



**UNIVERSIDAD NORBERT**  
**FACULTAD DE**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**

**Universidad**  
**Norbert Wiener**

**WIENER**  
**CIENCIAS DE LA**  
**SALUD**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON OMEGA-3 EN  
INDICADORES DE SALUD CARDIOVASCULAR EN ADULTOS CON  
DIABETES MELLITUS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN RENAL**

**AUTOR**

**MSc. Edwar Paul Cachay Barboza**

**ASESOR**

**Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina**

**Código ORCID: 0000-0001-8764-8587**

**LIMA, 2022**

## **DEDICATORIA**

A mi padre, hermanas, esposa y mi futuro hijo, por ser mis motivos para seguir superándome y alcanzar mis metas profesionales.

## RESUMEN

La hiperglicemia, resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia cuadros característicos de la diabetes mellitus están íntimamente relacionado con un mayor daño cardiovascular y esto conlleva a una mayor tasa de morbimortalidad, una menor calidad de vida y un mayor costo en el sistema de atención de salud. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: la suplementación con omega-3 reduce el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en adultos con diabetes mellitus, tuvo como objetivo analizar el efecto de la suplementación con omega-3 en la reducción del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en adultos con diabetes mellitus. La pregunta clínica fue: ¿ En adultos con diabetes mellitus la suplementación con Omega-3 reduce el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED y SCIENCE DIRECT, encontrando 165 artículos, siendo seleccionados 11 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como “An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment”, el cual posee un nivel de evidencia A I y Grado de Recomendación Fuerte, de acuerdo a la análisis del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la suplementación con ácidos grasos omega-3 en dosis de entre 1 a 4 g/día no respaldan las recomendaciones de utilizar en personas con diabetes mellitus y/o con antecedentes de cardiopatía coronaria para la prevención o reducción de cardiopatía coronaria fatal, infarto de miocardio no fatal o cualquier otro evento cardiovascular.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, Ácidos grasos omega-3, Diabetes mellitus

## ABSTRACT

Hyperglycemia, insulin resistance and hypertriglyceridemia characteristic pictures of diabetes mellitus are closely related to greater cardiovascular damage and this leads to a higher rate of morbidity and mortality, a lower quality of life and a higher cost in the health care system. The present secondary research entitled as a critical review: omega-3 supplementation reduces the risk of developing cardiovascular disease in adults with diabetes mellitus, aimed to analyze the effect of omega-3 supplementation in reducing the risk of developing cardiovascular disease in adults with diabetes mellitus. The clinical question was: Does Omega-3 supplementation reduce the risk of developing cardiovascular disease in adults with diabetes mellitus? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in PUBMED and SCIENCE DIRECT, finding 165 articles, 11 of which were selected that have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Randomized Clinical Trial entitled "An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4$  % prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment ", which has an AI level of evidence and a Strong Grade of Recommendation, according to the researcher's analysis. The critical comment allowed to conclude that supplementation with omega-3 fatty acids in doses between 1 to 4 g / day does not support the recommendations to use in people with diabetes mellitus and / or with a history of coronary heart disease for the prevention or reduction of heart disease. fatal coronary artery disease, non-fatal myocardial infarction or any other cardiovascular event.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Omega-3 fatty acids, Diabetes mellitus

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representa actualmente la primera causa de muerte a nivel mundial, mientras que la diabetes mellitus (DM) en este último decenio ha ingresado a formar parte de las 10 enfermedades más mortales que sumadas entre ambas representan cerca del 40% de la defunciones en personas adultas a nivel mundial <sup>1</sup>.

En el Perú según proyecciones se estima una prevalencia de DM de alrededor de un 7% <sup>2</sup> y es uno de los principales factores de riesgo del desarrollo de ECV y esta a su vez tiene como factores de riesgo adicionales al exceso de peso, sedentarismo, hipertensión arterial y un inadecuado estilo de alimentación <sup>3</sup>. A esto se tiene que sumar que más del 50% que cuentan con estos factores de riesgo desconocen a profundidad el problema o en su defecto lo están controlando de la manera menos indicada, lo que genera a futuro una mayor incidencia o daño al sistema cardiovascular <sup>4</sup>.

En estos últimos años se han publicado diversos estudios que establecen un efecto positivo de la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados (omega – 3) sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares en población general <sup>5-9</sup>; sin embargo, este efecto aun no es del todo claro en personas que padecen diabetes mellitus o prediabetes <sup>10,11</sup>, incluso en el 2017 la American Heart Association no recomienda el uso de omega-3 en estas personas para evitar el riesgo de desarrollo de enfermedades coronarias por falta de un consenso solido en las evidencias publicadas <sup>12</sup>.

En ese sentido, el presente trabajo se pretende dar respuesta si la suplementación con omega-3 en pacientes con diabetes mellitus reduce el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular.

El identificar y reconocer los pro y contras de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (Omega-3) sobre el sistema cardiovascular en personas adultas que padecen de diabetes mellitus, va permitir que sean aplicados los protocolos y/o dosis adecuadas al paciente con el objetivo de mejorar la salud y la calidad de vida de las personas disminuyendo al mínimo el riesgo de efectos colaterales. Se pretenden que a través de una óptima y adecuada suplementación con Omega-3 los pacientes con diabetes mellitus gocen de todos los beneficios de la suplementación con este nutriente, logrando con ello la disminución de algún evento cardiovascular, disminuir la estancia hospitalaria e incluso mejorar su calidad de vida.

