



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Agnieszka Pluta¹, Jacek Manitius²¹Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Społecznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu²Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych ze Stacją Dializ Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum w Bydgoszczy

Znaczenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

The importance of polyunsaturated fatty acids in patients with chronic kidney disease

ABSTRACT

Recently observed a systematic increase in the number of patients with chronic kidney disease requiring renal replacement therapy. This group of patients, due to their age and comorbidities is subject to an increased risk of mortality from cardiovascular disease. The functioning of the cardiovascular system is related to, inter alia, to nutritional status, and that the diet used. Followed

by analyzing the patient's diet can't ignore the unsaturated fatty acids. As an essential unsaturated fatty acids are considered: omega-6 C18:2 linoleic acid and omega-3 C18:3 alpha linolenic acid. Reducing total cholesterol, triglycerides and increasing HDL cholesterol, omega-3 fatty acids have a role in, inter alia, in the prevention of coronary heart disease.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 1, 43–47

Key words: hemodialysis, omega-3 fatty acids

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) dotyczy około 10% populacji. Coraz więcej osób jest w V stadium choroby i w związku z tym wymaga leczenia nerkozaścępczego, a ich liczba stale się zwiększa wraz z wydłużeniem się życia, co stanowi poważny problem dla opieki zdrowotnej. Dializoterapia, jako metoda leczenia, z jednej strony jest szansą dla chorych na wydłużenie życia, natomiast z drugiej strony przyczynia się do wystąpienia wielu powikłań niekorzystnie wpływających na funkcjonowanie organizmu.

Zgodnie z danymi zawartymi w Polskim Rejestrze Nefrologicznym z 2007 roku dializie poddawało się łącznie 18 214 chorych z CKD,

spośród których zmarło 15,9% [1]. Liczba zmarłych w roku 2007 w Polsce była wyższa niż w latach poprzednich, co wiązało się z większą liczbą pacjentów w podeszłym wieku oraz chorych na cukrzycę. Powyższe grupy są bardziej obciążone występowaniem chorób współistniejących, wobec czego rokowanie jest mniej korzystne [2].

Główną przyczyną śmierci osób przewlekle dializowanych są choroby układu sercowo-naczyniowego. Według „Raportu o stanie leczenia nerkozaścępczego w Polsce — 2007” choroby te stanowią 53% przyczyn zgonów w naszym kraju. Z uwagi na wysoką śmiertelność z tego powodu, istotnym problemem jest analiza czynników ryzyka występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Stan od-

Adres do korespondencji:

dr n. o zdrowiu Agnieszka Pluta
Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Społecznego
Collegium Medicum
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz
e-mail: agnieszkapluta@poczta.onet.pl

żywienia i stosowana dieta z uwzględnieniem kwasów tłuszczowych to bardzo ważne elementy powyższych czynników.

Na znaczenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) typu omega-3 w diecie zwrócono uwagę po raz pierwszy w latach 70. ubiegłego wieku [3]. Wykazano wówczas, że Eskimosi grenlandzcy, których naturalna dieta obfitowała w duże ilości ryb morskich zawierających PUFA, charakteryzowali się niską zapadalnością na chorobę niedokrwienną serca i zakrzepicę naczyń [4].

