

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.02.06

Адреса для листування: Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010

Твіттер: @VictoriyaSerh

Е-пошта: serhiyenkoa@gmail.com

Надійшла до редакції: 18.10.2023

Прийнята до друку: 20.11.2023

Опублікована: 22.12.2023

ORCID IDs

Вікторія Сергієнко:

<https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Людмила Сергієнко:

<https://orcid.org/0000-0001-9873-9847>

Андрій Черкас:

<https://orcid.org/0000-0002-6652-6983>

Олександр Сергієнко:

<https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Конфлікт інтересів: Андрій Черкас повідомляє про роботу в Sapofі. Автори не повідомляють про інші конфлікти інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Вікторія Сергієнко;

Результати дослідження: Вікторія Сергієнко, Олександр Сергієнко, Андрій Черкас;

Написання: Олександр Сергієнко, Людмила Сергієнко;

Редагування та затвердження остаточно

го варіанту статті: Вікторія Сергієнко, Людмила Сергієнко, Андрій Черкас,

Олександр Сергієнко.

Дозвіл комісії з питань біоетики: для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2023

Ікозапент етил та атеросклеротичні серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті 2-го типу (нарративний огляд)

Вікторія Сергієнко¹, Людмила Сергієнко¹,
Андрій Черкас², Олександр Сергієнко¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Санофі, Франкфурт-на-Майні, Німеччина

Проаналізовані сучасні погляди щодо біохімічних та молекулярних механізмів ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК), зокрема ікозапент етилу (IPE) при атеросклеротичних серцево-судинних захворюваннях (АССЗ), цукровому діабеті 2 типу (ЦД2Т). Результати експериментальних, когортних, проспективних, рандомізованих клінічних досліджень підтверджують перспективність застосування IPE для профілактики та лікування АССЗ при ЦД2Т.

Стратегія пошуку. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier), базах даних EBSCO і PubMed, включно з базами даних Medline. Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: ω -3 поліненасичені жирні кислоти, ікозапент етил, атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу.

Icosapent ethyl and atherosclerotic cardiovascular disease in type 2 diabetes (narrative review)

Victoria Serhiyenko¹, Liudmyla Serhiyenko¹,
Andriy Cherkas², Alexandr Serhiyenko¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Sanofi, Frankfurt am Main, Germany

This narrative review was aimed to analyze the current views on the biochemical and molecular mechanisms of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), in particular icosapent ethyl (IPE), in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and type 2 diabetes mellitus (T2D). The results of experimental, cohort, prospective, randomized clinical trials confirm the prospects of using IPE to prevent and treat ASCVD in T2D.

Search Techniques. Databases from Scopus, Science Direct (from Elsevier), EBSCO, PubMed, and Medline were all searched. To find trials that were missed by the web search, a manual search of the publishing bibliographies was conducted.

Keywords: ω -3 polyunsaturated fatty acids, icosapent ethyl, atherosclerotic cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.02.06

For correspondence: Danylo Halytsky
Lviv National Medical University, 69
Pekarska Str., 79010 Lviv, Ukraine

Twitter: @VictoriyaSerh

E-mail: serhiyenkoa@gmail.com

Received: 18 Oct, 2023

Accepted: 20 Nov, 2023

Published: 22 Dec, 2023

ORCID IDs

Victoria Serhiyenko:

<https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Liudmyla Serhiyenko:

<https://orcid.org/0000-0001-9873-9847>

Andriy Cherkas:

<https://orcid.org/0000-0002-6652-6983>

Alexandr Serhiyenko:

<https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Disclosures: Andriy Cherkas is a Sanofi employee and holds shares in the company. The authors report no other conflicts of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Victoria Serhiyenko;

Data generation and analysis: Victoria Serhiyenko, Alexandr Serhiyenko, Andriy Cherkas;

Writing: Alexandr Serhiyenko, Liudmyla Serhiyenko;

Review, editing and approval: Victoria Serhiyenko, Liudmyla Serhiyenko, Andriy Cherkas, Alexandr Serhiyenko.

Ethical approval: This study did not require ethical approval.

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2023

1. Вступ

АССЗ є провідною причиною захворюваності та смертності хворих на ЦД2Т [1-3]. Відомо, що діабетична дисліпопротеїнемія залишається значним фактором ризику АССЗ у таких пацієнтів. Однак зростає кількість доказів того, що ліпідознижувальна терапія пов'язана з довгостроковими патофізіологічними змінами гомеостазу глюкози та розвитком ЦД2Т [4]. У пацієнтів з досягнутим цільовим рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) все ще може спостерігатись залишковий ризик АССЗ, частково пов'язаний із підвищеною концентрацією тригліцеридів (ТГ) [5,6]. Крім того, у хворих зі стійко підвищеним вмістом ТГ натщесерце $>2,26$ ммоль/л, які отримують максимально переносиму терапію статинами, фібратами або ω -3 ПНЖК можуть бути корисними для подальшого зниження ХС ЛПНЩ.

Результати рандомізованого клінічного дослідження (РКД) PROMINENT (the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) із застосуванням пемафібрату не продемонстрували жодної користі щодо зниження ризику АССЗ у хворих на ЦД2Т з гіпертригліцеридемією (ГТГ) і низьким вмістом холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), натомість спостерігалось зростання ХС ЛПНЩ [7].

Міжнародні керівництва рекомендують використання ІРЕ (високоочищеної ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК)) в лікуванні пацієнтів із високим ризиком АССЗ і ГТГ [8]. Результати REDUCE-IT (the Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) продемонстрували, що серед пацієнтів із ГТГ, ризик ішемічних подій, включаючи серцево-судинну (СС) смерть, був значно нижчим серед хворих, хто отримував 2 г ІРЕ двічі на добу [9]. RESPECT-EPA (The Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statin and Eicosapentaenoic Acid Trial) хоч і мало граничне значення для первинної кінцевої точки, все ж досягло вторинної з відносним зниженням ризику завдяки терапії ІРЕ [10].

Отже, метою написання даного нарративного огляду було проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо ефективності ω -3

ПНЖК, ІРЕ при АССЗ, ЦД2Т та можливі біохімічні та молекулярні механізми, які обумовлюють ці зміни.

2. Ω -3ПНЖК і дієта

Вживання ω -3 ПНЖК асоціюється з низьким кардіометаболічним ризиком і зменшенням активності запального процесу. В той же час, рівні циркулюючої ЕПК у жителів західної цивілізації зазвичай низькі [11,12]. Передбачається, що підвищене споживання ЕПК та інших ω -3 ПНЖК повинно зменшувати фактори ризику, які сприяють кардіометаболічним захворюванням [13]. Однак, споживання ω -3 ПНЖК зазвичай недостатнє через їх обмежені джерела [14]. National Health and Nutrition Examination Survey повідомляє, що рівень глюкози натщесерце у дорослих із ожирінням обернено пропорційний споживанню ЕПК [15]. Відомо, що моделі харчування, такі як середземноморська, дієтичні підходи згідно Dietary Approaches to Stop Hypertension та контрольована вуглеводна дієта ефективні для зниження факторів ризику АССЗ [16]. Згідно з результатами інтервенційних досліджень, різноманітність моделей харчування також може бути доцільною для осіб із порушеннями толерантності до глюкози (ПТГ), включаючи середземноморську та схеми харчування з низьким вмістом вуглеводів [3].

