

Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri

Properties, functions of omega-3 and omega-6 fatty acids and relationship between essential fatty acids and cardiovascular diseases

Dildar Konukoğlu¹

Özet

Esansiyel yağ asitleri (EYA) insan ve diğer memelilerde yaşam için mutlak gerekli olan ve vücutta sentezlenemediğinden diyetle alınması gereken yağ asitleridir. Vücutta doğal olarak iki tipi bulunur. Omega-6 (ω -6) serisi cis-linoleik asitten, omega-3 (ω -3) serisi α -linolenik asitten kaynaklanır. ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin çeşitli organ ve hastalıklarda yararlı etkileri bulunur. EYA metabolizması obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner kalp hastalıkları, şizofreni, Alzheimer hastalığı, ateroskleroz ve kanser oluşumunda değişir. Bu derlemede yağ asitlerinin yapısal özellikleri ve metabolizmaları ile kardiyovasküler hastalıklarla ilişkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Esansiyel yağ asitleri, omega-3 yağ asitleri, omega-6 yağ asitleri.

Summary

Essential fatty acids (EFAs) are essential for survival of humans and other mammals, and they can not be synthesized in the body; hence, they have to be obtained by the diet. There are two types of naturally occurring EFAs in the body, the omega-6 (ω -6) series derived from cis-linoleic acid and the omega-3 series (ω -3) derived from α -linolenic acid (ALA, 18:3). ω -3 and ω -6 fatty acids display a variety of beneficial effects on various organ systems and diseases. The metabolism of EFAs is altered in several diseases such as obesity, hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, schizophrenia, Alzheimer's disease, atherosclerosis, and cancer. In this paper, we review both the structure properties and metabolisms of fatty acids and the relationship between EFAs and cardiovascular diseases.

Key words: Essential fatty acids, omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids.

Omega-3 (ω -3) yağ asitlerinin önemi ilk defa, Grönland eskimoları üzerine yapılan çalışmalarda farkedilmiştir. Geleneksel gıdaları yüksek oranda yağ içermesine rağmen, eskimoların kalp ve romatizmal hastalıklar, astım ve endüstriyel ülkelerde sık görülen pek çok hastalığa karşı dirençli oldukları gözlenmiştir.¹ Bunun nedeninin doymamış yağları içeren balık etleri ve deniz memelilerinin yağlarını yaygın olarak tüketmeleri olduğu ileri sürülmüştür.² Günümüzde metabolizma ve etkileri açısından yağ asitlerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede yağ asitlerinin yapısal özellikleri özetlenmiş ve esansiyel yağ asitle-

rinin (EYA) kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri gözden geçirilmiştir.

Yağ Asitlerinin Yapısal Özellikleri

Hidrojen, karbon ve oksijenden meydana gelen ve organik bir bileşik olan yağlar içerdikleri yağ asitleri ile birbirinden farklılaşırlar. Karbon (C) sayılarına göre kısa (C2-4), orta (C6-10), uzun (C12-20) ve çok uzun zincirli (C>22) olarak isimlendirilen yağ asitleri, yapılarında çift bağ içermiyorlar ise doymuş (satüre), çift bağ içeriyorlarsa doymamış (ansatüre) yağ asitleri olarak tanımlanır. Doymamış yağ asitleri çift bağlarının sayısına göre

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Prof. Dr., İstanbul

teklı (monoansatüre) ve çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitleri olarak sınıflandırılır. Yağ asidi molekülünün biri karboksil ve diğeri metil karbon içeren iki sonlanma bölgesi bulunur. Metil karbonuna omega “ ω ” karbonu denir ve ilk çift bağın bulunduğu ω karbonuna göre de doymamış yağ asitleri ω -3, ω -6, ω -7 veya ω -9 gibi isimler alır. Yapıya çift bağların katılmasını sağlayan “desatüraz”lar, çift bağın eklendiği karbonlara göre Δ^4 , Δ^5 , Δ^6 veya Δ^9 –desatüraz olarak tanımlanır. Çoklu doymamış yağ asitlerindeki “a:b” şeklindeki ifade de “a” karbon sayısını, “b” çift bağ sayısını, “ ω (n):x” ise metil karbonuna en yakın çift bağın pozisyonunu gösterir (C 18:2 ω -6 gibi). Çift bağların ucundaki karbonlara bağlı hidrojen atomlarının yerleşimine göre de yağ asitlerinin cis ve trans olmak üzere iki geometrik izomeri bulunur. Organizmada kullanılan doymamış yağ asitleri cis konumundadır. Trans yağ asitlerinin erime noktası ve termodinamik stabilitesi daha yüksek olup farklı fiziksel özellikte sert bir moleküldür.³

