Wpływ wybranych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 oraz ich metabolitów na hemostazę

Jacek Golański, Patrycja Szymańska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Nauk Biomedycznych
Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi
ul. Mazowiecka 6/8 , 92-215 Łódź

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular disease*) odpowiadają za największą liczbę zgonów na świecie (1). Jednym z patomechanizmów przyczyniających się do rozwoju tych schorzeń jest nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), które wywołują stres oksydacyjny. Ponadto, rozwój tych schorzeń jest ściśle powiązany m.in. z nadreaktywnością płytek krwi oraz ich nadmierną agregacją, a także z dysfunkcją śródbłonka naczyniowego (2-4).

Pojęcie hemostazy dotyczy zespołu mechanizmów obronnych organizmu, które umożliwiają utrzymanie płynności krwi krążącej, a ponadto zapobiegają utracie krwi na skutek naruszenia ciągłości naczyń krwionośnych. Dodatkowo, układ hemostazy zaangażowany jest w regulację funkcjonowania łożyska naczyniowego oraz mechanizmów odpornościowych. Wśród głównych składników hemostazy należy wyróżnić przede wszystkim: ścianę naczyń krwionośnych (w tym śródbłonek naczyniowy), płytki krwi, układ krzepnięcia oraz układ fibrynolizy (5).

Istnieje coraz więcej dowodów naukowych potwierdzających korzystny wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) w prewencji i leczeniu CVD. Szczególne kardioprotekcyjne działanie przypisywane jest PUFA z grupy omega-3 (PUFA n-3) z uwagi na ich antyagregacyjne i przeciwzapalne właściwości (6-9).

Aktualne badania dotyczące wpływu PUFA n-3 skupiają się na dwóch elementach hemostazy - na płytkach krwi i śródbłonku naczyniowym. Przyjmując komórkową teorię regulacji hemostazy, łatwo wyjaśnić ten kierunek badań, gdyż zarówno płytki krwi, jak i śródbłonek naczyniowy są w centrum zmian patofizjologicznych chorób sercowo-naczyniowych. PUFA n-3 mają wpływ na oba te składniki, stąd hamowanie ich prokoagulacyjnej aktywności uznano za jeden z głównych mechanizmów kardioprotekcyjnych (10).

PUFA n-3 są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu i zaliczane również do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, w związku z czym konieczna jest ich podaż z dietą, gdyż w organizmie niemożliwa jest ich synteza. Do grupy kwasów omega-3 zaliczane są przede wszystkim: kwas α-linolenowy (ALA, *α-linolenic acid*) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) i kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*). Zgodnie z Normami Żywienia dla populacji polskiej, zdrowe osoby dorosłe powinny spożywać kwasy EPA i DHA w ilości 250 mg/dobę. Najlepszym źródłem tych kwasów są tłuste ryby morskie, a także oleje rybne. Z kolei zapotrzebowanie na kwas ALA wynosi 0,5% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Największe ilości kwasu ALA znajdują się w olejach roślinnych, takich jak lniany, rzepakowy czy sojowy, a także w orzechach włoskich (11, 12). W przypadku osób z CVD, zalecana jest zwiększona podaż kwasów EPA i DHA, która ma na celu wspomaganie tradycyjnego leczenia farmakologicznego. Przykładowo, Amerykańskie Towarzystwo Chorób Serca (AHA, *American Heart Association*)

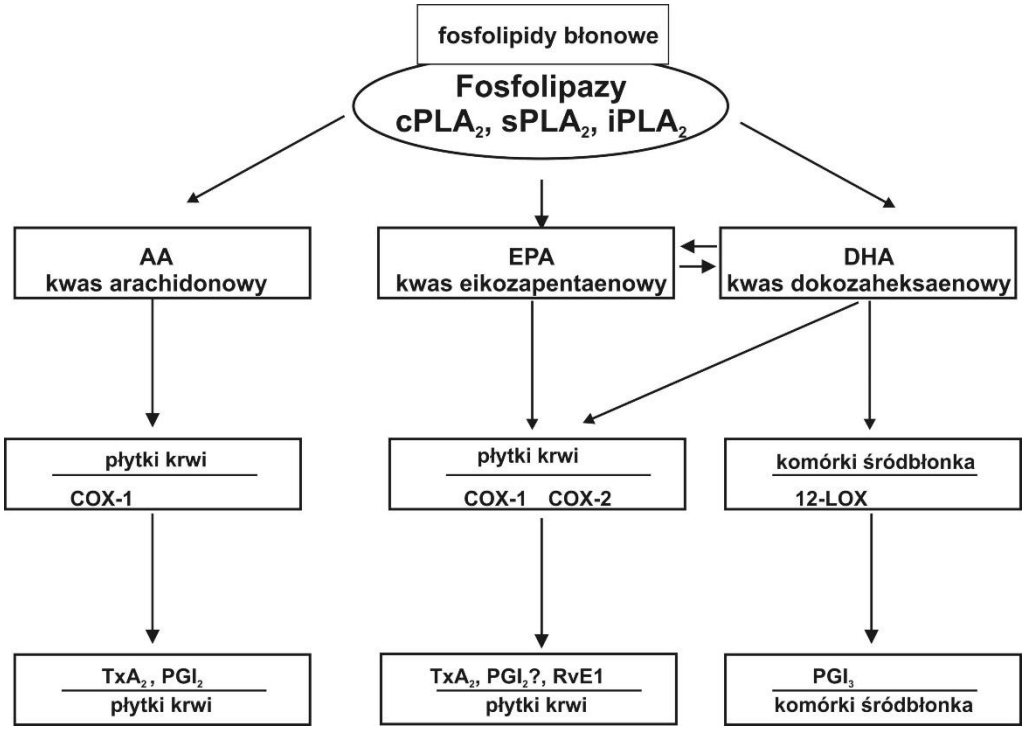
rekomenduje suplementację kwasów EPA i DHA w postaci olejów rybnych w dawce 2-4 g/dobę dla osób z hipertriglicerydemią (13). Niezwykle istotne jest dla pacjentów z hipertrglicerydemią oraz innymi chorobami sercowo-naczyniowymi, by zalecana przez producenta liczba tabletek do spożycia w ciągu doby odzwierciedlała dawkę rekomendowaną przez wytyczne dotyczące suplementacji kwasami EPA i DHA. Producenci zobowiązani są do informowania na temat faktycznej ilości kwasów znajdujących się w preparacie, jednak czasami istnieje pewna rozbieżność pomiędzy rzeczywistym a deklarowanym składem. Istnieją doniesienia, że niektóre przebadane preparaty wykazały większe różnice w zawartości kwasu DHA niż EPA (14). Poszczególne kwasy z grupy omega-3 wykazują różne właściwości i funkcje biologiczne, zatem trudno jest omawiać wpływ całej grupy PUFA n-3 (15, 16).