W wynikach wielu prac podkreśla się istotny korzystny wpływ substytucji PUFA na gospodarkę lipidową. Działanie tych kwasów prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenia frakcji przeciwmiażdżycowej cholesterolu (HDL, *high-density lipoprotein*; lipoproteiny o wysokiej gęstości), zmniejszenia stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do HDL oraz triglicerydów (w przypadku stosowania dużych dawek) [5]. Wśród naturalnie występujących PUFA wymienia się dwie grupy kwasów: omega-3 i omega-6. Cyfra oznacza położenie pierwszego wiązania nienasyconego, licząc od metylowego końca łańcucha węglowego. Za niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe uważa się omega-6 C18:2 — kwas linolowy (LA, *linoleic acid*) oraz omega-3 C18:3 — kwas alfa linolenowy (ALA, *alpha-linolenic acid*). Metabolity kwasów omega-3 i omega-6 wpływają znacząco na komórkowe procesy biochemiczne, jednak ich odmienna budowa chemiczna determinuje różną aktywność. Kwasy te są bardzo ważne dla organizmu ludzkiego. W diecie ALA występuje w: siemieniu lnianym, oleju lnianym, orzechach włoskich oraz olejach rzepakowym i sojowym. Jednak proces wykorzystywania ALA pochodzącego z diety jest mało efektywny. W ustroju średnio jedynie 5% spożytego ALA przechodzi biotransformację do kwasu eikozapentaenowego (EPA, *eicosapentaenoic acid*) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA, *docosahexaenoic acid*), zaś reszta jest wykorzystana na potrzeby energetyczne [6]. Ten niski poziom biotransformacji wiąże się z silną konkurencją o enzymy (głównie desaturazę delta 6) kwasów tłuszczowych omega-3 z przeważającymi w diecie kwasami omega-6. Kwas dokozaheksaenowy jest kwasem tłuszczowym strukturalnym i budulcem neuronów oraz innych komórek (kora mózgowa w ok. 60% jest zbudowana z DHA).

▶▶ W organizmie jedynie 5% spożytego ALA przechodzi transformację do kwasu eikozapentaenowego i kwasu dozaheksaenowego ◀◀

KWASY TŁUSZCZOWE A CKD

Związek między kwasami tłuszczowymi omega-3 oraz CKD może mieć wiele aspektów. Jak już wspomniano, PUFA omega-3 mają swój udział w prewencji choroby wieńcowej — poprzez swoje korzystne działanie na profil lipidowy zmniejszają stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL [7–9].

Populacja pacjentów hemodializowanych obciążona jest, jak wiadomo, zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, w czym istotną rolę przypisuje się kwasom tłuszczowym. Według *United States Renal Data System (USRDS)* czas przeżycia od chwili rozpoczęcia dializoterapii wynosi około 8 lat u pacjentów w wieku 40–44 lat, a 4,5 roku u chorych w wieku 60–64 lat [10]. Wyniki badań przeprowadzonych przez Nakamura i wp. [11] wskazują na zaburzenia metabolizmu zarówno lipidów w surowicy krwi, jak i kwasów tłuszczowych w grupie chorych hemodializowanych.

Interesujące wydają się wyniki badań przeprowadzonych przez zespół Friedmana i wsp. [12]. Wykazali oni, że procedura hemodializy powoduje wzrost stężenia długołańcuchowych omega-3 we krwi. Autorzy wnioskowali, że wyższy efekt może wyjaśnić, dlaczego złośliwe arytmie występują stosunkowo rzadko w czasie zabiegu hemodializy.

Z kolei wyniki badań Hamazakiego i wsp. [9] dowiodły, że stężenie DHA w erytrocytach może być niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności u pacjentów hemodializowanych.

Ze względu na działanie hipolipemizujące oraz korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy kwasy nienasycone EPA i DHA odgrywają znaczącą rolę w prewencji rozwoju miażdżycy poprzez hamowanie adhezji i agregacji płytek krwi [13].

Friedman i Moe w publikacji *Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients* z 2006 roku [14] przedstawili wiele działań kwasów omega-3 korzystnie wpływających na funkcjonowanie organizmu. Autorzy ci podkreślili znaczenie suplementacji kwasów omega-3 w dawce powyżej 2–3 g na dobę w obniżaniu stężenia triglicerydów, przy jednoczesnej nieznajomości wpływu bardziej umiarkowanych dawek na profil lipidowy. Podkreślony został również udział powyższych kwasów w utrzymaniu drożności dostępu naczyniowego. Badacze zwrócili uwagę na ko-

rzystny wpływ powyższych kwasów na efekt hipotensyjny, aczkolwiek wymagający dalszych badań. Podkreślili także rolę kwasów omega-3 w odpowiedzi immunologicznej i zapalnej, postępie miażdżycy, funkcji błony komórkowej. Jednocześnie zasugerowali potrzebę dalszych badań w populacji chorych hemodializowanych otrzymujących kwasy omega-3, gdyż dotychczasowe badania przeprowadzono w stosunkowo mało licznych grupach.

