

Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na układ sercowo-naczyniowy

Robert C. Block i Thomas A. Pearson

Preventive Cardiology Program, Department of Community and Preventive Medicine,
University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 557–569

Streszczenie

Sposób odżywiania jest ważnym czynnikiem w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych, które stanowią główny powód zgonów w Ameryce Północnej i na świecie. W badaniach obserwacyjnych dotyczących roli kwasów tłuszczowych omega-3 w prewencji tych schorzeń wykazano ogólnie korzystny wpływ kwasów omega-3, szczególnie w przypadku prewencji nagłej śmierci sercowej. Jednak w późniejszych randomizowanych badaniach korzystne wyniki okazały się bardziej kontrowersyjne, z sugestią możliwych niekorzystnych skutków suplementacji olejów rybnych u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową.

W niniejszej pracy przedstawiono przegląd wyników dotychczasowych badań oraz zaprezentowano kontrowersyjne zagadnienia, takie jak wskaźnik omega-6/omega-3, obawy dotyczące spożywania rzeźki z pochodzących z morza źródeł kwasów n-3 oraz potencjalna rola biologicznie wysoko aktywnych metabolitów n-3 w procesie miażdżycy naczyń. Przedstawiono także ogólne zalecenia dotyczące spożycia kwasów tłuszczowych n-3 mogące pomóc klinicytom i pacjentom w podejmowaniu właściwych decyzji. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 362–376)

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe omega-3, kwasy tłuszczowe omega-6, stosunek n-6/n-3, Omacor, współczynnik omega-3

Wstęp

Kwasy tłuszczowe omega-3 (n-3) są podstawowymi składnikami ludzkiej diety, ponieważ nie mogą być syntetyzowane w ustroju w ilościach zapewniających zdrowie [1]. Jest to grupa wielonienasyconych kwasów tłuszczowych znajdujących się w ludzkiej diecie, w których pierwsze podwójne wiązanie występuje w trzecim wiązaniu węgiel–węgiel od strony końcowej reszty metylowej (ω) w łańcuchu węglowym — stąd ich nazwa w nomenklaturze — kwasy

tłuszczowe „n-3”. Występują one w dużych stężeniach w aktywnych metabolicznie tkankach, w tym w miokardium, mózgu, siatkówce i w jądrach. Kwas alfa-linolenowy (ALA, *alpha-linolenic acid*) znajduje się w roślinach, podczas gdy ważne długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3, eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) i dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*) występują głównie w tkankach zwierząt morskich. Kwas α -linolenowy [ALA (18 3n-3)] jest kwasem omega-3, którego duże ilości zawiera zwykła dieta, ponieważ występuje w powszechnie spożywanych olejach roślinnych, w tym w oleju rzepakowym i w siemieniu lnianym. Wykazano możliwość konwersji ALA do kwasu eikozapentaenowego [EPA (20 5n-3)] i dokozaheksaenowego [DHA (22 6n-3)], jednak dowody wskazują, że ten szlak może nie produkować ilości

Adres do korespondencji: Robert Block, MD
Department of Community and Preventive Medicine
University of Rochester Medical Center
Box 644, 601 Elmwood Avenue, Rochester, NY 14642, USA
e-mail: rcblock2001@yahoo.com
Nadesłano: 29.08.2006 r. Przyjęto do druku: 6.10.2006 r.

wystarczających do uzyskania optymalnego stanu zdrowia [1]. Obecnie istnieje duże zainteresowanie kwasami tłuszczowymi n-3 pochodzącymi z ryb, ponieważ wykazano ściślejszą korelację ich spożycia z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego niż w wypadku ALA.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną śmierci dorosłych w Stanach Zjednoczonych, a liczba zgonów z tego powodu w 2003 roku wyniosła 910 000 [2]. Przewiduje się, iż choroby serca będą miały coraz większe znaczenie dla zagadnienia zdrowia publicznego w miarę jak osiągnięcia w medycynie wpłyną na wydłużenie życia ludzkiego w porównaniu z okresem sprzed 30 lat. Aby zredukować społeczne obciążenie chorobami serca, proponuje się m.in. zmianę stylu życia, farmakoterapię, a także wykorzystuje różne kosztowne technologie. Szczególną uwagę poświęca się zmianom odżywiania, których celem jest zmniejszenie ryzyka chorób serca. Przeprowadzono wiele badań oraz doprowadzono do sformułowania wytycznych rad ekspertów. Tłuszcze nasycone i cholesterol były głównym przedmiotem zainteresowania ze względu na ich częste występowanie we współczesnej zachodniej diecie i z powodu dobrze udokumentowanego wpływu na powstawanie miażdżycy naczyń. Kwasy tłuszczowe omega-3, zwłaszcza te uzyskane z produktów pochodzących z morza, również wzbudzały duże zainteresowanie ze względu na unikalne cechy biochemiczne i fizjologiczne. Choć różne aspekty dotyczące korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy są kontrowersyjne, nowe dane dotyczące ich wpływu na czynność śródbłonna, hemodynamikę (mechaniczną pracę serca) oraz funkcję kardiomiocytów (w tym także wpływ antyarytmiczny) znacznie poszerzyły wiedzę o ich prawdopodobnym mechanizmie działania. Jednocześnie klasa omega-6 (n-6) kwasów tłuszczowych reprezentuje przeciwnie działające ramię szlaku metabolicznego kwasów tłuszczowych rywalizujące z ramieniem związków przeciwzapalnych n-3, w szlaku enzymatycznym koniecznym do budowania biologicznie aktywnych cząsteczek [3]. Sugerowano, iż niższy współczynnik kwasów tłuszczowych n-6/n-3 w diecie sprzyja zdrowiu. Należy też pamiętać, że jego wartość przez wieki znacząco się zwiększyła [3, 4]. Pojawiły się kontrowersje dotyczące względnych korzyści ze stosowania kwasów tłuszczowych omega-6 vs. omega-3 (stosunek omega-6/omega-3) oraz bezpieczeństwa związanego ze spożywaniem ryb oraz suplementacji olejami rybnymi. Jednocześnie metabolity kwasów tłuszczowych omega-3

uważa się za prawdopodobne mediatory przeciwzapalne w procesie ochrony przed miażdżycą.

Prawdopodobne mechanizmy działania

Wpływ na metabolizm lipidów

Kwasy tłuszczowe n-3 mogą obniżyć stężenie triglicerydów na czczo i po posiłku o ok. 20–35%, zwiększając klirens triglicerydów zawartych w chylomikronach i hamując produkcję triglicerydów w lipoproteinach o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*) w wątrobie [5]. Doniesienia sugerują także, iż modulują one podatność VLDL na lipolizę [6, 7]. Obawiano się, że kwasy tłuszczowe omega-3 mogą powodować zwiększenie stężenia lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) i predysponować do oksydacji lipidów. Obecnie te obawy nie wydają się uzasadnione, bowiem zgromadzono dowody na kardioprotekcyjne działania kwasów tłuszczowych n-3 [5, 8, 9]. Obecnie udowodniono, iż kwasy tłuszczowe omega-3 mogą powodować nieznaczne zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) u większości osób, jednak wpływ n-3 na HDL nie wydaje się odgrywać istotnej roli w redukowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [10].

Efekt przeciwzapalny

Wpływ przeciwzapalny kwasów tłuszczowych omega-3 na układ krążenia jest kontrowersyjny [11]. Dane z badania *Diet and N-3 Intervention Trial* (DOIT) wykazały, że stosowanie 3-letniej diety i/lub okres suplementacji n-3 u mężczyzn w starszym wieku (średnia wieku 70 lat) z hiperlipidemią nie polepszyło znacząco niektórych spośród markerów aktywacji śródbłonna, w tym rozpuszczalnego naczyniowego czynnika adhezji i czynnika von Willebranda [12]. Spożywanie ryb nie korelowało dobrze ze stężeniem białka C-reaktywnego, cząsteczek adhezji międzykomórkowej i interleukiny 6 [13]. Wyniki innych badań wskazujące albo na bezpośredni wpływ [14], albo na brak wpływu na markery zapalenia [15] spowodowały, że pojawiły się kolejne kontrowersje. Dotychczas w pełni nie poznano szczególnego wpływu zapalenia na ryzyko częstoskurczu komorowego lub migotania komór oraz na nagłą śmierć.