3. Ікозапент етил

У США для лікування дорослих із важкою ГТГ схвалені три рецептурні форми ω -3 ПНЖК: (1) суміш етилового ефіру ω -3 ПНЖК, головним чином ЕПК і докозагексаєнова кислота (ДГК); (2) ІРЕ, етиловий ефір ЕПК; і (3) ω -3 карбонові кислоти, суміш ω -3 ПНЖК у формі вільних (ЖК) [14]. У затверджених дозах усі препарати суттєво знижують рівень ТГ і ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Композиції, що містять ДГК, також здатні підвищувати рівень ХС ЛПНЩ, що, однак, не супроводжується зростанням вмісту ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС нЛПВЩ) [17]. ІРЕ затверджений як доповнення до дієти з метою зниження рівня ТГ у дорослих пацієнтів з тяжкою ГТГ ($\geq 5,65$ ммоль/л) [14]. Американська асоціація серця (АНА) оновила рекомендації щодо лікування хворих зі стабільним хронічним коронарним синдромом (ХКС) і ЦД2Т. Зокрема, ІРЕ названо одним із лікарських засобів (ЛЗ) першої лінії для використання пацієн-

1. Introduction

An atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the main complication and cause of morbidity and mortality in type 2 diabetes (T2D) [1-3]. Diabetic dyslipoproteinemia remains a major risk factor for ASCVD in these patients. However, there is accumulating evidence that lipid-lowering treatment contributes to long-term glucose homeostasis alterations and T2D [4]. Due to increased triglyceride (TG) levels, despite reaching target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), patients nevertheless may have a risk of ASCVD [5,6]. Patients with persistently elevated fasting TG (>2.26 mmol/L) and maximally tolerated statin therapy may benefit from fibrates or ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) for additional LDL-C lowering.

The randomized clinical trial (RCT) PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) demonstrated no advantage of pemafibrate in reducing ASCVD risk in T2D patients with hypertriglyceridemia (HTG) and high-density lipoprotein cholesterol, with simultaneous increase of LDL-C level [7].

High-risk ASCVD patients with HTG should receive icosapent ethyl (IPE, a highly purified eicosapentaenoic acid (EPA)), according to international standards [8]. REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) found that HTG patients who took 2 g of IPE twice a day had a considerably decreased incidence of ischemic events, including cardiovascular (CV) mortality [9]. RESPECT-EPA (Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statin and Eicosapentaenoic Acid Trial) met the secondary endpoint with a relative risk decrease attributable to IPE therapy [10].

The aim of this narrative review is to evaluate and summarize the research on the benefits of ω -3 PUFAs and particularly IPE in ASCVD and T2D, as well as any potential biochemical and molecular mechanisms behind these improvements.

2. Ω -3 PUFAs and diet

High consumption of ω -3 PUFAs is associated with decreased cardiometabolic risk and re-

duced inflammatory activity. At the same time, circulating EPA blood levels in Western countries' residents are usually low [11,12]. It is generally assumed that increased intake of EPA and other ω -3 PUFAs with a healthy diet should reduce the risk of ASCVD [13]. However, the actual intake of ω -3 PUFAs is usually insufficient due to their limited availability [14]. The National Health and Nutrition Examination Survey reports that fasting glucose levels in obese adults are inversely proportional to EPA intake [15]. Nutritional models such as the Mediterranean Diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension, and a controlled carbohydrate diet are known to be effective in reducing ASCVD risk factors [16]. According to the results of intervention studies, various dietary patterns may also be appropriate for people with impaired glucose tolerance (IGT), including Mediterranean and low-carbohydrate diets [3].

3. Icosapent ethyl

In the United States, three prescription forms of ω -3 PUFAs are approved for the treatment of adults with severe HTG: (1) a mixture of ω -3 PUFA ethyl ester, mainly EPA and docosahexaenoic acid (DHA); (2) IPE, ethyl ester of EPA; and (3) ω -3 carboxylic acids, a mixture of ω -3 PUFAs in the form of free fatty acids (FFA) [14]. In the approved doses, all drugs significantly reduce the levels of TG and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C). Formulations containing DHA can also increase LDL-C, which is not accompanied by an increase in non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) levels [17]. IPE is approved as a dietary supplement to lower TG levels in adult patients with severe HTG (≥ 5.65 mmol/L) [14]. The American Heart Association amended its treatment guidelines for stable chronic coronary syndrome (CHD) with T2D. IPE was named a first-line medication for CHD and T2D patients with TG >1.69 mmol/L [8].

3. 1 Mechanism of action

IPE is a unique drug because it contains exclusively EPA, which is believed to be able to reduce the risk of ASCVD. In contrast to ω -6 arachidonic acid (AA), which is converted to pro-inflammatory and prothrombotic forms of eicosanoids, ω -3 EPA has the opposite effects [16]. Increased EPA/AA ratio increases cardiovascular health benefits, while lower values are associated with an increased risk of ASC-

тами з ХКС і ЦД2Т, за умови, що рівень ТГ в крові >1,69 ммоль/л [8].

3. 1 Механізм дії

ІРЕ є унікальним ЛЗ, оскільки містить виключно ЕПК, яка, як вважають, здатна забезпечити зниження ризику АССЗ. У той час як арахідонова кислота (АК) продукує прозапальні та протромботичні форми, ЕПК володіє протилежними ефектами [16]. Збільшення співвідношення ЕПК/АК підвищує СС-переваги, тоді як нижчі показники асоціюються із підвищенням ризику АССЗ [18]. Продукти метаболізму ω -3 ПНЖК, а саме протектини, резолвіни (*Rvs*) та марезини мають протизапальні властивості й протидіють активації запальної реакції при АССЗ [11]. *Rvs* зв'язуються з G-білокспряженим рецептором 32 (GPR32) та активують його. Передача сигналів через GPR32 активно зупиняє запальні процеси в атеросклеротичних бляшках [19; 2; 20]. Агонізм GPR120, кодованого геном білка, рецептора ω -3 ПНЖК, має потужну протизапальну дію, блокуючи передачу сигналів багатьох прозапальних медіаторів [21]. GPR120 функціонує як рецептор/сенсор ω -3 ПНЖК, зокрема *in vivo* продемонстровано, що GPR120 опосередковує потужні інсулін-сенсibiliзуючі та протидіабетичні ефекти шляхом пригнічення макрофаго-індукованого запалення тканин [22].

