

Idalia CYBULSKA

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 w chorobach układu sercowo-naczyniowego

N-3 polyunsaturated fatty acid in cardiovascular disease

Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii, Warszawa
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz

oraz
Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa,
Wydział Medyczny; Uniwersytet Rzeszowski
Dyrektor Instytutu:
Prof. dr hab. med. P. Januszewicz

Dodatkowe słowa kluczowe:

kwasy wielonienasycone n-3
choroba wieńcowa
nagły zgon
naciśnienie tętnicze
zaburzenia rytmu
hiperlipoproteinemia

Additional key words:

n-3 polyunsaturated fatty acid
coronary heart disease
sudden death
hypertension
arrhythmia
hyperlipoproteinaemia

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 (omega 3) znajdują coraz szersze miejsce w prewencji wielu chorób, zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego. W pracy przedstawiono najistotniejsze, zdaniem autorki, doniesienia wskazujące na zasadność ich stosowania w prewencji choroby wieńcowej, nagłych zgonów sercowych i ogólnej kardioprotekcji.

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę absencji chorobowej, inwalidztwa i zgonów w populacji świata. Jak wynika z epidemiologicznych obserwacji zachorowalność na nie wykazuje istotne regionalne zróżnicowanie. Z analizy przyczyn częstości występowania chorób układu krążenia wynika, że odpowiedzialny za ten fakt jest nie tylko czynnik rasowy czy stopień industrializacji, ale także odmienność nawyków dietetycznych. Wpływowi diety na częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i możliwości wykorzystania zmian w nawykach żywieniowych dla poprawy zdrowotności populacji poświęcono szereg badań. Ich nasilenie datuje się na ostatnią dekadę ubiegłego i obecne stulecie.

W badaniach epidemiologicznych zwrócono uwagę na fakt, że w regionach, w których spożycie tłuszczów pochodzenia roślinnego a zwłaszcza ryb morskich było niewielkie notowano większą częstość zawałów i nagłych zgonów sercowych. Już w 2-giej połowie ubiegłego stulecia zwrócono uwagę na stosunkowo niską zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza związane z miażdżycą, jak i na umieralność z ich powodu wśród Eskimosów z Grenlandii. Było to zastanawiające z uwagi na fakt, że ich dieta była wysokokaloryczna i bogatotłuszczowa [3]. Duże spożycie ryb morskich w tej populacji wydawało się więc być czynnikiem zmniejszającym rozwój miażdżycy, w tym miażdżycy naczyń wieńcowych. Obserwacje te zdawały się potwierdzać także badania epidemiologiczne z innych regionów świata [7,18]. Wykazano w nich między innymi, że spożywanie ryb morskich co najmniej 2 razy w tygodniu zmniejsza ryzyko powtórnego zawału, zwłaszcza u kobiet [3,7,16,17].

Mori w metaanalizie szeregu, niezależnie wykonywanych badań wykazał odwrotną korelację między spożyciem ryb morskich a zgonów w świeżym zawale serca [24]. W większości były to zgony w mechanizmie migotania komór, indukowanych ostrym nie-

The role of polyunsaturated n-3 fatty acids in prevention of many diseases, especially cardiovascular diseases, is becoming more and more important. In the article most important, selected by the author, studies on their legitimacy of application in prevention of coronary heart disease, sudden death and general cardio-protection are presented.

dokrwiem mięśnia serca. Podobne obserwacje poczyniono i w innych badaniach [4,9]. Ten antyarytmiczny efekt obserwowano głównie u osób otyłych z towarzyszącą cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. W tych grupach osób obok efektu antyarytmicznego obserwowano efekt antyzakrzepowy oraz obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i poprawę funkcji naczyniowej i płytkowej [17,24].

Te i podobne obserwacje epidemiologiczne stały się bodźcem dla prowadzenia badań mających na celu stwierdzenie, który z czynników zawartych w rybach morskich może mieć istotne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka tak pod względem zapadalności jak i niepomyślnego rokowania w chorobach układu krążenia, zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca. W ten sposób zwrócono uwagę na wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Prewencyjną dla rozwoju chorób układu krążenia rolę przypisuje się zwłaszcza kwasom: alfa-linolenowemu (ALA), eikozapentaenowemu (EPA) i dekozaheksaenowemu (DHA). Noszą one wspólną nazwę kwasów omega-3, zwanych inaczej wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi n-3 [5,11,17,19].