Vücudun üretemediği ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri (EYA) denir. EYA, insan ve diğer memeliler için mutlak gerekli olup çoklu doymamış yağ asitleridir. Vücutta ω -3 ve ω -6 olmak üzere iki tip EYA bulunur. ω -3 serisi 18 karbonlu ve üç çift bağ içeren a-linoleik asitten (ALA, 18:3), ω -6 serisi ise 18 karbonlu ve iki çift bağ içeren cis-linoleik asit (LA, 18:2)’ten oluşur. ω -9 serisinden olan oleik asit (OA, 18:1) ve ω -7 serisinden kaynaklanan palmitoleik asit (PA, 16:1) organizmada yaygın şekilde kullanılan ancak esansiyel olmayan yağ asitleridir. EYA, organizmada eikozanoid ve ürünlerinin (prostaglandin: PG, tromboksan: TX ve lökotrienler: LT) öncüsüdür. Eikozanoidler sindirim, üreme ve bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca EYA’nın doğrudan biyolojik aktiviteleri de bulunur.⁴

Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolizması

Diyetle alınan LA, Δ^6 desatüraz ile γ -linolenik asit (GLA, 18:3, ω -6) dönüştürülür ve GLA’de iki karbon eklenerek zincir uzunluğunun artırılması ile dihomog-LA (DGLA, 20:3, ω -6) meydana gelir. DGLA’dan 1. seri PG’ler sentezlenir. DGLA’dan, D5 desatüraz ile sentezlenen araşidonik asidi (AA, 20:4, ω -6) 2. seri PG ve TX, 4. seri LT’lerin öncü yağ asididir (proenflamatuvar). Diyetle alınan ALA’dan, zincir uzatma ve Δ^6 ve Δ^5 desatüraz

reaksiyonları ile sentezlenen eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5, ω -3), 3. seri PG ve TX’ların, 5. seri LT’lerin ve diğer bir ω -3 olan dokosaheksaenoik asidin (DHA, 22:6) öncüsüdür (antienflamatuvar). PG ve TX sentezindeki metabolik yolda siklooksijenaz (COX), LT sentezinde ise lipoksijenaz enzimi yer alır. AA, EPA ve DHA, aynı zamanda lipoksin (LX) ve resolvin olarak adlandırılan anti-enflamatuvar moleküllerin de öncüsüdür. Şekil 1’de EYA sentezi özetlenmiştir.⁵

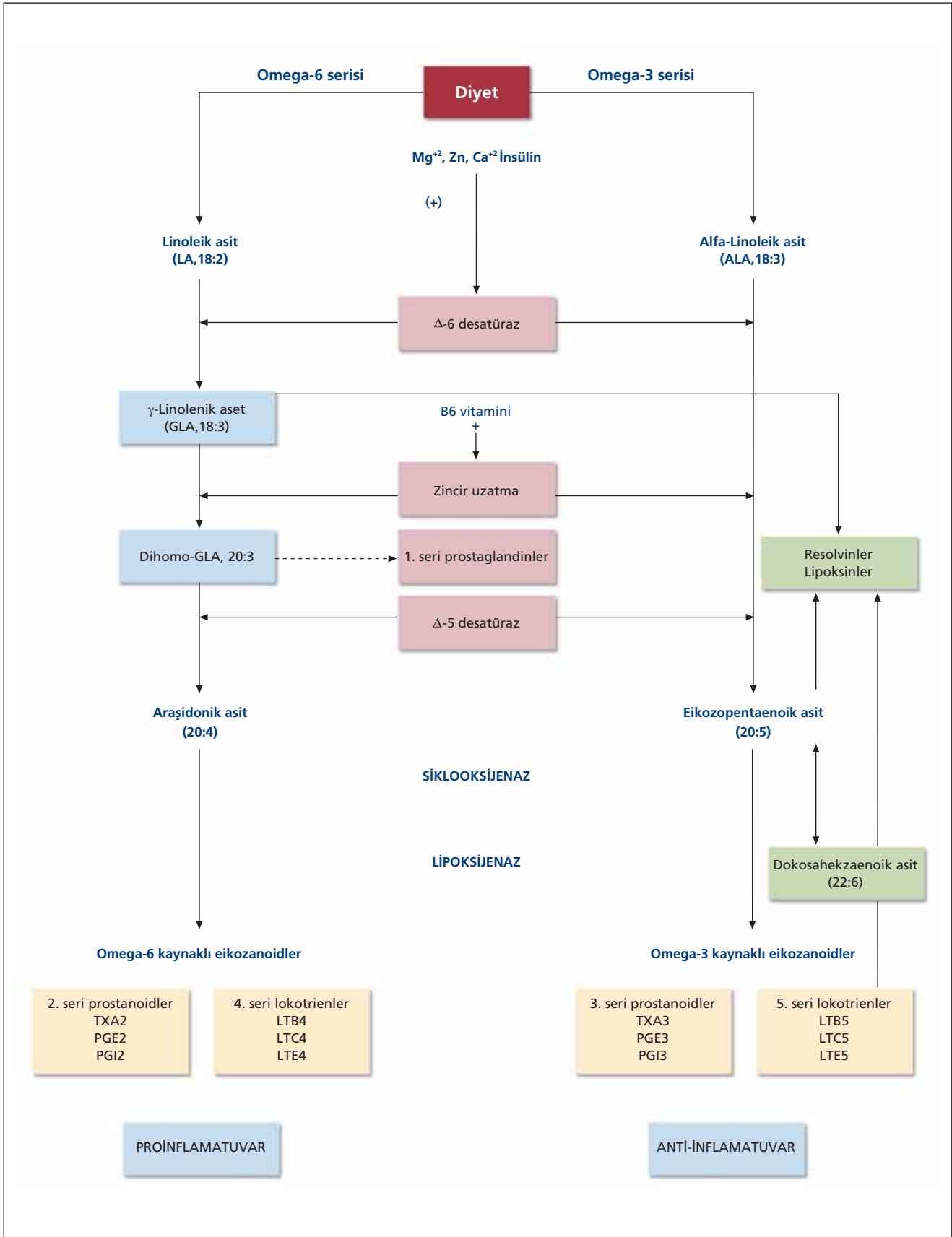
EYA’nın sentezinde yer alan desatüraz enzimleri çeşitli faktörlerden etkilenir: Doymuş yağlar, alkol, kolesterol, adrenalin, trans-yağ asitleri ve glukokortikoidler Δ^6 ve Δ^5 desatüraz aktivitesini inhibe eder. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve metabolik sendromda desatüraz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Özellikle yaşlanma, açlık ve protein eksikliği Δ^6 desatüraz aktivitesini azaltır. Δ^6 aktivitesi için pridoksal fosfat, çinko ve magnezyum iyonlarına da ihtiyaç vardır. Yağdan fakir beslenme ve özellikle kalori kısıtlaması Δ^6 desatüraz aktivitesini artırırken, glukozdan zengin beslenme aktiviteyi azaltır.⁶⁻⁹ ω -3 ve ω -6 yağ asitleri vücutta birbirlerine dönüştürülemezler.