Різниця між ефектами ЕПК та ДГК може бути частково пов'язана з підфракціями ліпопротеїнів [23]. ЕПК пригнічує етапи атерогенезу, знижує рівні ТГ і ХС нелПВЩ, активує протизапальні та антитромботичні медіатори і покращує функцію ендотелію [18]. Відомо, що зростання СС-ризик корелює з втратою оксиду азоту (NO) і NO-опосередкованою вазодилатацією. ЕПК продемонструвала підвищення ефективності зв'язування ендотеліальної NO-синтази і (NO/пероксинітриду (NO/ONOO-), тоді як ДГК не впливає на ONOO- [24]. Оскільки ІРЕ на 99,99% складається з ЕПК, ЛЗ вирізняється перевагами щодо зниження ризику АССЗ порівняно з іншими [20].

Жирова тканина бере участь у секреції лептину, адипонектину (ADIPOQ) і вісфатину, і може стимулювати *інсуліновий сигналінг* [25]. Підвищення синтезу ADIPOQ відбувається шляхом інгібування рецептор-керованих катіонних канонічних каналів іонів Ca^{2+} родини *Transient Receptor Potential*, які здатні

контролювати вироблення ADIPOQ. ADIPOQ задіяний у модуляції метаболізму ліпідів і глюкози. Повідомляється, що рівень ADIPOQ при інсулінрезистентних (ІР)-станах, а також при ЦД2Т знижений, а результати експериментальних досліджень продемонстрували, що ω -3 ПНЖК покращують чутливість до інсуліну за рахунок підвищення рівня ADIPOQ та пригнічення запальних процесів [26].

3. 2 Ікозапент етил і АССЗ

Запропоновані наступні механізми захисної ролі ЕПК при АССЗ: модулювання активності ліпопротеїніпази; зміни ліпідного профілю; зниження АТ; зменшення схильності до тромбоутворення; протизапальна дія; покращання функції ендотелію; зменшення експресії фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) [12,27,28]. V. Musazadeh et al. [29], з метою вивчення впливу ω -3 ПНЖК на АТ, застосували модель випадкових ефектів, а аналізу чутливості - метод *перехресного* затвердження з *виключенням*. Об'єднана оцінка 10 метааналізів виявила значне зниження систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ). Отримані результати свідчать, що ω -3 ПНЖК здатні позитивно впливати на параметри ДАТ та САТ.

Ω -3 ПНЖК можуть проявляти свою антигіпертензивну дію за допомогою кількох механізмів: шляхом контролю складу кавелол, що призводить до активації синтази NO (NOS); посилення функції ендотелію і, відповідно, зниження системного опору судин; збільшення синтезу вазодилаторних медіаторів і пригнічення вазоконстрикторних, що сприяє зменшенню периферичного судинного опору і артеріальної жорсткості; здатності значно знижувати рівні ТГ і ХС ЛПНЩ; активації тіоредоксинредуктази 1, гемоксигенази та супероксиддисмутази, і, таким чином захищати ендотеліоцити від оксидантного стресу (ОС). Отже, протизапальна дія ω -3 ПНЖК може бути ще одним передбачуваним способом проявів антигіпертензивного ефекту [11,30,29].

Необхідно зауважити, що існують відмінності між ДГК і ЕПК щодо ефектів на судини та міокард. Зокрема, ЕПК виглядає більш ефективною у сприятливому пом'якшенні перебігу АССЗ завдяки своїм молекулярним властивостям, які покращують перебіг окисно-відновних процесів на рівні клітинної мембрани [27].

VD [18]. The products of ω -3 PUFA metabolism, namely protectins, resolvins (Rvs), and maresins, have anti-inflammatory properties and counteract the activation of the inflammatory response in ASCVD [11]. Rvs bind to and activate G-protein-coupled receptor 32 (GPR32). Signaling through GPR32 actively inhibits inflammatory processes in atherosclerotic plaques [2,19,20]. Agonism of GPR120, an ω -3 PUFA receptor, has a powerful anti-inflammatory effect by blocking the signaling of many pro-inflammatory mediators [21]. GPR120 functions as a receptor/sensor for ω -3 PUFAs, and in vivo, it has been demonstrated that GPR120 mediates potent insulin-sensitizing and anti-diabetic effects by suppressing macrophage-induced tissue inflammation [22].

The effects of EPA and DHA may change due to lipoprotein subfractions [23]. EPA suppresses atherogenesis, decreases TG and non-HDL-C, activates anti-inflammatory and antithrombotic mediators, and improves endothelial function [18]. Loss of nitric oxide (NO) and NO-mediated vasodilation raises CV risk. EPA was found to increase the effectiveness of endothelial NO synthase and NO/peroxynitrite (NO/ONOO-) binding; no effect of DHA on ONOO- was found [24]. IPE reduces ASCVD risk more than others because it contains 99.99% EPA [20].

Adipose tissue secretes leptin, adiponectin (ADIPOQ), and visfatin, which activate insulin signaling [25]. To increase ADIPOQ synthesis, it is necessary to block receptor-gated cationic canonical Ca^{2+} channels of the *Transient Receptor Potential* family. ADIPOQ regulates glucose and lipid metabolism. Experimental investigations indicate that ω -3 PUFAs can improve insulin sensitivity by boosting ADIPOQ levels and decreasing the activity of inflammatory processes, reducing insulin resistance (IR) and T2D [26].

3.2 Icosapent Ethyl and ASCVD

Several mechanisms for the protective role of EPA in ASCVD have been proposed: modulation of lipoprotein lipase activity; changes in lipid profile; lowering blood pressure (BP); reducing the tendency to thrombosis; anti-inflammatory effect; improvement of endothelial function; reduction of tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression [12,27,28]. V.

Musazadeh et al. [29] used a random effects model to study the effect of ω -3 PUFA on BP, and the sensitivity analysis was performed using the cross-validation method. A pooled assessment of 10 meta-analyses revealed a significant reduction in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP). The obtained results indicate that ω -3 PUFAs can positively affect SBP and DBP parameters.

Ω -3 PUFAs can lower hypertension by controlling caveolae composition, activating NO synthase, enhancing endothelial function, and reducing systemic vascular resistance by increasing vasodilator mediator synthesis and inhibiting vasoconstrictor mediators. Antihypertensive ω -3 PUFAs activate thioredoxin reductase 1, heme oxygenase, and superoxide dismutase, protecting endothelial cells from oxidative stress (OS). The anti-inflammatory activity of ω -3 PUFAs may also contribute to its antihypertensive effects [11,30,29].

It should be noted that there are differences between DHA and EPA in terms of their effects on blood vessels and myocardium. EPA seems to be especially good at slowing down the progression of ASCVD because its molecular properties improve how redox processes work at the cell membrane level [27].

