

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w prewencji chorób sercowo-naczyniowych – u kogo stosować?

Target patients for polyunsaturated omega-3 fatty acids in cardiovascular disease prevention

Grzegorz Kopeć, Piotr Podolec

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Kardiologia Pol 2009; 67: 1299-1303

Wprowadzenie

Badania obserwacyjne i eksperymentalne przypisują szczególną rolę wielonienasyconym kwasom tłuszczowym (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) omega-3 (ω -3), takim jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA), w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). Pierwsze obserwacje z lat 70. ubiegłego wieku dotyczyły Eskimosów zamieszkujących Grenlandię, którzy mimo diety ubogiej w owoce, warzywa i złożone węglowodany, a bogatej w tłuszczce i cholesterol, mieli stosunkowo niskie stężenia trójglicerydów (TG), chylomikronów, cholesterolu LDL (LDL-C) i wysokie stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) w surowicy oraz rzadko chorowali na zawał serca w porównaniu z kontrolną populacją Duńczyków [1]. W latach 80. udowodniono, że ten korzystny efekt był przynajmniej po części wynikiem spożywania przez nich ryb bogatych w EPA i DHA [2].

Nazewnictwo

Kwasy tłuszczowe dzieli się na nasycone i nienasycone, w zależności od braku lub obecności jednego lub więcej wiązań podwójnych w łańcuchu węglowodorowym. Według przyjętej nomenklatury nazwy kwasów nasyconych otrzymują końcówkę -anowy (np. kwas oktadekanowy, zwany zwyczajowo stearynowym), a nienasyconych -enowy (np. kwas dokozaheksaenowy). Numerację atomów węgla rozpoczyna się od grupy karboksylowej (węgiel nr 1); węgiel grupy metylowej znajdujący się na drugim końcu łańcucha nazywa się n-atomem węgla (w zależności od długości łańcucha) lub węglem ω . W użyciu jest kilka sposobów wskazywania liczby i położenia wiązań podwójnych, np. Δ^9 oznacza wiązanie podwójne między atomami

węgla 9 i 10, licząc od grupy karboksylowej; ω^9 wskazuje z kolei, że wiązanie podwójne znajduje się przy węglu 9, licząc od atomu ω [3].

Źródła

Człowiek i zwierzęta mają enzym niezbędny do wprowadzenia pierwszego podwójnego wiązania jedynie w pozycję Δ^9 lub kolejnych między już istniejącym wiązaniem podwójnym a grupą karboksylową. Nie potrafimy jednak, w przeciwieństwie do roślin, wbudować podwójnego wiązania w pozycję ω -6 lub ω -3, dlatego prekursorzy rodzin kwasów tłuszczowych ω -6 (kwas linolowy; ω -6, 18-węglowy, Δ^9 , 12) i ω -3 (alfa-linolenowy – ALA; ω -3, 18-węglowy, Δ^9 , 12 , 15) odgrywających istotną rolę fizjologiczną określani są jako niezbędne (egzogenne) nienasycone kwasy tłuszczowe i muszą być dostarczani w diecie. W wyniku dalszych reakcji elongacji i desaturacji w organizmie człowieka kwasy te są przekształcane w istotne z punktu widzenia fizjologicznego kwasy arachidonowy (ω -6) oraz EPA i DHA (ω -3).

Najbogatszym źródłem ALA, prekursora rodziny ω -3, jest olej lniany. W mniejszych ilościach występuje on również w oleju rzepakowym, sojowym, orzechach, szczególnie włoskich, oraz w zielonych warzywach liściastych. W organizmie człowieka proces przemiany ALA do długotańcuchowych PUFA ω -3, takich jak EPA i DHA, wywierających korzystny wpływ na układ krążenia, jest mało wydajny. Dobrym źródłem tych kwasów jest natomiast tłuszcz ryb morskich [4].