EYA etkilerinin birçoğu sentezledikleri eikozanoidler aracılığı ile gerçekleşir. EYA eksikliği pro ve antienflamatuvar moleküller olan eikozanoidlerin kendi aralarındaki dengeyi bozar.¹⁰ PG serileri arasında TXA₂, prostasiklin (PGI₂), PGF_{2 α} , E₂ ve E₁ önemli üyelerdendir. EPA’tan sentezlenen 3. seri PG’lerden PGI₂, AA kaynaklı PGI₂ kadar antitrombotik etkinlik gösterdiği halde TXA₂, trombosit fonksiyonunu TXA₂’ye göre zayıfca uyarır. Böylece EPA’dan zengin diyetle beslenme PGI/TX dengesinin antitrombotik yönde değiştirir. EYA’lerinin eksiklik bulguları ve ilişkili oldukları hastalıklar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Yağ Asitlerin Besinsel Kaynakları^{11,12}

ω -3 Kaynakları

Hayvansal kaynak olarak balık (ringa, uskumru, sardalye, alabalık ve somon) ve az miktarda yumurtada bulunur. Bitkisel olarak; keten tohumu yağı, kanola yağı, soya fasulyesi yağı, ceviz, balkabağı çekirdeği, kenevir tohumu yağı ve semizotu gibi yeşil yapraklı sebzeler, kuru baklagiller ve kolza tohumu ALA’dan zengindir. İnsan sütünde ω -3 yağ asitleri önemli miktarda bulunur. EPA ve DHA’nın ana kaynağı deniz balıklarıdır.



Şekil 1. Esansiyel yağ asitlerinin sentezi.⁵

Tablo 1. Esansiyel yağ asitleri eksikliği bulguları ve bunlara ilişkin hastalıklar

Omega-3 eksikliği bulguları	Omega-6 eksikliği ile ilişkili bulguları	Esansiyel yağ asidi eksikliği ile ilişkili hastalıklar
Yavaş büyüme	Egzema benzeri deri kızarıtları	Astım
Görme zayıflığı	Saç kaybı	Hiperaktivite sendromları
Öğrenme yeteneğinde zayıflık	Karaciğer harabiyeti	Bipolar bozukluk
Konsantrasyon eksikliği	Davranış bozuklukları	Kanser
Motor hareketlerde düzensizlik	Böbrek harabiyeti	Kardiyovasküler hastalıklar
Kol ve bacaklarda uyuşukluk hissi	Aşırı terleme	Depresyon
Davranış değişiklikleri	Enfeksiyonlara karşı hassasiyet artışı	Diyabet
	Yara iyileşmesinde gecikme	Alzheimer
	Erkeklerde cinsel güç zayıflaması	Egzema
	Kadınlarda düşük riski	Hipertansiyon
	İnflamasyon	Huntington hastalığı
	Kalp ve dolaşım sistemi rahatsızlıkları	Lupus
	Büyümede yavaşlama	Migren tipi baş ağrısı
		Multipli skleroz
		Obesite
		Osteoartrit
		Osteoporoz
		Psoriasis
		Romatoid artrit