Hamowanie krzepnięcia

Hamowanie krzepnięcia jest mechanizmem, za pomocą którego kwasy tłuszczowe n-3 wydają się wywierać ochronne działanie na układ krążenia. Kwas eikozapentaenowy hamuje powstawanie

stymulującego krzepnięcie eikozanoidu tromboksanu A₂ przez konkurencyjne z kwasem arachidonowym wiązanie z cyklooksygenazą [16]. Kwasy tłuszczowe n-3 hamują także adhezję i agregację płytek oraz tworzenie tromboksanu B₂, kolejnej cytokiny stymulującej krzepnięcie. W badaniu *Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events* (THROMBO) [17] spośród 6 czynników hemostatycznych, 7 wskaźników lipidowych oraz insuliny za niezależne markery nawrotów incydentów wieńcowych uznano D-dimery, apoA i apoB. Choć suplementacja kwasów tłuszczowych omega-3 wiązała się z mniejszymi stężeniami D-dimerów u osób bez choroby serca [18], nie wykazano logicznego związku między efektami działania n-3 na dwie pozostałe zmienne dotyczące krzepnięcia.

Redukcja hipertrofii tkanek i włóknienia

Kwasy tłuszczowe n-3 wydają się zmniejszać hipertrofię i włóknienie tkanek w układzie krążenia. Wykazano na przykład, że zmniejszają niepożądaną wpływ angiotensyny II na mięśniówkę gładką naczyń [19]. Jeśli podobne efekty metaboliczne występują w miokardium, przerost pod wpływem angiotensyny II może zostać zahamowany [20]. Korzyści z zahamowania angiotensyny II wykazano wcześniej na podstawie zdolności inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę do hamowania włóknistego przerostu i związanego z tym wydłużenia życia [21–25].

Wpływ antyarytmiczny

Od połowy lat 70. badano antyarytmiczny wpływ kwasów tłuszczowych n-3 i wskazano, iż ALA podwyższa próg arytmii [26, 27]. W wielu różnych badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano zmniejszenie incydentów arytmii. Billman i wsp. [28] zapobiegali migotaniu komór wywołanemu wysiłkiem fizycznym w sercu psa z chorobą niedokrwienną serca (IHD, *ischaemic heart disease*) przez infuzję emulsji kwasów tłuszczowych n-3. W wielu różnych eksperymentach *in vitro*, a także na modelach zwierzęcych wykazano, że kwasy tłuszczowe omega-3 mogą wywierać efekt antyarytmiczny dzięki bezpośredniej modulacji działania kanałów sodowych, potasowych i wapniowych [29]. Kwasy te wbudowują się także w fosfolipidowe błony komórkowe, wpływając na sekwencje pobudzeń mogących prowadzić do arytmii [30] i mogą też wpływać na wewnątrzkomórkowe enzymy kontrolujące cykle skurczu i rozkurczu miocytów [31]. Kwasy tłuszczowe n-3 mogą hamować arytmie komorowe przez blokowanie wpływu katecholamin na miokardium, podobnego do blokowania receptorów β [32]. Prawdopo-

dobnie dzieje się tak poprzez ich wpływ na adreno-receptory, które są białkami błonowymi umożliwiającymi przekazywanie informacji neuroendokrynnej katecholamin do miokardium.

Modulacja podatności tętnic, zmienności rytmu serca oraz funkcji komór

Udowodniono korzystny wpływ kwasów tłuszczowych n-3 na podatność tętnic w odpowiedzi na fizjologiczne stresory [33]. Okazało się również, że kwasy te poprawiają podstawową podatność tętnic [34]. Zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) jest ogólnie przyjętą miarą stanu układu sercowo-naczyniowego, a zwiększona HRV odzwierciedla podwyższone napięcie przywspółczulne [35]. Optymalne HRV może podwyższyć próg dla migotania komór i w ten sposób chronić miokardium przed komorowymi zaburzeniami rytmu. Należy podkreślić, że β -blokerzy i inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny, które zwiększają wieloletnią przeżywalność pacjentów z niewydolnością serca, także poprawiają HRV [36]. Przynajmniej w 2 badaniach, w tym w jednym kohortowym dotyczącym grupy po zawale serca, wykazano poprawę HRV u osób stosujących suplementację kwasów tłuszczowych n-3. W jednej z tych prób odnotowano poprawę podatności komór serca [37, 38]. Większe spożycie ryb w diecie niezależnie wiązało się również z wolniejszym rytmem pracy serca, zmniejszoną opornością naczyń systemowych, masą lewej komory i większą objętością wyrzutową [39].

Prewencja pierwotna

Doniesienia o roli kwasów tłuszczowych omega-3 w badaniach dotyczących prewencji pierwotnej ograniczały się do wyników badań epidemiologicznych i obserwacyjnych (tab. 1). W 3 wczesnych prospektywnych badaniach obserwacyjnych wykazano, że u mężczyzn spożywających choćby niewielką ilość ryb w każdym tygodniu śmiertelność z powodu choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*) była mniejsza niż u mężczyzn, którzy nie jedli ryb w ogóle [40]. W badaniu *Chicago Western Electric Study* wykazano, że u mężczyzn spożywających 35 g lub więcej ryb dziennie względny współczynnik ryzyka zgonu z powodu CHD wynosił 0,62, a względny współczynnik ryzyka śmierci innej niż nagłej z powodu zawału serca — 0,33 w porównaniu z mężczyznami niespożywającymi ryb w ogóle [41]. W badaniu ekologicznym zawierającym dane z 36 krajów wykazano, że spożywanie ryb wiązało się z mniejszym ryzykiem CHD, udaru mózgu i śmiertelności ogólnej [42]. W analizie dotyczącej zdrowia kobiet

Tabela 1. Główne badania prewencji pierwotnej/badania obserwacyjne

Badanie	Rok	Populacja	Wyniki (przy większym spożyciu ryb)
<i>Health Professionals Follow-Up</i>	1995	44 895 mężczyzn	Brak zmniejszenia częstości CHD powikłanej zgonem, zawału serca niepowikłanego zgonem, nagłej śmierci sercowej, CABG, PTCA
<i>Seven Countries</i>	1996	12 763 mężczyzn	Brak zmniejszenia śmiertelności z powodu CHD
<i>Western Electric</i>	1997	1 822 mężczyzn	Zmniejszona ogólna częstość CHD i innej niż nagła śmierci w przebiegu CHD
<i>US Physicians' Health</i>	1998	20 551 mężczyzn	Zmniejszona ogólna śmiertelność i częstość nagłej śmierci sercowej. Brak zmniejszonej częstości śmierci innej niż nagła w przebiegu CHD, śmiertelności z powodu CHD czy liczby zawałów serca
<i>Nurses' Health</i>	2002	84 688 kobiet	Zmniejszone ryzyko CHD i śmiertelności z powodu CHD. Brak redukcji częstości zawałów serca niepowikłanych zgonem
EUROASPIRE	2003	415 (285 mężczyzn, 130 kobiet)	Zmniejszona ogólna śmiertelność i śmiertelność z powodu CHD

CHD (*coronary heart disease*) — choroba niedokrwienna serca; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA (*percutaneous transluminal coronary artery*) — przeszskórna angioplastyka wieńcowa

przeprowadzonej w ramach *Nurses' Health Study* udokumentowano odwrotną korelację między spożyciem ryb i kwasami tłuszczowymi omega-3 a częstością zgonów z powodu CHD [43]. W badaniu tym u kobiet spożywających ryby 1–3 razy w miesiącu, raz na tydzień, 2–4 razy w tygodniu i więcej niż 5 razy w tygodniu ryzyko śmierci z powodu CHD było odpowiednio o 21%, 29%, 31% i 34% niższe niż u kobiet, które spożywały ryby rzadziej niż raz na miesiąc.