Metabolizm i mechanizm działania PUFA

PUFA z grupy omega-3 i omega-6 są składnikami fosfolipidów będących elementami budulcowymi błon komórkowych. Kwasy te opuszczając błonę w wyniku reakcji katalizowanej przez enzym fosfolipazę A_2 (PLA_2), zostają prekursorami dla eikozanoidów, takich jak: prostaglandyny, tromboksany, leukotrieny czy lipoksyny, wywołując przeróżny wpływ na organizm. Przedstawicielem kwasów omega-6 jest kwas linolowy (LA, *linoleic acid*) z którego w toku przemian enzymatycznych powstaje kwas arachidonowy (AA, *arachidonic acid*), a ten w nadmiernych ilościach wykazuje działanie prozapalne. Natomiast kwas ALA jest głównym kwasem grupy omega-3 i prekursorem dla kwasu EPA, który z kolei jest substratem dla kwasu DHA. Kwasy te cechują się przeciwzapalnymi właściwościami (17-19).

Przemiany kwasu AA pod wpływem cyklooksygenazy (COX) prowadzą do wytworzenia dienowych eikozanoidów. W płytkach krwi dochodzi do syntezy tromboksanu A_2 (TXA_2), który wykazuje działanie agregacyjne wobec płytek krwi, z kolei w śródbłonku naczyniowym powstaje prostacyklina I_2 (PGI_2, *prostacyclin* I_2) o właściwościach antagonistycznych w stosunku do TXA_2. W przypadku przemian kwasu EPA, również z udziałem cyklooksygenazy (COX), tworzą się eikozanoidy trienowe. Tromboksan A_3 syntezowany w płytkach krwi wykazuje niewielkie proagregacyjne działanie. Natomiast antyagregacyjne właściwości posiada tworzona w śródbłonku naczyniowym prostaglandyna I_3 (PGI_3) (17, 19, 20).

Na szczególną uwagę zasługują rezolwiny, tzw. „prowygaszeniowe" mediatory cechujące się właściwościami przeciwzapalnymi. Substratem do ich wytworzenia jest zarówno kwas EPA (rezolwiny E), jak i DHA (rezolwiny D). Przyczyniają się one do wyciszania i ograniczania ostrej reakcji zapalnej, a także hamują agregację płytek krwi wywołaną przez tromboksany. (21, 22). Dodatkowo, kwas DHA jest substratem do wytworzenia związków przeciwzapalnych, takich jak marezyny. Substancje te razem z rezolwinami D zaliczane są do tzw. dokozanoidów – pochodnych kwasu DHA (17, 19, 23). Uproszczone przemiany metaboliczne kwasów AA, EPA i DHA przedstawione zostały na rycinie 1.

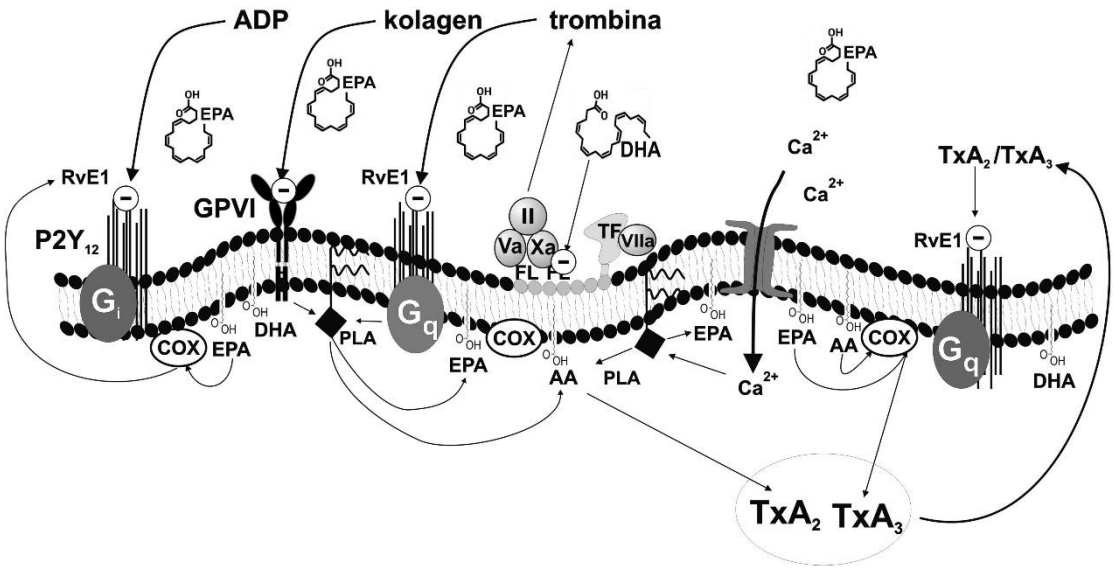


Ryc. 1. Schemat ilustrujący związek metabolitów nienasyconych kwasów tłuszczowych z płytkami krwi i śródbłonkiem naczyniowym. Skróty: COX, cyklooksygenaza;.MaR1, marezyna 1; PGI2, prostacyklina; TXA2, TXA3 – tromboksany; RvE1, rezolwina E1; RvD1, rezolwina D1. Inne wyjaśnienia w tekście.