ω-6 Kaynakları

Mısır yağı, soya fasulyesi yağı, ayçiçek yağı, aspur (yalancı safran) yağı, ceviz, balkabağı çekirdeği ve keten tohumu yağı ω-6 yağ asitlerinin önemli kaynaklarıdır. Yumurta, kümes hayvanlarının eti, tam buğday unundan yapılmış ekmekek, fırınlanmış besinler, bitkisel yağlar ve margarin yağı LA içerir. Anne sütünün GLA içeriği oldukça zengindir. Çuha çiçeği yağı, siyah kuş üzümü ve kenevir tohumu yağı önemli miktarda GLA içerir. Bazı mantar türlerinin de GLA miktarı fazladır. DGLA ise insan sütünde, karaciğer, testis, adrenal ve böbrekte ılımlı miktarda bulunur. Anne sütü sınırlı miktarda AA içerirken inek sütünde miktar ise çok düşüktür. Et, yumurta sarısı, bazı deniz yosunları ve bazı karides türleri yoğun miktarda AA içerir.

ω-9 Kaynakları

Rafine edilmemiş ham zeytinyağı, zeytin, avokado, badem, yer fıstığı, susam yağı, pecan fıstığı, antep fıstığı, mahun cevizi, fındık, kanola yağı, fındık yağı ve keten tohumu yağı başlıca ω-9 kaynaklarıdır. Oleik asit, kalp krizi ve damar sertliği riskini düşürür ve kanserden korunmaya yardımcı olur.

Trans Yağ Asitleri

İnek ve koyun gibi geviş getiren hayvanların sütlerinde ve yağlarında az miktarlarda bulunurlar. Buna karşılık, hidrojenasyonla elde edilen margarinlerde büyük miktarda trans yağ asidi bulunur.¹³ Hidrojenasyon işlemi, doymamış yağ asitlerinin trans izomerleri meydana gelir. Doğal kaynaklı trans yağ asitlerinin olumsuz etkisi bildirilmemiştir, ancak sentetik trans yağ asitlerinin doymuş yağ asitleri gibi LDL kolesterol miktarını artırırken, HDL kolesterol miktarını düşürdüğü ve kalp hastalıkları riskini yükselttiği gösterilmiştir.¹⁴

ω-3 Yağ Asitleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyetle ω-3 yağ asitlerinin alınmasının kalbi korumada etkili olduğu, günde 0.5-2.0 g ω-3 yağ asidi alınmasının kardiyovasküler hastalık (KVH) ölümlerini azalttığı, daha yüksek dozun ek yarar sağlamadığı ileri sürülmektedir.¹⁵ Sekonder korumada statin tedavisine eklenen 1800 mg/gün EPA'nın, - serum kolesterol düzeyindeki değişikliklerden bağımsız olarak - stabil olmayan anjina ve revaskülarizasyonda azalmaya yol açtığı bildirilmektedir.

dir.¹⁶ Hiperlipidemik kişilerde doza bağımlı olarak, ω -3 yağ asitleri serum trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde (VLDL) azalmaya yol açmış, düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde değişiklik yapmamıştır.¹⁷ Dehmer ve arkadaşları¹⁸ koroner arter by-pass grefti yapılan hastalarda balık yağı takviyesinin greft tıkanıklığını önlediğini göstermişlerdir. Lyon Diyeti Kalp Çalışmasında¹⁹ miyokard enfarktüsü geçiren hastalar 4 yıl boyunca anjina, kalp yetersizliği, inme, akciğer ya da periferik emboli, ani kardiyak ölüm ve nonfatal miyokard enfarktüsü açısından takip edilmiş, deney grubunda sağlanan 4:1 omega 6: omega 3 oranının koruyucu ve önleyici olduğunu ileri sürülmüştür. Akdeniz Diyeti Kalp Çalışmasında,²⁰ diyete eklenen yüksek ALA'nın, GISSI-Prevenzione Çalışmasında²¹ ise, miyokard enfarktüsü geçiren hastalara 850 mg/gün omega 3 yağ asidi eklenmesinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bulunmuştur. Bucher ve arkadaşları²² 1966-99 yılları arasında yapılan çalışmaları gözden geçirmişler ve koroner kalp hastalarının günde 40-60 g balık yemelerinin mortaliteyi ve miyokard enfarktüsünü önlediği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaların aksine Zutphen²³ çalışmasında ALA artışı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiş; Nilssen ve arkadaşları²⁴ Norveçli hastaların omega 3 yağ asidi takviyesi almalarının kardiyak olaylar için sekonder korumada etkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Schacky²⁵ EPA ve DHA'ların supraventriküler ve ventriküler düzeyde antiaritmik ve antiaterosklerotik olduklarını geniş ölçekli bir klinik çalışmada gözlemlemiştir.