Spożycie kwasów tłuszczowych z rodziny ω -3 w diecie zachodniej szacuje się na ok. 1,6 g, z czego 1,4 g (90%) stanowi ALA, a tylko 0,1–0,2 g EPA i DHA, co biorąc pod uwagę nieefektywną konwersję ALA do EPA i DHA, jest niewystarczające [5].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel.: +48 12 614 33 99, faks: +48 12 614 34 23,
e-mail: ppodolec@interia.pl

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe wchodzą w skład fosfolipidów błon komórkowych oraz są niezbędnym substratem do syntezy eikozanoidów, fizjologicznie i farmakologicznie czynnych związków, jak prostaglandyny (PG) i tromboksany (TX) powstające z udziałem cyklooksygenazy (COX) oraz leukotrieny (LT) i lipoksyny (LX) syntetyzowane przez lipooksygenazę (LOX).

Mechanizm działania

Korzystne działanie PUFA ω -3 na układ krążenia wynika głównie ze wzbogacenia fosfolipidów błon komórkowych w EPA i DHA. W ten sposób wywierają one działanie antyarytmiczne, hipotensyjne, przeciwplateletkowe i przeciwzapalne, poprawiają czynność śródbłonna oraz korzystnie wpływają na aktywność układu autonomicznego [6]. W mniejszym stopniu do działania kardioprotekcyjnego przyczynia się też korzystny wpływ na profil lipidowy [6]. Zawartość EPA i DHA w komórkach można wyrazić tzw. wskaźnikiem ω -3 (wyrażona w procentach liczba EPA + DHA w stosunku do wszystkich kwasów tłuszczowych w erytrocytach), korelującym z ryzykiem sercowo-naczyniowym. W badaniu *Physicians' Health Study* [7] ryzyko nagłego zgonu sercowego było o 90% mniejsze u osób z najwyższymi (> 7,3%) w porównaniu z osobami z najniższymi wartościami tego indeksu (< 3,9%). Redukcja ryzyka przy najwyższych wartościach wskaźnika ω -3 była większa niż przy najmniejszych poziomach innych analizowanych czynników ryzyka ChSN, jak np. białka C-reaktywnego [8].

Korzyści z zastosowania PUFA ω -3 zależą w dużej mierze od dawki. Przy mniejszych dawkach (0,5–1,0 g/dobę), dostępnych w odpowiedniej diecie, dominuje efekt antyarytmiczny, który przejawia się zmniejszeniem ryzyka nagłego zgonu lub zgonu z przyczyn serowo-naczyniowych już w ciągu kilku tygodni stosowania preparatu. W wyższych dawkach (3–4 g/dobę) i przy dłuższym stosowaniu preparatu dochodzą dodatkowe efekty (hipotensyjny, przeciwplateletkowy, przeciwzapalny, zmniejszenie stężenia trójglicerydów), poprawiające rokowanie w zakresie innych punktów końcowych, jak np. zawał serca niezakończony zgonem [9].

Wpływ na lipidogram

Najbardziej wyraźnym efektem działania PUFA ω -3 jest zmniejszenie stężenia TG. Ponadto obserwuje się nieznaczne zwiększenie stężenia HDL-C oraz LDL-C. Dla przykładu, w metaanalizie 21 badań, w których u ok. 8 tys. pacjentów stosowano PUFA ω -3 w dawce 0,8–5,4 g, stwierdzono: zmniejszenie stężenia TG o 27 mg/dl (95% CI 33–20), zwiększenie stężenia HDL-C o 1,6 mg/dl (95% CI 0,8–2,3) i LDL-C o 6 mg/dl (95% CI 3–8) [10].

Trójglicerydy

Metaanaliza 72 badań [11] z zastosowaniem placebo wykazała, że przyjmowanie 3–4 g EPA i DHA prowadzi

do zmniejszenia stężenia TG o 25–35%. We wspomnianej wyżej metaanalizie [10] wielkość redukcji zależała od wyjściowego stężenia TG oraz dawki leku. Zwiększeniu dawki PUFA ω -3 o 1 g/dobę towarzyszyło zmniejszenie TG o 8 mg/dl. Na każde dodatkowe 100 mg/dl TG w surowicy obserwowano dodatkowe zmniejszenie stężenia TG pod wpływem leczenia o 16 mg/dl [1].

