

Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w organizmie człowieka

The role of polyunsaturated fatty acids in human health

Dietary fat has been shown to have a role cardiovascular diseases in experimental and clinical trials. Regular consumption of dietary fish and n-3 fatty acids of marine origin can lower blood pressure levels and reduce cardiovascular risk. Several randomized, controlled trials have shown that fish oils may lower blood pressure, although the effects have been most clear in hypertensive subjects treated with relatively large doses of n-3 fatty acids. Dietary fish and weight loss had significant independent and additive effects in patients with atherogenic diseases and hyperlipidemia. Population studies suggest that regular consumption of even small amounts of fish may reduce the risk of coronary heart disease, an effect presumed to be due to actions of omega-3 fatty acids on a variety of mechanisms underlying atherosclerosis. Regular consumption of dietary fish and n-3 fatty acids of marine origin may be helpful in the treatment and prevention of hypertension and can reduce risk of cardiovascular diseases especially sudden cardiac death.

Key words: *polyunsaturated fatty acids, fish diet, cardiovascular diseases*

WSTĘP

Codzienna dieta wpływa zarówno na rozwój intelektualny, jak i fizyczny. Aby w pełni wykorzystać potencjał rozwojowy, dieta musi być bogata w różne składniki pokarmowe zawierające odpowiednie ilości białek, węglowodanów, witamin, minerałów i tłuszczów [1].

Rola tłuszczów, a zwłaszcza ich odpowiednie proporcje, jest istotna. Wiadomo, że lipidy, inaczej zwane kwasami tłuszczowymi, odgrywają ważną rolę w organizmie [2]. Wykluczenie tłuszczów z diety lub nieprawidłowe ich dostarczanie powoduje poważne schorzenia układu krążenia zagrażające zdrowiu. Problem diety wysokokalorycznej, bogatej w tłuszcze nasycone, jest szczególnie widoczny w krajach uprzemysłowionych. Tłuszcze są znacznie bardziej energetyczne niż węglowodany, jednak ich wykorzystanie w organizmie jest mniejsze; są raczej traktowane jako zapas energetyczny, który można spalić w późniejszym terminie. Obecność tłuszczów w pożywieniu jest istotna, zwłaszcza podczas wykonywania ciężkiej pracy fizycznej [1, 2]. Duże zapotrzebowanie energetyczne, którego nie zaspokajają wyłącznie białka i węglowodany, wymaga także spożycia kwasów tłuszczowych. Jeżeli wykonywana praca nie wymaga dużego wydatku energii, zdarza się, że posiłki zawierające duże ilości tłuszczów dostarczają jej w nadmiarze, co prowadzi do zachwiania równowagi energetycznej. Nadmiar niewykorzystywanej do pracy energii jest magazynowany w tkance tłuszczowej podczas przemian metabolicznych. Dieta zawierająca produkty wysokoenergetyczne z jednoczesną małą aktywnością fizyczną najczęściej prowadzi do otyłości oraz związanych z nią schorzeń [1, 2]. Dieta bogata w lipidy wpływa niekorzystnie na ich skład w osoczu, a zwłaszcza na stężenie w nich triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL. Zwiększone stężenie tych aterogennych czynników w surowicy krwi świadczy o nieprawidłowym przebiegu

Adres do korespondencji: dr med. Tomasz Wcisło
II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Książkiewicza 1/5, 91-347 Łódź
e-mail: tomasz.wcislo@neostrada.pl



Cardiovascular Forum 2006, 11, 3, xx-xx
Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1425-3674

przemiany lipidów w organizmie i predysponuje do rozwoju zmian miażdżycowych [3].

Można temu zapobiegać, stosując zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 oraz omega-6, czyli takie, które mają co najmniej 2 wiązania podwójne między atomami węgla (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) [2–4].

Głównymi przedstawicielami kwasów wielonienasyconych z rodziny omega-3 są:

- kwas alfa-linolenowy (ALA, *alpha linolenic acid*) zawarty w siemieniu lnianym, oleju lnianym, orzechach włoskich oraz w oleju rzepakowym i sojowym, zapewniający korzystną modyfikację błon komórkowych [5, 6];
- kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*) i kwas eikozapentanowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) występujące w tłustych rybach oceanicznych lub wodorostach [5].