3.3 The effect of IPE on lipid metabolism

A meta-analysis of 45 RCTs that enrolled 2674 patients with T2D showed that daily intake of ω -3 PUFAs for 6 months was associated with a significant reduction in LDL-C, VLDL-C, TG, glycated hemoglobin A1c (HbA1c), and plasma TNF- α levels [31]. However, it has been demonstrated that using EPA and DHA in patients with T2D and ASCVD did not improve metabolic and inflammatory status [17]. According to the results of ORIGIN (The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial), there was no statistically significant effect of 0.9 g/day of ω -3 PUFA ethyl esters on reducing mortality due to ASCVD in patients with T2D [32]. In addition, the results of the ASCEND (A Study of Cardiovascular Events In Diabetes) trial demonstrated that in patients with T2D without ASCVD, there was no significant difference in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) between patients receiving ω -3 PUFAs and the placebo group [33]. However, the Gruppo Italiano per lo Studio della Soprav-

3. 3 Ікозапент етил: вплив на ліпідний обмін

Метааналіз 45 РКД у 2674 пацієнтів із ЦД2Т показав, що щоденне вживання ω -3 ПНЖК протягом 6 міс асоціюється зі значним зниженням ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, глікового гемоглобіну А1с (HbA1c) та рівня TNF- α в плазмі крові [31]. Однак, продемонстровано, що використання ЕПК і ДГК у пацієнтів із ЦД2Т та АССЗ не сприяло покращанню метаболічного і запального статусу [17]. Відповідно до результатів ORIGIN (The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial), у пацієнтів із ЦД2Т не виявлено статистично значущого впливу 0,9 г/добу етилових ефірів ω -3 ПНЖК на зниження смертності внаслідок АССЗ [32]. Крім того, результати ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) продемонстрували, що у хворих на ЦД2Т без верифікованих АССЗ, не спостерігалось істотної різниці в частоті серйозних судинних подій (MACE) між пацієнтами, які отримували ω -3 ПНЖК та групою плацебо [33]. Проте Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-Prevenzione trial) показало, що призначення низьких доз ω -3 ПНЖК (1 г/добу) знижує загальну смертність та раптову смерть внаслідок АССЗ [34]. За даними JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), у пацієнтів із гіперхолестеринемією, які отримували статини разом з високоочищеною ЕПК (1,8 г/добу) спостерігалось 19% відносно зниження частоти MACE впродовж 5-річного періоду спостереження [35]. Крім того, виходячи з результатів REDUCE-IT, комбінування 4 г/добу ЕПК з статинами сприяло значно меншій частоті СС-подій [9]. Цей висновок дає вагоме обґрунтування для призначення ІРЕ пацієнтам з ГТГ, які отримують статини [36,37].

Результати РКД, проведеного серед групи високого ризику АССЗ, продемонстрували, що у пацієнтів, яким призначали ІРЕ спостерігався нижчий рівень ТГ і зменшення ризику АССЗ [9]. Крім того метаболіти ЕПК запобігали гіперглікемії та гіперінсулінемії [15]. Результати експериментальних досліджень показали, що ІРЕ захищає від ПТГ, ІР та β -клітинної дисфункції, спричиненої дієтою з високим вмістом жиру (HFD) [38]. Серед пацієнтів, які застосовували статини в REDUCE-IT Trial, ІРЕ знизилася рівень ТГ і ризик першої СС-події на 30% порівняно з

плацебо [37]. Повідомляється, що однією із значних переваг використання ІРЕ є вражаюче зниження ризику ЦД2Т на 53% [39].

D. Al Rijjal et al. [38] протестували потенційні захисні ефекти ω -3 ПНЖК. Продемонстровано, що у мишей, які отримували ІРЕ, спостерігається значно знижений вміст ТГ у печінці. Аналіз результатів полімеразної ланцюгової реакції показав, що експресія *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha)* суттєво зросла в групі ІРЕ-HFD із значним посиленням cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 31 (Cyp4a31), гена окиснення ЖК. Отже ІРЕ посилює експресію PPAR- α та CYP4a31, що, ймовірно, призводить до посилення окиснення ЖК, зниження рівня ТГ в печінці та зменшення ІР.

Синтез ω -3 ПНЖК, зокрема, ω -3, ω -6, ДГК регулюється десатуразами ЖК (Fatty acid desaturases, FADS). Мутації гена FADS1 можуть призводити до різних запальних захворювань за рахунок зміни рівнів ПНЖК. N. Khankari et al. [39], у багатоетапному аналізі, за допомогою використання менделівської рандомізації (MR) із двома вибірками, використали широкомасштабну європейську підсумкову статистику результатів досліджень загальногеномних асоціацій для оцінки змін рівнів ліпідів або ризику розвитку ЦД2Т, викликаних тканиноспецифічними прогнозованими експресіями генів. Результати MR з двома вибірками, зваженої на зворотну дисперсію продемонстрували, що FADS1-прогнозоване збільшення вмісту циркулюючої ЕПК пов'язане зі зниженням ризику ЦД2Т на 23%. Автори вважають, що ІРЕ *via* посилення експресії гена FADS1 сприяє зниженню рівня ТГ, що асоціюється зі виразним зниженням ризику ЦД2Т.

3. 4 Ікозапент етил та інсулінорезистентність

Ω -3 ПНЖК можуть сприяти зменшенню ІР за допомогою багатьох механізмів, оскільки ефективність зниження ТГ пов'язана з покращанням метаболізму глюкози. Метааналіз 45 РКД продемонстрував, що ω -3 ПНЖК позитивно впливають на ліпідний профіль, покращують регуляцію рівня глюкози та сприяють зниженню концентрації TNF- α та інтерлейкіну-6 [31]. У дослідженні на мишах лінії *db/db* однотижневе призначення ІРЕ зменшило ІР,

vivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-Prevenzione Trial) showed that low-dose ω -3 PUFAs (1 g/day) reduced overall mortality and sudden death due to ASCVD [34]. According to the JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), patients with hypercholesterolemia treated with statins and highly purified EPA (1.8 g/day) experienced a 19% relative reduction in the incidence of MACE over a 5-year follow-up period [35]. In addition, based on the results of REDUCE-IT, the combination of 4 g/day of EPA with statins contributed to a significantly lower incidence of CV events [9]. This finding provides a strong rationale for prescribing EPA to patients with HTG treated with statins [36,37].

The results of an RCT conducted among a high-risk group of patients with ASCVD demonstrated that patients treated with IPE had lower TG levels and a reduced risk of ASCVD [9]. In addition, EPA metabolites prevented hyperglycemia and hyperinsulinemia [15]. The results of experimental studies have shown that IPE protects against IGT, IR, and β -cell dysfunction caused by a high-fat diet (HFD) [38]. Among patients treated with statins in the REDUCE-IT Trial, IPE reduced TG levels and the risk of a first CV event by 30% compared with placebo [37]. One of the significant benefits of using IPE is reported to be an impressive 53% reduction in the risk of T2D [39].

