia iniziale<sup>49,50</sup>. L'aumentato introito di  $\omega 3$  potrebbe dunque rappresentare un'opzione nel trattamento della dislipidemia tipica del diabete di tipo 2 e delle sindromi da insulino-resistenza. Inoltre, il consumo di  $\omega 3$  è virtualmente privo di effetti collaterali ed il rischio che queste sostanze possano peggiorare il compenso glicemico sembra infondato<sup>49,50</sup>. In conclusione, gli acidi grassi  $\omega 3$  sembrano vantaggiosi nei confronti del rischio cardiovascolare ed il loro uso è oggi caldeggiato da alcune importanti società scientifiche. Sono però necessari studi clinici più accurati per confermarne l'efficacia in prevenzione primaria e secondaria ed in popolazioni ad elevato rischio come quelle affette da diabete mellito. **TiM**

## Bibliografia

1. **Sagild U, Littauer J, Jespersen CS, et al.** Epidemiological studies in Greenland 1962-1964. I. Diabetes mellitus in Eskimos. *Acta Med Scand.* 1966; 179:29-39.
2. **Kromann N, Green A.** Epidemiological studies in Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand* 1980; 208:401-406.
3. **Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM.** The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2657- 2661.
4. **Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, et al.** Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. *Lancet* 1993; 341:1056-1057.
5. **Middaugh JP.** Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980-86. *Am J Public Health* 1990; 80:282-285.
6. **Hirai A, Hamazaki T, Terano T, et al.** Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980; 2 :1132-1133.
7. **Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al.** Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1982; 28:441-453.
8. **Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ;** American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747-2757.
9. **Schaefer EJ.** Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:191-212.
10. **Eaton SB, Konner M.** Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985; 312:283-289.
11. **Simopoulos AP.** Evolutionary aspects of diet: fatty acids, insulin resistance and obesity. In: Van Italie TB, Simopoulos AP, eds. Obesity: new directions in assessment and management. Philadelphia: Charles Press, 1995:241-261.
12. **Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.** *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
13. **Simopoulos AP.** Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (3 Suppl):560S-569S.
14. **Connor WE.** Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl 1): 171S-175S.
15. **Nestel PJ, Connor WE, Reardon MR, et al.** Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74:72-89.
16. **Brown AA, Hu FB.** Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:673-686.
17. **Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al.** Fish and Omega-3 fatty acids intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002, 287:1815-1821.

18. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, *et al.* Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001; 285:304-312.
19. He K, Rimm EB, Merchant A, *et al.* Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002; 288: 3130-3136.
20. Albert CM, Campos H, Meir J, *et al.* Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-1118.
21. Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, *et al.* Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1382-1387.
22. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, *et al.* Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313:84-90.
23. He K, Song Y, Daviglius ML, *et al.* Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109:2705-2711.
24. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, *et al.* N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112:298-304.
25. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, *et al.* Effect of changes in fat, fish and fibre intakes on deaths and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-761.
26. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, *et al.*; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden 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.
27. Ohlsson LO, Larsson B, Svardisudd K, *et al.* The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus, 13.5 years follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058.
28. Astrup A, Ryan L, Grunwald GK, *et al.* The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl. 1): S25-S32.
29. Marshall JA, Bessesen SH, Hamman RF. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinemia in a non-diabetic population- The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 1997; 40: 430-438.
30. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, *et al.* Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care* 1993; 16:1459-1469.
31. Mayer-Davis J, Monaco JH, Hoen HM, *et al.* Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population. The role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997; 65:79-87.
32. Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): S91-S96.
33. Salomaa V, Ahola I, Toumilehto J, *et al.* Fatty acid composition of serum cholesterol esters in different degree of glucose intolerance. *Metabolism* 1990; 39:1285-1291.
34. Vessby B, Aro A, Skarfors E, *et al.* The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 1994; 43:1353-1357.
35. Ohrvall M, Sundlof G, Vessby B. Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. *J Intern Med* 1996; 239:111-117.
36. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): S59-S66.
37. Hayashi T, Wojtaszewski JFP, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997; 273:E1039-E1051.
38. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, *et al.* Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance. *Lipids* 1996; 31:S261-S265.
39. Amri EZ, Bertrand B, Aihaud G, *et al.* Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *J Lipid Res* 1991; 32:1449-1456.
40. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, *et al.*; KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44:312-319.
41. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, *et al.* Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38:1314-1319.
42. Annuzzi G, Rivellesse A, Capaldo B, *et al.* A controlled study on the effects of n-3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 1991; 87:65-73.
43. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, *et al.* Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:645-650.
44. McManus RM, Jumpson J, Finnegood DT, *et al.* A comparison of the effects of n-3 fatty acids from linseed oil and fish oil in well-controlled type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:463-467.
45. Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, *et al.* Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care* 1998; 21:717-724.
46. Mollsten AV, Dahlquist GG, Stattin EL, *et al.* Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24:805-810.
47. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, *et al.* Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:723-731.

48. **Taskinen MR.** Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46:733-749.
49. **Friedberg CE, Janssen MJFM, Heine RJ, et al.** Fish oil and glycaemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21:494-500.
50. **Montori VM, Farmer A, Wolan PC, et al.** Fish oil supplementation in type 2 diabetes. A quantitative review. *Diabetes Care* 2000; 23:1407-1415.
51. **Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, et al.** Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12:276-281.
52. **Glauber H, Wallace P, Griver K, et al.** Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 108:663-668.
53. **Hu FB, Cho E, Rexrode K, et al.** Fish and long-chain  $\omega$ 3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107:1852-1857.
54. **Erkkila AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, et al.** Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:626-632.
55. **Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATPIII).** Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
56. **Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ, et al.** for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and Cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:151-212.
57. **Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ, et al.** for the AHA Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. AHA Scientific Statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:e20-e30.
58. **Grundy SM.** N-3 fatty acids. Priority for post-myocardial infarction clinical trials. *Circulation* 2003; 107:1834-1836.
59. **Guallar E, Sanz-Gallardo I, van't Veer P, et al.** For the Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Mercury, fish oils and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:1747-1754.
60. **Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, et al.** Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347:1755-1760.