W innych badaniach obserwacyjnych nie wykazano związanej ze spożyciem ryb zmniejszonej śmiertelności z powodu CHD. W *US' Physicians' Health Study* nie zaobserwowano istotnego związku między spożyciem ryb (lub spożyciem kwasów tłuszczowych omega-3) i zmniejszonym ryzykiem śmierci sercowej innej niż nagłej, ogólnej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych czy ogólnej liczby zawałów serca [44]. W badaniu tym stwierdzono jednak, że spożywanie ryb wiąże się z ogólną śmiertelnością. Podobnie, w *Health Professionals' Follow-up Study*, ryzyko dowolnej postaci CHD (zawał niepowikłany zgonem, pomostowanie tętnic wieńcowych, angioplastyka czy choroba wieńcowa powikłana zgonem, w tym nagła śmierć sercowa) nie wiązało się ze spożyciem ryb (i kwasów tłuszczowych omega-3) [45]. W *Seven Countries Study*, pomimo ujemnej korelacji między spożyciem ryb i 25-letnią śmiertelnością z powodu CHD wśród kilku populacji, związek ten nie był istotny statystycznie, po korekcji względem spożycia flawonoidów, palenia tytoniu i spożycia tłuszczów nasyconych [46].

Biomarkery spożycia kwasów tłuszczowych, w tym stężenie w tkance tłuszczowej i w surowicy krwi, nie wiązały się z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w jednoznaczny sposób. W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych i kohortowych wykazano, że duże stężenia kwasów tłuszczowych n-3 wiążą się ze zmniejszonym ryzykiem ostrego zawału serca [47–50], pierwotnego zatrzymania krążenia [51] i nagłej śmierci sercowej [52]. Nie stwierdzono jednak związku między biomarkerami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 (PUFA, *polyunsaturated essential fatty acids*) i ostrymi zespołami wieńcowymi w innych badaniach [53–56].

Proponowano wiele wyjaśnień tłumaczących sprzeczne dane obserwacyjne [1]. Dotyczyły one m.in. różnych badanych kryteriów oceny, różnych badanych populacji, sposobu obliczania spożycia ryb, założeń badania, grup referencyjnych, które charakteryzowały się niezdrowym stylem życia, oraz różnicami w definicji nagłej śmierci sercowej. Tylko w próbach obejmujących dużą populację osób niejedzących ryb wykazano ujemną korelację spożycia ryb i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W innych wyjaśnieniach uwzględniono fakt, że tylko jedzenie tłustych ryb może zapewnić stężenie kwasów tłuszczowych omega-3 wystarczające do działania ochronnego i że obniżenie śmiertelności z powodu CHD dotyczy tylko populacji osób z grupy dużego ryzyka.

Dowody na zmniejszenie ryzyka nagłej śmierci sercowej są mniej sprzeczne. W raporcie

z *US Physicians' Health Study* stwierdzono, że względne ryzyko nagłej śmierci u mężczyzn bez chorób układu sercowo-naczyniowego było istotnie zmniejszone u mężczyzn ze stężeniem kwasów tłuszczowych omega-3 w trzecim (RR = 0,28) i czwartym (RR = 0,19) kwartyle w porównaniu z mężczyznami ze stężeniami w najniższym kwartyle [52]. Wcześniejsza analiza przeprowadzona w tej samej grupie wykazała, że u mężczyzn spożywających ryby przynajmniej raz w tygodniu względne ryzyko nagłej śmierci wynosiło 0,48 ($p = 0,04$) w porównaniu z mężczyznami spożywającymi ryby rzadziej niż raz na miesiąc [44]. Wreszcie, w innym zagnieżdżonym, populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym ekwiwalent spożycia 2 posiłków złożonych z tłustych ryb na tydzień wiązał się z 50-procentową redukcją ryzyka pierwotnego zatrzymania krążenia [51].

Prewencja wtórna

Większość badań dotyczących roli kwasów tłuszczowych n-3 we wtórnej prewencji chorób serca stanowiły randomizowane próby kliniczne (tab. 2). W *Diet and Reinfarction Trial* (DART) mężczyzn po zawale serca losowo przydzielano do grupy, w której

spożycie ryb w diecie było zwiększone (200–400 g tłustych ryb na tydzień, korelujące z 500–800 mg/d. kwasów tłuszczowych omega-3) i wykazano 29-procentową redukcję częstości śmiertelności ze wszystkich przyczyn [4]. Korzyści były największe w prewencji zawału serca powikłanego zgonem, stworzono więc hipotezę, że kwasy tłuszczowe n-3 chronią miokardium przed niekorzystnymi skutkami niedokrwienia. W *Lyon Heart Study* u pacjentów po zawale serca, którym zalecono dietę zawierającą duże ilości kwasu α -linolenowego, zaobserwowano znacznie mniejszą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, ogólną śmiertelność, częstość ponownych zawałów serca, udarów, niestabilnej dławicy piersiowej i niewydolności serca [57]. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Prevention Study* (GISSI) jest największym badaniem oceniającym skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 w prewencji wtórnej [58]. W próbie tej, obejmującej pacjentów z niedawnym zawałem serca (< 3 miesiące), wykazano, że suplementacja kwasami omega-3 w dawce 850 mg/d. wpływała na zmniejszenie śmiertelności ze wszystkich przyczyn oraz 15-procentową redukcję kryterium oceny, jakimi były zawał serca niepowikłany zgonem, udar niepowikłany zgonem i zgon ($p < 0,001$).

Tabela 2. Główne badania prewencji wtórnej/badania interwencyjne

Badanie	Rok	Populacja	Rodzaj interwencji	Wyniki (przy większym spożyciu n-3)
DART	1989	2033 mężczyzn	Ryby w diecie	Zmniejszona śmiertelność ogólna i częstość zawałów serca powikłanych zgonem
<i>Lyon Heart Study</i>	1994	605 mężczyzn i kobiet	Wysokie spożycie ALA Dieta śródziemnomorska	Zmniejszona śmiertelność ogólna, częstość choroby niedokrwiennej serca, ponownych zawałów serca, udarów, niestabilnej dławicy piersiowej i przewlekłej niewydolności serca
GISSI	1999	11 323 mężczyzn	Suplementacja n-3	Zmniejszona śmiertelność ogólna, redukcja kryterium oceny złożonego z zawału serca niepowikłanego zgonem, udaru niepowikłanego zgonem i zgonu
Nilsen i wsp.	2001	300	Suplementacja n-3	Brak zmniejszenia częstości zawałów serca, nagłych i innych niż nagłe śmierci sercowych, niestabilnej dławicy piersiowej
DART-2	2003	3114 mężczyzn	Ryby w diecie lub suplementacja n-3	Zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej
Raitt i wsp.	2005	200 mężczyzn i kobiet	Suplementacja n-3	Brak istotnych zmian częstości arytmii komorowych
FAAT	2005	402 mężczyzn i kobiet	Suplementacja n-3	Minimalne zmniejszenie częstości arytmii komorowych i śmiertelności ogólnej
SOFA	2006	546 mężczyzn i kobiet	Suplementacja n-3	Brak zmian częstości arytmii komorowych lub śmiertelności ogólnej

Odnotowano ok. 20-procentowe zmniejszenie śmiertelności ogólnej ($p = 0,01$) i 45-procentową redukcję częstości nagłej śmierci ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza badania kontrolnego z GISSI wykazała, iż krzywe przeżywalności pacjentów losowo przydzielonych do grup przyjmujących kwasy omega-3 lub niestosujących takiej suplementacji rozeszły się już po 3 miesiącach [59]. Mimo że było to bardzo duże badanie, w którym pacjentów po zawale serca objęto rutynową opieką, jego ograniczeniem jest fakt, iż nie było ono kontrolowane placebo.

W niektórych niedawno przeprowadzonych próbach nie udowodniono korzystnego działania kwasów tłuszczowych omega-3 w zakresie prewencji wtórnej. W badaniu DART-2 mężczyźni ze stabilną dławicą piersiową losowo przydzielano do grupy spożywającej 2 posiłki zawierające tłuste ryby na tydzień lub do grupy, w której nie zmieniono poprzednio stosowanej diety [60]. Badani, którzy nie mogli jeść takiej ilości ryb, stosowali suplementację w postaci 3 g oleju rybnego dziennie. Interesujące, że ryzyko nagłej śmierci było zwiększone u osób przyjmujących kwasy omega-3 [współczynnik ryzyka zgonu (HR, *hazard ratio*) = 1,54], szczególnie zaś u pacjentów, którym zalecono suplementację (HR = 1,84).