Istnieje wiele danych, wynikających tak z badań epidemiologicznych jak i z prospektywnych badań klinicznych, wskazujących na prozdrowotne działanie kwasów omega-3. Donosi się o ich korzystnym wpływie na układ odpornościowy, oddechowy, o działaniu przeciwzapalnym i przeciwnowotworowym. Jednak w pierwszym rzędzie podkreśla się ich korzystne oddziaływanie w chorobie niedokrwiennej serca [17,19].

Co wyróżnia te właśnie wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 od innych i stanowi o ich korzystnym wpływie na ustrój człowieka? Przyczyn takiego stanu należy poszukiwać w ich przemianie wewnątrzustrojowej, odróżniającej je od innych kwasów tłuszczowych. Produktem wewnątrzustrojowego metabolizmu kwasu linolowego jest, powstający podczas delta denaturacji kwas arachidonowy i kwasy omega 6, mające działanie prozapalne i proagregacyj-

Adres do korespondencji:
Dr Idalia Cybulska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii
04-628 Warszawa, ul. Alpejska 42

ne. Natomiast w przemianie kwasu alfa-linolenowego (ALA) powstaje po delta 6 desaturacji EPA, który poprzez ujemne sprzężenie zwrotne hamuje dalszą denaturację na poziomie delta 6 desaturazy, ulegając dalszej przemianie do DHA. Ten ostatni również wykazuje ujemne sprzężenie zwrotne z delta 6 desaturazą. Powstające w tej przemianie kwasy omega-3, w odróżnieniu od omega-6 mają właściwości przeciwzapalne i przeciwagregacyjne [8,15,17]. Obserwuje się odwrotną zależność między zawartością w diecie kwasów omega-3 a takimi markerami zapalenia jak białko C reaktywne (CRP), interleukina-6 (IL-6), E-selektyna [8,16].

Wyniki obserwacji epidemiologicznych, wskazujące na prozdrowotne oddziaływanie spożywania większej ilości ryb morskich oraz badań nad właściwościami kwasów omega-3 stały się przyczynkiem do stosowania ich w zapobieganiu i/lub wspomagającym leczeniu wielu schorzeń jak między innymi alergicznych, nowotworowych, zapalnych. W kardiologii kwasy omega-3 głównie zastosowanie znalazły przede wszystkim we wtórnej i pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej serca [16,26]. Temu zagadnieniu poświęcono szereg badań od epidemiologicznych poprzez doświadczalne do klinicznych.

W badaniach na zwierzętach wykazano między innymi hamowanie przez kwasy wielonienasycone n-3 procesu wapnienia w naczyniach. Prawdopodobnie odbywa się to przez ich oddziaływanie na receptory p-38-MAPK oraz receptory gamma peroksyosomów [1]. Podnosi się również wpływ tych kwasów na zmniejszanie akumulacji w osoczu asymetrycznej dimetyl argininy, która uważana jest za istotny czynnik ryzyka dysfunkcji śródbłonna i jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. W badaniach na szczurach wykazano, że podanie kwasów omega-3, redukuje tę argininę a także stężenie kwasu arachidonowego i śródbłonkowych czynników zapalnych [29]. Wielu badaczy ochronnego dla rozwoju miażdżycy wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 dopatruje się właśnie w zmniejszeniu tych 2 wyżej wymienionych czynników.