Al Rijjal et al. [38] tested the potential protective effects of ω -3 PUFAs. It has been demonstrated that mice treated with IPE have significantly reduced TG content in the liver. The polymerase chain reaction analysis showed that the expression of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) increased significantly in the IPE-HFD group, with a significant increase in cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 31 (Cyp4a31), a gene for fatty acids (FA) oxidation. Thus, IPE increases the expression of PPAR- α and CYP4a31, which probably leads to increased FA oxidation, decreased liver TG levels, and reduced IR.

The synthesis of ω -3 PUFAs, particularly ω -3, ω -6, DHA, is regulated by fatty acid desaturases (FADS). FADS1 gene mutations can lead to various inflammatory diseases due to changes in PUFA levels. N. Khankari et al. [39], in a multistage analysis using two-sample Mend-

elian randomization (MR), used large-scale European summary statistics from genome-wide association studies to assess changes in lipid levels or the risk of T2D caused by tissue-specific predicted gene expression. The results of two-sample, inverse variance-weighted MR demonstrated that FADS1-predicted increases in circulating EPA were associated with a 23% reduction in T2D risk. The authors believe that IPE via increased expression of the FADS1 gene contributes to a decrease in the level of TG, which is associated with a significant decrease in the risk of T2D.

3.4 Icosapent ethyl and insulin resistance

Ω -3 PUFAs may contribute to the reduction of IR through multiple mechanisms, as the effectiveness of TG reduction is associated with improved glucose metabolism. A meta-analysis of 45 RCTs found that ω -3 PUFAs improve lipid profiles, glycemic control and lower TNF- α and interleukin-6 levels [31]. After one week, IPE reduced IR, circulating insulin, pre-prandial blood glucose (PPBG), and IGT in db/db mice. IPE was found to enhance pancreatic β -cell function, lower liver TG levels, and modify microbiota composition [38]. According to observational studies, ω -3 PUFAs have both beneficial and negative effects on glucose metabolism and T2D risk [40; 41]. In a meta-analysis of 83 RCTs, T. Brown et al. [42] examined the effects of ω -3 and ω -6 PUFA intake in 121070 individuals at risk of T2D. The study found that increasing dietary ω -3, ω -6, or total PUFAs does not prevent T2D or impact HbA1c, PPBG, or insulin levels. However, the results of the JELIS Study demonstrated the benefits of EPA ethyl ester in preventing ASCVD [35]. The reduction in T2D risk linked with IPE may only be seen in HFD [38]. Although IPE was unrelated to T2D primary prevention, REDUCE-IT observed a significant reduction in ASCVD risk, suggesting a synergistic interaction between statins and IPE [41,39]. RCTs have not proven the benefits of increasing ω -3 PUFA intake for IR patients, possibly due to poor control, a focus on treatment rather than prevention, and neglect of genetic polymorphism [43].

3.5 Icosapent ethyl and type 2 diabetes mellitus

IPE can contribute to the reduction of IR by alleviating OS, having anti-inflammatory effects, reducing the accumulation of FA in the

концентрацію циркулюючого інсуліну, пре-прандіальної глікемії та ПТГ. IPE також покращував функцію β -клітин підшлункової залози, знижував рівень ТГ у печінці та змінював склад мікробіоти [38]. Обсерваційні дослідження показали як позитивний, так і негативний вплив ω -3 ПНЖК на метаболізм глюкози та ризик ЦД2Т [40,41]. Т. Brown et al. [42] провели метааналіз 83 РКД ефективності споживання ω -3 і ω -6 ПНЖК у 121070 дорослих із будь-яким ризиком ЦД2Т. Отримані результати свідчать, що збільшення в раціоні харчування ω -3, ω -6 або загальних ПНЖК незначно або зовсім не сприяє профілактиці ЦД2Т, не впливає на показники HbA1c, препрандіальної глюкози та інсуліну. Однак, результати JELIS Study продемонстрували переваги етилового ефіру ЕПК у профілактиці АССЗ [35]. Можливо, що зниження ризику ЦД2Т, пов'язаного з IPE, спостерігається лише в контексті HFD [38]. Незважаючи на повну відсутність асоціацій, повідомлену для IPE в первинній профілактиці ЦД2Т, значне зниження ризику АССЗ спостерігалось в REDUCE-IT, що вказує на потенційну взаємодію (можливо синергічний ефект) між статинами та IPE [41,39]. Однак, кілька РКД не змогли встановити переваги збільшення споживання ω -3 ПНЖК у лікуванні пацієнтів із IP-станами, що може бути наслідком ряду чинників, зокрема незадовільного контролю, фокусування на лікуванні, а не на профілактиці, і часто нехтування генетичним поліморфізмом людини [43].

3. 5 Ікозапент етил і цукровий діабет 2 типу

IPE здатний сприяти зменшенню IP завдяки полегшенню перебігу ОС, протизапальним ефектам, зменшенню накопичення ЖК в печінці, модуляції транскрипційних факторів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів і окисненні ЖК та пригніченню продукції адипоцитокінів [11,27,28]. Однак систематичні огляди та метааналізи показали, що ω -3 ПНЖК, або споживання хворими на ЦД2Т морепродуктів не впливають на біомаркери гомеостазу глюкози чи інсуліну, включаючи HbA1c, рівень пре- і постпрандіальної глікемії [17,42,31]. Розбіжності в отриманих результатах частково можуть бути пояснені наслідком дозування і складу ПНЖК [38].

A. Pal et al. [15] встановили, що IPE запобігає гіперінсулінемії та гіперглікемії у мишей лі-

нії C57BL/6J. Зокрема, IPE скасував зниження вмісту 18-гідроксиЕПК (18-HEPE) у білій жировій тканині та печінці. Використання у інбредних мишей із ожирінням RvE1, метаболіту 18-HEPE, але не 18-HEPE, скасовувало гіперінсулінемію та гіперглікемію через G-білковий рецептор ERV1/ChemR23. RvE1 належить до родини ендогенних метаболітів ПНЖК, відомих як спеціалізовані пророзчинні медіатори (SPM), які активно підтримують фізіологічний перебіг запальних реакцій [44,19,22]. Вплив RvE1 на гіперінсулінемію та гіперглікемію відрізняється в різних тварин при моделюванні та аналізі генетичного поліморфізму людини. Аналіз одонуклеотидного поліморфізму додатково підтвердив значні генетичні варіації в генах метаболізму RvE1/ЕПК людини [45]. У сукупності, ці дані свідчать про те, що ЕПК, частково через активацію RvE1 рецептором ERV1/ChemR23, запобігає гіперінсулінемії та гіперглікемії [15]. Крім того, активація ERV1/ChemR23 RvE1 пригнічує передачу сигналів через хемерин, адипокін, який зв'язує ERV1/ChemR23 [46].