W innym badaniu 300 pacjentów po ostrym zawale serca losowo przydzielano do grupy stosującej EPA + DHA w dawce 3,5 g lub do grupy przyjmującej olej kukurydziany, a następnie po średnio 1,5 roku dokonywano oceny [61]. Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pojedynczych lub złożonych kryteriów oceny, z uwzględnieniem incydentów niestabilnej dławicy, ponownego zawału serca, resuscytacji lub śmierci z przyczyn sercowych. Ponieważ badanie to prowadzono w zachodniej Norwegii, jego autorzy podejrzewali, iż przyzwyczajenie do spożycia dużej ilości ryb w badanym regionie mogło już wcześniej spowodować korzyści u osób o najniższym spożyciu kwasów tłuszczowych omega-3, minimalizując obecność efektu zależnego od dawki.

W badaniu EUROASPIRE, w którym uczestniczyło 285 mężczyzn i 130 kobiet z zaawansowaną chorobą wieńcową (CHD, *coronary heart disease*), względne ryzyko zgonu u pacjentów z osoczowym stężeniem kwasów tłuszczowych omega-3 w górnym tercylu, skorygowane względem czynników ryzyka CHD, wynosiło 0,33 dla ALA, 0,33 dla EPA i 0,31 dla DHA [62]. Proporcjonalnie duże stężenie EPA wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem śmierci z powodu CHD, a w porównaniu z brakiem przyjmowania kwasów tłuszczowych omega-3 spożywa-

nie ryb w niewielkim stopniu wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu (p dla tendencji = 0,059). W dużym międzynarodowym kliniczno-kontrolnym badaniu *European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer* (EURAMIC) stężenie DHA w tkance tłuszczowej (odzwierciedlające długi okres spożycia ryb) nie wiązało się z ryzykiem wystąpienia zawału serca niepowikłanego zgonem [53].

Korzyści ze stosowania kwasów tłuszczowych n-3 w redukcji progresji choroby oceniane angiograficznie są kontrowersyjne. Sacks i wsp. [63] przebadali pacjentów z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową i prawidłowymi stężeniami lipidów w surowicy, których losowo przydzielili do grupy przyjmującej kwasy tłuszczowe n-3 w dawce 6 g ($n = 31$) lub oliwę z oliwek ($n = 28$) przez okres średnio 28 miesięcy. Odnotowano, że przyjmowanie oleju rybnego powodowało zmniejszenie stężenia triglicerydów o 30% ($p = 0,007$), nie wpływało na pozostałe stężenia lipoprotein i nie działało korzystnie na znaczące zmiany w średnicy miażdżycowo zmienionych tętnic wieńcowych ($p = 0,8$). Von Schacky i wsp. [64] badaniem objęli 223 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych, których losowo zakwalifikowano do grupy przyjmującej koncentrat oleju rybnego lub placebo o składzie odpowiadającym przeciętnej europejskiej diecie przez 24 miesiące. Pod koniec leczenia stwierdzono istotną różnicę pod względem liczby naczyń z udokumentowanymi zmianami w średnicy światła między grupą przyjmującą olej rybny a grupą stosującą placebo ($p = 0,041$). Redukcja minimalnej średnicy światła naczyń była nieco mniejsza w grupie przyjmującej olej rybny ($p > 0,1$). U tych osób stwierdzono mniej incydentów sercowo-naczyniowych ($p = 0,10$). Między badanymi grupami nie wykazano różnic dotyczących innych klinicznych zmian [64]. Eritsland i wsp. [65] zbadali 610 pacjentów po zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej koncentrat oleju rybnego w dawce 4 g/d. lub do grupy kontrolnej. Głównym kryterium oceny była drożność pomostu po roku, oceniana angiograficznie, przy czym częstość okluzji wynosiła 27% w grupie przyjmującej olej rybny, a 33% w grupie kontrolnej [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 0,77, $p = 0,034$]. W grupie stosującej olej rybny u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono 1 lub więcej niedrożnych pomostów żylnych w porównaniu z grupą kontrolną (OR = 0,72; $p = 0,05$). Co najważniejsze, zaobserwowano istotną tendencję zmniejszenia liczby pacjentów z niedrożnością pomostu żylnego wraz ze względnym

wzrostem udziału kwasów tłuszczowych n-3 w fosfolipidach surowicy (p dla tendencji liniowej = 0,0037).

Prewencja zaburzeń rytmu serca u osób z kardiomiopatią

Dotychczas nie wyjaśniono antyarytmicznego działania kwasów tłuszczowych omega-3 u osób z kardiomiopatią. Ostatnio opublikowano wyniki badania Raitta i wsp. [66], w którym pacjentów z kardiomiopatią, po implantacji kardiowertera-defibrylatora (AICD, *automatic implantable cardioverter defibrillator*) i niedawnym epizodem tachykardii komorowej lub po defibrylacji komór losowo włączono do grupy przyjmującej kwasy tłuszczowe omega-3 w dawce 1,3 g/d. lub grupy stosującej placebo. Suplementacja nie zapobiegała zaburzeniom rytmu, a nawet odnotowano skrócenie czasu do nawrotu częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*) lub migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*) u osób z częstoskurczem komorowym w wywiadzie. Ta zmiana nie była jednak znamienna statystycznie. Śmiertelność całkowita i z przyczyn sercowych była jednak mniejsza w grupie przyjmującej olej rybny niż u osób otrzymujących placebo, choć również nieistotnie statystycznie. W analizie podgrup odnotowano, że u osób z migotaniem komór w wywiadzie i u pacjentów z nieniedokrwienną kardiomiopatią okres bez wylądowań (przy suplementacji kwasów omega-3) był dłuższy niż u osób z CHD. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) w tym badaniu wynosiła 35% i była znacznie lepsza niż w *Multi-center Automatic Implantable Defibrillator Trial-II* (23%), w którym LVEF wiązała się z aktywacją AICD i niewydolnością serca po kwalifikacji do badania [67]. Być może lepsza LVEF w badaniu Raitta i wsp. [66] była powodem mniejszego wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na komorowe zaburzenia rytmu serca. Należy również podkreślić, że krzywe czasu do aktywacji AICD w grupie stosującej suplementację i niestosującej jej zbiegły się ok. 650 dni po randomizacji u pacjentów z grupy większego ryzyka nagłej śmierci sercowej (LVEF < 40%), podczas gdy pozostawały oddalone u badanych z LVEF powyżej 40%. Ograniczeniem tego badania jest fakt, iż moc detekcji oczekiwanej różnicy w częstości VT/VF między dwoma grupami wynosiła 70% z powodu braku incydentów. Wyniki mogły być więc przypadkowe lub spowodowane nieznanym czynnikiem modyfikującym ryzyko. Leaf i wsp. [68] do badania *Fatty Acid Anti-arrhythmic Trial* (FAAT) zakwalifikowali chorych z AICD, których losowo przydzielono do grupy stosującej suplementację oleju ryb-

nego w dawce 4 g/d. lub przyjmującej placebo z oliwy z oliwek. Obliczono liczbę wylądowań leczniczych lub arytmii ze skutkiem śmiertelnym. Kryteria włączenia do badania spełniały osoby po implantacji AICD z powodu wystąpienia epizodu zatrzymania krążenia w przebiegu VF lub utrwalonego VT lub z powodu omdlenia z indukowalnym utrwalonym VT lub VF. Stosowanie oleju rybnego wiązało się z tendencją do wydłużenia czasu do pierwszego zdarzenia z aktywacją AICD (VT lub VF) lub do śmierci z dowolnej przyczyny (RR = 0,72, p = 0,057). Kiedy uwzględniono wylądowania AICD z przyczyn prawdopodobnych zdarzeń, redukcja ryzyka stała się istotna statystycznie (RR = 0,69, p = 0,033). U pacjentów z potwierdzonymi incydentami antyarytmiczne korzyści z zastosowania oleju rybnego były zwiększone, jeśli chory nie zakończył udziału w badaniu przez co najmniej 11 miesięcy. Badanie *Study on Omega-3 Fatty Acid and Ventricular Arrhythmia* (SOFA) [69] jest najnowszą próbą oceny wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na prewencję zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AICD. W badaniu tym chorych z AICD i udokumentowanym wcześniejszym epizodem migotania komór lub złośliwego częstoskurczu komorowego losowo przydzielano do grupy przyjmującej olej rybny w dawce 2 g/d. lub do grupy otrzymującej placebo. Różnica dotycząca głównych kryteriów oceny, czyli skutecznych interwencji AICD w przebiegu VT lub VF lub ogólnej śmiertelności, nie była statystycznie istotna dla obu grup. Ten brak korzyści z suplementacji kwasów omega-3 odnotowano także w podgrupach pacjentów z wcześniejszym zawałem serca lub u osób z przebyłym VT w ciągu roku poprzedzającego badanie.