Powstające z AA prostaglandyny, zwłaszcza PGI_2, działają antyagregacyjnie przez wiązanie się do receptora sprzężonego z białkiem Gs i zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP oraz zmniejszają syntezę TXA_2 (24-27). Korzystny wpływ metabolitów AA EPA i DHA obserwowany jest także wobec śródbłonka naczyniowego poprzez stymulowanie produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) oraz PGI_2 (28-30). W obu przypadkach EPA i DHA wbudowują się w błony komórkowe, zmieniając jej płynność i w ten sposób regulują całą hemostazę, w tym generację trombiny (31-33). Kwasy EPA i DHA wpływają hamująco na agregację płytek krwi. Kwasy LA i ALA konkurują między sobą o enzymy (desaturazy i elongazy) niezbędne do dalszych przemian metabolicznych. Pobranie większej ilości kwasu ALA doprowadzi do zwiększonej syntezy metabolitów EPA i DHA w porównaniu do AA, co następnie skutkować będzie przeważającą produkcją TXA_3 nad agregacyjnym TXA_2. Możliwe jest również zahamowanie cyklooksygenaz, co uniemożliwi wytworzenie tromboksanów, a także bezpośredni antagonistyczny wpływ na receptor prostaglandyny H_2 – TXA_2e, która jest prekursorem do syntezy innych prostaglandyn i tromboksanów (5).

Kwasy omega-3 a płytki krwi

Kwasy EPA i DHA odgrywają istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej hemostazy, a dzięki przeciwpłytkowym i przeciwzakrzepowym właściwościom ograniczają ryzyko występowania niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Przedstawione prawdopodobne mechanizmy działania kwasów omega-3 (Ryc. 2.) zostaną scharakteryzowane poniżej kolejno z uwzględnieniem potwierdzających je dowodów naukowych (Tab. 1).



Ryc. 2. Ilustracja opisanych w piśmiennictwie mechanizmów przeciwpłytkowej aktywności EPA, DHA, i ich metabolitów. Skróty: II-Va-Xa, czynniki zespołu protrombiny; AA, kwas arachidonowy; COX, cyklooksygenaza;.FL, fosfolipidy błonowe; GPVI receptor kolagenu, Giq, białka G; PLA, fosfolipaza; P2y12, receptor ADP; TF, czynnik tkankowy; TXA2, TXA3, tromboksany; RvE1, rezolwina E1. Inne wyjaśnienia w tekście.

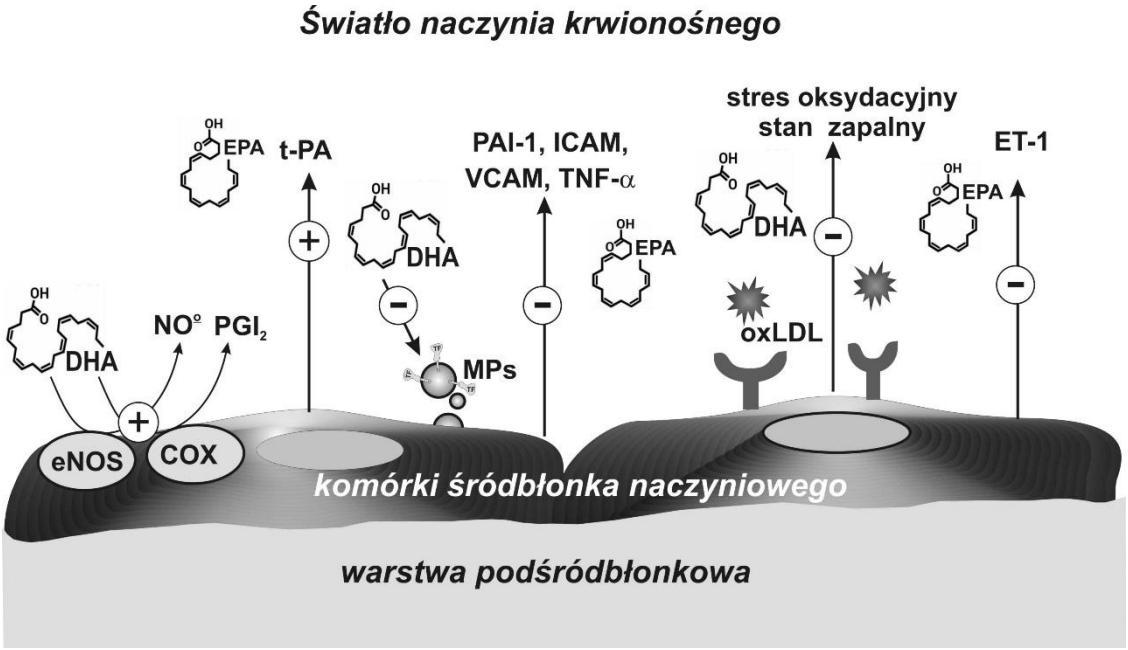
Tab. 1. Proponowane mechanizmy przeciwpłytkowej aktywności EPA i DHA

Element hemostazy	Mechanizm	Skutek	Źródło
Kompleks protrombinazy, (czynniki Va, Xa, II) na powierzchni płytek krwi	Usztywnienie płynności błony komórkowej. Utrudnienie udostępnienia fosfolipidów prokoagulacyjnych (fosfatydyloseryna)	Spowolnienie przekształcania protrombiny w trombinę. Hamowanie kaskady krzepnięcia i agregacji płytek krwi.	(32)
Błonowe kanały wapniowe jonotropowe	Usztywnienie? płynności błony komórkowej. Utrudnienie napływu jonów Ca2+.	Hamowanie aktywacji płytek krwi.	(34)
Synteza TxA_2	Współzawodnictwo kwasu AA i EPA o enzymy niezbędne do dalszych przemian metabolicznych.	Zmniejszenie syntezy TxA2 i powstawanie TxA3 o słabych właściwościach proagregacyjnych. Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od TxA2.	(35-37)
Synteza TxA_2	Metabolit EPA – rezolwina, wiąże się z receptorem dla TxA2.	Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od TxA2.	(37, 38)
Receptor ADP i receptor trombiny	Metabolit EPA – rezolwina, wiąże się z receptorem dla ADP i trombiny.	Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od ADP i trombiny.	(22, 39)
Receptor GPVI (receptor kolagenu)	Blokowanie receptora, brak opisu mechanizmu.	Hamowanie aktywacji płytek krwi zależnej od kolagenu.	(40)

Podsumowując informacje zebrane w tabeli, płytki krwi odgrywają istotną rolę w hemostazie, nie tylko poprzez aktywację i agregację, ale także uczestniczą w generacji trombiny, która jest silnym agonistą płytek krwi, oraz wytworzenia skrzepu, co ma znaczenie we wtórnej hemostazie. Nadmierna aktywacja i agregacja płytek krwi skutkować może niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak udar niedokrwienny czy zawał mięśnia sercowego. Zadaniem kwasów omega-3 jest wspieranie tradycyjnej terapii lekami przeciwpłytkowymi w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów na tle zakrzepowym poprzez regulowanie czynności płytek krwi (36).