W badaniach doświadczalnych zwrócono także uwagę, że po podaniu kwasów wielonienasyconych n-3 wzrasta przepływ krwi w tętnicy ramiennej po acetylocholinie, co sugeruje korzystny wpływ tych kwasów na zależne od czynnika śródbłonkowego rozszerzenie naczyń. Badania dotyczyły zachowania się przepływu w tętnicy ramiennej, ale ich wyniki można odnieść do pozostałego łożyska naczyniowego, w tym także do naczyń wieńcowych [23]. Uważa się, że to naczyniorozszerzające działanie kwasów omega-3 może być zależne od zwiększenia pojemności antyoksydacyjnej osocza, utrzymującej właściwą strukturę tkanek [23]. Ponadto udowodniono, że wielonienasycone kwasy n-3 zmieniają metabolizm prostaglandyn, w kierunku zwiększenia stężenia prostaglandyn naczynio-rozszerzających. Niektórzy uważają je wręcz za prekursora PGI₃. Spada natomiast pod ich wpływem stężenie naczyniowo-kurczowej PGF₂ α . Za rozszerzanie światła naczynia odpowiedzialny

może też być wzrost NO zależnego, relaksacyjnie wpływającego na mięśniówkę naczyniową czynnika endotelium [10,17,32]. DHA i EPA są ważnym składnikiem błony komórkowej i mają wpływ na zachowanie się wiązań fosfolipidowych [17].

Wydaje się jednak, że w świetle teorii zapalnej tworzenia się blaszki miażdżycowej, podstawowy ochronny wpływ kwasów omega-3 zależy od ich przeciwzapalnego działania. W badaniach *Nurses Health Study I* wykazano, że podanie kwasów omega-3 ujemnie koreluje z takimi markerami zapalenia jak CRP, interleukina 6 i E-selektyna [8] Przypisuje się im także działania potencjalnie modyfikujące odpowiedź immunologiczną, włączając w to modyfikację organizacji komórkowych lipidów prawdopodobnie poprzez interakcję z ich komórkowymi receptorami [28].

Poza wpływem kwasów wielonienasyconych n-3 na ścianę naczyniową i bezpośrednim ich oddziaływaniem na tworzenie się blaszki miażdżycowej interesującą wydawała się możliwość modyfikacji pod ich wpływem takich uznanych czynników ryzyka miażdżycy jak zaburzenia gospodarki lipidowej czy nadciśnienie tętnicze. Udowodniono, że duże dawki EPA i DHA obniżają poziom trójglicerydów i cholesterolu [8,12,17]. Korzystnie też zmieniają stosunek cholesterolu wysokiej i niskiej gęstości [15,32]. W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) tylko stosowanie statyn i kwasów omega-3 miało korzystny wpływ na taki twardy efekt końcowy jak przedłużanie życia [16].

Czy kwasy omega-3 wywierają efekt hipotensyjny? W badaniach doświadczalnych na szczurach stwierdzono, że suplementacja DHA obniża ciśnienie krwi, przy czym efekt ten zależny był od płci badanych zwierząt [31].

Wpływ kwasów wielonienasyconych n-3 na zachowanie się ciśnienia u ludzi jest kontrowersyjny, ale sugeruje się, że mogą mieć one zarówno prewencyjny wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego jak i obniżyć wartości ciśnienia w nadciśnieniu utrwalonym [11,15,17]. W większości poświęconych temu zagadnieniu badań wykazano, że po zastosowaniu kwasów wielonienasyconych n-3 nieznacznie, ale istotnie obniżało się ciśnienie skurczowe [2,10,15]. Zmiany w ciśnieniu rozkurczowym nie były tak jednoznaczne i zazwyczaj obserwowano je dopiero przy stosowaniu większych dawek tych kwasów a efekt ten wykazywał duże osobnicze zróżnicowanie [15,25]. Podkreślają to między innymi Morris i wsp. w opracowaniu opartym o metaanalizę szeregu prac na ten temat [25]. Zauważono też, że skojarzone stosowanie EPA i DHA obniżało ciśnienie także w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym, podczas gdy podawanie samego DHA było skuteczne tylko w nadciśnieniu samoistnym [15].

Efekt hipotensyjny wielonienasyconych kwasów omega-3 nie jest do końca poznany. Sugeruje się, że może on zależeć od podobnego do działania beta blokerów wpływu DHA na układ adrenergiczny [31]. Ponadto na obniżenie obwodowego oporu naczyniowego – i na tej drodze obniżenie ciśnienia tętniczego – może wpływać także

wzrost stężenia naczynio-rozszerzających prostaglandyn i śródbłonkowych czynników relaksacyjnych oraz spadek stężenia naczyniokurczowej PGF₂ α , co obserwowano w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach jak i u ludzi [10,15,32].