Badania Raitta i wsp., FAAT i SOFA nie sugerują konsekwentnego korzystnego wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 w prewencji arytmii komorowych i nagłej śmierci sercowej u pacjentów z kardiomiopatią. Jednak możliwe jest, że występuje efekt dawki, gdyż w badaniach tych stosowano duże dawki i wysokie wartości indeksu farmakologicznego (aż do 4 g/d.) suplementów kwasów omega-3, podczas gdy wykazano, że już spożycie mniej niż 1 g/d. zmniejsza ryzyko incydentów wieńcowych powikłanych zgonem [70]. Badania te zasadniczo dotyczyły prewencji wtórnej nagłej śmierci sercowej, ponieważ uwzględniono w nich pacjentów z wcześniejszym epizodem nagłej śmierci sercowej oraz udokumentowanym spontanicznym VT/VF lub omdleniami z indukowalnymi VT/VF. Należy zauważyć, że poprzednie badania ujawniające poprawę wyników dotyczyły prewencji pierwotnej złośliwych arytmii. W tych niedawno przeprowadzonych

próbach uwzględniano również arytmie jako kryterium oceny, podczas gdy w badaniach eksperymentalnych jako kryterium oceny przyjęto VF w przebiegu niedokrwienia, a w badaniach klinicznych i kohortowych oceniano częstość nagłej śmierci [66]. Ponadto, poprzednie badania obejmowały pacjentów z niedawno przeżytym zawałem serca i względnie zachowaną LVEF, podczas gdy w 3 ostatnich próbach oceniano wpływ n-3 u pacjentów bez niedawnego zawału, o przeciętnie zmniejszonej LVEF i udokumentowanych VT/VF. Różnice między rezultatami tych badań a wcześniejszymi wynikami mogą więc być spowodowane odmienną patofizjologią i różnym zaawansowaniem choroby serca w badanych populacjach. Główne badania dotyczące prewencji wtórnej przedstawiono w tabeli 2.

Metaanalizy

Niedawny systematyczny przegląd oceniający wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na choroby sercowo-naczyniowe sugeruje, że kwasy te mogą nie mieć działania jednoznacznie kardioprotekcyjnego. Hooper i wsp. [71] przeanalizowali 48 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających wyniki leczenia po przynajmniej 6 miesiącach suplementacji kwasami omega-3 i 41 badań kohortowych, w których oceniano rezultaty po przynajmniej 6 miesiącach. Łączne wyniki były zróżnicowane, ale nie wykazano redukcji ogólnej śmiertelności lub incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniach, w których ryzyko błędów różnego typu było małe, nie stwierdzono zmniejszenia ogólnej śmiertelności lub incydentów sercowo-naczyniowych. Ograniczając analizę do badań uwzględniających jedynie długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, także nie zaobserwowano redukcji w zakresie częstości występowania tych zdarzeń klinicznych.

Bezpieczeństwo suplementacji rybami i kwasami omega-3

Ekspertci *American Heart Association* zalecają każdemu dorosłemu spożywanie ryb z dużą zawartością oleju przynajmniej 2 razy w tygodniu, a pacjentom z rozpoznaną chorobą wieńcową codzienne przyjmowanie ok. 1 g dwóch kwasów tłuszczowych omega-3 pochodzenia rybnego, kwasu eikozapentaenowego i kwasu dokozaheksaenowego [1]. Agencje rządowe w Stanach Zjednoczonych zalecają, aby wszyscy dorośli (poza kobietami w ciąży) jedli ryby ze względu na korzyści odżywcze [72]. Jednak obawy dotyczące potencjalnie niekorzystne-

go wpływu na zdrowie metylortęci i polichloroku bifenyli (PCB, *polychlorinated biphenyls*) znajdujące się w rybach skłoniły do badań mających na celu sprawdzenie zasadności tych obaw. Ryby są głównym źródłem ekspozycji na metylortęć i niektóre doniesienia sugerują, że rtęć może obniżyć korzystny wpływ n-3 PUFA na ryzyko CHD [73]. Centrum Analizy Ryzyka Uniwersytetu Harvarda zwołało ostatnio radę ekspertów w celu zbadania ogólnego wpływu hipotetycznych zmian w spożyciu ryb spowodowanych tymi obawami [72]. Stwierdzono, że jeśli dorośli (poza kobietami w ciąży) niewłaściwie i błędnie zmniejszą spożycie ryb, wpływ netto na zdrowie publiczne będzie negatywny. Wnioski z tej dyskusji sugerują, że społeczeństwo powinno spożywać ryby o małej zawartości rtęci, które znajdują się raczej niżej w łańcuchu pokarmowym. Korzyści zdrowotne z jedzenia łosia obliczone na podstawie badań przeprowadzonych u ludzi i zwykle przyjmowanych dawek ocenia się na przewyższające ok. 100-krotne szacowane szkody. Mimo że w analizie uwzględniono jedynie metylortęć (nie PCB), potencjalny wpływ na zdrowie PCB uznaje się za nieistotny w porównaniu z wpływem rtęci. Willet [74], odnosząc się do faktu, że spożycie ryb w Stanach Zjednoczonych zmniejszyło się z powodu obaw o wpływ na zdrowie, podkreśla, że informacje edukacyjne i polityka powinny być starannie przygotowane, aby uniknąć niezamierzonych konsekwencji.

Omacor[®] jest jedynym dostępnym suplementem kwasów tłuszczowych omega-3 w Stanach Zjednoczonych, aprobowanym przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i posiadający indeks farmaceutyczny [75, 76]. Jest dostępny tylko na receptę, złożony w 90% z estrów etylowych omega-3 EPA i DHA i sprzedawany przez *Reliant Pharmaceuticals*. Jest zarejestrowany w dawce 4 g/d. do stosowania w celu zmniejszenia stężenia triglicerydów ≥ 500 mg/dl w połączeniu ze zmianą stylu życia. Dzięki procedurom patentowym *Reliant* i FDA zagwarantowały, że rtęć i inne zanieczyszczenia nie są powodem do obaw. W zakresie suplementacji kwasów tłuszczowych omega-3 bez recepty FDA uznało, że ogólnie uznawane za bezpieczne (*GRAS, generally regarded as safe*) jest spożycie produktów pochodzenia morskiego do 3 g/d. [77] i w ograniczonym zakresie uznało DHA i EPA za dopuszczalną suplementację diety [78]. Orzeczenie o bezpieczeństwie suplementacji zawierało uwzględnienie wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na nieznaczne zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i braku niepożądanego wpływu na kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę.

Znaczenie współczynnika omega-6/omega-3

Uzasadnienie stosowania współczynnika omega-6/omega-3 jako czynnika rokowniczego incydentów wieńcowych wynika z faktu, że współczynnik ten w ludzkiej diecie wzrósł przez wieki z ok. 1:1 do 20–25:1, a także z tego, że te dwie klasy kwasów tłuszczowych rywalizują o te same szlaki metaboliczne. Podstawą części obaw dotyczących tego współczynnika jest fakt, że jego wartość może ulec zmianie przez zmianę licznika względem mianownika i odwrotnie, podczas gdy istotne może być bezwzględne stężenie kwasów tłuszczowych n-6 i n-3. Ponadto, współczynnik dotyczy wszystkich kwasów tłuszczowych n-6 i n-3, więc nie uwzględnia faktu, że długołańcuchowe kwasy tłuszczowe mają inne właściwości fizjologiczne niż ich krótkołańcuchowe odpowiedniki.