La hiperglicemia, resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia cuadros característicos de la diabetes mellitus están íntimamente relacionado con un mayor daño cardiovascular y esto conlleva a una mayor tasa de morbimortalidad, una menor calidad de vida y un mayor costo en el sistema de atención de salud, convirtiéndose con ello en un eje principal buscar estrategias terapéuticas y preventivas como la suplementación con omega-3 que ayuden a la recuperación o prevención de eventos cardiovasculares.

El presente trabajo de investigación va permitir discernir si la suplementación con omega-3 contribuye a disminuir o mejorar el efecto de la diabetes mellitus sobre el sistema cardiovascular en personas adultas. Así mismo, se pretende generar evidencia sobre la posología del uso del omega-3 para pacientes con diabetes mellitus. Además, la presente revisión permite generar nuevas y mejores formas de intervención nutricional que ayuden a disminuir la morbimortalidad generado por el daño cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus mejorando con ello la calidad de vida de las personas.

Asimismo, en esta investigación se dará un comentario crítico al artículo que mejor responde al objetivo planteado que si la suplementación con omega-3 logra reducir indicadores de salud cardiovascular en adultos con diabetes mellitus.

Finalmente, este estudio servirá como base para que nuevos estudios realicen nuevas investigaciones con diferentes dosis de suplementación con omega-3 y/u otros compuestos bioactivos nutricionales en busca de mejorar los indicadores de salud cardiovascular en adultos con diabetes mellitus.

## **CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO**

### **1.1 Tipo de investigación**

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

### **1.2 Metodología**

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

**a) Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed y Science Direct. El algoritmo utilizado fue:

Cardiovascular disease AND (omega-3 OR omega-3 fatty acids OR Omega-3 polyunsaturated fatty acids) AND (Type 2 diabetes OR Type 1 diabetes OR type 2 diabetes mellitus OR diabetes mellitus OR diabetes)

**b) Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.

**c) Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

**d) Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

| <b>Nivel de Evidencia</b> | <b>Categoría</b>                              | <b>Preguntas que debe contener obligatoriamente</b> |
|---------------------------|---|---|
| <b>A I</b>                | Ensayo clínico aleatorizado                   | Preguntas del 1 al 7                                |
| <b>A II</b>               | Metaanálisis o Revisión sistemática           | Preguntas del 1 al 7                                |
| <b>B I</b>                | Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado | Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7              |
| <b>B II</b>               | Metaanálisis o Revisión sistemática           | Preguntas del 1 al 5                                |
| <b>B III</b>              | Estudios prospectivos de cohorte              | Preguntas del 1 al 8                                |
| <b>C I</b>                | Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado | Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7                   |
| <b>C II</b>               | Metaanálisis o Revisión sistemática           | Preguntas del 1 al 4                                |
| <b>C III</b>              | Estudios prospectivos de cohorte              | Preguntas del 1 al 6                                |

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

| <b>Grado de Recomendación</b> | <b>Estudios evaluados</b>  |
|-------------------------------|--|
| <b>FUERTE</b>                 | Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, O<br>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, O<br>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8  |
| <b>DEBIL</b>                  | Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, O<br>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, O<br>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8 |

**e) Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

### **1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)**

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

|   |  |
|---|--|
| <b>PACIENTE</b>   | Adultos con diabetes mellitus  |
| <b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>  | La suplementación con omega-3 reduce el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en adultos con diabetes mellitus |
| La pregunta clínica es:<br>- ¿En adultos con diabetes mellitus la suplementación con Omega-3 reduce el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular? |  |

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable debido a que se considera a dos de los problemas de salud que mayor tasa de morbimortalidad genera a nivel nacional y mundial.

Asimismo, la pregunta clínica es factible de dar respuesta ya que, se dispone de una gama de artículos científicos que respaldan para discernir si la suplementación con omega – 3 es beneficiosa o no en pacientes adultos con diabetes mellitus.

#### **1.5 Metodología para la búsqueda de información**

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed y Science Direct.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

| <b>PALABRAS CLAVE</b>            | <b>INGLÉS</b>                            | <b>PORTUGUÉS</b>   | <b>ENTRY TERMS</b>  |
|----------------------------------|--|--|---|
| <b>Enfermedad cardiovascular</b> | Cardiovascular disease                   | Fatores de Risco de Doenças Cardíacas                      | Riesgo cardiovascular, Heart Disease Risk Factors, Factores de Riesgo Cardiometabólico  |
| <b>Diabetes Mellitus</b>         | Type 2 diabetes, Type 1 diabetes         | Diabete Melito<br>Diabetes do Tipo 1<br>Diabetes do Tipo 2 | Diabetes mellitus, diabetes<br>“Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent”<br>“Diabetes Mellitus Ketosis Resistant”<br>“Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent”<br>“Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”<br>“Diabetes Mellitus Type II”<br>“NIDDM”<br>“Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent”<br>“Type 2 Diabetes Mellitus”<br>“Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus”<br>“Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus”<br>“Maturity Onset Diabetes Type 2 Diabetes” |
| <b>Ácidos Grasos Omega-3</b>     | Fatty Acids Omega-3, Omega-3 fatty acids | Ácidos Graxos Ômega-3                                      | Polyunsaturated fatty acids, PUFAs, EPA, DHA  |