Kwasy omega-3 a śródbłonek naczyniowy

Kwasy PUFA n-3 wykazują korzystny wpływ także wobec komórek śródbłonka naczyniowego, którego prawidłowe funkcjonowanie jest niezbędne w zapobieganiu schorzeniom sercowo-naczyniowym. Poniżej zostaną wymienione mechanizmy (przedstawione na Ryc. 3) w kolejności zgodnej ze stopniem dokładności poznania i udokumentowania w dostępnej literaturze (Tab. 2).



Ryc. 3. Ilustracja opisanych w piśmiennictwie mechanizmów regulacji funkcji śródbłonka naczyniowego przez EPA, DHA i ich metabolity. Skróty: COX, cyklooksygenaza, ET-1: enditelina 1; eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenku azotu; ICAM, cząsteczka adhezji międzykomórkowej; MPs, mikrocząstki, oxLDL, oksydowane lipoproteiny niskiej gęstości; NO, tlenek azotu, PAI-1, inhibitor tkanowego aktywatora plazminogenu 1; PGI2, prostacyklina; t-PA, tkankowy aktywator plazminogenu; TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α, VCAM; cząsteczka adhezji komórkowej naczyń. Inne wyjaśnienia w tekście.

Tab. 2. Proponowane mechanizmy protekcyjnego wpływu EPA i DHA na śródbłonek naczyniowy

Element hemostazy	Mechanizm	Skutek	Źródło
Śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (eNOS)	Zwiększona produkcja NO i PGI2.	Wazodylatacyjne działanie wobec naczyń krwionośnych.	(41, 42)
Receptory adhezyjne	Zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych (VCAM, ICAM). Osłabienie ekspresji TNF-α oraz PAI-1.	Brak danych	(43, 44)
Synteza białek	Obniżenie syntezy endoteliny-1.	Ochrona antykoagulacyjnej funkcji	(42)
Receptor dla t-PA	Wzrost wydzielania t-PA.	Zapobieganie powstawaniu skrzepu poprzez udział w rozpuszczaniu fibryny.	(45)
Receptor dla oxLDL	Regulowanie ekspresji receptora oxLDL.	Hamowanie tworzenia utlenionych LDL.	(46)
Hamowanie tworzenia mikrocząsteczek.	Zminiejszona ekspresja czynnika tkankowego	Ograniczenie stresu oksydacyjnego, hamowanie generacji trombiny.	(47)

Podsumowując, dane zebrane w tabeli, kwasy omega-3 wykazują ochronne działanie wobec śródbłonka naczyniowego zarówno poprzez syntezę NO, jak i antyutleniające oraz przeciwzapalne właściwości, co ma istotne znaczenie w prewencji i hamowaniu rozwoju miażdżycy, +a następnie w zapobieganiu występowaniu udaru czy zawału mięśnia sercowego (30).

Badania epidemiologiczne i badania kliniczne

Koncepcja, iż PUFA n-3 mogą zapobiegać CVD rozpoczął się od obserwacji populacji Inuitów z Grenlandii, u których odnotowano zmniejszoną reaktywność płytek krwi, wydłużony czas krwawienia oraz niższy stosunek tromboksanów do antyagregacyjnych prostacyklin. Ich dieta charakteryzowała się wysokim spożyciem długołańcuchowych kwasów z grupy omega-3 ze szczególnym uwzględnieniem kwasów DHA i EPA pochodzących z tłustych ryb morskich. Badania kliniczne potwierdziły te przesłanki (48). Dobrym przykładem tego nurtu badawczego jest praca McEwen i wsp., w której opisano wyniki czterotygodniowej suplementacji (640 mg/dobę) PUFA n-3 u zdrowych dawców i pacjentów z CVD. W przypadku dawców zarejestrowano zmniejszenie reaktywności i aktywacji płytek krwi, nie obserwując tego efektu u pacjentów. Sugestią autorów jest stosowanie wyższych dawek u pacjentów (26). Zasadność stosowania większych dawek PUFA n-3 potwierdza praca Li i wsp. W badaniu tym wykazano, że do zahamowania adhezji płytek krwi konieczna jest suplementacja w zakresie 6 g EPA/dobę (49).

Metaanaliza uwzględniająca 15 badań randomizowanych udowodniła, iż PUFA n-3 zmniejszają agregację płytek krwi (25). Kwasy omega-3 mogą być pomocne w przypadkach występowania oporności na przeciwpłytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) (36, 50).

W badaniach z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych wykazano, że ASA wspomaga przeciwpłytkowe działanie oleju rybiego (51).

Badanie REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial*) obejmowało 8179 pacjentów z rozpoznaną hipertriglicerydemią oraz współistniejącą cukrzycą lub dodatkową chorobą sercowo-naczyniową i w trakcie terapii statynami. Grupa badana otrzymywała łączną dawkę 4 g EPA/dobę (2 x 2 g). Zaobserwowana została redukcja częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych o 25% (52, 53). Jednakże inna podwójnie zaślepione badanie przeprowadzone na pacjentach z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 wykazało, iż tylko DHA znacząco zmniejsza agregację płytek krwi wywołaną czynnikami prozakrzepowymi. Synteza NO, PGI_2 i t-PA jest istotna w zapobieganiu nadmiernej agregacji płytek krwi i występowaniu ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Bardzo ważnym elementem diety jest odpowiedni stosunek kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 do omega-3 (54). Badacze wykazali, iż wysoki stosunek omega-6/omega-3 zwiększa agregację płytek krwi. Kwasy omega-6 mogą mieć działanie prozakrzepowe i prozapalne. Kwas LA z grupy omega-6 jednocześnie obniża poziom LDL, ale zwiększa podatność LDL na utlenianie. Jest to niebezpieczny proces, który zwiększa ryzyko choroby wieńcowej. Omega-3 i omega-6 mają się wzajemnie równoważyć, gdy są spożywane w diecie w stosunku około 1 do 1,43 (55). Utlenione metabolity kwasu LA mogą nasilać zakrzepicę i zwężenie naczyń poprzez redukcję PGI_2 w ścianie naczyniowej i zwiększanie TXA2. Wykazano, iż przyjmowanie oleju o wysokim stosunku kwasów omega-6 do omega-3 nasila agregację płytek krwi w porównaniu do grupy osób przyjmującej olej rzepakowy (55).