Prewencyjne działanie DHA i EPA w chorobie wieńcowej to nie tylko prawdopodobne opóźnienie jej rozwoju poprzez bezpośredni wpływ na tworzenie się blaszki miażdżycowej i modyfikację takich uznanych czynników ryzyka miażdżycy jak hiperlipoproteinemia i nadciśnienie tętnicze ale również zmniejszenie śmiertelności w chorobie niedokrwiennej serca, głównie poprzez redukcję liczby nagłych zgonów. Temu zagadnieniu poświęcono szereg badań, dotyczących zarówno wpływowi zmodyfikowanej (zawierającej duże ilości ryb morskich) diety jak i efektem suplementacji przeciętnej diety olejami rybimi, lub stosowania, w różnych połączeniach wielonienasyconych kwasów tłuszczowych DHA i EPA [4,7,19]. Wyniki tych badań sugerowały występowanie odwrotnej zależności między wielkością spożywania kwasów n-3 wielonienasyconych a śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym także nagłych zgonów sercowych oraz zgonów zależnych od wysokiego ciśnienia krwi [15,17]. W badaniu Dart (*Diet and Reinfarction Trial*) z 1989 roku stwierdzono, że u osób po przebytych zawale serca, którym podawano 2 razy w tygodniu 1,0 oleju rybnego było o 29% zgonów mniej niż w grupie kontrolnej. W badaniu GISSI – *Prevenzionale trial*, przeprowadzonych u ponad 11 tysięcy pacjentów z przebytych zawałem mięśnia serca efekt ten był jeszcze lepszy. Stwierdzono w nim, w trakcie 3,5 letniej obserwacji, u osób otrzymujących kwasy tłuszczowe wielonienasycone n-3 o 45% zgonów mniej niż u pozostałych badanych [2,14].

Obniżenie ryzyka nagłego zgonu podczas stosowania DHA i EPA należy wiązać z ich sugerowanym działaniem antyarytmicznym, zmniejszającym częstość występowania poważnych zaburzeń rytmu, potencjalnie zagrażających życiu [3,9,13,17,24]. Efekt antyarytmiczny kwasów n-3 wielonienasyconych sugerowany w wielu badaniach epidemiologicznych potwierdzają badania eksperymentalne na zwierzętach [5,30]. U ludzi sugestie, wynikające z badań epidemiologicznych potwierdzają między innymi badania kliniczne, dotyczące zależności od stosowania kwasów omega-3 częstości wylądowań (wszczepionego z powodu groźnych dla życia zaburzeń rytmu), kardiowertera-defibrylatora, czy indukowanych, podczas badania elektrofizjologicznego, częstości skurczów [2,15].

Sugerowane są 2 możliwe mechanizmy antyarytmicznego działania kwasów omega-3: kardiocentryczny i neurocentryczny. W mechanizmie kardiocentrycznym zakłada się, że kardiomiocyty stają się pod wpływem kwasów omega-3 bardziej odporne na bodźce proarytmiczne [5,22]. Mechanizm neurocentryczny antyarytmicznego działania wielonienasyconych kwasów n-3 zakłada ich równoważący wpływ na układ autonomiczny, co prowadzi do zwiększenia dobrowolnej zmienności rytmu serca a ta z kolei do zmniejszenia zaburzeń rytmu [13]. Anty-

arytmiczny efekt wywiera przede wszystkim DHA, co udowodniono w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, wykazując, że DHA zwalnia czynność serca poprzez jego wpływ na układ adrenergiczny [15]. Ponadto w tych badaniach stwierdzono, że skraca on czas QT, co może mieć dodatkowe znaczenie w zapobieganiu zaburzeniom rytmu. Postuluje się też wpływ kwasów n-3 wielonienasyconych na węzeł zatokowy [6,27].

