

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w niewydolności serca

Overview on omega-3 polyunsaturated fatty acids and heart failure

Monika K. Duda¹, Karen M. O'Shea^{2, 3}, William C. Stanley^{2, 3}

¹Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Department of Physiology and Biophysics, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

³Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Maryland, Baltimore, USA

Streszczenie

Mimo agresywnej farmakoterapii niewydolność serca pozostaje ważnym problemem klinicznym. Dostępne leki jedynie łagodzą symptomy i zwalniają postęp choroby, ale rokowanie pacjentów pozostaje niekorzystne. Wyniki badań epidemiologicznych, klinicznych i doświadczalnych sugerują, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA omega-3) pochodzące z tłustych ryb mogą być skuteczne w zapobieganiu i leczeniu niewydolności serca. Chociaż mechanizm tego potencjalnie ważnego klinicznie działania pozostaje niejasny, wyniki badań eksperymentalnych sugerują, że może on wynikać z korzystnej modyfikacji, między innymi metabolizmu lipoprotein, odpowiedzi zapalnej czy funkcji mitochondriów. W niniejszej pracy podsumowano wiedzę na temat skuteczności suplementacji PUFA omega-3 w zapobieganiu i leczeniu niewydolności serca oraz omówiono potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za ten efekt.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, lipoproteiny, zapalenie, mitochondria, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Abstract

Despite aggressive pharmacotherapy, heart failure is still clinical problem. Current therapies improve clinical symptoms and slow progression to heart failure, but overall the prognosis remains poor. Evidence from epidemiological, clinical and experimental studies indicates a beneficial role of the omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA) found in fish oils in the prevention and management of heart failure. Although the mechanisms is still unclear, clinical and animals studies indicate that the benefits of omega-3 PUFA may be attributed to a number of distinct biological effects on lipoprotein metabolism, inflammation response and mitochondrial function. This review summarise the data related to use of omega-3 PUFA supplementation as a potential treatment for heart failure and discussed possible mechanism of action.

Key words: heart failure, lipoproteins, inflammation, mitochondria, omega-3 polyunsaturated fatty acids

Kardiol Pol 2010; 68, supl. V: 400–404

WSTĘP

W Europie żyje prawie 15 milionów, a na świecie ponad 25 milionów chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), a ich liczba stale rośnie wraz z wydłużaniem się życia, co stanowi poważny problem opieki zdrowotnej. Dostępna terapia jest skierowana głównie na zmniejszenie aktywności neurohormonalnej (beta-adrenolityki, inhibitory ACE, antagoniści

receptorów AT i aldosteronu) oraz mechaniczne odciążenie lewej komory serca. Niestety, leczenie to jedynie łagodzi symptomy oraz prowadzi do przejściowej regresji przebudowy serca i poprawy parametrów hemodynamicznych. Niewydolność serca postępuje i rokowanie pacjentów jest niekorzystne. A zatem istnieje zapotrzebowanie na nowe leki, które mogłyby skutecznie uzupełnić obecnie stosowaną terapię.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Monika Duda, Zakład Fizjologii Klinicznej CMKP, ul. Marymoncka 99/103, 01–813 Warszawa, tel: +48 22 569 38 40, faks: +48 22 569 37 12, e-mail: mondud@gmail.com

Obowiązujące standardy dietetyczne [1] rekomendują dietę bogatą w tłuste ryby, dostarczającą 400–500 mg/dobę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (PUFA omega-3, *polyunsaturated fatty acids*) w postaci kwasu eikozapentaenowego (EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA), w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Suplementacja 1 g/dobę EPA+DHA jest zalecana w prewencji wtórnej choroby wieńcowej, zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentu niedokrwiennego, arytmii i nagłej śmierci sercowej. Wyższe dawki EPA + DHA (3–4 g/dobę) są skuteczne w leczeniu hipertriglicydemii. Dane epidemiologiczne, a także pierwsze próby eksperymentalne i kliniczne sugerują, że PUFA omega-3 mogą być również skuteczne w leczeniu i zapobieganiu progresji HF. Wyniki tych badań, jak również potencjalny kardioprotekcyjny mechanizm działania PUFA omega-3 są tematem niniejszej pracy.