Suplementacja dietetyczna kwasami tłuszczowymi omega-3 i omega-6 jest stosowana w celu spowolnienia progresji chorób układu krążenia i zapobiegania ostrym incydentom sercowo-naczyniowym. Znalazła ona szerokie zastosowanie w profilaktyce zarówno wtórnej, jak i pierwotnej CVD (36). Publikacje przedstawiające wyniki badań eksperymentalnych także sugerują, że kwasy tłuszczowe EPA i DHA hamują agregację płytek krwi *in vitro*, przy czym DHA wywiera silniejszy

wpływ na aktywność płytek krwi (36). Mimo, że dane epidemiologiczne sugerują, że dieta bogata w kwasy tłuszczowe omega-3 może być skuteczna w profilaktyce CVD, między innymi poprzez aktywność przeciwzapalną i przeciwpłytkową (36), w najnowszych zaleceniach skuteczność stosowania suplementacji omega-3 w tym zakresie jest kwestionowana przez wielu autorów (56-58).

Brak jednoznacznych wytycznych spowodowany jest także kontrowersyjnymi wynikami badań opisującymi wpływ PUFA n-3 na hemostazę. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że nie wszystkie publikacje potwierdzają korzystny wpływ omega-3 na hemostazę. W badaniu Poręby i wsp. badano wpływ codziennego podawania 2 g PUFA n-3 pacjentom z zaawansowaną miażdżycą i cukrzycą na płytki krwi, fibrynolizę i powstawanie skrzepu. Wynik badania był negatywny (59). Podobnie nie wykazano takiego wpływu w niektórych badaniach wykonanych u zdrowych ochotników *in vitro* (60).

Badania prowadzone w naszym Zakładzie wykazują, że zwiększone spożycie kwasów omega-3 w większym stopniu wpływa na wskaźniki stanu zapalnego niż na reaktywność płytek krwi (61, 62). Brak opisanego wpływu PUFA n-3 na hemostazę w tych badaniach można wyjaśnić zbyt małym spożyciem EPA + DHA - poniżej 1 g/dobę. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań Sing i wsp., które wykazały, że suplementacja EPA i DHA w dawce 1,24 g/dobę hamuje reakcję zapalną organizmu, co uwidacznia się poprzez zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy (63).

Przyjmując, że działanie antyagregacyjne PUFA n-3 zależy w dużej mierze od rezolwin, konieczne jest dostarczenie w diecie (suplementacji) wyższych, od opisanych wyżej, dawek substratów koniecznych do ich wytworzenia w organizmie, czyli kwasów EPA i DHA. Z punktu działania antyagregacyjnego najbardziej interesująca jest rezolwina E1 (RvE1) (21, 64). Wyjaśnienie antyagregacyjnych właściwości PUFA n-3 można przeprowadzić analizując metabolity EPA i DHA. To właśnie z EPA powstaje rezolwina E1 hamująca agregację płytek krwi indukowaną ADP (39).

Suplementacja diety pacjentów z chorobą wieńcową kwasami omega-3 w dobowej dawce 2 g, nie wykazała istotnego wpływu na funkcjonowanie śródbłonka naczyniowego, czy wydzielanie t-PA, który uczestniczy w syntezie plazminy ograniczającej tworzenie zakrzepów (65).

W kolejnym randomizowanym badaniu, pacjentów z chorobą tętnic suplementowano przez 6 tygodni, w porównaniu do grupy placebo, olejem rybim OMACOR w dobowej dawce 850-882 mg kwasów EPA i DHA. Po upływie czasu badania nie zauważono znaczącego wpływu tej suplementacji na aktywność płytek krwi i śródbłonka naczyniowego, a także nie odnotowano zmian w poziomie marketów stanu zapalnego (66).

Badanie He i wsp. oceniło powiązania między konsumpcją ryb smażonych i niesmażonych oraz spożyciem kwasów omega-3 a wpływem na śródbłonek naczyniowy i poziom markerów stanu zapalnego. Wykazano, że pobranie kwasów omega-3 wiązało się z niższym stężeniem prozapalnej interleukiny-6 (IL-6) w organizmie, bez względu na pozostałe zmienne rejestrowane u pacjentów. Z kolei niższe poziomy białka C-reaktywnego (CRP) oraz IL-6 powiązano ze spożyciem ryb niesmażonych, podczas gdy spożycie smażonych ryb miało wpływ na obniżenie ekspresji ICAM. Zatem spożycie ryb oraz kwasów omega-3 wydaje się wykazywać efekt kardioprotekcyjny, m.in. z uwagi na wpływ na śródbłonek oraz obniżenie poziomu niektórych markerów zapalnych i ekspresji białek adhezyjnych (28).

Prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka naczyniowego ogrywa ważną rolę w zapobieganiu rozwojowi chorób tętnic, jak np. miażdżycy, a dysfunkcja śródbłonka wiązana jest z zaburzonym

wytwarzaniem NO, który wykazuje rozkurczowe działanie na naczynia. Wcześniejsze badania udowodniły ochronny wpływ zarówno statyn - leków stosowanych w terapii zaburzeń lipidowych, a także kwasu EPA. W omawianym badaniu sprawdzono łączny wpływ statyn (dokładniej metabolitu atorwastatyny - ATM) i kwasu EPA na kondycję śródbłonka podczas stresu oksydacyjnego. Leczenie skojarzone wywierało korzystniejszy wpływ niż stosowanie jedynie ATM lub EPA. Co więcej, takich samych efektów nie zaobserwowano zastępując EPA poprzez DHA lub innymi lekami obniżającymi poziom triglicerydów, jak np. fenofibrat czy gemfibrozyl. Odkrycie to jest niezwykle ważne przy chorobach, w których dysfunkcja śródbłonka stanowi podłoże do rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych (29).