ω -3 yağ asitlerinin zincir uzunluğunun ve çift bağ sayısının etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; çift bağ sayısının artışının bu yağ asitlerinin kalp hastalıklarını önleyici özelliklerini arttırdığı ancak zincir uzunluğu artışının ek etki yapmadığı gözlenmiştir.²⁶

ω -3 endeksi, eritrosit yağ asitlerinin EPA/DHA oranı olarak ifade edilir. Epidemiyolojik verilere göre, ani kardiyak ölümler, ω -3 endeksi %4'den az olanlarda, endeksi %7-8 olanlardan 10 kat daha yüksektir. Bu endeksin, EPA ve DHA tedavisinin izlenmesinde kullanılması önerilmektedir.^{27,28} Ancak metil-civa içeren balık kaynaklı ω -3 yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.

ω -3 Yağ Asitlerinin KVH'daki Etkilerinin Moleküler Mekanizmaları

Plazma lipidleri üzerindeki olumlu etkilerinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Karaciğerde trigliserid ve VLDL sentezini azalttığı düşünülmektedir. Diyetdeki DHA ve EPA'nın mambranda AA'nın yerini alması, meydana gelen ürünlerin daha az protrombotik ve vazokonstriktif olması antiaterosklerotik etkilerinde önem taşır.²⁹ ω -3 yağ asitlerinin endotel aktivasyonu üzerindeki etkileri; sitokin üretiminin azaltılması, doku faktör ekspresyonunun azaltılması, nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımının artırılması, monosit kemoatraktan protein-1 gen ekspresyonunun ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azaltılması yer almaktadır.³⁰ Collins ve arkadaşları,³¹ DHA'nın, enflamasyonda yer alan nükleer faktör-kB (NF-kB) aktivasyonunu inhibe ederek endotel aktivasyonunu engellediğini gösterdiler.

ω -3 yağ asitleri membranın akışkanlık özelliklerini düzenler. EYA eksikliğine bağlı gelişen membran sertliği transport fonksiyonlarını, reseptör etkileşimini ve sayısını olumsuz yönde etkiler.³² Örneğin membran akışkanlığındaki artış insülin reseptörlerini artırırken, membranın katılaşması reseptör sayısında azalmaya yol açarak insülin direncine neden olabilir.³³ Diğer yandan ω -3 yağ asitleri kolesterol sentezinin düzenlenme enzimi olan 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzimA aktivitesini baskılar.³⁴ Kolesterol sentezinde oluşan aktif izopren bileşiklerinin bir grubu lipidlerin, ras onkogeninin ve küçük molekül ağırlıklı GTPazların modifikasyonunda rol oynar. Böylece EYA, antiproliferatif etki ile tümör hücrelerinde apoptozu uyatabilmektedir.³⁵

ω -3 yağ asitleri anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu kontrol eder.³⁶ Transgenik farelerde anjiyotensinojen gen ekspresyonunun artışının hipertansiyona neden olduğu ve AA'dan epoksi-eikozotrienoik asitlerin ve hidroksieikozotetraenoik asit oluşumunun azaldığı bildirilmiştir.³⁷ Bu yağ asitleri IL-6 ve TNF'a indüklü NF-kB aktivasyonunu önleyerek vasküler enflamasyonu inhibe ederler.³⁸ ω -3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkileri arasında ayrıca IL-1, IL-2 ve makrofaj göçünü inhibe edici faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskıladığı, "Lipid-activated transcription factor" olarak bilinen PPAR- γ mRNA ve protein aktivitesindeki artış da bulunur.^{39,40}