ABC PUFA OMEGA-3

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 należą do tzw. niezbędnych kwasów tłuszczowych, których organizm ssaków nie może syntetyzować *de novo* i które muszą być systematycznie dostarczane. Prekursorem rodziny omega-3 jest kwas alfa-linolenowy (ALA, 18:3 omega-3), który na drodze elongacji i desaturacji łańcucha węglowodanowego jest przekształcany do aktywniejszych biologicznie EPA (20:5 omega-3) i DHA (22:6 omega-3). Metabolizm ALA podlega dużym wahaniom osobniczym, ale nie więcej niż 5% ulega konwersji do EPA i mniej niż 1% do DHA. Dlatego olej lniany, orzechy czy oliwa z oliwek, bogate w ALA, nie mogą być alternatywnym źródłem EPA i DHA. Kwasy te najobficiej występują w tłustych czerwonych morskich rybach (np. w łososiu). Co ciekawe, ryby również nie syntetyzują PUFA omega-3, a jedynie je gromadzą, pierwotnym źródłem EPA i DHA jest plankton i algi morskie. Kwas DHA występuje także w mleku matek i jajach. Istotny wpływ na metabolizm PUFA omega-3 mają PUFA omega-6 — druga grupa niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które konkurują o ten sam układ enzymatyczny. Dostarczany z olejami roślinnymi kwas linolowy (LA) jest przekształcany do kwasu dihomogamma-linolenowego (DGLA) a następnie do kwasu arachidonowego (AA). Metabolity PUFA omega-3 i omega-6 wpływają istotnie na komórkowe procesy biochemiczne, jednak ich odmienna budowa chemiczna determinuje różną aktywność. Dlatego niezmiernie ważna jest odpowiednio zbilansowana ilość obu grup kwasów w diecie; optymalny stosunek PUFA omega-6 do PUFA omega-3 powinien wynosić 4:1–5:1. W typowej „wschodniej diecie” stosunek PUFA omega-6 do omega-3 wzrasta do 20:1–30:1 i może być niezależnym czynnikiem rozwoju HF. Najnowsze badania sugerują, że bezpieczniejszym źródłem PUFA omega-3 niż ryby są preparaty farmakologiczne zawierające oczyszczone i wysoko skoncentrowane EPA i DHA. W rybach, oprócz EPA i DHA, gromadzą się również rtęć, dioksyny i polichlorowane bifenyle, których źródłem jest zanieczyszczona woda. Jak wykazano, związki te zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [2].

PUFA OMEGA-3 W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Badania epidemiologiczne

Badania populacyjne wskazują, że dieta bogata w EPA + DHA zmniejsza ryzyko rozwoju HF. Badanie *Cardiovascular Health Study*, w którym przez 12 lat obserwowano 4738 mężczyzn powyżej 65. roku życia, wykazuje, że u osób spożywających ryby 1–2 razy w tygodniu ryzyko rozwoju HF było mniejsze o 20%, a u osób jedzących ryby co najmniej 3 razy w tygodniu — o 31% niż u osób spożywających je rzadziej niż raz w miesiącu [3]. Dodatkowo ilość EPA + DHA w diecie ujemnie korelowała z ryzykiem wystąpienia HF. Wyniki te potwierdzono w prospektywnym badaniu populacji japońskiej (13-letnia obserwacja 60 000 kobiet i mężczyzn), gdzie zauważono odwrotną zależność między liczbą spożywanych ryb i PUFA omega-3 a śmiertelnością z powodu HF [4]. Ostatnio opublikowano interesujące wyniki dwóch dużych szwedzkich badań. Wśród 36 234 uczestniczek badania *Swedish Mammography Cohort* w wieku 48–83 lat zaobserwowano o 20% mniejsze ryzyko rozwoju HF u kobiet jedzących ryby raz w tygodniu, o 30% mniejsze — u spożywających 2 razy i tylko o 9% mniejsze u jedzących ryby 3 i więcej razy, w porównaniu z kobietami, u których w diecie brakowało ryb [5]. W drugim z badań, w którym wzięło udział 39 367 mężczyzn w wieku 45–79 lat, wykazano jedynie 12-procentową redukcję ryzyka rozwoju HF przy spożywaniu ryb raz w tygodniu i brak efektu spożywania ryb 2 razy w tygodniu i częściej [6]. Obserwowany brak korzyści zwiększonego spożywania ryb i PUFA omega-3 może wynikać z omawianego wcześniej jednoczesnego wzrostu spożycia dioksyn i rtęci.