Kwasy te są bardzo ważne dla organizmu ludzkiego; DHA jest szczególnie istotny w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu (kora mózgowa zbudowana jest w około 60% z DHA) oraz do budowy tak zwanych neurotransmiterów, stanowiąc budulec do produkcji serotoniny i dopaminy [5]. Dodając DHA do codziennego jadłospisu, można korzystnie wpłynąć na samopoczucie i zdrowie. Równie ważnym kwasem obok DHA jest EPA, który warunkuje prawidłową syntezę eikozanoidów (prostaglandyny, prostacykliny, leukotrieny i tromboksany); są to aktywnie biologicznie cząsteczki, zwane hormonami tkanekowymi, uwalniane z błon komórkowych, które z kolei są zbudowane z fosfolipidów [1, 5]. Eikozanoidy są odpowiedzialne za działanie przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne, powstrzymują rozwój nowotworów oraz wpływają na kurczliwość naczyń krwionośnych [1, 2]. Są one konieczne w prawidłowym rozwoju organizmu oraz utrzymaniu przez całe życie dobrego stanu zdrowia. Wchodzą nie tylko w skład tkanek, lecz są potrzebne również do prawidłowego transportu lipidów w ustroju. Będąc prekursorami prostaglandyn i ich pochodnych, wykazują zdolności do zapobiegania powstawaniu zakrzepów oraz poprawy parametrów lipidowych surowicy krwi i profilaktyki miażdżycy [3–5].

Spożywanie kwasów wielonienasyconych z rodziny omega-3 (DHA i EPA) korzystnie wpływa na wiele schorzeń, takich jak: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, miażdżycza oraz nowotwory. Dodatkowo może modulować reakcje zapalne w alergii, reumatyzmie oraz w wielu chorobach dermatologicznych.

CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Udowodniono, że spożywanie kwasów wielonienasyconych z rodziny omega-3 (DHA i EPA) pochodzenia rybnego wpływa na zmniejszenie częstości nagłych zgo-

nów sercowych (SCD, *sudden cardiac death*), których najczęstszym podłożem jest występująca w około 80% przypadków choroba wieńcowa [7, 8].

Częstą przyczyną SCD jest migotanie komór, najpowszechniejsze w ciągu pierwszej godziny ostrego zawału serca. We wczesnej fazie niedokrwienia podstawą migotania komór są zaburzenia metaboliczne wywołane zwiększonym wychwytem wolnych kwasów tłuszczowych wynikającym ze stymulowanej wyrzutem katecholamin lipolizy [9]. Jednocześnie dochodzi do zmniejszonego wychwytu glukozy przez komórki mięśnia sercowego, spowodowanego zahamowaniem wydzielania insuliny i niedostateczną glikogenezą w komórkach miokardium. Wyniki wielu badań eksperymentalnych wskazują na możliwość zapobiegania groźnym dla życia arytmiom związanym z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego poprzez dożylnie podawanie roztworów zawierających nienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 (DHA i EPA) [7, 9].

W badaniu *Diet And Reinfarction Trial* (DART) [10] w grupie pacjentów po zawale serca wykazano 29-procentową redukcję śmiertelności całkowitej i spowodowanej chorobami układu krążenia u osób spożywających tygodniowo co najmniej 300 g bogatych w tłuszcze ryb, chociaż jednocześnie liczba zawałów niezakończonych zgonem zwiększyła się o 48%. Rezultaty tego badania można tłumaczyć wzrostem liczby zawałów niepowikłanych zgonem w stosunku do ogólnej liczby zawałów. Wydaje się, że osiągnięto to poprzez zmniejszenie zaburzeń rytmu serca dzięki diecie bogatej w ryby. Sugerowano, że zmniejszenie śmiertelności może wynikać z protekcyjnego wpływu diety na częstość występowania migotania komór.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico* (GISSI) [11]. Obserwacją 3,5-letnią objęto 11 324 pacjentów po zawale serca, losowo przydzielonych do grup otrzymujących: PUFA (1 g/d.), witaminę E (300 mg/d.), oba preparaty bądź placebo. W grupie stosującej n-3 PUFA uzyskano 20-procentową redukcję śmiertelności ogólnej oraz 45-procentowe zmniejszenie częstości przypadków SCD, nie odnotowując różnic pod względem częstości zawałów niezakończonych zgonem. W badaniu zaobserwowano również, że protekcyjny efekt PUFA był wyraźniejszy u osób przestrzegających ściśle diety śródziemnomorskiej (zaleconej wszystkim pacjentom włączonym do badania). Sugeruje to pozytywną interakcję między suplementacją PUFA a dietą bogatą w błonnik, antyoksydanty, zawierającą umiarkowane ilości alkoholu i ograniczoną ilość tłuszczów nasyconych.