Diğer taraftan ω -3 yağ asitleri, antienflamatuvar ve anti-aterosklerotik özellikleri bulunan nitrik oksit'in (NO) oluşumunda yer alan enzimlerin sentezini uyararak endotelial NO üretimini arttırlar.⁴¹ Bu etkinin oluşmasında akut enflamasyonun güçlü inhibitör moleküllerinden LX'lerin rolü olduğu ileri sürülmektedir.³ AA, EPA ve DHA'den oluşan LX serilerine enflamasyonun çözülmesine neden oldukları için "resolvin"de denir. Resolvinlerin beyinde iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir.⁴² DHA'nın 17-hidroksi türevleri (dokosatrienler) ve resolvinlerin 17S serileri (10,17, S-dihidroksidokosatrien) aynı zamanda nöroprotektin D1 (NPD1) olarak isimlendirilir. Bu moleküller güçlü antienflamatuvar ve nöron koruyucu etkiye sahiptir.⁴³ ω -3 yağ asitlerinden nitrik oksitle oluşan nitrolipidler (örneğin nitrolinoleat) ise düz kaslarda gevşeme, trombosit aktivasyonu, nötrofil fonksiyonlarının ve enflamasyonun baskılanması gibi olaylara neden olur.³ Omega yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri ve etki mekanizmaları **Tablo 2**'de özetlenmiştir.⁴⁴

ω -6 Yağ Asitleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar

LA'nın diyetle daha fazla oranda alınmasına bağlı olarak proenflamatuvar molekül olan AA oluşumu artar.

Tablo 2. Omega yağ asitlerinin kardiyovasküler etkileri ve mekanizmaları⁴⁴

Kardiyovasküler etki	Mekanizma
Antiaritmik	Membran akışkanlığını düzenler Atriyal fibrilasyonu önler
Antitrombotik	Trombosit agregasyonunu inhibe eder
Antiaterojenik	Intimal hiperplaziyi inhibe eder
Antiinflamatuvar	ω -6 kaynaklı proinflamatuvar eikazonoid sentezini azaltır Adezyon molekül ekspresyonunu azaltır Trombosit kaynaklı büyüme faktör düzeyini azaltır
Endotel fonksiyonu düzenler	Vazomotor fonksiyon üzerine doğrudan etkilidir Nitrik oksit sentezini artırır
Kan basıncını azaltır	Antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkiler ve endotel fonksiyon bozukluğunu düzenleyici etkiler ile
Lipid düzeyini azaltır	Karaciğerde trigliserit ve çok düşük dansiteli lipoprotein sentezini azaltır, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini artırır, apoprotein B-100 düzeyini azaltır.

Yarışmalı olan bu inhibisyona bağlı olarak diyetteki ω -6 ve ω -3 oranı koroner kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü oluşturmuştur.⁴⁵ Ancak, diyetteki LA etkilerinin araşidonik asitten bağımsız olduğu ve yüksek miktarda LA alınmasının tek başına koroner kalp hastalığı riskini arttırmadığı da ileri sürülmektedir.⁴⁶ Özellikle LA'nın kan total kolesterol düzeyini azalttığı, serum kolesterol düzeyi ile doymuş yağlar arasında pozitif, poli-ansatüre yağ asitleri ile negatif yönde ilişki olduğu bulunmuştur.⁴⁷ Geniş merkezli çalışmalarda LA ile KKH riski arasında pozitif bir ilişki saptanmamıştır.⁴⁸ ω -6 yağ asitlerinin antienflamatuvar etkilerinin COX yolundan bağımsız olduğu ve NF-kB düzeyini azaltarak enflamasyonu inhibe ettiği, aynı zamanda sistemik enflamasyon belirteçlerinin düzeyini azalttığı ve C-reaktif protein gibi enflamasyon belirteçlerinin düzeyinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmektedir.^{49,50} Moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte LA alınmasının tip 2 diyabet gelişme riski ile ters orantılı olduğu ve daha fazla LA alınmasının insülin direncini düzelttiği ileri sürülmektedir.⁵¹

ω -6/ ω -3 Yağ Asitleri Oranı

ω -6 ve ω -3 yağ asitlerinin hangi oranda alınması gerektiği konusunda tam bir birlik sağlanamamıştır: Batı tarzı beslenmede bu oran 10:1 - 30:1 arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü bu oranın 5:1 - 10:1 arasında tutulmasını önermektedir. Ancak gerçekte sağlıklı oran 1:1 - 4:1 arasındadır. ω -3 yağ asidi olarak günde 650 g EPA + DHA ve 2.22 g ALA ve ω -6 olarak 4.44 g LA alındığında ω -6/ ω -3 oranı 1.5:1'dir.⁴³ Bu oranlar ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin farklı miktarları ile de sağlanabileceğinden günlük gereksinim olarak farklı miktarlar da bildirilmektedir. İdeal günlük miktarının 1.5-2 g olması benimsenmiştir. Ancak bu miktar erkek ve kadınlarda, sporcularda ve gençlerde farklılık gösterebilmektedir. Vejeteryanların diyetine ω -3 yağ asitlerinin ilavesi gereklidir. Diğer bir gereksinim belirleme yönteminin günlük kalori gereksiniminin %0.6-2'sinin EYA'lerinden sağlanması olduğu ileri sürülmektedir.⁵² İdeal oranların sağlanmasının batı tarzı beslenmede çok zor olduğu düşünüldüğünde ω -3 yağ asitlerinin diyetle eklenmesi benimsenmektedir. Ayrıca KVH'da alınması gerekli miktarların diyetle sağlanamayacağı ve takviye edilmesi görüşü de yaygındır. **Tablo 3** ve **4**'de ω -3 yağ asitlerinin KVH'lara ilişkin gereksi-