Badania kliniczne — GISSI Heart Failure

Dane epidemiologiczne poddano weryfikacji w jedynym jak dotąd randomizowanym badaniu z grupą placebo — GISSI-HF, w którym oceniano, czy PUFA omega-3 zmniejszają zachorowalność i śmiertelność u chorych z HF [7]. Pacjentów w II–IV klasie według NYHA (ok. 63% w II klasie) z frakcją wyrzutową $33 \pm 8,5\%$ (ok. 9,5% z frakcją wyrzutową $> 40\%$) przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo ($n = 3481$) lub suplementację PUFA omega-3 ($n = 3494$) i obserwację kontynuowano przez 3–4,5 roku (mediana 3,9). Chorzy w grupie z suplementacją otrzymywali 1 g/dobę PUFA omega-3, w tym 850–882 mg stanowiły estry etylowe EPA i DHA, w stosunku 45:55. Farmakoterapia była dobrze tolerowana przez chorych i wykazano statystycznie mniejszą liczbę pierwotnych punktów końcowych definiowanych jako śmiertelność (redukcja o 9%; $p = 0,041$) i hospitalizacja (redukcja o 8%, $p = 0,009$) z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą placebo. Interpretując umiarkowane korzyści ze stosowania suplementacji EPA + DHA, należy zwrócić uwagę, że pacjenci zakwalifikowani do badania byli intensywnie leczeni beta-adrenolitykami (65%), inhibitorami ACE lub antagonistami receptorów AT (93,5%), antagonistami aldosteronu (39%) lub diuretykami (89,5%), a przede

wszystkim otrzymywali niewielką dawkę EPA + DHA. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że korzyści wynikające ze stosowania suplementacji są proporcjonalne do ilości przyjmowanego EPA + DHA [8]. Można spekulować, że zastosowanie wyższej dawki EPA + DHA u pacjentów z HF mogłoby przynieść większe korzyści. Pilotażowe badanie w grupie 14 pacjentów w klasie III i IV według NYHA wykazuje, że dawka 5,1 g/dobę EPA + DHA, zbliżona do dawki stosowanej w leczeniu hipertriacylglicerydemii, była bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów przez 12 miesięcy [9]. Najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z HF jest nagła śmierć sercowa, która następuje w mechanizmie komorowych zaburzeń rytmu. Kwasy PUFA omega-3 wpływają na czynność elektryczną mięśnia sercowego i mogą działać antyarytmicznie. Zagadnienie to zostało dokładniej omówione we wcześniejszej pracy autorów niniejszego doniesienia [10].

Badania eksperymentalne

Dodatkowych argumentów na korzystne działanie PUFA omega-3 dostarczają badania eksperymentalne. Wykazano, że PUFA omega-3 zapobiegają przerostowi, przebudowie i upośledzeniu funkcji skurczowej lewej komory u szczura w modelu HF indukowanej przeciążeniem ciśnieniowym [8, 11, 12]. Efekt był proporcjonalny do wielkości suplementacji EPA + DHA, odpowiadającej dawkom ~1,6, 5,1 i 15,5 g/dzień EPA + DHA u ludzi [8]. W pracy tej nie obserwowano kardioprotekcyjnego działania suplementacji ALA-PUFA omega-3 obecnym w olejach roślinnych. Korzystny wpływ suplementacji rybim olejem na funkcję serca i przeżywalność potwierdzono u myszy transgenicznym z brakiem karnityny, u których HF rozwija się wtórnie do upośledzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych [13]. Jednocześnie EPA + DHA w dawce odpowiadającej 5,1 g/dobę nie zapobiegały przebudowie i upośledzeniu funkcji skurczowej LV u szczura z HF indukowaną niedokrwieniem mięśnia sercowego [14].

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA PUFA OMEGA-3 I JEJ POTENCJALNY MOLEKULARNY MECHANIZM

Kwasy EPA i DHA jako biologicznie czynne substancje regulują wiele procesów zachodzących w organizmie. Korzystnie wpływają na profil lipidowy krwi, obniżają ciśnienie tętnicze. Łagodzą odczyn zapalny, zmniejszając produkcję prozapalnych eikozanoidów i cytokin, a zwiększając ekspresję adiponektyny i resolwin. Wpływają na funkcję mitochondriów i produkcję ATP. Wszystkie te korzystne efekty PUFA omega-3 mogą zapobiegać rozwojowi i progresji HF [15].