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

| <b>Base de datos consultada</b> | <b>Fecha de la búsqueda</b> | <b>Estrategia para la búsqueda</b>  | <b>N° artículos encontrados</b> | <b>N° artículos seleccionados</b> |
|---------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Pubmed                          | 03/01/2022                  | ((("cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "cardiovascular risk"[Title/Abstract]) AND ("omega-3"[Title/Abstract] OR "omega-3 fatty acids"[Title/Abstract] OR "omega-3"[Title/Abstract] OR "Omega-3 polyunsaturated fatty acids"[Title/Abstract]) AND ("Type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR "Type 1 diabetes"[Title/Abstract] OR "type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "diabetes"[Title/Abstract])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017:2022[pdat])) | 51                              | 9                                 |
| Science Direct                  | 03/01/2022                  | ((("cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "cardiovascular risk"[Title/Abstract]) AND ("omega-3"[Title/Abstract] OR "omega-3 fatty acids"[Title/Abstract] OR "omega-3"[Title/Abstract] OR "Omega-3 polyunsaturated fatty acids"[Title/Abstract]) AND ("Type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR "Type 1 diabetes"[Title/Abstract] OR "type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "diabetes"[Title/Abstract])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017:2022[pdat])) | 114                             | 2                                 |
| <b>TOTAL</b>                    |                             |   | <b>165</b>                      | <b>11</b>                         |

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

| Autor (es)                        | Título del artículo en idioma original  | Revista (año, volumen, número)                       | Link del artículo                            |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Nicholls SJ, et al. <sup>13</sup> | "Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk"          | JAMA<br>2020, 324(22)                                | DOI:<br>10.1001/jama.<br>2020.22258          |
| De Boer IH, al. <sup>14</sup>     | "Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial" | JAMA<br>2019, 322(19)                                | DOI:<br>10.1001/jama.<br>2019.17380          |
| Bowman L, et al. <sup>15</sup>    | "Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus".   | The New England Journal of Medicine<br>2018, 379(16) | DOI:<br>10.1056/NEJ<br>Moa1804989            |
| Aung T, et al. <sup>16</sup>      | "Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks".  | JAMA Cardiology<br>2018, 3(3)                        | DOI:<br>10.1001/jama<br>cardio.2017.5<br>205 |
| Poreba M, et al. <sup>17</sup>    | "Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients             | Cardiovascular Diabetology<br>2017, 16               | DOI:<br>10.1186/s129<br>33-017-0523-<br>9    |

| Autor (es)                        | Título del artículo en idioma original   | Revista (año, volumen, número)                           | Link del artículo                             |
|-----------------------------------|--|--|---|
|                                   | with atherosclerosis and type 2 diabetes”.   |  |   |
| Siniarski A, et al. <sup>10</sup> | “Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD)”. | Atherosclerosis<br>2018, 271                             | DOI:<br>10.1161/CIR.0000000000000482          |
| Ide K, et al. <sup>18</sup>       | “N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study”.   | Lipids in Health and Disease<br>2018, 17(1)              | DOI:<br>10.1186/s12944-018-0706-8             |
| Alfaddagh A, et al. <sup>19</sup> | “An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment”.   | Atherosclerosis<br>2019, 285                             | DOI:<br>10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.213 |
| Climax J, et al. <sup>20</sup>    | “Effects of Epeleuton, a Novel Synthetic Second-Generation n-3 Fatty Acid, on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Triglycerides, Glycemic Control, and Cardiometabolic and Inflammatory Markers”.                                 | Journal of the American Heart Association<br>2020, 9(16) | DOI:<br>10.1161/JAHA.119.016334               |
| Golzari MH, et al. <sup>21</sup>  | “Effect of Eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation on cardiovascular markers in patients with type 2 diabetes  | Diabetes & Metabolic Syndrome<br>2018, 12(3)             | DOI:<br>10.1016/j.dsx.2018.03.003             |

| Autor (es)   | Título del artículo en idioma original   | Revista (año, volumen, número) | Link del artículo                     |
|--|--|--------------------------------|---------------------------------------|
|  | mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial".   |                                |                                       |
| Barbosa MM de AL, Melo ALTR de, Damasceno NRT. <sup>22</sup> | "The benefits of $\omega$ -3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: A randomized clinical trial". | Nutrition<br>2017, 34          | DOI:<br>10.1016/j.nut.<br>2016.08.010 |

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de "Critical Appraisal Skills Programme Español" (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe**

| Título del artículo de la tabla 6  | Tipo de investigación metodológica | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
|--|------------------------------------|--------------------|------------------------|
| "Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk"           | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | DÉBIL                  |
| "Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial". | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | DÉBIL                  |
| "Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus".  | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | DÉBIL                  |

| Título del artículo de la tabla 6  | Tipo de investigación metodológica | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
|--|------------------------------------|--------------------|------------------------|
| “Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks”.   | Metaanálisis                       | A II               | DÉBIL                  |
| “Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes”.   | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | DÉBIL                  |
| “Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD)”. | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | DÉBIL                  |
| “N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study”.   | Ensayo clínico no aleatorizado     | -                  | -                      |
| “An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment”.   | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | FUERTE                 |
| “Effects of Epeleuton, a Novel Synthetic Second-Generation n-3 Fatty Acid, on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Triglycerides, Glycemic Control, and Cardiometabolic and Inflammatory Markers”.                                 | Ensayo clínico aleatorizado        | A I                | FUERTE                 |

| Título del artículo de la tabla 6   | Tipo de investigación metodológica | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
|---|------------------------------------|--------------------|------------------------|
| <p>“Effect of Eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation on cardiovascular markers in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial”.</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado</p> | <p>A I</p>         | <p>FUERTE</p>          |
| <p>“The benefits of <math>\omega</math>-3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: A randomized clinical trial”.</p>         | <p>Ensayo clínico aleatorizado</p> | <p>A I</p>         | <p>FUERTE</p>          |