Mimo sprzecznych wyników opisujących wpływ suplementacji preparatami zawierającymi wielonienasycone kwasy omega-3, należy podkreślić ich nowe zastosowania. Opisano przeciwzakrzepową i przeciwzapalną aktywność WNKT u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym (interwencjom wieńcowym) (67, 68). Warto także zwrócić uwagę na najnowsze publikacje analizujące przeciwzakrzepowe właściwości tych preparatów u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 (69, 70).

Wyniki badań własnych

Celem ostatnio opublikowanej pracy była ocena wpływu spożycia kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA) w diecie u pacjentów z chorobą wieńcową na poziom NLR i SII. W retrospektywnym badaniu oceniono sposób odżywiania oraz poziom markerów stanu zapalnego u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową przed poddaniem ich zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) (n=101). Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomów NLR i SII. Wyniki. Podgrupy z niższym poziomem NLR i SII spożywały istotnie więcej EPA i DHA (p=0,02). Grupa z niższym stosunkiem kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 (<4:1) miała również niższe poziomy NLR i SII (odpowiednio p=0,007 i p=0,01). Stwierdzono istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy EPA i DHA oraz spożyciem kwasów omega-3 a wartościami NLR i SII. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w spożyciu polifenoli pomiędzy podgrupami o niższych i wyższych wartościach NLR i SII. Wynik pracy sugerują, że wysokie spożycie EPA i DHA ma związek z obniżeniem stężenia markerów zapalnych (71).

Kolejne badanie (wyniki przygotowywane do publikacji) jest eksperymentem z grupy podstawowych (in vitro). Badania prowadzone są u pacjentów przed wykonaniem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz u zdrowych ochotników. Z krwi uzyskiwane osocze bogatopłytkowe (PRP). Przygotowane próbki z PRP inkubowane są z dwoma wybranymi stężeniami rezolwiny E1 (100 nM i 10 nM) w temperaturze 37^0C przez 10 minut, a następnie agregację płytek krwi indukowano kolagenem (3,2 µg/ml). Pomiar agregacji oceniany był zarówno w czasie spoczynkowym (0-10 min), jak i po mieszaniu po upływie 60 minut w temperaturze pokojowej.

Tabela 3. Wpływ rezolwiny E1 na reaktywność płytek krwi zdrowych dawców

	Etanol (kontrola)	**Rezolwina E1 10 nM**	**p**	**Rezolwina E1 100 nM**	**p**
0-10 min	80.0	77.2	0.01	77.9	0.08

60 min	69.1	58.4	0.04	57.8	0.02

Dane zostały przedstawione jako średnia. Istotność różnic oceniono dwustronnym testem t-Studenta dla danych sparowanych.

Tabela 4. Wpływ rezolwiny E1 na reaktywność płytek krwi pacjentów przed CABG

	Etanol (kontrola)	**Rezolwina E1 10 nM**	**p**	**Rezolwina E1 100 nM**	**p**
0-10 min	42.8	39.3	0.02	38.9	0.02
60 min	15.4	10.0	0.30	11.1	0.35

Dane zostały przedstawione jako średnia. Istotność różnic oceniono dwustronnym testem t-Studenta dla danych sparowanych.

Wyniki uzyskane z naszych wstępnych badań potwierdzają korzystny wpływ EPA i DHA na ograniczanie stanów zapalnych i hamowanie reaktywności płytek krwi. Uzyskane wyniki wstępne sugerują, że rezolwina E1 w stężeniu 10 nM i 100 nM może zmniejszać reaktywność płytek krwi, poprzez hamowanie agregacji płytek krwi indukowanej kolagenem, zarówno u zdrowych dawców (Tabela 3), jak i u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową (Tabela 4).

Podsumowanie

Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 stanowi przedmiot badań zarówno doświadczalnych na zwierzętach, jak i badań epidemiologicznych oraz randomizowanych badań klinicznych. Dokonany przegląd piśmiennictwa sugeruje łączne potraktowanie przeciwzakrzepowego i przeciwzapalnego działania preparatów PUFA n-3 (powyżej 4 g/dobę) w profilaktyce wtórnej u pacjentów leczonych statynami i lekami przeciwpłytkowymi. W badaniach prowadzonych na innych grupach chorych dawka 4 g/dobę stała uznana za skuteczną (72). Ze wszystkich ocenianych parametrów hemostazy, zahamowanie reaktywności płytek krwi poprzez suplementację PUFA n-3 można uznać za najbardziej obiecującą obserwację kliniczną. Ponadto, można przyjąć, że opisane w publikacjach wysokie dawki nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania krwawień. Pojawiły się jednak publikacje sugerujące związek wysokich stężeń EPA i DHA we krwi z takim ryzykiem (73). Niestety nie ma jeszcze przekonywujących dowodów na skuteczność tych preparatów w profilaktyce pierwotnej CVD. Można założyć, że ciekawym obszarem wykorzystania PUFA n-3 będzie program profilaktyki wtórnej u pacjentów po interwencjach wieńcowych, ale wyniki nowych metaanaliz nie są optymistyczne (74). Wykonany przegląd piśmiennictwa skłania do podjęcia badań wykorzystania przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego potencjału PUFA n-3 u pacjentów z zaawansowanymi stadiami chorób, u których podłoża leży przewlekły stan zapalny i nadaktywność płytek krwi. Niezbędne są też kolejne randomizowane badania, które pozwolą jeszcze dokładniej poznać wpływ kwasów omega-3 na procesy hemostatyczne, a także przyczynią się do ustalenia dokładniejszych zaleceń suplementacyjnych w chorobach CVD.

Niezależnie od rozważań na wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 na hemostazę, należy przywołać dane z aktualnej metaanalizy, z której wynika, że spożywanie EPA i DHA ma związane jest ze zmniejszeniem liczby zgonów z powodu chorób sercowo naczyniowych i nowotworowych. Nie zaobserwowano natomiast takiego działania w przypadku ALA (75).