PUFA omega-3 zmniejszają stężenie triacylogliceroli

Najlepiej poznanym biologicznym efektem działania PUFA omega-3 jest obniżanie stężenia triacylogliceroli, którego wysoka wartość sprzyja rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego. Jak wykazano w metaanalizie 72 randomizowanych badań z grupą kontrolną, EPA + DHA w dawce 3–4

g/dobę prowadziły do 25–35-procentowej redukcji stężenia triacylogliceroli w surowicy, czemu towarzyszył niewielki, 1–3-procentowy wzrost frakcji HDL oraz 5–10-procentowy wzrost stężenia i wielkości cząsteczek LDL [16]. Należy zauważyć, że większe ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest związane z wysokim stężeniem małych, gęstych cząsteczek LDL. Za redukcję triacylogliceroli w surowicy może odpowiadać kilka mechanizmów [17]. Po pierwsze, zmniejszenie dostępności wolnych kwasów tłuszczowych, substratu do produkcji triacylogliceroli. Jak wykazano w badaniach, myszy karmione dietą wzbogaconą rybim olejem miały obniżone stężenie triacylogliceroli i niską wątrobową ekspresję mRNA dla czynnika transkrypcyjnego SREBP-1c (*transcription factor sterol regulatory element-binding protein 1c*) [18]. Czynniki SREBP-1c aktywuje syntezę karboksylazy acetylo-CoA i syntazy kwasów tłuszczowych, istotnych enzymów w syntezie *de novo* kwasów tłuszczowych. Kwasy EPA i DHA są ligandami dla jądrowych czynników transkrypcyjnych (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) alfa, które stymulują ekspresję genów odpowiedzialnych za beta-oksydację kwasów tłuszczowych w mitochondriach, co również prowadzi do spadku dostępności substratu do syntezy triacylogliceroli. Po drugie, EPA i DHA zmniejszają aktywność diacyloglicerolacylotransferazy i fosfohydrolazy fosfatydowej, SREBP-1c-zależnych enzymów kluczowych w syntezie cząsteczek triacylogliceroli [17]. Po trzecie, suplementacja PUFA omega-3 zwiększa klirens bogatych w triacyloglicerole VLDL, wtórnie do aktywacji w śródbłonku naczyń włosowatych lipazy lipoproteinowej [19].

PUFA omega-3 obniżają ciśnienie tętnicze

Równie dobrze udokumentowano hipotensyjny efekt suplementacji PUFA omega-3, obserwowany jedynie u chorych z nadciśnieniem. Metaanaliza 36 randomizowanych badań wykazuje, że EPA + DHA w dawce około 3,7 g/dobę prowadziły do spadku o 2,1 mm Hg i o 1,6 mm Hg ($p < 0,001$) odpowiednio ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [20]. Efekt ten można przypisać towarzyszącej suplementacji EPA + DHA efektywniejszej produkcji tlenu azotu i poprawie funkcji śródbłonka naczyń [21].

PUFA omega-3 osłabiają odpowiedź zapalną

Cytokiny i czynnik transkrypcyjny NF-kappaB Profil biochemiczny surowicy pacjentów z HF charakteryzuje się wzrostem stężenia prozapalnych cytokin — TNF-alfa, IL-1 i IL-6 [22], czemu zapobiega suplementacja EPA + DHA [9]. Efekt ten jest wtórny do zmiany aktywności czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB, który kontroluje syntezę cytokin i którego aktywność wzrasta w HF [23]. Wykazano, że w hodowli kardiomiocytów szczura agoniści PPAR alfa i gamma hamują indukowaną lipopolisachrydem aktywność NF-kappaB i ekspresję mRNA dla TNF-alfa [24]. Czynniki NF-kappaB kontroluje syntezę licznej grupy białek, istotnych w rozwoju

i progresji HF, m.in. proapoptycznych kaspaz 8 i 11 oraz czynnika wzrostowego TGF-beta, który odpowiada za przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej, regulując aktywność metaloprotein oraz syntezę kolagenu. Podsumowując, EPA i DHA jako aktywatory PPAR mogą zmniejszać aktywność NF-kappaB i syntezę prozapalnych cytokin oraz czynników stymulujących apoptozę i przebudowę serca. Dodatkowo aktywność NF-kappaB jest kontrolowana przez adiponektynę.