Cholesterol LDL

Kwasy tłuszczowe ω -3 mogą zwiększać stężenie LDL-C, szczególnie u pacjentów z hipertrójglicydemią. Zbiórca analiza dwóch badań, w których stosowano estry etylowe ω -3 w dawce 4 g PUFA (Omacor) u pacjentów z TG > 500 mg/dl, wykazała zmniejszenie stężenia TG o 45% i zwiększenie LDL-C o 45% (wyjściowo średnio 89 mg/dl) [1]. Uważa się jednak, że wzrost stężenia LDL-C jest wynikiem nie tyle zwiększenia liczby cząsteczek LDL, ile ich wielkości, za czym przemawia zmniejszenie stężenia apolipoproteiny B (apoB) oraz cholesterolu nie-HDL. Pod wpływem PUFA ω -3 zmniejsza się stężenie małych gęstych (bardziej aterogennych) cząsteczek LDL, tzw. fenotyp B, na rzecz zwiększenia stężenia dużych, mniej aterogennych cząsteczek, tzw. fenotyp A. Głównym motorem takiej przemiany jest zmniejszone stężenie TG, dlatego podobne zmiany stężenia LDL-C obserwowano także u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią leczonych fibratami (gemfibrozil, fenofibrat) [1].

U pacjentów, u których do statyny dodawano kwasy ω -3 ze względu na zwiększone stężenie TG (200–499 mg/dl), nie dochodziło zwykle do wzrostu stężenia LDL-C, obserwowano za to redukcję stężenia cholesterolu nie-HDL i apoB [1].

Wpływ suplementacji PUFA ω -3 na kliniczne punkty końcowe

Wpływ suplementacji PUFA ω -3 na klinicznie istotne punkty końcowe był przedmiotem dużych prób klinicznych, które krótko scharakteryzowano poniżej.

DART (*Diet And Reinfarction Trial*) – grupa losowo wybranych pacjentów po zawał serca otrzymywała poradę dotyczącą zwiększenia spożycia tłustych ryb lub kapsułek zawierających olej rybny. W 2-letniej obserwacji skutkowało to zmniejszeniem umieralności ogólnej o 29% w porównaniu z grupą nieotrzymującą takiego zalecenia [12].

GISSI-Prevenzione (*The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Prevenzione*) – u losowo wybranych 11 323 pacjentów po zawał serca dodanie do standardowej terapii kapsułki (1 g/dobę) zawierającej wysoko oczyszczone estry etylowe PUFA ω -3 (1 kapsułka zawierała 850 mg DHA i EPA) w 3,5-letniej obserwacji skutkowało zmniejszeniem umieralności ogólnej o 21% (efekt widoczny już po 3 miesiącach stosowania leku), ryzyka nagłej śmierci sercowej o 45% (efekt widoczny po 4 miesiącach), umieralności z przyczyn sercowych o 35% (efekt po 6 miesiącach), sercowo-naczyniowych o 30% i wieńcowych o 32% (efekt po 9 miesiącach) [13].

JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) – 18 645 pacjentów z hipercholesterolemią przydzielono losowo do leczenia statyną lub statyną w skojarzeniu z EPA (1,8 g/dobę). Suplementacja EPA skutkowała zmniejszeniem ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego o 19% w czasie 5-letniej obserwacji [14].

GISSI-HF (*GISSI – Heart Failure*) – 6975 pacjentów z niewydolnością serca w klasie II–IV wg NYHA, bez względu na przyczynę i wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory przydzielono losowo do grupy stosującej wysoko oczyszczone PUFA ω -3 w dawce 1 g/dobę lub placebo. Po średnio 3,9 roku odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%, a złożonego głównego punktu końcowego w postaci zgonu lub hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych o 8% [15].

Wczesne zmniejszenie ryzyka nagłej śmierci sercowej w badaniu GISSI-Prevenzione przypisywano antyarytmicznemu działaniu PUFA ω -3. Hipotezę tę poddano weryfikacji w kilku kolejnych badaniach.