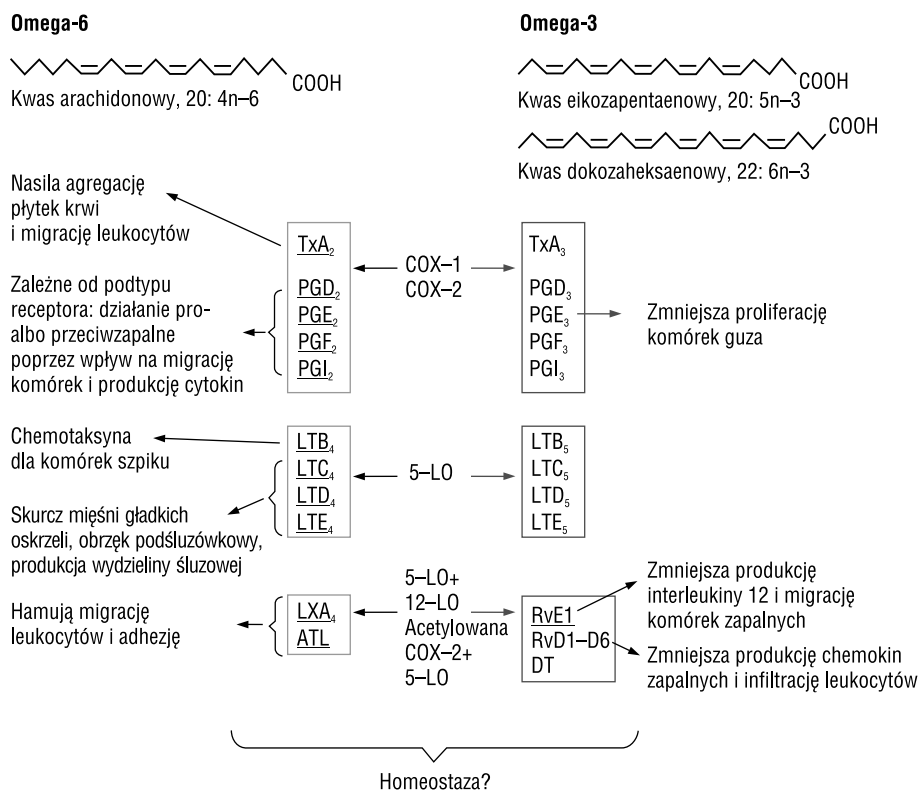
Wydaje się, że dowody epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonego ryzyka spowodowanego większą wartością współczynnika n-6/n-3. W badaniu *National Heart, Lung and Blood Institute's Family Heart Study* u 4584 osób oceniono związek między kwasem linolenowym (n-3) i linolowym (n-6) w diecie a występowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych [80]. W badaniu tym stężenia zarówno kwasu linolenowego, jak i linolowego, wzrastające od najniższych do najwyższych kwintyli, wiązały się z redukcją ryzyka (odpowiednio z wartościami p dla tendencji = 0,014 dla mężczyzn i 0,012 dla kobiet w przypadku kwasu linolenowego). Złożony korzystny wpływ kwasów linolenowego i linolowego był w rzeczywistości większy niż wpływ każdego kwasu oddzielnie. To sugeruje, że wartość współczynnika w przypadku kwasów tłuszczowych, które mają wpływ korzystny, może nie mieć znaczenia. W ramach *Health Professional Follow-up Study* [81] oceniano związek między spożyciem kwasów tłuszczowych a występowaniem incydentów CHD. Autorzy badali, czy stężenia kwasów tłuszczowych n-6 niwelowały korzyści z zastosowania kwasów tłuszczowych n-3. Poziomy spożycia zarówno długołańcuchowych (EPA, DPA i DHA), jak i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych n-3 (ALA) większe lub równe medianie wiązały się ze zmniejszeniem ryzyka incydentu CHD w zależności od tego, czy spożycie kwasów tłuszczowych n-6 było powyżej czy poniżej mediany.

Goyens i wsp. [82] oceniali związek kwasu α -linolenowego (ALA) i linolowego (LA) w diecie na dystrybucję i wielkość podklas lipoprotein w surowicy krwi u 54 zdrowych ochotników. Każdy badany stosował kontrolowaną dietę zapewniającą

0,4% zapotrzebowania energetycznego (En%) w formie ALA i 7% jako LA w trakcie 4-tygodniowego okresu wstępnego. W trakcie 6 tygodni badań odpowiednio 18 ochotników stosowało dietę kontrolną, dietę o małej zawartości LA (3 En% LA, 0,4 En% ALA) lub dietę o dużej zawartości ALA (7 En% LA, 1,1 En% ALA). Stosunek ALA:LA dla diety kontrolnej wynosił 1:19 i był na stałym poziomie 1:7 w pozostałych dwóch dietach. W porównaniu z grupą kontrolną stężenie LDL istotnie zmniejszyło się w grupie stosującej dietę o dużej zawartości ALA ($-0,32$ mmol/l, $p = 0,024$), podobnie jak stężenie cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny (apo) B, a także stosunek cholesterol całkowity:cholesterol frakcji HDL. Zatem w badaniu tym to nie stosunek ALA do LA, ale bezwzględne stężenie ALA wiązało się ze zmianami w stężeniach lipidów. W *Nurses' Health Study* i w *Health Professionals Follow-up Study* Pischon i wsp. [83] ocenili korelację spożycia kwasów tłuszczowych i stężenia markerów zapalenia w surowicy krwi. Po skorygowaniu względem innych wskaźników zapalenia, spożycie kwasów tłuszczowych n-3 EPA i DHA było ujemnie skorelowane ze stężeniem czynnika martwicy nowotworu ($p < 0,05$) i nieco mniej wyraźnie skorelowane ze stężeniem białka C-reaktywnego ($p = 0,08$). Niewielki, jeśli w ogóle, związek spożycia kwasów tłuszczowych n-3 EPA i DHA z receptorami czynnika martwicy nowotworu zaobserwowano wśród uczestników spożywających niewielkie ilości n-6, jednak odnotowano silną ujemną korelację wśród osób spożywających duże ilości kwasów n-6 ($p = 0,04$). Badania te sugerują, że kwasy tłuszczowe n-6 nie niwelują korzystnego wpływu kwasów tłuszczowych n-3 i że w rzeczywistości kombinacja obu typów kwasów tłuszczowych może wiązać się z najmniejszym ryzykiem choroby wieńcowej.

Współczynnik kwasów omega-3

Nagła śmierć sercowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w krajach uprzemysłowionych [84]. W Stanach Zjednoczonych Centrum Kontroli Chorób i Prewencji oblicza roczną zapadalność na 450 000 incydentów nagłej śmierci, z przeżywalnością wynoszącą ok. 5%. Pomimo redukcji śmiertelności z przyczyn sercowych między 1989 a 1999 rokiem odsetek przypisywany nagłej śmierci sercowej wzrósł z 38% do 47%. W liczbach bezwzględnych nagła śmierć sercowa jest powodem większej liczby zgonów rocznie niż rak piersi, rak płuca, udar mózgu i AIDS razem. Jest to pierwszy objaw choroby serca u 33–50% pacjentów i występuje 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Możliwość



Rycina 1. Metabolity omega-3 i omega-6. Egzogenne kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 oraz niektóre z ich metabolitów i biologicznych mechanizmów działania; COX — cyklooksyzgenazy, LO — lipoksyzgenazy; PG — prostaglandyny, Tx — tromboksany, LT — leukotrieny, LX — lipoksyny, Rv — resolwiny, DT — dokosatrieny, ATLs — lipoksyny aktywowane kwasem acetylosalicylowym. Podkreśleniem wyróżniono mediator, dla których znaleziono specyficzne receptory [86]

pomiaru ilościowego stężenia n-3 we krwi w celu przewidywania incydentów sercowo-naczyniowych była przedmiotem zainteresowania ze względu na fakt, że ocena ryzyka nagłej śmierci sercowej jest trudnym problemem klinicznym. Dwóch autorów oceniało potencjalne korzyści z pomiaru stężenia n-3 w błonie fosfolipidowej erytrocytów jako proporcję do całkowitej ilości kwasów tłuszczowych (współczynnik omega-3) w celu przewidywania ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej [85]. Przeprowadzili eksperymenty laboratoryjne i kliniczne, aby uzyskać dane konieczne do uznania współczynnika omega-3 za czynnik predykcyjny CHD. Korelację tego przypuszczalnego markera z ryzykiem CHD, szczególnie zaś nagłej śmierci sercowej, analizowano następnie w kilku opublikowanych badaniach dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji. Wyniki tych prób ujawniły odwrotnie proporcjonalny związek ze śmiercią z powodu CHD, szczególnie zaś zależną od dawki redukcję ryzyka nagłej śmierci sercowej, większą niż stwierdzono w przypadku stężeń białka C-reaktywnego, homocysteiny, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trigli-

cerydów i stosunku cholesterol całkowity:HDL. Dane te wskazują że współczynnik omega-3 może być nowym, łatwo modyfikowalnym, niezależnym i stopniowalnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej i ogólnej śmiertelności z powodu CHD.