Obserwuje się duże zainteresowanie zastosowaniem kwasów omega-3 w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA (*immunoglobulin A*) jako główną przyczyną sztywności nerek (ESRD, *end stage renal disease*). Szacuje się, że w 25–50% przypadków nefropatia IgA prowadzi do rozwoju ESRD i konieczności leczenia nerkozastępczego po upływie 20–25 lat od rozpoznania choroby [15]. Nefropatia IgA, opisana przed 40 laty przez Bergera [16], najbardziej ogólnie jest definiowana jako kłębuszkowe zapalenie nerek z dominującymi złogami immunoglobulin klasy A i C3 dopełniacza w mezangium obserwowanymi w mikroskopie immunofluorescencyjnym. Pierwsze doniesienie wskazujące na korzyści wynikające ze stosowania oleju rybnego u chorych na IgA opublikowali Hamazaki i wsp. w 1984 roku [17]. Podstawą do zastosowania PUFA typu omega-3 w terapii kłębuszkowego zapalenia nerek jest fakt, że wpływają one na wiele systemów biologicznych, włączając w to produkcję cytokin i eikozanoidów, płynność błon komórkowych, agregację płytek czy aktywność czynnika aktywizującego płytki. Wspólnym efektem tego działania może być zmniejszenie uszkodzenia kłębuszków i cewek nerkowych [18]. Korzystny wpływ kwasów omega-3 na czynność nerek został potwierdzony między innymi w badaniach Sulikowskiej i wsp. [18], w których chorzy z IgA przez 12 miesięcy otrzymywali PUFA omega-3 zawierające 540 mg EPA i 810 mg DHA w ciągu doby. Badacze ci wykazali istotne statystycznie obniżenie białkomoczu po 6 miesiącach w stosunku do wartości przed leczeniem. Zaobserwowali również istotne statystycznie obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (*low-density lipoprotein*; lipoproteiny o niskiej gęstości) oraz wzrost wartości frakcji HDL przy jednoczesnym niezmiennym w czasie terapii stężeniu triglicerydów. Funkcja nerek, monitorowana wielkościami stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny, była stabilna i u żadnego pacjenta nie zaobserwowano jej pogorszenia. Ponadto autorzy badania stwierdzili,

że stosowanie PUFA powodowało istotny statystycznie wzrost rezerwy nerkowej oznaczanej w próbie rezerwy nerkowej oraz zmniejszenie wydalania N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy (NAG) z moczem, będący wyrazem zmniejszenia stopnia uszkodzenia nerek [18].

Z kolei wyniki badań Małyszko i wsp. [19], w których stosowano dawki PUFA typu omega-3 zbliżone do stosowanych we wspomnianych już wcześniej badaniach Sulikowskiej i wsp. [18], wykazały zmniejszenie dobowej utraty białka po 3 miesiącach terapii. Również w dużym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez Donadio i wsp. [20] potwierdzono korzystny wpływ oleju rybnego na czynność nerek w okresie 2-letniej obserwacji, ale przy stosowaniu kilkukrotnie większych dawek PUFA. Natomiast wyniki metaanaliz wszystkich badań przeprowadzonych przez Strippoli i wsp. [21] oraz Villona i wsp. [22] nie dowiodły istotnych korzyści z zastosowania oleju rybnego w leczeniu chorych na IgA.

Z terapeutycznego punktu widzenia interesujące wydaje się badanie *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca — Heart Failure (GISSI-HF)*, w którym oceniano stosowanie estrów etylowych kwasów omega-3 u chorych z rozpoznaną niewydolnością serca [23]. Do badań włączono 6975 chorych z klinicznie potwierdzoną niewydolnością serca, których obserwowano przez blisko 4 lata. Wyniki tych badań wykazały, że przyjmowanie doustne 1 g/dobę estrów kwasów omega-3 redukowało ryzyko zgonu o 9% oraz zgonu lub przyjęcia do szpitala z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8%.