Ponadto w badaniach laboratoryjnych dowiedziono ochronnego działania kwasów tłuszczowych, których stosowanie istotnie zmniejszało ryzyko wywołania migo-

tania komór. Prawdopodobnie wiąże się to z właściwościami elektrycznymi błony komórkowej miocytów po wbudowaniu do niej kwasów tłuszczowych. Wykazano, że kwasy tłuszczowe omega-3 (DHA i EPA) zwiększają o około 50% **siłę bodźca elektrycznego** potrzebną do wywołania potencjału czynnościowego i wydłużają okres refrakcji o około 150% poprzez modulujące działanie na kanały sodowo-wapniowe. Pod względem prewencji pierwotnej podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych (ALA) w diecie zapewnia korzystną modyfikację błon komórkowych odpowiedzialnych za migotanie komór, jednocześnie zmniejszając częstość SCD.

Podsumowując znaczenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej choroby niedokrwiennej serca, należy podkreślić, że wywierają one korzystny efekt, zmniejszając częstość SCD. Przywracają także prawidłową wymianę sodowo-wapniową w uszkodzonych lub niedokrwionych komórkach miokardium, działając tym samym antyarytmicznie [6, 12].

MIAŻDŻYCA I HEMOSTAZA

Jednym z wielu korzystnych działań zaobserwowanych u pacjentów stosujących preparaty zawierające kwasy wielonienasycone z rodziny omega-3 (DHA i EPA) jest wpływ na czynniki układu krzepnięcia poprzez zmniejszanie syntezy tromboksanów (TXA), stężenia fibrynogenu oraz zwiększanie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) [2, 3, 9, 13]. Oprócz powyższego działania wykazano także istotny wpływ na śródbłonek, na przykład poprzez zmniejszanie odczynu zapalnego w wyniku zahamowania produkcji wolnych rodników w granulocytach.

Kwas EPA pod wpływem działania cyklooksygenazy jest metabolizowany do prostaglandyn (PGE₃), prostacyklin (PGI₃) i tromboksanu (TX₃) wypierających wielokrotnie aktywniejsze analogiczne produkty przemian kwasu arachidonowego (PGE₂, PGI₂ i TX₂) [5, 13]. Podobnie jest w przypadku leukotrienów LTA₅ i LTE₅, powstających pod wpływem lipooksygenazy z EPA w porównaniu z LTA₄ i LTE₄, powstającymi z kwasu arachidonowego [5, 6].

Kwasy tłuszczowe omega-3 (DHA i EPA) wpływają korzystnie na gospodarkę lipidową w organizmie człowieka, zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL, jednocześnie zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL we krwi [14, 15]. **Beilina i wsp.** [14, 15] zaobserwowali, że wraz ze zmniejszeniem masy ciała dieta niskokaloryczna i bogata w ryby wpływa na zmniejszenie stężenia triglicerydów o 38% i zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 24%, nie oddziałując na stężenie cholesterolu frakcji LDL. Niezwykle korzystnie wpływało to na zmianę profilu lipidowego pacjentów w kierunku istotnej re-

dukcji ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych [14, 15]. Rezultaty badań epidemiologicznych sugerują, że wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 1 mg/dl zmniejsza globalne ryzyko wieńcowe o około 2–3%.