3. 6 Вплив IPE на мікробіоту кишківника

Результати РКД із застосуванням сардинової дієти (100 г сардин, 5 днів на тижд. протягом 6 міс., що забезпечує приблизно 3 г ЕПК та ДГК на добу) у хворих на ЦД2Т свідчать про значне зниження співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes* [47]. 8-ми тижд. вживання ω -3 ПНЖК добровольцями зумовило послідовне та зворотне збільшення мікробіому кишківника, що продукує *коротколанцюгові* ЖК [48,49]. Однак слід зазначити, що короткочасні дієтичні втручання не можуть змінити домінуючу індивідуальну варіативність мікробіом кишківника. Ω -3 ПНЖК, ймовірно, послаблюють гіперглікемію та IP, впливають на мікробіому кишківника та метаболіти, що зв'язують кишківник з жировою тканиною, печінкою та підшлунковою залозою. Таким чином, ω -3 ПНЖК, завдяки сприятливим змінам в осі "кишківник-органи", можуть бути корисними для відновлення гомеостазу глюкози [40].

3. 7 Ікозапент етил і ризик ЦД 2 типу

Одним із ймовірних механізмів біологічного обґрунтування зменшення ризику ЦД2Т при використанні IPE може бути зниження гіперглікемії завдяки ефектам RvE1 (захист від надмірної експресії прозапальних генів). Ефекти IPE можуть проявлятися незалежно

liver, modulating transcription factors involved in lipid metabolism and FA oxidation, and suppressing adipocytokine production [11,27,28]. However, systematic reviews and meta-analyses have shown that ω -3 PUFAs or seafood consumption by patients with T2D do not affect biomarkers of glucose or insulin homeostasis, including HbA1c, PPBG and postprandial glycemia [17,42,31]. The discrepancies in the results obtained can be partially explained by the effect of the dosage and composition of PUFAs [38].

A. Pal et al. [15] found that IPE prevents hyperinsulinemia and hyperglycemia in C57BL/6J mice. In particular, IPE abolished the decrease in the content of 18-hydroxy EPA (18-HEPE) in white adipose tissue and the liver. The use of RvE1, a metabolite of 18-HEPE, but not 18-HEPE, in obese inbred mice abolished hyperinsulinemia and hyperglycemia via the G-protein-coupled receptor ERV1/ChemR23. RvE1 belongs to the family of endogenous PUFA metabolites known as specialized pro-soluble mediators, which actively support the physiological course of inflammatory reactions [44,19,22]. The effect of RvE1 on hyperinsulinemia and hyperglycemia differs in different animals when modeling and analyzing the human genetic polymorphism. Analysis of single nucleotide polymorphism further confirmed significant genetic variations in the human RvE1/EPA metabolic genes [45]. Taken together, these data suggest that EPA, in part through activation of RvE1 by the ERV1/ChemR23 receptor, prevents hyperinsulinemia and hyperglycemia [15]. In addition, activation of ERV1/ChemR23 by RvE1 inhibits signal transduction through the chaperone, adipokine, which binds ERV1/ChemR23 [46].

3.6 Icosapent ethyl: impact on the intestinal microbiota

The results of RCTs with the use of a sardine diet (100 g of sardines for 5 days a week for 6 months, which provides approximately 3 g of EPA and DHA per day) in patients with T2D indicate a significant decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio [47]. Eight weeks of ω -3 PUFA supplementation in volunteers resulted in a consistent and reversible increase in the gut microbiome producing short-chain FA [48,49]. However, it should be noted that short-term dietary interventions cannot

change the dominant individual variability of gut microbiomes. Ω -3 PUFAs will likely attenuate hyperglycemia and IR and affect the gut microbiome and metabolites that link the gut to adipose tissue, the liver, and the pancreas. Thus, ω -3 PUFAs, due to favorable changes in the gut-organ axis, may be useful for restoring glucose homeostasis [40].

3.7 IPE and risk of T2D

RvE1 protects against pro-inflammatory gene upregulation, which may lessen hyperglycemia and T2D risk. IPE's effects can occur regardless of predicted glucose and/or insulin levels; integration of IPE into the phospholipid bilayer preserves cell membrane fluidity; and GPR binding improves insulin sensitivity and protective intestinal microbiome [15,50,38,39]. Increased erythrocyte membrane fluidity increases glucose transport and insulin signaling [51]. FADS1 protein enhances ω -PUFA incorporation into liver cell membranes in a ω -3 PUFA-rich environment [52]. IPE may reduce T2D risk by increasing erythrocyte membrane fluidity [39].

Jiang et al. [53] estimated the relative risk and 95% confidence interval of T2D, ASCVD, stroke, and death from α -linoleic acid (ALA), EPA, docosapentaenoic acid (DPA), and DHA using a random effects model. The analyses of 67 prospective trials, which enrolled 310,955 participants, were performed. A substantial adverse connection was found between ALA, EPA, and DHA and T2D risk. Biomarkers of marine ω -3 PUFAs, but not ALA, significantly reduced ASCVD risk and death. Increased EPA, DPA, or DHA biomarkers reduced ASCVD risk in a dose-response manner. The data support the importance of ω -3 PUFAs in reducing the incidence of ASCVD and early death.

4. Summary

There is strong evidence that ω -3 PUFAs effectively prevent T2D. Anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic effects and auto-immune suppression have been demonstrated in preclinical studies [36,54,55]. DHA has neuroprotective properties. However, its use in ASCVD therapy is restricted. Instead, JELIS [35] and REDUCE-IT [37] found that long-term EPA use reduces CV incidents. The STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovas-

від прогнозованих змін рівня глюкози та/або інсуліну; інтеграції IPE у подвійний фосфоліпідний шар, що забезпечує збереження властивостей плинності клітинної мембрани; зв'язування GPR, що сприяє покращанню чутливості до інсуліну та захисту кишкового мікробіому [15,50,38,39]. Підвищена плинність мембрани еритроцитів полегшує транспорт глюкози та покращує інсуліновий сигналінг [51]. Подібним чином, білок *FADS1* підвищує інтеграцію ПНЖК у клітинні мембрани печінки в середовищі багатому ω -3 ПНЖК [52]. Вірогідно, IPE сприяє збільшенню плинності мембрани еритроцитів, що може знизити ризик ЦД2Т [39].