## **CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO**

### **2.1 Artículo para revisión**

**a) Título:** An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment.

**b) Revisor:** MSc. Edwar Paul Cachay Barboza

**c) Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú

**d) Dirección para correspondencia:** paulcachayb@gmail.com

#### **e) Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

“Alfaddagh A, Elajami TK, Saleh M, Moheballi D, Bistrrian BR, Welty FK. An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2019;285:153-62”.

#### **a) Resumen del artículo original:**

**Antecedentes y objetivos:** Los niveles sanguíneos más altos de ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), se han asociado con menos eventos cardiovasculares y una menor mortalidad en estudios prospectivos. Nuestro objetivo era determinar un nivel objetivo de EPA y DHA para prevenir la progresión de la placa en las arterias coronarias. **Métodos:** 218 sujetos con enfermedad arterial coronaria estable que tomaban

estatinas fueron aleatorizados para recibir dosis altas de EPA y DHA (3,36 g al día) o no recibir omega-3 durante 30 meses. El volumen de la placa coronaria se midió mediante angiografía por tomografía computarizada coronaria. Los niveles de fosfolípidos en plasma de EPA, DHA y ácidos grasos totales se midieron mediante espectrometría de masas por cromatografía de gases. El índice de ácidos grasos omega-3 se calculó como EPA+DHA/ácido graso total.

**Resultados:** La edad media (DE) fue de 62,9 (7,8) años; nivel medio (DE) de LDL-C 78,6 (27,3) mg/dL y mediana de triglicéridos 122 mg/dL. Los sujetos asignados a EPA y DHA habían aumentado los niveles plasmáticos de EPA y DHA de forma variable desde el 1,85 % al 13,02 %. El índice de ácidos grasos omega-3 en plasma  $\geq 4$  % previno la progresión de la placa fibrosa, no calcificada, calcificada y total en sujetos no diabéticos, mientras que aquellos en el cuartil más bajo ( $< 3,43$  %) tuvieron una progresión significativa de la placa fibrosa, calcificada y total. No se observaron diferencias en sujetos diabéticos.

**Conclusiones:** EPA y DHA agregados a las estatinas previnieron la progresión de la placa coronaria en sujetos no diabéticos con LDL-C promedio  $< 80$  mg/dL, cuando se alcanzó un índice  $\geq 4\%$ . Un índice omega-3 bajo  $< 3,43$  % identificó sujetos no diabéticos con riesgo de progresión de la placa coronaria a pesar del tratamiento con estatinas. Estos hallazgos resaltan la importancia de medir los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 de manera temprana y al final del ensayo. Apuntar a un índice de omega-3  $\geq 4\%$  maximiza el beneficio cardiovascular.

## 2.2 Comentario Crítico

La capacidad de producir daño cardiovascular por la diabetes mellitus es muy conocida actualmente y frente a ello en aras de reducir este efecto se ha buscado diferentes estrategias médicas y nutricionales que contribuyan amortiguar estas consecuencias cardiovasculares. Tal es

así, en la presente revisión crítica se busca responder si para adultos que padecen de diabetes mellitus la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (omega-3) reducen el riesgo de daño cardiovascular.

El artículo presenta como título “An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment” el cual mantiene una relación directamente con el objetivo del estudio de conocer si la suplementación con omega-3 y reduce el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en adultos con diabetes mellitus.

El ensayo incluyó sujetos a 218 personas (64 diabéticos) de entre 21 a 80 años de edad que tenían enfermedad arterial coronaria estable. Se asignaron en dos grupos de forma aleatoria uno con el uso de un placebo y el otro con una suplementación con ésteres etílicos de omega-3 (Lovaza) de etiqueta abierta, 465 mg de EPA y 375 mg de DHA por cápsula, cuatro cápsulas al día para una dosis diaria total de 1,86 g de EPA y 1,5 g de DHA por 30 meses. Así mismo, se recomendaron estatinas y aspirina a todos los sujetos. Se indicó a los sujetos que no tomaran suplementos de ácidos grasos omega-3 de venta libre. Durante cada visita, se obtuvo una lista detallada de medicamentos para detectar el uso de ácidos grasos omega-3 de venta libre.

Los resultados del estudio muestran que la hipertensión arterial y la cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG) fueron significativamente menos prevalentes, y el uso de estatinas fue mayor en aquellos con un índice de omega-3  $\geq 4\%$  en comparación con  $< 4\%$ . Los sujetos diabéticos tenían un índice de masa corporal (IMC) y una circunferencia de la cintura más altos, niveles más altos de glucosa y HbA1c y tenían más probabilidades de recibir un bloqueador de los receptores de angiotensina o furosemida en comparación con los sujetos no diabéticos. Por lo tanto, al estratificar los resultados del cambio en la placa coronaria según el estado de la diabetes. Para el grupo total,

aquellos con un índice de ácidos grasos omega-3  $\geq 4$  % tuvieron una prevención significativa de la progresión de la placa fibrosa en comparación con aquellos con un índice de omega-3  $< 4$  % (  $p = 0,011$ ). Cuando se estratificó por el estado de la diabetes, los sujetos no diabéticos con un índice de omega-3  $\geq 4$  % tuvieron una prevención significativa de la progresión del volumen de placa fibrosa, no calcificada, calcificada y total en comparación con aquellos con un índice de omega-3  $< 4$  %. Por el contrario, no se observaron diferencias en el cambio de placa para las personas con diabetes.