Wyraźnie widoczna jest sprzeczność w opisanych wynikach prezentowanych metaanaliz, stąd konieczne jest dalsze zbieranie dowodów.

Piśmiennictwo

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25.
2. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascul Pharmacol. 2018;100:1-19.
3. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation and Cardiovascular Diseases. The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases2019. p. 53-117.
4. Olas B. Biochemistry of blood platelet activation and the beneficial role of plant oils in cardiovascular diseases. Adv Clin Chem. 2020;95:219-43.
5. Capurso A, Capurso C. Hemostasis and Thrombosis. Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics2020. p. 361-9.
6. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016;18(11):69.
7. Watanabe Y, Tatsuno I. Prevention of Cardiovascular Events with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Mechanism Involved. J Atheroscler Thromb. 2020;27(3):183-98.
8. Thota RN, Ferguson JJA, Abbott KA, Dias CB, Garg ML. Science behind the cardio-metabolic benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: biochemical effects vs. clinical outcomes. Food Funct. 2018;9(7):3576-96.
9. Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, Lee IM, Mora S, Albert CM, et al. Vitamin D, Marine n-3 Fatty Acids, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Current Evidence. Circ Res. 2020;126(1):112-28.
10. Innes JK, Calder PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. Int J Mol Sci. 2020;21(4).
11. Sicinska P, Pytel E, Kurowska J, Koter-Michalak M. [Supplementation with omega fatty acids in various diseases]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015;69:838-52.
12. Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, Wierzejska R, Wojtasik A, Charzewska J, et al. Normy żywienia dla populacji Polski: Instytut Żywności i Żywienia; 2017.
13. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2019;140(12):e673-e91.
14. Osadnik K, Jaworska J. ANALYSIS OF ω-3 FATTY ACID CONTENT OF POLISH FISH OIL DRUG AND DIETARY SUPPLEMENTS. Acta poloniae pharmaceutica. 2016;73(4):875-83.
15. Deckelbaum RJ, Calder PC. Editorial: Is it time to separate EPA from DHA when using omega-3 fatty acids to protect heart and brain? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2020;23(2):65-7.
16. Innes JK, Calder PC. The Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2018;19(2).
17. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. Life Sci. 2018;203:255-67.
18. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annu Rev Food Sci Technol. 2018;9:345-81.
19. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. J Cardiol. 2016;67(1):22-7.
20. Materac E, Marczyński Z, Bodek KH. Rola kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 w organizmie człowieka. Bromat Chem Toksykol. 2013;46(2):225-33.
21. Nowak JZ. Przeciwzapalne „prowygaszeniowe" pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6* Anti-inflammatory pro-resolving derivatives of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. Postepy Hig Med Dosw (online). 2010;64:115-32.

22. Dona M, Fredman G, Schwab JM, Chiang N, Arita M, Goodarzi A, et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. Blood. 2008;112(3):848-55.
23. Jelińska M, Tokarz A. NOWE OBLICZA STARYCH ZNAJOMYCH–PRZECIWZAPALNE METABOLITY N-3 WNKT CZ. II. POCHODNE DHA. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna. 2013;46(3).
24. Miller GJ. Dietary fatty acids and the haemostatic system. Atherosclerosis. 2005;179(2):213-27.
25. Gao LG, Cao J, Mao QX, Lu XC, Zhou XL, Fan L. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2013;226(2):328-34.
26. McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Chen W, Tofler GH, Ward CM. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. Semin Thromb Hemost. 2013;39(1):25-32.
27. Paes AMA, Gaspar RS, Fuentes E, Wehinger S, Palomo I, Trostchansky A. Lipid Metabolism and Signaling in Platelet Function. Adv Exp Med Biol. 2019;1127:97-115.
28. He K, Liu K, Daviglus ML, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). Am J Cardiol. 2009;103(9):1238-43.
29. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, Sherratt SCR, Malinski T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2018;103:1231-7.
30. Yamagata K. Prevention of Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease by n-3 Fatty Acids-Inhibiting Action on Oxidative Stress and Inflammation. Current pharmaceutical design. 2020.
31. Hashimoto M, Hossain S, Shido O. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid withstands dietary cholesterol-induced decreases in platelet membrane fluidity. Mol Cell Biochem. 2006;293(1-2):1-8.
32. Larson MK, Tormoen GW, Weaver LJ, Luepke KJ, Patel IA, Hjelmen CE, et al. Exogenous modification of platelet membranes with the omega-3 fatty acids EPA and DHA reduces platelet procoagulant activity and thrombus formation. Am J Physiol Cell Physiol. 2013;304(3):C273-9.
33. McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Tofler GH, Ward CM. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrin and thrombin generation in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. Semin Thromb Hemost. 2015;41(3):315-22.
34. Kacik M, Olivan-Viguera A, Kohler R. Modulation of K(Ca)3.1 channels by eicosanoids, omega-3 fatty acids, and molecular determinants. PLoS One. 2014;9(11):e112081.
35. DeFilippis AP, Rai SN, Cambon A, Miles RJ, Jaffe AS, Moser AB, et al. Fatty acids and TxA(2) generation, in the absence of platelet-COX-1 activity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(4):428-33.
36. Adili R, Hawley M, Holinstat M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018;139:10-8.
37. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. Future Science OA. 2017;3(4):FSO236.
38. Sheikh O, Vande Hei AG, Battisha A, Hammad T, Pham S, Chilton R. Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):84.
39. Fredman G, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 regulates adenosine diphosphate activation of human platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(10):2005-13.