H. Jiang et al. [53] використали модель випадкових ефектів для оцінки відносного ризику і 95% довірчого інтервалу для з'ясування можливостей асоціації α -ліноленової кислоти (АЛК), ЕПК, докозапентаєнової кислоти (ДПК) і ДГК, з ризиком ЦД2Т, АСС3, інсультом та смертністю. Проведений аналіз 67 проспективних досліджень, які охопили 310 955 учасників. Продемонстровано, що значний зворотний зв'язок із ризиком ЦД2Т спостерігався між категоріями АЛК, ЕПК та ДПК. Біомаркери ω -3 ПНЖК морського походження, але не АЛК, були значно пов'язані з нижчими ризиками АСС3 та смертності. Крім того, спостерігався зв'язок "доза-реакція" між підвищенням рівня біомаркерів ЕПК, ДПК або ДГК та зниженням ризику АСС3. Ці дані підтверджують рекомендації, які відстоюють роль ω -3 ПНЖК у підтримці загального низького ризику розвитку АСС3 і передчасної смерті.

4. Прикінцеві зауваги

Існує достатньо доказів, що ω -3 ПНЖК демонструють значні позитивні ефекти в профілактиці ЦД2Т. Доклінічні звіти свідчать про те, що спостережувані ефекти пов'язані з протизапальними, антиоксидантними, антиапоптозними змінами та пригніченням аутоімунітету [36,54,55]. Незважаючи на те, що ДГК продемонструвала нейропротекторний ефект, докази користі останньої в лікуванні АСС3 обмежені. І, навпаки, як повідомлялося в JELIS [35] і REDUCE-IT [37], тривале застосування ЕПК ефективне у зменшенні СС-подій. В той же час, результати STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with

Hypertriglyceridemia trial) (ЕПК+ДГК) проти-лежні [56]. Проте результати популяційного проспективного дослідження за участю 392 287 осіб показали, що вживання ω -3 ПНЖК пов'язане з меншим ризиком ЦД2Т [17].

Генетичний поліморфізм популяції людей, ЛЗ, що використовуються для лікування ЦД2Т, або компенсаторні механізми, що виникають у відповідь на дизметаболізм, - це фактори, які можуть вплинути на результати, отримані в РКД, їх відповідність експериментальним дослідженням [57,58,40].

Слід пам'ятати, що детальні описи специфічних патофізіологічних властивостей ω -3 ПНЖК базуються переважно на результатах, отриманих *in vitro*, дозозалежних, гострих ефектах, часто з використанням генетично модифікованих моделей [27]. Крім того, слід враховувати, що підхід до вивчення ефекту одного "фармакологічного субстрату" стає застарілим. Для того, щоб насправді визначити захисну дію ω -3 ПНЖК при ЦД2Т, особливості їх індивідуального/комбінованого з іншим ЛЗ впливу, опрацювати щоденні практичні рекомендації для пацієнтів із ЦД2Т необхідно провести великі когортні дослідження із дотриманням принципів метаболоміки (зокрема, ліпідоміки) та моніторингом рівнів про-/протизапальних молекул і про-/антиоксидантного балансу [36,59-61].

Результати досліджень в модельних системах надають переконливі докази того, що вісь ЕПК-RvE1 відіграє вирішальну роль у контролі гомеостазу інсуліну та глюкози, що може бути профілактичною мішенню для кардіометаболічних захворювань. Отже, необхідні подальші дослідження щодо можливостей профілактики і лікування ЦД2Т, які повинні враховувати роль генетичних змін в метаболізмі RvE1 та інших метаболітів, отриманих з ЕПК [15].

В Японії триває RESPECT-EPA trial, яке включає обстеження і лікування пацієнтів із низькими показниками співвідношення ЕПК/АК. Хворі рандомізовані в групу призначення високоочищеної ЕПК (1800 мг/добу) або контрольної групи [10]. Після завершення цього РКД отримуємо додаткові докази того, чи ефективний IPE у зниженні СС-подій для вторинної профілактики, а також чи є співвідношення ЕПК/АК предиктором майбутніх СС-подій.

cular Risk Patients with Hypertriglyceridemia Trial) (EPA+DHA) outcomes are opposite [56]. A population-based research of 392,287 persons found that ω -3 PUFA intake reduces the incidence of T2D [17].

According to experimental research, genetic variation, T2D medications, and compensatory mechanisms due to dysmetabolism can affect RCT results [57,58,40,45].

Detailed descriptions of ω -3 PUFAs' pathophysiological features rely on *in vitro* dose-dependent acute effects, generally employing genetically engineered models [27]. Additionally, examining the influence of a single "pharmacological substrate" is becoming outmoded. Research on the protective effects of ω -3 PUFAs in T2D, their interactions with other drugs, and daily recommendations for patients

require large cohort studies using advanced metabolomics techniques and analysis, monitoring pro-/anti-inflammatory molecules, and pro-/antioxidant balance [36,59-61].

The EPA-RvE1 axis helps maintain insulin and glucose levels, possibly preventing ASCVD. Further investigations are needed to prevent and treat T2D, taking genetic variations in RvE1 and other EPA metabolites into account [15].

The RESPECT-EPA trial ongoing in Japan enrolled patients with low EPA/AA ratio, randomized to highly purified EPA (1800 mg/day) or control group [10]. After this trial is completed, new information will be released, including whether EPA decreases subsequent CV events and whether the EPA/AA ratio predicts future CV events.

References

1. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 28: 923-1049.
2. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022; 18 (4): e250821195830.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl 1): S158-S190.
4. Bardolia C, Amin N.S., Turgeon J. Emerging non-statin treatment options for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 789931.
5. Akbarpour M, Devineni D, Gong Y, Wong ND. Dyslipidemia treatment and lipid control in US adults with diabetes by sociodemographic and cardiovascular risk groups in the NIH Precision Medicine Initiative *All of Us Research Program.* *J Clin Med.* 2023; 12 (4): 1668.
6. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, Derkach Z, Nersesyan A, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: Study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2022; 69 (2): 1-12.
7. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022; 387 (21): 1923-1934.
8. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes.* 2020; 44 (1): 53-60.
9. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380 (1): 11-22.
10. Nishizaki Y, Miyauchi K, Iwata H, Inoue T, Hirayama A, et al. Study protocol and baseline characteristics of Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statin and Eicosapentaenoic Acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study. *Am Heart J.* 2023; 257: 1-8.
11. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary Sources, Biochemistry, and Impact on Human Health.* New York: Nova Science Publishers; 2017: 79-154.
12. Abdissa D. Purposeful review to identify the benefits, mechanism of action and practical considerations of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the management of diabetes mellitus. *Nutr Diet Suppl.* 2021; 13: 53-65.