Aquellos en el cuartil más alto del índice de ácidos grasos omega-3 tenían un porcentaje significativamente menor de diabetes y un mayor uso de estatinas al inicio del estudio. Aquellos en el cuartil más alto de EPA tenían menos probabilidades de tener antecedentes de cirugía CABG y diabetes y más probabilidades de tener niveles más altos de colesterol total y colesterol de lipoproteínas de alta densidad al inicio del estudio. El sexo femenino fue más prevalente y tanto los niveles de colesterol total como de triglicéridos fueron más altos en aquellos en el cuartil más alto de EPA y DHA y el cuartil más alto de DHA al inicio del estudio. Aquellos en el cuartil más alto de EPA a AA tenían menos probabilidades de tener antecedentes de hipertensión. Los sujetos asignados a la suplementación aumentaron los niveles plasmáticos de EPA y DHA de forma variable desde 1,85 % a 13,02 %. Quince sujetos asignados a la suplementación tenían un índice de ácidos grasos omega-3  $< 4$ %.

En el grupo de no diabéticos al comparar aquellos con un índice de ácidos grasos omega-3  $< 3,4$  %, frente aquellos con un índice  $\geq 4$  % estos últimos tuvieron un cambio porcentual medio significativamente más bajo de los volúmenes de placa fibrosa, no calcificada, calcificada y total. El cambio porcentual en el volumen de la placa grasa fue nominalmente

menor en el grupo  $\geq 4$  % en comparación con  $< 3,4$  %, pero la diferencia no alcanzó significación estadística.

Así mismo, el ensayo clínico analizado concluye que los ácidos grasos omega-3 agregados a las estatinas durante 30 meses previnieron la progresión de la placa coronaria en sujetos no diabéticos con niveles de LDL-C y triglicéridos bien controlados cuando se alcanzó un índice de ácidos grasos omega-3  $\geq 4\%$ . Los niveles plasmáticos de omega-3 alcanzados fueron un mejor predictor del resultado que la asignación al tratamiento. Un índice omega-3 bajo  $< 3,43$  % identificó sujetos no diabéticos con riesgo de progresión significativa de la placa coronaria a pesar del tratamiento con estatinas. Estos hallazgos resaltan la importancia potencial de medir los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 para guiar la terapia personalizada. Los ensayos futuros deben apuntar a un índice de ácidos grasos omega-3  $\geq 4\%$  en un intento de maximizar el beneficio cardiovascular y reducir el riesgo residual de eventos cardiovasculares. Finalmente, dado que no todos los sujetos que reciben EPA y DHA aumentan el nivel plasmático lo suficiente, los ensayos clínicos de EPA y DHA deben medir la respuesta temprana en los niveles plasmáticos que pueden requerir un aumento en la dosis para evaluar mejor el cambio en los resultados clínicos con la suplementación con EPA y DHA.

La ventaja de lo abordado por el autor radica en el uso de la suplementación en dos grupos diferenciados tanto en personas con diabetes y no diabéticos; es por ello, que los cambios significativos positivos se centran casi en su totalidad en el grupo de no diabéticos a diferencias de quienes presenta diabetes mellitus que no se evidencia efectos significativos.

Estudios previos en personas no diabéticas sugieren que la suplementación con omega-3 principalmente a base de EPA purificado aporta un beneficio potencial tal como lo muestra el estudio JELIS en más

de 18 mil japoneses con hipercolesterolemia en quienes se administró una dosis de EPA de 1.8g/día durante un promedio de 4.6 años, con ello lograron obtener una menor cantidad de eventos cardiacos en comparación con el grupo de personas que contaba con un tratamiento único de estatinas (2,8% frente a 3,5%; HR, 0,81 [IC del 95%, 0,69-0,95])<sup>23</sup>. Por su parte el estudio REDUCE-IT informó que la suplementación con 4g/día de EPA, versus el aceite mineral durante casi 5 años en más de 8mil pacientes tratados con estatinas con niveles medios de triglicéridos de 216 mg/dL generó un menor número de eventos cardiovasculares (17.2% vs 22.0%; HR, 0.75 [IC 95%, 0.68-0.83])<sup>24</sup>. Con el análisis posterior de ambos estudios se infiere que el EPA presenta una relación inversamente proporcional entre los niveles de EPA en sangre (a raíz de la suplementación) y la prevalencia de eventos cardiacos.

Si bien en la presente critica se analiza la suplementación con EPA y DHA ya sea de forma aislada o en conjunto a una dosis fija, en los otros estudios evaluados que muestran un nivel de evidencia alta, de igual forma presentan un nivel de la fuerza de recomendación débil. Con ello la mayoría de los estudios concluyen que la suplementación con omega-3 en pacientes con diabetes mellitus independientemente al tiempo de suplementación y la dosis utilizada no logran reducir el daño cardiovascular de forma estadísticamente significativa.