Poprzez działanie hipolipemizujące oraz korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy kwasy nienasycone EPA i DHA są znaczące w prewencji rozwoju miażdżycy, hamując adhezję i agregację płytek krwi [3, 13]. Mechanizmy te mają istotne znaczenie w zapobieganiu pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Istnieją liczne dane eksperymentalne oraz kliniczne potwierdzające znamienny wpływ PUFA na ciśnienie tętnicze [16].

Grimsgaard i wsp. [17] w swoim badaniu oceniali korelację między stężeniem kwasów tłuszczowych i wartością ciśnienia tętniczego. Obserwacji poddano 4033 mężczyzn, spośród których u 10% stwierdzano nadciśnienie. Wśród badanej populacji kwasy tłuszczowe nasycone, jednonienasycone, omega-6 i omega-3 stanowiły odpowiednio: 44%, 11%, 35% i 10% wszystkich kwasów tłuszczowych osocza. Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała, że wzrost całkowitego stężenia kwasów tłuszczowych o wartość 2 odchyłeń standardowych wiąże się ze wzrostem ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) o 6,0 mm Hg. Podobne zwiększenie stężenia kwasu nasyconego palmitynowego powoduje wzrost wartości SBP o 1,4 mm Hg. Różnica wartości SBP między skrajnymi wartościami stężenia całkowitego **KT** wynosiła 10 mm Hg. Natomiast zwiększenie stężenia kwasu ALA z grupy omega-3 o wartości 2 odchyłeń standardowych powoduje znamienne zmniejszenie wartości SBP o 1,9 mm Hg. W modelu regresji wieloczynnikowej stężenia kwasów tłuszczowych odpowiadały za 6–9% zmienności ciśnienia tętniczego. Częstość nadciśnienia tętniczego wynosiła 23% w tercylu osób z największym stężeniem kwasów tłuszczowych i wskaźnikiem masy ciała, a jedynie 3% w tercylu z najmniejszym stężeniem kwasów tłuszczowych i wskaźnikiem masy ciała. Stwierdzono także znamienne ujemną korelację między stężeniem kwasów omega-3 i omega-6 oraz dodatnią korelację między stężeniem wszystkich kwasów tłuszczowych i stężeniem cholesterolu ($r = 0,72$).

Berry i Hirsch [18] opisali istotną statystycznie korelację między składem kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej i wartością ciśnienia. Autorzy stwierdzili, że wzrost stężenia kwasu α -linolenowego omega-3 (ALA) o 1% w tkance tłuszczowej w wyniku zmiany diety wiązał się ze spadkiem SBP o 5 mm Hg. Natomiast stężenie kwasu linolowego omega-6 nie wpływało istotnie na wartość ciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że zawartość kwasu linolowego w tkance tłuszczowej była wśród badanych

8-krotnie większa od stężenia kwasu ALA. Oznacza to, że nawet niewielka zmiana bezwzględnej zawartości kwasów wielonienasyconych z rodziny omega-3 (DHA i EPA), uzyskana dzięki wzbogaceniu diety o ten kwas, może istotnie wpływać na wartość ciśnienia tętniczego. Dołączenie do jadłospisu tłuszczów omega-3 w ilości 15 g/d. wpływało na zmniejszenie ciśnienia skurczowego średnio o 8,1 mm Hg i rozkurczowego o 5,8 mm Hg. Obserwacja ta wskazuje na możliwość leczenia i prewencji nadciśnienia tętniczego przez zwiększenie spożycia PUFA z rodziny omega-3 (DHA i EPA), w tym także kwasu ALA.

Wyniki obu powyższych badań potwierdzają słuszność hipotezy, według której istnieje współzależność między ilością i składem kwasów tłuszczowych w fosfolipidach osocza, estrach cholesterolu czy lipidach błon komórkowych krwi a wartością ciśnienia tętniczego.