W badaniu FAAT (*Fatty Acid Antiarrhythmia Trial*) 10 402 pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) w ciągu ostatniego roku lub z co najmniej jednym wyładowaniem ICD z powodu częstoskurczu komorowego (VT) lub migotania komór (VF) w tym czasie zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej kapsułki zawierające estry etylowe EPA i DHA (2,6 g/dobę) lub oliwę z oliwek. Po roku obserwacji w grupie PUFA ω -3 stwierdzono trend (wynik na granicy istotności statystycznej) do wydłużenia czasu do pierwszego wyładowania ICD z powodu VT/VF lub zgonu z dowolnej przyczyny [16].

W badaniu SOFA (*Study on ω -3 Fatty Acid and Ventricular Arrhythmia*) 11 546 pacjentów z ICD i co najmniej jednym epizodem VT lub VF w poprzedzającym roku przydzielono losowo do grupy przyjmującej PUFA ω -3 w dawce 961 mg/dobę lub placebo w postaci oleju słonecznikowego. Po roku obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego (VT lub VF, lub zgon z dowolnej przyczyny): 70% w grupie leczonej vs 67% w grupie placebo. Różnica była większa, choć też nieistotna statystycznie ($p = 0,09$) w podgrupie pacjentów po zawale serca: odpowiednio 71 vs 63% [17].

Przeciwny trend obserwowano w pracy Raitta i wsp. [18], w której 200 pacjentów z ICD zostało losowo przydzielonych do grupy 1,3 g/dobę EPA i DHA lub placebo (oliwa z oliwek). Po 2 latach obserwacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości wyładowań ICD na skutek VT lub VF pomiędzy obiema grupami. Podanaliza pacjentów zakwalifikowanych do ICD z powodu VT wskazywała jednak na proarytmiczne działanie stosowanego preparatu (istotnie częstsze wyładowania ICD z powodu VT/VF). Z badania tego, w przeciwieństwie do opisanych wyżej, wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno epizodem VT/VF w przebiegu zawału serca. Przypuszcza się zatem, że większość epizodów groźnych arytmii było zależnych od obecności blizny (a nie niedokrwienia) i dlatego nie poddawało się leczeniu arytmicznemu.

Przedstawione wyniki prób klinicznych, jak również badania eksperymentalne, przemawiają za antyarytmicznym działaniem PUFA ω -3 w warunkach niedokrwienia.

Korzyści ze stosowania PUFA ω -3 w prewencji migotania przedsionków (AF) wykazano u pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Suplementacja 850–882 mg PUFA ω -3 przez 5 dni przed zabiegiem oraz w okresie pozabiegowym, aż do czasu wypisania ze szpitala, skutkowała zmniejszeniem częstości epizodów AF i skróceniem czasu hospitalizacji [19].

Grupy docelowe

Prewencja pierwotna chorób sercowo-naczyniowych

W badaniach kohortowych spożycie ryb było odwrotnie skorelowane z występowaniem choroby wieńcowej. Spożycie jednego posiłku zawierającego rybę wiązało się z redukcją ryzyka o 15%, a ≥ 5 posiłków – o 40% [20]. W opisanym wyżej badaniu JELIS dodanie EPA do statyny u pacjentów z hipercholesterolemią spowodowało zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 18% ($p = 0,13$) w grupie osób bez choroby niedokrwiennej serca. Trwające obecnie badanie ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) oceni przydatność stosowania PUFA ω -3 w dawce 1 g/dobę w prewencji pierwotnej ChSN u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2.

W profilaktyce pierwotnej *American Heart Association* (AHA) [21] oraz Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFP) [22] zalecają spożywanie ryb, szczególnie tłustych, co najmniej 2 razy w tygodniu. U dzieci i kobiet w ciąży, ze względu na zawartość w niektórych rybach (np. mącznik, rekin, makrela królewska, płytecznik) dużych ilości metylortęci i polichlorowanych bifenyli, a także innych związków organicznych, należy zwrócić uwagę na ich rodzaj i miejsce połowu. Usunięcie skóry oraz powierzchniowej warstwy tłuszczu z przygotowywanej do spożycia ryby zmniejsza ryzyko narażenia na zanieczyszczenia. Amerykańska Agencja Żywności i Żywienia (*Food and Drug Administration*, FDA) zaleca ograniczenie spożycia ryb i owoców morza do 2 razy w tygodniu w populacjach najbardziej wrażliwych na zawarte w nich zanieczyszczenia. Wskazuje jednocześnie, że u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w średnim i starszym wieku ewentualne ryzyko związane ze spożyciem ryb jest znacznie mniejsze niż płynące z niego korzyści.