En comparación con otros estudios el artículo de la presente revisión crítica no ha considerados algunos indicadores cardiovasculares relevantes como eventos nuevos o adversos cardiovasculares como muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable, indicadores o estados de coagulación, función endotelial, tasa de filtración glomerular entre otros que si bien lo muestran otros artículos

pero, no llegaron a encontrar una diferencia favorable y estadística significativa frente a diferentes dosis de suplementación con omega-3.

Nicholls y colaboradores en su estudio demostraron que la suplementación con una dosis alta (4g/día) de omega-3 (EPA y DHA) en personas diabéticas y con un alto riesgo cardiovascular, no generó una disminución de forma significativa de eventos cardiovasculares y por el contrario se evidenció una mayor tasa de eventos adversos como efectos gastrointestinales y mayor incidencia de casos de fibrilación auricular, efectos adversos similares a lo reportado en el estudio REDUCE-IT<sup>13</sup>.

Aung y colaboradores en su metaanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron 77917 participantes, demostraron que la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante una media de 4,4 años no tuvo un efecto significativo sobre los eventos de cardiopatía coronaria fatal, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular o revascularización o cualquier evento vascular importante<sup>16</sup>. Resultados también similares a lo reportado por la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica de EEUU y concluyó que la suplementación con ácidos grasos omega-3 no se asociaba con el riesgo de eventos vasculares importantes, todos- causar mortalidad, muerte súbita cardíaca o revascularización<sup>25</sup>.

Sin embargo, en los estudios que dan una fuerza de recomendación fuerte los beneficios del omega-3 se centran sobre todo en la prevención del riesgo cardiovascular con la reducción del tamaño de las partículas aterogénicas, disminución de los triglicéridos, reducción de la hemoglobina glicosilada, disminución de ciertos marcadores inflamatorios (metionina y cisteína), reducción del índice aterogénico del plasma y el aumento de la concentración de la adiponectina en aquellas personas que tengan un perfil glicémico y lipídico controlado.

Ide y colaboradores encontraron que los PUFA n-3 podrían reducir la proporción de partículas de lipoproteínas aterogénicas y reducir la puntuación de resistencia a la insulina lipoproteica (LPIR) en pacientes con diabetes tipo 2, mientras que no hubo cambios marcados en el tamaño y concentración de las partículas de LDL. Estos hallazgos son clínicamente importantes en dos aspectos: primero los PUFA n-3 pueden reducir de manera segura los riesgos cardiovasculares residuales en pacientes con diabetes tipo 2 que fueron tratados con estatinas y alcanzaron los niveles objetivo de LDL-C, y segundo los PUFA n-3 podrían reducir las lipoproteínas asociadas con la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2<sup>18</sup>.

Los PUFA n-3 disminuyeron significativamente el tamaño y la concentración de partículas de VLDL, especialmente para VLDL grandes. En pacientes con diabetes tipo 2, la hipertrigliceridemia causa tanto una sobreproducción de VLDL ricas en TG como una alteración del aclaramiento de VLDL. La VLDL rica en TG es más grande y puede promover la disfunción endotelial al inhibir la vasodilatación dependiente del endotelio. Además, el aumento de VLDL grande promueve el intercambio de TG catalizado por proteínas de transferencia de éster de colesterol de VLDL a LDL. La LDL rica en TG es un sustrato de la lipasa hepática, lo que da lugar a la formación de LDL pequeñas y densas. Por esta razón, las VLDL grandes son aterogénicas y las VLDL grandes reducidas se consideran un cambio antiaterogénico<sup>18</sup>.

Además, en el estudio de Iden et al. se ha visto que las proporciones plasmáticas de EPA/AA y DHA/AA se correlacionaron significativamente de forma negativa con las concentraciones de partículas aterogénicas. Por estas razones, consideramos que estos efectos no fueron el resultado de la dieta u otros medicamentos, sino que surgieron después de la administración de PUFA n-3. A futuro se van a requerir más estudios con una población más amplia para confirmar estos resultados. Así

mismo, en los diferentes estudios no han tomado en cuenta el efecto de la dieta o los nutraceuticos sobre los perfiles de lipoproteinas. Informes recientes han indicado que varios nutraceuticos tienen efectos hipolipemiantes y se asocian con el riesgo de enfermedad arterioesclerotica<sup>26-29</sup>. Si bien en estos estudios, reportan que todos los pacientes fueron educados sobre la terapia dietetica; sin embargo, no se han recopilado datos reales relacionados con la dieta y el uso de nutraceuticos. Por lo tanto, no se puede excluir por completo los efectos de los factores dieteticos en estos resultados. Por ultimo, no se ha evaluado los efectos de los omega-3 sobre el desarrollo de enfermedades arterioescleroticas directamente, debido a la corta duracion del tratamiento.

Los hallazgos de esta revision tambien contribuyen a la comunidad cientifica y a la poblacion en general que se ha enfocado en estudiar, recomendar y utilizar la suplementacion de acidos grasos omega-3 como agente nutricional en la reduccion y prevencion de dano cardiovascular principalmente en personas no diabeticas, pero, con se ha analizado en los diversos estudios la suplementacion con omega-3 presenta un minimo efecto sobre algunos factores de riesgo cardiovascular sobre todo en individuos con diabetes mellitus.