13. Lalia AZ, Lanza IR. Insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids: lost in translation? *Nutrients*. 2016; 8 (6): 329.
14. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3 (3): CD003177.
15. Pal A, Al-Shaer AE, Guesdon W, Torres MJ, Armstrong M, et al. Resolvin E1 derived from eicosapentaenoic acid prevents hyperinsulinemia and hyperglycemia in a host genetic manner. *FASEB J*. 2020; 34 (8): 10640-10656.
16. Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 23.
17. Chen C, Yu X, Shao S. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139565.
18. Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease. *Postgrad Med*. 2019; 131 (4): 268-277.
19. Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME, Godson C. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17 (11): 725-739.
20. Huston J, Schaffner H, Cox A, Sperry A, Mcgee S, et al. A critical review of icosapent ethyl in cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023; 23 (4): 393-406.
21. Secor JD, Fligor SC, Tsikis ST, Yu LJ, Puder M. Free fatty acid receptors as mediators and therapeutic targets in liver disease. *Front Physiol*. 2021; 12: 656441.
22. Carullo G, Mazzotta S, Vega-Holm M, Iglesias-Guerra F, Vega-Pérez JM, et al. GPR120/FFAR4 pharmacology: focus on agonists in type 2 diabetes mellitus drug discovery. *J Med Chem*. 2021; 64 (8): 4312-4332.
23. Yang ZH, Amar M, Sampson M, Courville AB, Sorokin AV, et al. Comparison of omega-3 eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid-rich fish oil supplementation on plasma lipids and lipoproteins in normolipidemic adults. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 749.
24. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022; 182: 102450.
25. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13: 3611-3616.
26. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 298.
27. Drenjančević I, Pitha J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids-vascular and cardiac effects on the cellular and molecular level (narrative review). *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (4): 2104.
28. Montecillo-Aguado M, Tirado-Rodriguez B, Huerta-Yeppez S. The involvement of polyunsaturated fatty acids in apoptosis mechanisms and their implications in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (14): 11691.
29. Musazadeh V, Kavyani Z, Naghshbandi B, Dehghan P, Vajdi M. The beneficial effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on controlling blood pressure: An umbrella meta-analysis. *Front Nutr*. 2022; 9: 985451.
30. Oppedisano F, Macrì R, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: their role in cardiovascular protection. *Biomedicines*. 2020; 8 (9): 306.
31. O'Mahoney LL, Dunseath G, Churm R, Holmes M, Boesch C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation versus placebo on vascular health, glycaemic control, and metabolic parameters in people with type 1 diabetes: a randomized controlled preliminary trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19 (1): 127.
32. ORIGIN Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367 (4): 309-318.
33. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379 (16): 1529-1539.
34. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, 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 (16): 1897-1903.
35. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, et al.; Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090-1098.
36. Purdel C, Ungurianu A, Margina D. Metabolic and metabolomic insights regarding the omega-3 PUFAs intake in type 1 diabetes mellitus. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 783065.
37. Bhat S, Sarkar S, Zaffar D, Dandona P, Kalyani RR. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease and diabetes: a review of recent evidence. *Curr Cardiol Rep*. 2023; 25 (2): 51-65.

38. Al Rijjal D, Liu Y, Lai M, Song Y, Danaei Z, et al. Vascepa protects against high-fat diet-induced glucose intolerance, insulin resistance, and impaired β -cell function. *iScience*. 2021; 24 (8): 102909.
39. Khankari NK, Keaton JM, Walker VM, Lee KM, Shuey MM, et al. Using Mendelian randomization to identify opportunities for type 2 diabetes prevention by repurposing medications used for lipid management. *EBioMedicine*. 2022; 80: 104038.
40. Bae JH, Lim H, Lim S. The potential cardiometabolic effects of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: recent updates and controversies. *Adv Nutr*. 2023; 14 (4): 612-628.
41. Jo S, Harris WS, Tintle NL, Park Y. Association between omega-3 index and hyperglycemia depending on body mass index among adults in the United States. *Nutrients*. 2022;14 (20): 4407.
42. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, et al. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2019; 21 (366): l4697.
43. Coelho OG, da Silva BP, Rocha DM, Lopes LL, Alfenas RD. Polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes: impact on the glycemic control mechanism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57 (17): 3614-3619.
44. Freire MO, Dalli J, Serhan CN, Van Dyke TE. Neutrophil resolvin E1 receptor expression and function in type 2 diabetes. *J Immunol*. 2017;198:718-728.
45. Costanzo MC, von Grotthuss M, Massung J, et al. The Type 2 Diabetes Knowledge Portal: An open-access genetic resource dedicated to type 2 diabetes and related traits. *Cell Metab*. 2023;35(4):695-710.e6. doi:10.1016/j.cmet.2023.03.001
46. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res*. 2015; 64: 85-95.
47. Balfegó M, Canivell S, Hanzu FA, Sala-Vila A, Martínez-Medina M, et al. Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 78.
48. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, et al. A randomized trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*. 2018; 67 (11): 1974-1983.
49. Zhuang P, Li H, Jia W, Shou Q, Zhu Y, et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids attenuate hyperglycemia through the microbiome-gut-organs axis in db/db mice. *Microbiome*. 2021; 9(1): 185.
50. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40 (5): 1135-1147.
51. Pilon M. Revisiting the membrane-centric view of diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016; 15 (1): 167.
52. Gromovsky AD, Schugar RC, Brown AL, Helsley RN, Burrows AC, et al. Δ -5 fatty acid desaturase FADS1 impacts metabolic disease by balancing pro-inflammatory and pro-resolving lipid mediators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (1): 218-231.
53. Jiang H, Wang L, Wang D, Yan N, Li C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and mortality. *Clin Nutr*. 2022; 41 (8): 1798-1807.
54. Harris WS, Tintle NL, Imamura F, Qian F, Korat AVA, et al.; Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. *Nat Commun*. 2021;12 (1): 2329.
55. Delpino FM, Figueiredo LM, da Silva BGC, da Silva TG, Mintem GC, et al. Omega-3 supplementation and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62 (16): 4435-4448.
56. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324 (22): 2268-2280.
57. Maggioni AP, Poli G, Mannucci PM. Impact of dietary fats on cardiovascular disease with a specific focus on omega-3 fatty acids. *J Clin Med*. 2022; 11 (22): 6652.
58. Mone P, Varzideh F, Kansakar U, Infante C, Lombardi A, et al. Omega-3 fatty acids coordinate glucose and lipid metabolism in diabetic patients. *Lipids Health Dis*. 2022; 21 (1): 31.
59. Kim JY, Kim NH. New Therapeutic approaches to the treatment of dyslipidemia 1: ApoC-III and ANGPTL3. *J Lipid Atheroscler*. 2023; 12 (1): 23-36.
60. Sinha S, Haque M, Lugova H, Kumar S. The effect of omega-3 fatty acids on insulin resistance. *Life*. 2023; 13 (6): 1322.
61. von Schacky C, Kuipers RS, Pijl H, Muskiet FAJ, Grobbee DE. Omega-3 fatty acids in heart disease – why accurately measured levels matter. *Neth Heart J*. 2023 Feb 16.