Podobny efekt działania przeciwnadciśnieniowego diety opierającej się na daniach rybnych obserwowano w badaniu przeprowadzonym wśród osób z plemienia Bantu w Tanzanii [19]. Analiza wartości ciśnienia tętniczego wykazała jego znaczne obniżenie wśród członków plemienia Bantu mieszkających w pobliżu jeziora, których posiłki składały się głównie z ryb, w porównaniu z osobami mieszkającymi z dala od zbiorników wodnych, których dieta miała charakter zdecydowanie wegetariański.

DZIAŁANIE PRZECIWPALNE

Proces zapalny jest naturalnym mechanizmem obronnym organizmu. Najczęściej jest spowodowany infekcją lub urazem. Jego podstawową rolą jest obrona organizmu przed bakteriami, alergenami oraz zapoczątkowanie procesu zdrowienia. Zwykle zapalenie jest sygnałem ostrzegawczym, informującym o urazie lub toczącej się chorobie. Jeśli jednak proces zapalny nie jest zahamowany w odpowiednim czasie i trwa zbyt długo, może mieć poważne następstwa. W badaniach eksperymentalnych prowadzonych w Stanach Zjednoczonych na zwierzętach dowiedziono, że w regulacji procesów zapalnych niezwykle istotną rolę odgrywają tak zwane resolwiny [20], a zwłaszcza resolwina E1. Jest to nowa klasa aktywnych biologicznie tłuszczów, powstających z kwasów tłuszczowych omega-3. Związki te hamują przemieszczanie się komórek odpowiedzialnych za zapalenie do miejsc reakcji zapalnej, zapobiegając jednocześnie uaktywnianiu się innych komórek o podobnym działaniu. Interesujące, że produkcja resolwin (zwłaszcza resolwiny E1) wyraźnie ulega przyspieszeniu po podaniu kwasu acetylosalicylowego. Podobne wyniki otrzymano, analizując próbki pobrane od ochotników, którym podawano kwasy tłuszczowe omega-3 oraz kwas acetylosalicylowy. Jednak przyjmowanie leków przeciwzapalnych może zakłócać naturalne działanie resolwiny E1, powstającej z udziałem cyklooksygenazy 2 (COX-2) [20]. Mechanizm ten jak dotąd zaobserwowano

u zwierząt i potwierdzenie jego istnienia u ludzi wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Niemniej warto spożywać produkty bogate w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, ponieważ mają one działanie wspomagające w terapii problemów emocjonalnych (depresje), leczeniu otyłości i cukrzycy oraz chronią przed chorobami układu krążenia, schorzeniami dermatologicznymi i częstymi alergiami i stanami zapalnymi. W badaniach naukowych potwierdza się korzystny wpływ kwasów omega-3 na złagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów (*arthritis*), będącego przewlekłym stanem zapalnym stawów związanym z dużą bolesnością.

Poprzez wytwarzanie resolwin kwasy tłuszczowe omega-3 mają także znaczenie w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy, wpływając istotnie na prewencję pierwotną i wtórną choroby niedokrwiennej serca.

PODSUMOWANIE

W podsumowaniu należy stwierdzić, że stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (DHA i EPA) w monoterapii, jak również z jednoczesną dietą niskokaloryczną wiąże się z poprawą rokowania odległego u pacjentów.

Wielokierunkowe działanie, jakie wywierają te związki, powoduje zmniejszenie częstości zgonów oraz ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Stosowanie standardowych dawek 1–4 g/d. powodowało zahamowanie adhezji i agregacji płytek krwi oraz korzystnie wpływało na gospodarkę lipidową w organizmie człowieka, zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL, jednocześnie zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL we krwi, dzięki czemu zredukowano ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych.

Należy podkreślić modulujący wpływ na procesy zapalne, także te zachodzące w blaszce miażdżycowej.

Stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych niezbędnych dla organizmu człowieka pozwala zredukować ryzyko ponownego zawału serca, zmniejsza częstość hospitalizacji oraz poprawia jakość życia pacjentów.

W żadnym z opublikowanych badań klinicznych nie odnotowano istotnych działań niepożądanych związanych ze spożywaniem nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3.