nimleri ve kaynakları özetlenmiştir.^{52,53} Diğer taraftan günde 15 g'dan fazla balık yağı almak, kanama eğilimini arttırmaktadır. Bu nedenle hekim kontrolü olmaksızın EYA'nın kapsül formunun günde 3 g'dan fazla alınması önerilmektedir. İlaç – EYA etkileşimleri de önemli-

dir: Digoksin ile beraber alındıklarında digoksin yanıtında artışa, kumadin ile alındığında ise kanama zamanında uzamaya neden olabilmektedir. Hipotansiyon yapıcı etkileri yanısıra nadir de olsa alerjik olaylara da yol açabilmektedir.⁵⁴

Tablo 3. Amerikan Kalp Birliğinin ve Avrupa Klinik Araştırmalar Topluluğunun önerdikleri omega-3 yağ asidi miktarları

Klinik	Amerikan Kalp Birliğinin önerisi ⁵³	Avrupa Klinik Araştırmalar Topluluğunun önerisi ⁵⁴
Koroner arter hastalığı olmayanlar	Haftada iki kez yağlı balık; 1.5-3.0 g ALA/gün; Yağ ve yiyeceklerden	Haftada 1-2 yağlı balık Enerjinin %1'ini karşılayan bitkisel kaynaklı omega-3 yağ asidi
Koroner arter hastalığı olanlarda	1 g /gün EPA+ DHA (yağlı balıklar veya kapsül)	Yüksek veya düşük balık tüketimi hesaba katılmaksızın EPA+DHA
Hipertrigliseridemi	2-4 g/gün EPA-DHA kapsülleri	1-4 g özellikle deniz ürünleri kaynaklı omega-3 yağ asitleri Alternatif olarak statin ile kombinasyon
Hipertansiyon	Doza bağımlı yanıt, ancak azami etki için 4 g/gün'den fazla alınmasını sürdürmek zor	Orta dereceli hipertansiyon 4 g/gün deniz ürünleri kaynaklı omega-3 yağ asitleri. Kalp transplantlı hastalarda hipertansiyonu önlemek amaçlı
Koroner arter bypass grefti	Önerilmiyor	Greft tıkanıklık oranını 4 g özellikle deniz ürünleri kaynaklı omega-3 azaltıyor
Koroner anjioplasti	Omega-3 yağ asitleri önerilmiyor	Omega-3 yağ asitleri önerilmiyor

ALA: alfa-Linolenik asit, DHA: dokosaheksaenoik asit

Tablo 4. Esansiyel yağ asitlerinin kaynakları

Omega-3 kaynaklar	1 g EPA+DHA için alınması gereken miktar (g)	Esansiyel yağ asidi	
Balıklar ⁵³	Taze Tuna	66-357	DHA, EPA
	Konserve Tuna	323	DHA, EPA
	Pasifik somon	42.5-70.9	DHA, EPA
	Sardalya	50-87	DHA, EPA
	Alabalık	87	DHA, EPA
	Uskumru	54-250	DHA, EPA
	Morina balığı	323	DHA, EPA
	Mezgit	417	DHA, EPA
	Pisi balığı	8-213	DHA, EPA
	Istiridye	500	HHA, EPA
Omega-3 kaynaklar	İçerik	Esansiyel yağ asidi	
Bitkisel kaynaklar ⁵⁵	Keten tohumu	2.2 g/5 ml	ALA
	Keten tohumu yağı	8.5 g/5 ml	ALA
	Semiz otu	Çok düşük	ALA
	Kenevir yağı	3.1 g/5 ml	ALA
	Kanola yağı	1.3 g/5 ml	ALA
	Soya yağı	0.9 g/5 ml	ALA
	Ceviz ve çam fıstığı yağı	0.7 g/5 ml	ALA

EPA: eikosaheksaenoik asit, DHA: dokosaheksaenoik asit

Sonuç

Hem ω -3 hem de ω -6 yağ asitleri insan sağlığı açısından önem taşır. Ancak dikkat edilmesi gereken konu bu yağ asitlerinin belirli bir oranda alınması ve aralarındaki dengenin sağlanmasıdır. Esansiyel yağ asidi eksikliği başta KVH'lar olmak üzere enflamatuvar hastalıklar, nörolojik, nöropsikiyatrik hastalıklar, kanser ve (diyabet, artrit, kolit gibi) kronik hastalıklarda rol oynayabilmekte ve tedavi protokollerine bu yağ asitlerinin eklenmesinin olumlu etkileri gözlenmektedir.