40. Larson MK, Shearer GC, Ashmore JH, Anderson-Daniels JM, Graslie EL, Tholen JT, et al. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2011;84(3-4):93-8.
41. Łacheta D, Olejarz W, Włodarczyk M, Nowicka G. Effect of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) on the regulation of vascular endothelial cell function. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2019;73:467-75.
42. Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. Lipids Health Dis. 2017;16(1):118.
43. Wang TM, Chen CJ, Lee TS, Chao HY, Wu WH, Hsieh SC, et al. Docosahexaenoic acid attenuates VCAM-1 expression and NF-kappaB activation in TNF-alpha-treated human aortic endothelial cells. J Nutr Biochem. 2011;22(2):187-94.
44. Liu KL, Yang YC, Yao HT, Chia TW, Lu CY, Li CC, et al. Docosahexaenoic acid inhibits inflammation via free fatty acid receptor FFA4, disruption of TAB2 interaction with TAK1/TAB1 and downregulation of ERK-dependent Egr-1 expression in EA.hy926 cells. Mol Nutr Food Res. 2016;60(2):430-43.
45. Din JN, Sarma J, Harding SA, Lyall K, Newby DE, Flapan AD. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2013;3(9):e003054.
46. Chen H. EPA and DHA attenuate ox-LDL-induced expression of adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells via protein kinase B pathway. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2003;35(7):769-75.
47. Qureshi AW, Altamimy R, El Habhab A, El Itawi H, Farooq MA, Zobairi F, et al. Ageing enhances the shedding of splenocyte microvesicles with endothelial pro-senescent effect that is prevented by a short-term intake of omega-3 PUFA EPA:DHA 6:1. Biochem Pharmacol. 2020;173:113734.
48. Holub BJ. Dietary fish oils containing eicosapentaenoic acid and the prevention of atherosclerosis and thrombosis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1988;139(5):377-81.
49. Li X, Steiner M. Dose response of dietary fish oil supplementations on platelet adhesion. Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology. 1991;11(1):39-46.
50. Marginean A, Banescu C, Scridon A, Dobreanu M. Anti-platelet Therapy Resistance - Concept, Mechanisms and Platelet Function Tests in Intensive Care Facilities. J Crit Care Med (Targu Mures). 2016;2(1):6-15.
51. Gong Y, Lin M, Piao L, Li X, Yang F, Zhang J, et al. Aspirin enhances protective effect of fish oil against thrombosis and injury-induced vascular remodelling. British journal of pharmacology. 2015;172(23):5647-60.
52. Baum SJ, Scholz KP. Rounding the corner on residual risk: Implications of REDUCE-IT for omega-3 polyunsaturated fatty acids treatment in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2019.
53. 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):1135-47.
54. Gomez Candela C, Bermejo Lopez L, Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenanceof health. Nutritional recommendations. Nutr Hosp. 2011;26(2):323-6.
55. DiNicolantonio JJ, J OK. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing platelet aggregation, coagulation and thrombosis. Open Heart. 2019;6(1):e001011.
56. Miśkowiec D, Kasprzak JD. Postępy farmakoterapii w prewencji chorób serca–skuteczne leki, nieskuteczne suplementy. Dane z ostatnich kongresów AHA i ACC. Folia Cardiologica. 2019;14(6):648-54.

57. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3:CD003177.
58. Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. Lipids Health Dis. 2019;18(1):91.
59. 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.
60. Bagge A, Schott U, Kander T. High-dose omega-3 fatty acids have no effect on platelet aggregation or coagulation measured with static and flow-based aggregation instruments and Sonoclot; an observational study in healthy volunteers. Scand J Clin Lab Invest. 2018:1-7.
61. Sut A, Pytel M, Zadrozny M, Golanski J, Rozalski M. Polyphenol-rich diet is associated with decreased level of inflammatory biomarkers in breast cancer patients. Rocz Panstw Zakl Hig. 2019;70(2):177-84.
62. Sut A, Chizynski K, Rozalski M, Golanski J. Dietary intake of omega fatty acids and polyphenols and its relationship with the levels of inflammatory markers in men with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Kardiol Pol. 2020;78(2):117-23.
63. Song J, Hu M, Li C, Yang B, Ding Q, Wang C, et al. Dose-dependent effects of fish oil on cardio-metabolic biomarkers in healthy middle-aged and elderly Chinese people: a double-blind randomized controlled trial. Food Funct. 2018;9(6):3235-43.
64. Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, Nguyen D, Giordano N, Hamilton J, et al. Resolvin E1 (RvE1) Attenuates Atherosclerotic Plaque Formation in Diet and Inflammation-Induced Atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(5):1123-33.
65. Din JN, Sarma J, Harding SA, Lyall K, Newby DE, Flapan AD. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in patients with a previous myocardial infarction: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2013;3(9):e003054-e.
66. Mackay I, Ford I, Thies F, Fielding S, Bachoo P, Brittenden J. Effect of Omega-3 fatty acid supplementation on markers of platelet and endothelial function in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2012;221(2):514-20.
67. Isaksen T, Evensen LH, Johnsen SH, Jacobsen BK, Hindberg K, Braekkan SK, et al. Dietary intake of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and future risk of venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(1):59-69.
68. Zheng X, Jia R, Li Y, Liu T, Wang Z. Omega-3 fatty acids reduce post-operative risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after surgery for elderly patients with proximal femoral fractures: a randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. Int Orthop. 2020.
69. Merritt RJ, Bhardwaj V, Jami MM. Fish oil and COVID-19 thromboses. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020.
70. Rogero MM, Leao MC, Santana TM, Pimentel M, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. Free Radic Biol Med. 2020;156:190-9.
71. Szymanska P, Rozalski M, Wilczynski M, Golanski J. SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX (SII) AND NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) ARE USEFUL MARKERS FOR ASSESSING EFFECTS OF ANTI-INFLAMMATORY DIET IN PATIENTS BEFORE CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. Rocz Panstw Zakl Hig. 2021;72(3).
72. Lamon-Fava S, So J, Mischoulon D, Ziegler TR, Dunlop BW, Kinkead B, et al. Dose- and time-dependent increase in circulating anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators following

eicosapentaenoic acid supplementation in patients with major depressive disorder and chronic inflammation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2021;164:102219.
73. Kapoor K, Alfaddagh A, Al Rifai M, Bhatt DL, Budoff MJ, Nasir K, et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Levels and Risk for Incident Major Bleeding Events and Atrial Fibrillation: MESA. J Am Heart Assoc. 2021;10(11):e021431.
74. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJP, Ridker PM, et al. Association Between Achieved omega-3 Fatty Acid Levels and Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. JAMA Cardiol. 2021.
75. Harris WS, Tintle NL, Imamura F, Qian F, Korat AVA, Marklund M, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat Commun. 2021;12(1):2329.