Antyarytmiczny efekt kwasów omega-3 głównie obserwuje się w zaburzeniach rytmu indukowanych zaburzeniami ukrwienia mięśnia [2,15,22,24]. Może to być zależne od poprawy ukrwienia mięśnia serca, poprzez usprawnienie krążenia obocznego. Istotne znaczenie ma też zmniejszenie zapotrzebowania tlenowego mięśnia serca, związane ze zmniejszeniem napięcia układu autonomicznego i czułości baroreceptorów, wyrażające się między innymi zwolnieniem czynności serca i korzystnym wpływem na zmienność rytmu serca [2,6,15]. Antyarytmiczne działanie kwasów omega-3 dotyczy nie tylko komorowych ale i nadkomorowych zaburzeń rytmu [21,22] W napadowym migotaniu przedsionków (w prewencji i przerywaniu napadu) są skuteczne, podobnie do beta blokerów czy sotalolu, jeżeli u podłoża migotania leży choroba niedokrwienna. W innej etiologii migotania przedsionków oraz komorowych zaburzeń rytmu ich działanie jest wątpliwe. Niekiedy wręcz opisywano wzrost częstości zaburzeń rytmu po zastosowaniu kwasów omega-3 [20,21].

Podsumowując kwasy wielonienasycone n-3 (omega-3) wywierają kardioprotekcyjne działanie poprzez wpływ na gospodarkę lipidową, układ krzepnięcia, poprawę czynności śródbłonna, stabilizację błony komórkowej kardiomyocytów i równowagę układu autonomicznego [22,17].

Wyniki badań epidemiologicznych nie pozostawiają wątpliwości co do ograniczenia tak śmiertelności w chorobie niedokrwiennej serca, zwłaszcza nagłych zgonów, jak i postępu zmian miażdżycowych. Uważa się, że kardioprotekcyjne działanie ETA + DHA wywierają wówczas, gdy ich zawartość w krwi wynosi > 8% [17]. W oparciu o te doniesienia *American Heart Association* (AHA) wydało zalecenia odnośnie suplementacji kwasów omega-3 dla pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia. Osobom bez udokumentowanej choroby wieńcowej zaleca się spożywanie tłustych ryb morskich co najmniej 2 razy w tygodniu. Mogą one być zastąpione farma-

ceutykami zawierającymi kwasy ETA i DHA. Pacjenci z udokumentowaną chorobą wieńcową powinni wspomagać swoją dietę codziennym przyjmowaniem 1,0 DHA+ETA, lub 3,0 rybiego oleju. Oleje rybne nie były najlepiej tolerowane. Ponadto przy spożywaniu dużych ilości ryb morskich, dla dostarczenia organizmowi odpowiedniej ilości kwasów DHA i ETA zachodziła obawa zwiększenia spożycia rąci. w związku z czym sugerowano możliwość wzrostu zachorowalności na raka gruczołu krokowego [8]. Zalecenia AHA i powyższe ograniczenia w dostarczaniu z naturalną dietą odpowiedniej ilości ETA + DHA spowodowały konieczność produkcji (zazwyczaj w formie kapsułek) preparatów zawierających, pochodzące z oleju rybiego, mieszaninę kwasów ETA + DHA. Preparaty te są zazwyczaj dobrze tolerowane. Objawy niepożądane, najczęściej ze strony przewodu pokarmowego, występują w około 4,3% [8].