Metabolity kwasów tłuszczowych omega-3

Weylandt i Kang [86] w czasopiśmie *Lancet* w 2005 roku odnotowali, że aby w pełni zrozumieć względny udział kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 w kaskadach mediatorów lipidowych, konieczne jest wykonanie kilku kroków: trzeba zidentyfikować i scharakteryzować więcej mediatorów tworzonych z kwasów tłuszczowych omega-3; należy przeanalizować szlaki syntezy tych mediatorów i ich regulację; trzeba zrozumieć, jaki jest molekularny obiekt ich działania oraz przeanalizować wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych i innych preparatów na te szlaki (ryc. 1) [3]. Serhan i wsp. [87] odkryli, że EPA i DHA są prekursorami silnie bioaktywnych mediatorów posiadających właściwości ochronne i przeciwzapalne. Mediatory te

Tabela 3. Proponowane zalecenia dotyczące spożycia omega-3

Spożywanie przynajmniej 2 posiłków tygodniowo zawierających ryby o dużej zawartości oleju u wszystkich dorosłych bez choroby sercowo-naczyniowej wydaje się wskazane
Suplementacja oleju rybnego w prewencji choroby sercowo-naczyniowej u osób z tym schorzeniem lub bez niego jest kontrowersyjna i może być szkodliwa dla niektórych pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową
Brak danych na poparcie suplementacji oleju rybnego w prewencji arytmii komorowych u osób z kardiomiopatią
Pomiar stężenia n-3 w erytrocytach (znany jako współczynnik omega-3) może być użyteczny jako kliniczny czynnik predykcyjny epizodów choroby sercowo-naczyniowej, szczególnie nagłej śmierci sercowej
Brak danych na wartość oceny stosunku n-6/n-3 w podejmowaniu decyzji klinicznych
Stosowanie preparatu Omacor [®] w dawce 4 g/d. jest opcją terapeutyczną dla pacjentów ze stężeniem triglicerydów \geq 500 mg/dl. Suplementy oleju rybnego bez recepty są alternatywnym rozwiązaniem

nazwano resolwinami, protektynami i dokosatrienami. Resolwiny zidentyfikowano podczas fazy rezolucji ostrego stanu zapalnego. Są syntetyzowane przez komórki ustroju człowieka dzięki interakcjom komórka–komórka. Kwas acetylosalicylowy wpływa na te szlaki, przyczyniając się do syntezy tych metabolitów kwasów tłuszczowych poprzez zapoczątkowywanie tworzenia ich epimerów. Mimo że nadal nie określono klinicznych implikacji tych nowo odkrytych związków, ich przeciwzapalne i ochronne właściwości mogą mieć duże znaczenie.

Wnioski

Wyniki badań potwierdzają słuszność zaleceń agencji rządowych w Stanach Zjednoczonych oraz *American Heart Association*, wskazujące, że dorośli (poza kobietami w ciąży) powinni spożywać ryby o dużej zawartości oleju jako część dobrze zbilansowanej diety i powinni zamienić ryby o dużej zawartości zanieczyszczeń, takie jak makreła królewska, rekin i płytecznik, na ryby o stosunkowo małej ich zawartości, takie jak łosoś czy tuńczyk z puszki. Dla osób bez choroby sercowo-naczyniowej korzyści ze spożywania ryb przewyższają potencjalne szkody i mogą istotnie zredukować ryzyko nagłej śmierci sercowej. W przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego dowody są mniej przekonujące, ale zasadniczo sugerują, że zalecenia *American Heart Association* dotyczące spożycia 1 g EPA i DHA każdego dnia mogą być korzystne. Wnioski z DART-2 są jednak zastanawiające i wskazują, że należy przeprowadzić kolejne badania, aby zrozumieć czynniki, które determinują korzyści odnoszone przez osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Konieczne będzie przeprowadzenie kolejnych badań wśród pacjentów ze złośliwymi arytmiami komorowymi w celu wyjaśnienia, dlaczego kwasy tłuszczowe n-3 wykazują działanie antyarytmiczne w badaniach doświadczalnych, ale nie stwier-

dza się go u osób z kardiomiopatią, przyjmujących kilka leków, u których często występują choroby towarzyszące. Wyzwaniem może być też zdefiniowanie roli wysoce aktywnych biologicznie metabolitów kwasów tłuszczowych, często produkowanych w obecności kwasu acetylosalicylowego, w procesie miażdżycy i w determinowaniu wyników leczenia. Na podstawie aktualnych danych wnioski dotyczące spożycia n-3 przedstawiono w tabeli 3.

Podziękowania

Nagroda Narodowego Instytutu Badań (*Institutional National Research Service Award*) (T32 HL07937) z Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Hematologii (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) Narodowych Instytutów Zdrowia (*National Institutes of Health*) dla projektu Badań nad Kardiologią Prewencyjną (*Preventive Cardiology Research Fellowship*) doktora Blocka.

Piśmiennictwo

1. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747–2757.
2. National Vital Statistics Report: Deaths: Preliminary Data for 2003 (NVSR 2005; 53: 15). 2005; 53: 15.
3. Weylandt K.H., Kang J.X. Rethinking lipid mediators. *Lancet* 2005; 366: 618–620.
4. Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert, J.F. i wsp. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–761.
5. Leigh-Firbank E.C., Minhane A.M., Leake D.S. i wsp. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oils: differential associations with lipid responses. *Br. J. Nutr.* 2002; 87: 435–445.
6. Kasim-Karakas S.E., Hermann R., Almario R. Effects of omega-3 fatty acids on intravascular lipolysis

- of very-low density lipoproteins in humans. *Metabolism* 1995; 44: 1223–1230.
7. Hebbachi A.M., Seelaender M.C., Baker B.W., Gibbons G.F. Decreased secretion of very-low-density lipoprotein triacylglycerol and apolipoprotein B is associated with decreased intracellular triacylglycerol lipolysis in hepatocytes derived from rats fed orotic acid or n-3 fatty acids. *Biochem.* 1997; 325 (część 3): 711–719.
 8. Mesa M.D., Buckley R., Minihane A.M., Yaqoob P. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on the oxidizability and thrombogenicity of low-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 2004; 175: 333–343.
 9. Higdon J.V., Du S.H., Lee Y.S., Wu T., Wander R.C. Supplementation of postmenopausal women with fish oil does not increase overall oxidation of LDL *ex vivo* compared to dietary oils rich in oleate and linoleate. *J. Lipid. Res.* 2001; 42: 407–418.
 10. Castro I.A., Barroso L.P., Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 32–40.
 11. De Caterina R., Liao J.K., Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 213S–223S.
 12. Hjerkin E.M., Seljeflot I., Ellingsen I., Berstad P., Hjermmann I.L., Arnesen H. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both, on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 583–589.
 13. Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B. i wsp. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 522–529.
 14. Zhao G., Etherton T.D., Martin K.R., West S.G., Gillies P.J., Kris-Etherton P.M. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J. Nutr.* 2004; 134: 2991–2997.
 15. Mori T.A., Woodman R.J., Burke V., Puddey I.B., Croft K.D., Beilin L.J. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 35: 772–781.
 16. Murphy M.G., Wright V., Scott J., Timmons A., Ackman R.G. Dietary menhaden, seal, and corn oils differentially affect lipid and *ex vivo* eicosanoid and thiobarbituric acid-reactive substances generation in the guinea pig. *Lipids* 1999; 34: 115–124.
 17. Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J. i wsp. Thrombogenic risk factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2517–2522.
 18. Tomer A., Kasey S., Connor W.E., Clark S., Harker L.A., Eckman J.R. Reduction of pain episodes and prothrombotic activity in sickle cell disease by n-3 fatty acids. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 966–974.
 19. Kenny D., Warltier D.C., Pleuss J.A., Hoffman R.G., Goodfriend T.L., Egan B.M. Effect of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1347–1352.
 20. McCarthy M.F. Fish oil and other nutritional adjuvants for treatment of congestive heart failure. *Med. Hypotheses* 1996; 46: 400–406.
 21. Webe K.T., Brilla. C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
 22. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive health failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
 23. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
 24. Konstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.W. i wsp. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992; 86: 431–438.
 25. Sesselberg H.W., Moss A.J., Steinberg J. i wsp. Factors associated with ventricular inducibility in the MADIT II population. *Am. J. Cardiol.* 2000; 91: 1002–1004.
 26. Murnaghan M.F. Effects of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 1981; 73: 909–915.
 27. Leaf A., Kang J.X., Xiao Y., Billman G.E. Clinical prevention of sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107: 2646–2652.
 28. Billman G.E., Schwartz P.J., Stone H.L. Baroreceptor reflex control of heart rate: predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1989; 66: 874–880.
 29. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774–1780.
 30. Nair S.S., Leitch J.W., Falconer J., Garg M.L. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J. Nutr.* 1997; 127: 383–393.
 31. Vajreswari A., Narayanareddy K. Effect of dietary fats on some membrane-bound enzyme activities, membrane lipid composition and fatty acid profiles of rat heart sarcolemma. *Lipids* 1992; 27: 339–343.
 32. Grynberg A., Fournier A., Sergiel J.P., Athias P. Membrane docosahexaenoic acid and the beating function of the cardiomyocytes and its regulation