Tłuszcze zawarte w diecie mogą znacząco wpływać na rozwój chorób sercowo-naczyniowych w warunkach eksperymentalnych i klinicznych. Systematyczne spożywanie owoców morza i kwasów omega pochodzących z ryb morskich powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, wpływa na poprawę profilu lipidowego oraz działa immunomodulatoryjnie. W

wielu randomizowanych próbach klinicznych wykazano efekt hipotensyjny związany ze spożywaniem olejów rybnych, choć największy spadek ciśnienia obserwowano wśród osób z nadciśnieniem tętniczym spożywających wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 we względnie dużych dawkach. Dieta rybna i normalizacja masy ciała są najkorzystniejsze u pacjentów z chorobami układu krążenia i zaburzeniami lipidowymi. Wyniki badań populacyjnych sugerują, że spożywanie nawet niewielkich ilości ryb może zmniejszyć ryzyko choroby wieńcowej, ponieważ kwasy tłuszczowe omega-3 wpływają na modyfikację wielu mechanizmów prowadzących do miażdżycy. Systematyczne spożywanie kwasów omega-3 z ryb pochodzenia morskiego może być przydatne w leczeniu i prewencji nadciśnienia tętniczego oraz zmniejszyć ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym również nagłego zgonu.

Słowa kluczowe: wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, dieta rybna, choroby sercowo-naczyniowe

PIŚMIENNICTWO

- Gajewska-Meszaros S., Meszaros J. Ryby morskie i owoce morza: luksus czy konieczność. *Terapia i Leki* 2001; 2: 26–31.
- Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, National Research Council. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. National Academy Press, Washington 1989.
- Ziemiański Ś., Budzyńska-Topolowska J. Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy. *Czynniki Ryzyka* 1993; 2: 55–63.
- Prichard B.N.C., Smith C.C.T., Ling K.L.E., Betteridge D.J. Fish oils and cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1995; 310: 819–820.
- Holman R.T. The slow discovery of the importance of omega-3 essential fatty acids in human health. *J. Nutr.* 1998; 128: 427S–433S.
- Nair S.D., Leitch J., Falconer J. i wsp. Cardiac (n-3) non-esterified fatty acids are selectively increased in fish oil-fed pigs following myocardial ischemia. *J. Nutr.* 1999; 129: 1518–1523.
- Oliver M.F. Sudden unexpected cardiac death. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1797–1798.
- Sorokovoi K.V., Pogozheva A.V., Kulakova S.N. i wsp. Study of metabolic and clinical effects of polyunsaturated fatty acids omega-3 from „Eicovit” in patients with ischemic heart disease and familial hyperlipoproteinemia. *Vopr. Pitani.* 1998; 2: 29–31.
- Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155–158.
- Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. i wsp. Effects of change in fat and fibre intakes on death and myocardial infarction. Diet Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–761.
- GISSI Prevnzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. *Lancet* 1999; 35: 447–455.
- Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur. Heart J.* 2001; 3 (supl. D): D98–D105.
- Bartkowiak R., Wożakowska-Kapłon B., Janion M. Znaczenie omega-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w zapobieganiu chorobom serca i naczyń — dotychczasowy stan wiedzy. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2002; 4: 385–387.
- Bao D.Q., Mori T.A., Burke V., Puddey I., Watts G., Beilin J. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 710–717.
- Mori T.A., Bao D.Q., Burke V., Puddey I., Watts G., Beilin J. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 817–825.
- Knapp H.R., Fitzgerald G.A. The antihypertensive effects of fish oil: a controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 1989; 320: 1037–1047.
- Grimsgard S., Bonna K.H., Jacobsen B.K., Bjerve K.S. Plasma saturated and linolenic fatty acids are independently associated with blood pressure. *Hypertension* 1999; 34: 478–483.
- Berry E.M., Hirsch J. Does dietary linolenic acid influence blood pressure? *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 44: 336–340.
- Pauletto P., Puato M., Caroli M. i wsp. Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish diet and vegetarian in villagers in Tanzania: the Lugalwa study. *Lancet* 1996; 348: 784–788.
- Arita M., Bianchini F., Aliberti J. i wsp. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 713–722.