Kaynaklar

1. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94.
2. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
3. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J* 2006; 1: 420-39.
4. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2007; 197: 12-24.
5. Das NU. Essential fatty acids- A review. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 467-82.
6. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of Δ 6, Δ 5, and Δ 9 desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 345-76.
7. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res* 1982; 20: 41-8.
8. Tang C, Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Regulation of human delta-6 desaturase gene transcription: identification of a functional direct repeat-1 element. *J Lipid Res* 2003; 44: 686-95.
9. Das UN. A defect in the activity of Δ 6 and Δ 5 desaturases may be a factor predisposing to the development of insulin resistance syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 343-50.
10. Horrobin DF. The regulation of prostaglandin biosynthesis by the manipulation of essential fatty acid metabolism. *Rev Pure Appl Pharmacol Sci* 1983; 4: 339-83.
11. Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL ve ark. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2003; 38: 391-8.
12. Sanders TAB. Essential and trans-fatty acids in nutrition. *Nutr Res Rev* 1988; 1: 57-8.
13. Taşan M, Dağlıoğlu O. Trans yağ asitlerinin yapısı, oluşumu ve gıdalarla alınması. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi* 2005; 2: 79-88.
14. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Eng J Med* 1990; 323: 439-45.
15. Sackh FM, Stone PH, Gibson CM, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Cardiol* 1995; 25: 1492-8.
16. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M ve ark. On behalf of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients: a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
17. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by omega-3 fatty acids. *Metabolism* 1992; 41: 1100-5.
18. Dehmer GJ, Popma JJ, van den Berg EK ve ark. Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 319: 733-40.
19. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 733-5.
20. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
21. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lipids* 2001; 36: 119-26.
22. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
23. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 457-63.
24. Nilsen DW, Albreksten G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 50-6.
25. Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 129-35.
26. De Caterina R, Zampolli A. Omega-3 fatty acids, atherogenesis, and endothelial activation. *Cardiovasc Med* 2007; 8: 11-4.
27. Harris WS, von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-20.
28. von Schackya C, Harris WS. Cardiovascular risk and the omega-3 index. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 46-9.
29. Nakamura N, Ohta M, Okuda K ve ark. Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29: 22-5.
30. Bezard J, Blond J, Bernard A, Clouet P. The metabolism and availability of essential fatty acids in animal and human tissues. *Semin Nephrol* 1994; 34: 539-68.
31. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995; 9: 899-909.
32. Bona KH, Bjerve KS, Nordoy A. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in plasma phospholipids are divergently associated with high density lipoprotein in humans. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 675-81.
33. Risérus U. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 100-5.
34. Nakamura N, Hamazaki T, Jokaji H, Minami S, Kobayashi M. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma polyunsaturated fatty acid

- concentration in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 192-5.
35. Narayanan BA, Narayanan K, Simi B, Reddy BS. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 972-9.
36. Kumar KV, Das UN. Effect of cis-unsaturated fatty acids, prostaglandins, and free radicals on angiotensin-converting enzyme activity in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 214: 374-9.
37. Kaergel E, Muller DN, Honeck H, Theuer J ve ark. P450-dependent arachidonic acid metabolism and angiotensin-II-induced renal damage. *Hypertension* 2002; 40: 273-9.
38. Danao-Camara TC, Shintani TT. The dietary treatment of inflammatory arthritis: case reports and review of the literature. *Hawaii Med J* 1999; 58: 126-31.
39. Li H, Ruan XZ, Powis SH, Fernando R ve ark. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK -2 cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism. *Kidney Int* 2005; 67: 867-74.
40. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T ve ark. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 487-91.
41. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ ve ark. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 43807-17.
42. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autocoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 14677-87.
43. Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N. Statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for ω -6 and ω -3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 119-21.
44. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328: 30-5.
45. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP. Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 44-53.
46. Willett WC. The role of dietary n-6 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 42-5.
47. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-55.
48. Sacks FM, Campos H. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and cardiovascular disease: time to widen our view of the mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 398-400.
49. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB ve ark. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 111: 157-64.
50. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003; 108: 55-160.
51. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ ve ark. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
52. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-2.
53. Schwalfenberg G. Omega-3 fatty acids, their beneficial role in cardiovascular health. *Can Fam Physician* 2006; 52: 734-40.
54. Nordøy A, Marchioli R, Arnesen H, Videbaek J. n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Lipids* 2001; 36: 127-9.

Geliş tarihi: 03.04.2008

Kabul tarihi: 14.05.2008

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Prof. Dr. Dildar Konukoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Cerrahpaşa 34098 İstanbul

Tel: (0212) 414 30 55

e-posta: dkonuk@istanbul.edu.tr