### **2.3 Importancia de los resultados**

La importancia principal radica en que la evidencia cientifica recopilada demuestra que la suplementacion a bajas, medias y altas dosis de omega – 3 tanto con DHA, EPA u combinacion de estas en pacientes con diagnostico de diabetes mellitus no logran prevenir o reducir la incidencia de eventos cardiovasculares importantes como infarto de miocardio, dano coronario, reincidencia de cirugias cardiovasculares, entre otros. Sin embargo, esta terapia de suplementacion si logra disminuir algunos

factores de riesgos desencadenantes de daño cardiovascular. Asimismo, estos resultados son importantes ya que nos orienta sobre el uso racional y los efectos adversos de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en personas con diabetes mellitus.

## **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

El nivel de evidencia se ha determinado según a como cada artículo científico consultado responde a las preguntas del 1 al 11 de la metodología CASPE; mientras que el grado de recomendación se ha categorizado como débil o fuerte

Tal es así, que el artículo científico seleccionado para evaluar cada componente del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente fue “An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment” y presentó un nivel de evidencia alto como AI con un grado de recomendación Fuerte.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

Los resultados de la presente revisión no respaldan las recomendaciones de utilizar aproximadamente entre 1 a 4 g/día de ácidos grasos omega-3 en personas con diabetes mellitus y/o con antecedentes de cardiopatía coronaria para la prevención o reducción de cardiopatía coronaria fatal, infarto de miocardio no fatal o cualquier otro evento cardiovascular.

La suplementación con omega-3 mejoran el tamaño y la concentración de partículas de lipoproteínas aterogénicas. Este tratamiento cambió la proporción de subclases de lipoproteínas a valores menos aterogénicos, incluso en pacientes que habían alcanzado los niveles objetivo de LDL-C y control glucémico. El EPA y DHA pueden reducir los factores de

riesgo cardiovasculares residuales en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertrigliceridemia.

La suplementación de omega-3 a dosis de 2g/día en personas no diabéticas y diabéticas logra reducir significativamente los niveles de triglicéridos, el porcentaje de HbA1C, la glucosa plasmática y los marcadores inflamatorios.

Una suplementación de omega-3 (DHA y EPA) a una dosis de 3g/día mejora los niveles de adiponectina con ella se muestra como uno de los mecanismos por los que el omega-3 mejora el perfil cardiometabólico en personas con riesgo cardiovascular. Además, el beneficio varía según el nivel basal de adiponectina y la variación de adiponectina después de la suplementación.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de estos resultados a las instituciones, profesionales de la salud y a toda la comunidad científica que tratan o trabajan con personas con enfermedades cardiovasculares.
2. Realizar estudios con diferentes dosis de suplementación de omega-3 que incluyan a personas con diabetes gestacional y aquellas que se encuentran en una etapa de prediabetes con y sin la presencia de daño cardiovascular.
3. Realizar la valoración y medición de los otros factores que influyen en el perfil cardiovascular como la alimentación, uso de otros tipos de suplementos como los nutraceúticos, el nivel de actividad física, hábitos nocivos y adherencia a la terapia médica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Villena JE. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. Diagnóstico. 2016;55(4):173-81.
3. MINSA. Enfermedades cardiovasculares son unas de las principales causas de mortalidad en Perú [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/33357-enfermedades-cardiovasculares-son-unas-de-las-principales-causas-de-mortalidad-en-peru>
4. Fernández Coronado RO, Heredia Ñahui MA, Olortegui Yzu AR, Palomino Vilchez RY, Gordillo Monge MX, Soca Meza RE, et al. Reducción del riesgo cardiovascular en trabajadores de un instituto de salud especializado mediante un programa de prevención cardiovascular. Anales de la Facultad de Medicina. 2020;81(1):14-20.
5. Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. J Am Coll Cardiol. 20 de abril de 2010;55(16):1671-8.
6. Gajos G, Zalewski J, Mostowik M, Konduracka E, Nessler J, Undas A. Polyunsaturated omega-3 fatty acids reduce lipoprotein-associated phospholipase A(2) in patients with stable angina. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(4):434-9.
7. Mostowik M, Gajos G, Zalewski J, Nessler J, Undas A. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Increase Plasma Adiponectin to Leptin Ratio in Stable Coronary Artery Disease. Cardiovasc Drugs Ther. 2013;27(4):289-95.
8. Maki KC, Dicklin MR. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cardiovascular Disease Risk: Glass Half Full or Time to Nail the Coffin Shut? Nutrients. 2018;10(7):864.

9. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 [citado 20 de mayo de 2021];8(19). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6806028/>
10. Siniarski A, Haberka M, Mostowik M, Gołębiowska-Wiatrak R, Poręba M, Malinowski KP, et al. Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD). *Atherosclerosis*. 2018;271:148-55.
11. Tenenbaum A, Fisman EZ. Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in patients with diabetes and cardiovascular disease risk: does dose really matter? *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):119.
12. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JHY, Lichtenstein AH, Costello RB, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(15):e867-84.
13. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. *JAMA*. 2020;324(22):2268-80.
14. De Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, FriedenberG G, Duszlak J, Bubes VY, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(19):1899-909.
15. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540-50.
16. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):14-22.
17. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska-Wiatrak R, Malinowski KP, Haberka M, et al. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):50.
18. Ide K, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Ishikawa T, Maezawa Y, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):51.