- through the adrenergic receptors. *Lipids* 1996; 31: S205–S210.
33. Goode G.K., Garcia S., Heagerty A.M. Dietary supplementation with marine fish oil improves *in vitro* small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1997; 96: 2802–2807.
 34. Nestel P., Shige H., Pomeroy S., Cehun M., Abbey M., Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 326–330.
 35. van Ravenswaaij-Arts C.M.A., Kollee L.A.A., Hopman J.C.W. i wsp. Heart rate variability. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 436–437.
 36. Stein P.K., Bosner M.S., Kleiger R.E., Conger B.M. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 1994; 127: 1376–1381.
 37. Grimsgaard S., Bonase K.H., Hansen J.B. i wsp. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 52–59.
 38. Christensen J.H., Gustenhoff P., Korup E. i wsp. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677–678.
 39. Mozaffarian D., Gottdiener J., Siscovick D. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 216–222.
 40. Stone N.J. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation* 1996; 94: 2337–2340.
 41. Daviglius M.L., Stamler J., Orenca A.J. i wsp. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1046–1053.
 42. Zhang J., Sasaki S., Amano K., Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev. Med.* 1999; 28: 520–529.
 43. Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. i wsp. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815–1821.
 44. Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. i wsp. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23–28.
 45. Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Willett W.C. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 977–982.
 46. Kromhout D., Bloemberg B.P., Feskens E.J., Hertog M.G., Menotti A., Blackburn H. Alcohol, fish, fibre and antioxidant vitamins intake do not explain population differences in coronary heart disease mortality. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 753–759.
 47. Pedersen J.I., Ringstad J., Almendingen K., Haugen T.S., Stensvold I., Thelle D.S. Adipose tissue fatty acids and risk for myocardial infarction — a case-control study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54: 618–625.
 48. Miettinen T.A., Naukkarinen V., Huttenen J.K., Mattila S., Kumlin T. Fatty-acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *Br. Med J.* 1982; 285: 993–996.
 49. Rissanen T., Voutilainen S., Nyyssonen K., Lakka T.A., Salonen J.T. Fish-oil derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000; 102: 2677–2679.
 50. Simon J.S., Hodgkins M.L., Browner W.S., Neuhaus J.M., Bernert J.T. Jr., Hulley S.B. Serum fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 469–476.
 51. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I. i wsp. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 275: 1363–1367.
 52. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J. i wsp. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1113–1118.
 53. Guallar E., Aro A., Jimenez F.J. i wsp. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1111–1118.
 54. Guallar E., Henneleens C.H., Sacks F.M., Willett W.C., Stampfer M.J. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U.S. male physicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 387–394.
 55. Ohrvall M., Berglund L., Salminen I., Lithel H., Aro A., Vessby B. The serum cholesterol ester fatty acid composition but not the serum concentration of alpha tocopherol predicts the development of myocardial infarction in 50-year old men: 18 years follow-up. *Atherosclerosis* 1996; 127: 65–71.
 56. Lemaitre R.N., King I.B., Raghunathan T.E. i wsp. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation* 2002; 105: 697–701.
 57. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N. i wsp. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary artery disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.
 58. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
 59. Marchioli R., Barzi F., Bomba E; on behalf of the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analy-

- sis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
60. Burr M.L., Ashfield-Watt P.A.L., Dunstan F.D.J. i wsp. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 193–200.
 61. Nilsen D.W.T., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarsland T., Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 50–56.
 62. Erlikka A.T., Lehto S., Pyorala K., Uusitupa Matti I.J. n-3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 65–71.
 63. Sacks F.M., Stone P.H., Gibson C.M., Silverman D.I., Rosner B., Pasternak R.C. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1492–1498.
 64. von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 554–562.
 65. Eritsland J., Arnesen H., Gronseth K., Fjeld N.B., Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 31–36.
 66. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C. i wsp. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884–2891.
 67. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1933–1940.
 68. Leaf A., Albert C.M., Josephson M. i wsp.; for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762–2768.
 69. Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J. i wsp.; for the SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 2613–2619.
 70. Harris W.S. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 7: 375–380.
 71. Hooper L., Thompson R.L., Harrison Roger A. i wsp. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Br. Med. J.* 2006; 332: 752–760.
 72. Cohen J.T., Bellinger D.C., Connor W.E. i wsp. A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption. *Am. J. Prev. Med.* 2005; 29: 325–334.
 73. Konig A., Bouzan C., Cohen J.T. i wsp. A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality. *Am. J. Prev. Med.* 2005; 29: 335–346.
 74. Willett W.C. Fish: balancing health risks and benefits. *Am. J. Prev. Med.* 2005; 29: 320–321.
 75. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Omacor Consumer Drug Information Sheet. Dostępne na: www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/omacor.htm. Accessed 16.06.2006.
 76. Reliant Pharmaceuticals. OMACOR Omega-3-acid ethyl esters. Dostępne na: www.omacorrx.com/About_OMACOR/Benefits_of_OMACOR.html?kwcid=110&s_kwcid=omacor|447306500. Accessed 16.06.2006.
 77. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Substances generally regarded as safe: menhaden oil. Dostępne na: www.cfsan.fda.gov/~lrd/fr040115.html. Accessed 16.06.2006.
 78. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements Center for Food Safety and Applied Nutrition U.S. Food and Drug Administration. Letter responding to a request to reconsider the qualified claim for a dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease. Docket No. 91N-0103. Dostępne na: www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr28.html. Accessed 16.06.2006.
 79. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent. Fatty Acids* 1999; 60: 421–429.
 80. Djousse L., Pankow J.S., Eckfeldt J.H. i wsp. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 612–619.
 81. Mozaffarian D., Ascherio A., Hu F.B. i wsp. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 111: 166–173.
 82. Goyens P.L., Mensink R.P. The dietary alpha-linolenic acid to linoleic acid ratio does not affect the

- serum lipoprotein profile in humans. *J. Nutr.* 2005; 135: 2799–2804.
83. Pischon T., Hankinson S.E., Hotamisligil G.S., Rifai N., Willett W.C., Rimm E.B. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003; 108: 155–160.
84. Josephson M., Wellens H.J. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004; 109: 2685–2691.
85. Harris W.S., von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.* 2004; 39: 212–220.
86. Weylandt K.H., Kang J.X. Rethinking lipid mediators. *Lancet* 2005; 355: 618–620.
87. Serhan C.N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2005; 8: 115–121.