Chorzy z hipertrójglicydemią

Wiele badań sugeruje, że aby osiągnąć klinicznie istotne zmniejszenie stężenia TG, konieczne jest zastosowanie EPA i DHA w dawce 3–4 g/dobę, co jest równe 12–15 tabletkom stanowiącym suplement diety (tabletki zawierają 300–400 mg EPA i/lub DHA) lub 4 kapsułkom zawierającym skondensowane EPA i DHA w łącznej dawce 900 mg. Dostarczenie tak dużej dawki kwasów ω -3 przez zwiększe-

nie spożycia ryb jest mało prawdopodobne. Dla przykładu, spożycie 1,7 kg łososia (ryba o stosunkowo dużej zawartości ω -3) jest konieczne do pokrycia dawki zalecanej w leczeniu hipertrójglicydemii (www.aha.org). W 2004 r. FDA zaaprobowała stosowanie tej skoncentrowanej postaci EPA i DHA (Omacor w dawce 4 g) u dorosłych jako dodatku do diety w celu redukcji stężenia TG, przy stężeniu TG > 500 mg/dl (FDA.gov) [23]. Zgodnie z wytycznymi PFP [24] PUFA ω -3 są zalecane:

- gdy TG \geq 500 mg/dl – w terapii skojarzonej z fibratem lub kwasem nikotynowym,
- w hiperlipidemii mieszanej jako lek trzeciego rzutu, po zastosowaniu statyny i fibratu lub kwasu nikotynowego,
- w zespole chylomikronemii, w połączeniu z fibratami.

Chorzy na cukrzycę

Analiza podgrup w opisanych powyżej w badaniach, takich jak GISSI-HF [15] czy JELIS [25], wykazała korzystny wpływ PUFA ω -3 na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych również u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W toku jest obecnie wymienione wcześniej badanie ASCEND oraz badanie *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* (ORIGIN) zaprojektowane do oceny znaczenia Omacoru w dawce 1 g/dobę u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, nieprawidłową glikemią na czczo lub cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub rozpoznaną ChSN.

Wpływ PUFA ω -3 na profil glikemii był przedmiotem badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, które dały sprzeczne wyniki. W opublikowanej ostatnio analizie trzech dużych (łącznie 195 204 zdrowych mężczyzn i kobiet) badań kohortowych o okresie obserwacji 14–18 lat (*Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, Health Professional Follow-Up Study*) spożywanie PUFA ω -3 wiązało się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [26]. Nie jest jasne, na ile same PUFA ω -3, a na ile inne zawarte w rybach (będących źródłem kwasów ω -3 w tych badaniach) substancje wpłynęły na wynik tej analizy. Ostatnie badania wskazują na rolę dioksyn i metylortęci w zaburzeniu regulacji wydzielania insuliny [26]. Niekorzystnego wpływu PUFA ω -3 na profil glikemii nie potwierdza opublikowana niedawno metaanaliza 23 badań z randomizacją przeprowadzonych łącznie u 1075 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych średnio 8,9 tygodnia znacznie większymi dawkami PUFA ω -3 (średnio 3,5 g/dobę) niż w ww. analizie badań kohortowych (średnia w grupie maksymalnego spożycia wynosiła 0,6 g/dobę) [27]. Toczące się badania z randomizacją z zastosowaniem czystego preparatu EPA i DHA mają dostarczyć dodatkowych danych na ten temat.

Warte uwagi są doniesienia na temat znaczenia PUFA ω -3 w prewencji cukrzycy typu 1. W badaniu kohortowym *Diabetes Autoimmunity Study in the Young* (DAISY) u dzieci zagrożonych cukrzycą typu 1 (genotyp HLA, cukrzyca typu 1 u rodzeństwa lub rodziców) w 6-letniej ob-

serwacji przeciwciała charakterystyczne dla tej choroby rzadziej występowały w grupie stosującej dietę bogatszą w PUFA ω -3 [28]. Ponadto ryzyko powstania autoprzeciwciał było odwrotnie skorelowane z zawartością PUFA ω -3 w błonie komórkowej erytrocytów.