19. Alfaddagh A, Elajami TK, Saleh M, Mohebbali D, Bistriani BR, Welty FK. An omega-3 fatty acid plasma index  $\geq 4\%$  prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2019;285:153-62.
20. Climax J, Newsome PN, Hamza M, Weissbach M, Coughlan D, Sattar N, et al. Effects of Epeleuton, a Novel Synthetic Second-Generation n-3 Fatty Acid, on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Triglycerides, Glycemic Control, and Cardiometabolic and Inflammatory Markers. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e016334.
21. Golzari MH, Javanbakht MH, Ghaedi E, Mohammadi H, Djalali M. Effect of Eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation on cardiovascular markers in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(3):411-5.
22. Barbosa MM de AL, Melo ALTR de, Damasceno NRT. The benefits of  $\omega$ -3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: A randomized clinical trial. *Nutrition*. 2017;34:7-13.
23. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*. 2008;200(1):135-40.
24. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
25. Agency for Healthcare Research and Quality. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. evidence report/technology assessment no 223. 2017;29.
26. Sahebkar A, Serban M-C, Gluba-Brzózka A, Mikhailidis DP, Cicero AF, Rysz J, et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition*. 2016;32(11-12):1179-92.
27. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):965-1005.
28. Patti AM, Toth PP, Giglio RV, Banach M, Noto M, Nikolic D, et al. Nutraceuticals as an Important Part of Combination Therapy in Dyslipidaemia. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17):2496-503.

29. Mazidi M, Wong ND, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Dietary patterns, plasma vitamins and Trans fatty acids are associated with peripheral artery disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):254.

## ANEXOS

### Anexo1: Evaluación de artículos según CASPe

| TITULO DEL ESTUDIO   | TIPO DE INVESTIGACION METODOLOGICA | P 1 | P 2 | P 3 | P 4 | P 5 | P 6 | P 7 | P 8 | P 9 | P1 0 | P1 1 | TOTAL | LISTA DE CHEQUEO EMPLEADA | NIVEL DE EVIDENCIA | GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|--|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|---------------------------|--------------------|------------------------|
| Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk           | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 1   | 2   | 2   | 0   | 2   | 2   | 1    | 0    | 16    | CASPE                     | A I                | DÉBIL                  |
| Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 1   | 1   | 2   | 2   | 0   | 2   | 2   | 0    | 0    | 14    | CASPE                     | A I                | DÉBIL                  |
| Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus.  | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 1   | 1   | 1   | 2   | 0   | 2   | 2   | 1    | 0    | 14    | CASPE                     | A I                | DÉBIL                  |
| Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks.   | Metaanálisis                       | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 0    | 0    | 18    | CASPE                     | A II               | DÉBIL                  |

| TITULO DEL ESTUDIO   | TIPO DE INVESTIGACION METODOLOGICA | P 1 | P 2 | P 3 | P 4 | P 5 | P 6 | P 7 | P 8 | P 9 | P1 0 | P1 1 | TOTAL | LISTA DE CHEQUEO EMPLEADA | NIVEL DE EVIDENCIA | GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|--|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|---------------------------|--------------------|------------------------|
| Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes.   | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 0   | 2   | 2   | 1    | 0    | 17    | CASPE                     | A I                | DÉBIL                  |
| Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Omega-FMD). | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 0   | 2   | 2   | 1    | 0    | 17    | CASPE                     | A I                | DÉBIL                  |
| N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and  | Ensayo clínico no aleatorizado     | 2   | 0   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .   | .    | .    | 2     | CASPE                     | .                  | .                      |

| TITULO DEL ESTUDIO   | TIPO DE INVESTIGACION METODOLOGICA | P 1 | P 2 | P 3 | P 4 | P 5 | P 6 | P 7 | P 8 | P 9 | P1 0 | P1 1 | TOTAL | LISTA DE CHEQUEO EMPLEADA | NIVEL DE EVIDENCIA | GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|--|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|---------------------------|--------------------|------------------------|
| hypertriglyceridemia: a pilot study.   |                                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |       |                           |                    |                        |
| An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment.                                     | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 1   | 2   | 2   | 1   | 2   | 2   | 1    | 2    | 19    | CASPE                     | A I                | FUERTE                 |
| Effects of Epeleuton, a Novel Synthetic Second-Generation n-3 Fatty Acid, on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Triglycerides, Glycemic Control, and Cardiometabolic and Inflammatory Markers. | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 1   | 2   | 2   | 0    | 1    | 18    | CASPE                     | A I                | FUERTE                 |

| TITULO DEL ESTUDIO   | TIPO DE INVESTIGACION METODOLOGICA | P 1 | P 2 | P 3 | P 4 | P 5 | P 6 | P 7 | P 8 | P 9 | P1 0 | P1 1 | TOTAL | LISTA DE CHEQUEO EMPLEADA | NIVEL DE EVIDENCIA | GRADO DE RECOMENDACIÓN |
|--|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|---------------------------|--------------------|------------------------|
| Effect of Eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation on cardiovascular markers in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 1   | 2   | 2   | 0    | 1    | 18    | CASPE                     | A I                | FUERTE                 |
| The benefits of $\omega$ -3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: A randomized clinical trial.                   | Ensayo clínico aleatorizado        | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 1   | 2   | 2   | 0    | 1    | 18    | CASPE                     | A I                | FUERTE                 |