Piśmiennictwo

1. **Abedin M., Lim J., Tang T.B. et al.:** Kwasy tłuszczowe N-3 hamują zwężenie naczyń poprzez działanie przez receptory p38-MAPK oraz aktywowane przez proliferatory receptory gamma peroksydomów. *Circ. Res.* 2006, 2 (PubMed - indexes for MEDLINE)
2. **Abuissa H., O'Keefe J.H. jr., Harris W. et al.:** Autonomic function, omega-3, and cardiovascular risk. *Chest* 2005, 127, 1088.
3. **Albert C.M., Oh k., Whang W. et al.:** Dietary α -linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005, 112, 3232.
4. **Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al.:** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998, 279, 23.
5. **Billmann G.E.:** Prevention of sudden cardiac death by dietary pure w-3 polyunsaturated fatty acid in dogs. *Circulation* 1999, 99, 2452.
6. **Dallongeville J., Yarnell J., Ducimetrie P. et al.:** Fish consumption is associated with lower heart rates. *Circulation* 2003, 108, 820.
7. **Daviglus M.L., Stamler J., Orenca A.J. et al.:** Fish consumption and the 30 year risk of fatal myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1046.
8. **DeFilippis A.P., Sperling L.S.:** Understanding omega 3's. *Am. Heart J.* 2006, 151, 564.
9. **de Lorgeril M., Salen P.:** The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular disease, *Publ. Health Nutr.* 2006, 9, (Suppl. 1A), 118.
10. **Djousse L., Arnett D.K., Pankow J.S. et al.:** Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension* 2005, 45, 368.
11. **Dokholyan R.S., Albert C.M., Appel L.J. et al.:** A trial of omega-3 fatty acids for prevention of hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2004, 93, 1041.
12. **Fletcher B., Berra K., Braun L.T. et al.:** Managing abnormal blood lipids. *A Collaborative Approach.* *Circulation* 2005, 112, 3184.
13. **Geelen A., Brouwer I.A., Schouten G. et al.:** Effects on n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in human. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 7, 416.
14. **GISSI-Prvenzione Investigation:** Dietary supple-

mentation with n-2 polyunsaturated fatty acid and vitamin E in 11,324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI - Prevenzione Trial. *Lancet* 1999, 354, 447.

15. **Grynberg A.:** Hypertension prevention: from nutrients to (fortified) foods to dietary patterns. Focus on fatty acids. *J. Hum. Hypertens.* 2005, 19, S25.
16. **Harris W.S.:** Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na układ krążenia. *Medycyna po Dyplomie* 2006, 15, 58.
17. **Harris W.S.:** Fish oil supplementation: evidence for health benefits. *Clev. Clin. J. Med.* 2004,71, 208.
18. **Ierstra J.A., Kromhout D., van der Schouw Y.T. et al.:** Effect size estimation of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients. A systemic review. *Circulation* 2005, 112, 924.
19. **Krauss R.M., Eckel R.H., Howard B. et al.:** AHA dietary guidelines: revision 2000; a statement for healthcare professionals from Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000, 102, 2284.
20. **Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. et al.:** Nutrition C: Fish. Consumption fish oil, omega-3 fatty acid and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106, 2747.
21. **Leaf A., Albert C.M., Josephson M. et al.:** Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005, 112, 2762.
22. **Leaf A.:** Clinical prevention of sudden cardiac death by n-polyunsaturated fatty acid in mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003, 107, 2646.
23. **Morgan D.R., Dixon L.J., Hanratty C.G. et al.:** Wpływ diety z suplementacją kwasów tłuszczowych omega-3 na zależne od śródbłonna rozszerzenie naczyń u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. *Am. J. Cardiol.* 2006, 97 (4) (PubMed - indexes for MEDLINE).
24. **Mori T. A., Woodman R.J.:** The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in human. *Curr. Op. Clin. Nutr. Met. Care* 2006, 9, 95.
25. **Morris M.C., Sacks F., Rosner B.:** Does fish oil lower blood pressure. A meta - analysis of controlled trials. *Circulation* 1993, 88, 523.
26. **Mozzaffarian D., Ascherio A., Hu F.B. et al.:** Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005, 111, 157.
27. **Mozzaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A. et al.:** Effects of fish oil on heart rate in humans. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005, 112, 1945.
28. **Parveen J.:** Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications. *Proc. Nutr. Soc.* 2004, 53, 89.
29. **Raimondi L., Lodovici M., Visioli F. et al.:** n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation decreases asymmetric dimethyl arginine and arachidonate accumulation in aging spontaneously hypertensive rats. *Eur J. Nutr.* 2005, 44, 327.
30. **Schrepf R., Limmert T., Claus P. et al.:** Immediate effects of n-3 fatty acids infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004, 363, 1441.
31. **Tamaya-Mori N., Vemura K., Iguchi A.:** Gender differences in the dietary lard-induced increase in blood pressure in rats. *Hypertension* 2002, 39, 1015.
32. **Wendland E., Farmer A., Glasziou P., Neil A.:** Effect of a linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systemic review. *Heart* 2006, 92, 166.