Chorzy stosujący leki przeciwzakrzepowe

U pacjentów z chorobami na tle miażdżycy czy niewydolnością serca PUFA ω -3 muszą być stosowane łącznie z lekami przeciwzakrzepowymi, co budzi pewne kontrowersje w związku z przeciwplateletowym działaniem tych kwasów. Badania eksperymentalne testujące zarówno połączenie PUFA ω -3 z doustnymi antykoagulantami (warfaryna) [29], heparyną (pacjenci poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu – CABG) [30], jak i kwasem acetylosalicylowym (ASA) [31] nie potwierdzają jednak tych obaw. Niedawno opublikowane badanie retrospektywne [32] wskazuje na bezpieczeństwo stosowania PUFA ω -3 w dawce średnio 3 mg także w połączeniu z podwójnym leczeniem przeciwplateletowym, tj. z ASA i klopidoogrelem.

Bezpieczeństwo stosowania PUFA ω -3 wykazano też u pacjentów poddawanych zabiegom związanym z ryzykiem krwawień, jak CABG, endarterektomia, angiografia i angioplastyka tętnic wieńcowych [33].

Choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi prewencji wtórnej ChSN [34], należy zachęcać pacjentów do stosowania suplementacji PUFA ω -3 w dawce 1 g/dobę w postaci ryb lub kapsułek bez względu na obecność zaburzeń lipidowych (klasa II b). Zalecenie to przyjęło również PFP [22]. Wyraźne zalecenie uzupełnienia diety o kwasy ω -3 u osób po zawale serca z dysfunkcją lewej komory spożywających mało ryb (klasa IIa) znalazło się w ostatnich wytycznych ESC dotyczących leczenia zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [35]. Można również rozważyć (klasa IIb) zastosowanie PUFA ω -3 u osób z komorowymi zaburzeniami rytmu i chorobą niedokrwienną serca.

Piśmiennictwo

1. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1981S-90S.
2. Bronsgeest-Schoute HC, van Gent CM, Luten JB, Ruiten A. The effect of various intakes of omega 3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1752.
3. Murray RK, Granel DK, Mayes P, Rodwell VW. *Biochemia Harpera*. PZWL, Warszawa 1998.
4. Houston MC, Fazio S, Chilton FH, et al. Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 61-94.
5. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645S-54S.
6. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 324-32.

7. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
8. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2595-9.
9. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.
10. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189:19-30.
11. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645S-54.
12. Ness AR, Hughes J, Elwood PC, et al. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 512-8.
13. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
14. Yokoyama M, Origasa H. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 613-20.
15. 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; 9645: 1223-30.
16. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-8.
17. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al. 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: 2613-9.
18. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884-91.
19. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-8.
20. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
21. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
22. Klosiewicz-Latoszek L, Szostak WB, Podolec P, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on Diet. *Kardiol Pol* 2008; 66: 812-4.
23. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 585-94.
24. Cybulska B, Szostak WB, Podolec P, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on Dyslipidaemia. *Kardiol Pol* 2008; 66: 1239-42.
25. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, et al. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2009; 206: 535-9.
26. Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, et al. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 613-20.
27. Hartweg J, Perera R, Montori V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD003205.
28. Norris JM, Yin X, Lamb MM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 1420-8.
29. Bender NK, Kraynak MA, Chiquette E, et al. Effects of Marine Fish Oils on the Anticoagulation Status of Patients Receiving Chronic Warfarin Therapy. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 257-61.
30. DeCaterina R, Giannessi D, Mazzone A, et al. Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting omega-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1990; 82: 428-38.
31. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-6.
32. Watson PD, Joy PS, Nkonde C, et al. Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel versus aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1052-4.
33. Harris WS. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? *Am J Cardiol* 2007; 99: 44C-6.
34. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
35. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.