Adiponektyna

Adiponektyna jest kardioprotekcyjnym hormonem uwalnianym przez tkankę tłuszczową, której synteza jest kontrolowana przez PPAR-gamma. A zatem EPA i DHA, jako aktywatory PPAR, zwiększają produkcję i stężenie adiponektyny w krążeniu. Obecność receptorów dla adiponektyny typu 1 i 2 w sercu sugeruje, że hormon wywiera bezpośrednie działanie na mięsień. Potwierdzają to badania na myszach pozbawionych genu dla adiponektyny, u których przeciążenie ciśnieniowe [25] i zawał serca [26] prowadzą do przerostu, przebudowy i upośledzenia funkcji skurczowej. Tym efektem zapobiegała terapia genowa przywracająca produkcję adiponektyny. Ochronne działanie adiponektyny może być związane z aktywacją kinaz białkowych zależnych od AMP (AMPK) i zahamowaniem proprzerostowej kinazy białkowej B (Akt) [26]. Jednak zmian aktywności AMPK i Akt nie obserwowano u szczurów z indukowanym przeciążeniem ciśnieniowym i karmionych dietą z EPA + DHA [11]. U zwierząt proporcjonalnie do wzrostu stężenia adiponektyny w osoczu obserwowano działanie zapobiegające przebudowie i dysfunkcji skurczowej lewej komory serca [8]. Obserwowany kardioprotekcyjny efekt może być związany z przeciwzapalnym działaniem adiponektyny, której stężenie ujemnie korelowało z prozapalnymi mediatorami [27].

Eikozanoidy

Jak wykazano w badaniach — zarówno u zwierząt [8], jak i u ludzi [28] — suplementacja PUFA omega-3 zmienia kompozycję fosfolipidów błon komórkowych. Obserwowano proporcjonalny do ilości EPA i DHA w diecie wzrost zawartości tych kwasów w fosfolipidach sercowych, czemu towarzyszył spadek ilości kwasu arachidonowego. Podobny efekt stwierdzono w błonie erytrocytów, płytek krwi i komórek zapalnych. Spadek dostępności kwasu arachidonowego prowadzi do spadku produkcji prostaglandyny E_2 (PGE_2), tromboksanu A_2 (TXA_2), leukotrienów B_4 i E_4 (LTB_4 i LTE_4) i kwasu 5-hydroksyeikozatetraenowego (5-HETE), silnych prozapalnych eikozanoidów. Alternatywnym substratem dla cyklooksygenazy i lipooksygenazy staje się EPA, co prowadzi do syntezy 3 serii prostaglandyn i tromboksanów o mniejszej aktywności biologicznej [29]. Ostatnie doniesienia wykazują, że EPA i DHA są substratem do produkcji resolwin przez cyklooksygenazę 2, naturalnych substancji wygaszających proces zapalny [30]. Podsumowując, suplementacja EPA + DHA

zmniejsza produkcję silnych prozapalnych eikozanoidów i zwiększa syntezę naturalnych wygaszaczy odpowiedzi zapalnej, co może wywierać korzystny efekt w HF.

PUFA omega-3 a funkcja mitochondriów

Opisane wcześniej zmiany kompozycji fosfolipidów, towarzyszące suplementacji EPA + DHA, wpływają na właściwości błon, również mitochondrialnych. W konsekwencji prowadzi to do modyfikacji funkcji receptorów, kanałów jonowych i enzymów, co może korzystnie wpływać na upośledzoną w HF pracę mitochondriów. W modelu zwierzęcym wykazano, że dieta wzbogacona EPA + DHA zapobiega utracie kardiolipin w sercach obciążonych ciśnieniowo [12]. Kardiolipiny to difosfatydyloglicerole znajdujące się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, które zapewniają prawidłowe funkcjonowanie łańcucha oddechowego. W izolowanych sercach szczurów karmionych dietą z rybim olejem obserwowano wzrost efektywności pracy serca, co przejawiało się spadkiem konsumpcji tlenu bez upośledzenia funkcji hemodynamicznej zarówno w warunkach tlenowych, jak i w reperfuzji po niedokrwieniu [31]. A zatem suplementacja EPA + DHA, zmieniając skład fosfolipidów błon mitochondrialnych, może modulować funkcję mitochondriów i prowadzić do efektywniejszej produkcji ATP.

PODSUMOWANIE

Na podstawie obserwacji epidemiologicznych powstała hipoteza, że PUFA omega-3 zmniejszają ryzyko rozwoju HF. Jak przedstawiono w niniejszej pracy, PUFA omega-3 wywierają wiele korzystnych efektów biologicznych, które mogą temu sprzyjać. Badania eksperymentalne i pierwsza próba kliniczna potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania PUFA omega-3, co sugeruje że te kwasy mogą się stać uzupełnieniem klasycznej terapii stosowanej w HF. Jednak ostateczne potwierdzenie skuteczności działania PUFA omega-3 w zapobieganiu i leczeniu HF u pacjentów wymaga dalszych badań. W kolejnych próbach klinicznych należałoby zastosować zdecydowanie wyższą dawkę PUFA omega-3, zbliżoną do dawki 3–4 g/dobę, stosowaną w leczeniu hipertricyglicydemii.

Monika K. Duda jest beneficjentką programu Homing 2008 FNP i grantu MNiSW N401031537.

Piśmiennictwo

1. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26: 2186–2191.
2. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*, 2006; 296: 1885–1899.
3. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN et al. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 2015–2021.

4. Yamagishi K, Iso H, Date C et al. Fish, omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, and Mortality From Cardiovascular Diseases in a Nationwide Community-Based Cohort of Japanese Men and Women The JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 988–996.
5. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fatty fish, marine omega-3 fatty acids and incidence of heart failure. *Eur J Clin Nutr*, 2010; 64: 587–594.
6. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J*, 2010; 30: 1495–1500.
7. GISSI-HF Investigators; Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1223–1230.
8. Duda MK, O'Shea KM, Tintinu A et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res*, 2009; 81: 319–327.
9. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO et al. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25: 834–838.
10. Mackiewicz U, Duda MK, Maczewski M. Czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wywierają efekt antyarytmiczny — krytyczny przegląd literatury. *Kardiologia Pol*, 2009; 67 (suppl. 6): 436–440.
11. Duda MK, O'Shea KM, Lei B et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res*, 2007; 76: 303–310.
12. Shah KB, Duda MK, O'Shea KM et al. The cardioprotective effects of fish oil during pressure overload are blocked by high fat intake: role of cardiac phospholipid remodeling. *Hypertension*, 2009; 54: 605–611.
13. Takahashi R, Okumura K, Asai T et al. Dietary fish oil attenuates cardiac hypertrophy in lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency. *Cardiovasc Res*, 2005; 68: 213–223.
14. O'Shea KM, Khairallah RJ, Sparagna GC et al. Dietary omega-3 fatty acids alter cardiac mitochondrial phospholipid composition and delay Ca²⁺-induced permeability transition. *J Mol Cell Cardiol*, 2000; 47: 819–827.
15. Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC. omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res*, 2009; 84: 33–41.
16. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65 (5 suppl.): 1645S–1654S.
17. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*, 2006; 17: 387–393.
18. Le Jossic-Corcus C, Gonthier C, Zaghini I et al. Hepatic farnesyl diphosphate synthase expression is suppressed by polyunsaturated fatty acids. *Biochem J*, 2005; 385: 787–794.
19. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res*, 2003; 44: 455–463.
20. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens*, 2002; 20: 1493–1499.
21. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL et al. n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 459–464.
22. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med*, 2005; 37: 74–85.
23. Matsumori A, Sasayama S. The role of inflammatory mediators in the failing heart: immunomodulation of cytokines in experimental models of heart failure. *Heart Fail Rev*, 2001; 6: 129–136.
24. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S et al. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr*, 2004; 23: 71–78.
25. Shibata R, Ouchi N, Ito M et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*, 2004; 10: 1384–1389.
26. Shibata R, Ouchi N, Kihara S et al. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem*, 2004; 279: 28670–28674.
27. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, 2003; 52: 942–947.
28. Harris WS, Sands SA, Windsor SL et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation*, 2004; 110: 1645–1649.
29. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002; 21: 495–505.
30. Serhan CN, Hong S, Gronert K et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*, 2002; 196: 1025–1037.
31. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation*, 2002; 105: 2303–2308.