Ograniczenie czynnika ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia poprzez obniżenie stężenia rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej typu 1 (*sICAM-1, soluble intercellular adhesive molecule 1*) wykazał zespół Kooshkiego i wsp. [24] w badaniu przeprowadzonym wśród 34 pacjentów hemodializowanych otrzymujących suplementację kwasów omega-3. Ponadto badacze wykazali, że kwasy omega-3 nie wpływają na stężenie markerów zapalnych układowych i stresu oksydacyjnego.

Analizy zagadnienia znaczenia kwasów omega-3 w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów hemodializowanych podjęli się Svensson i wsp. [25]. Zespół ten wykazał w czasie 2-letniej obserwacji, że suplementacja kwasów omega-3 w dawce 2 razy 1 g/dobę znacząco zmniejsza liczbę

►► Suplementacja kwasami omega-3 zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia, obniżając stężenie rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej typu 1 ◀◀

▶▶Kwasy
omega-3 w dawce
2 g/dobę znacząco
zmniejszają liczbę
zawałów serca◀◀

zawałów serca, aczkolwiek nie zmniejsza ogólnej liczby incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów. W powyższym badaniu rozpoznania incydentów sercowo-naczyniowych dokonywano na podstawie wystąpienia u chorego udokumentowanego zawału serca, dławicy piersiowej, udokumentowanej angiograficznie miażdżycy naczyń wieńcowych, udaru mózgu, przemijającego niedokrwienia mózgu, choroby naczyń obwodowych.

Z kolei wyniki badania przeprowadzonego w Australii przez zespół Mori i wsp. [26] w grupie chorych z CKD w stadium III/IV wykazały, że przyjmowanie kwasów omega-3 przez 8 tygodni w dawce 4 g/dobę istotnie statystycznie obniża wartość ciśnienia tętniczego ($p < 0,0001$), zwalnia pracę mięśnia sercowego ($p < 0,0001$) i redukuje stężenie triglicerydów w surowicy krwi o 24% ($p < 0,001$). Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego potwierdziła metaanaliza 36 badań z randomizacją. Dowiedziono w niej, że połączenie EPA i DPA w dawce około 3,7 g/dobę prowadzi do spadku ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 2,1 mm Hg i o 1,6 mm Hg ($p < 0,01$) [27]. Podobnie wykazano w innej metaanalizie, w której pełny efekt hipotensyjny uzyskiwano po 3–4 tygodniach i był on zależny od dawki oraz różny dla DHA i EPA. Za działanie hipotensyjne PUFA omega-3 odpowiada głównie DHA (dla 1 g DHA spadek wynosił 1,5/0,8 mm Hg, dla 1 g EPA — 0,9/0,5 mm Hg). Stwierdzono, że w teście acetylocholinowym tylko zastosowanie DHA powodowało rozszerzenie naczyń. Ogólnie

uważa się, że za działanie hipotensyjne PUFA omega-3 odpowiadają korzystne zmiany w lipidach błon komórkowych w miejscach receptorowych hormonów wazoaktywnych (np. słabsza odpowiedź na norepinefrynę), wpływ DHA na zwiększone uwalnianie metabolitów cyklooksygenazy działających wazodylatacyjnie oraz na uwalnianie adenozyliny i adenozyntrifosforanu z komórek śródbłonna, które bezpośrednio wzmagają rozkurcz naczyń [28, 29].

PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy przedstawiono korzyści wynikające z suplementacji kwasów omega-3 u pacjentów hemodializowanych. Jednocześnie podkreślono potrzebę dalszych badań analizujących zależność między zastosowaniem powyższych kwasów a wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych. Uzyskane rozbieżne efekty wynikające z zastosowania oleju rybiego w terapii chorych z IgA oznaczają potrzebę przeprowadzenia kolejnych badań. Wobec pojawiającej się potrzeby zgłębienia zagadnienia suplementacji kwasów omega-3 u chorych z CKD autorzy niniejszej pracy podjęli się badań, których celem jest określenie i opisanie związku między kwasami omega-3 a powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ich wpływem na funkcjonowanie układu krążenia, a także lepsze zrozumienie efektów działań terapeutycznych i podanie sugestii dotyczących terapii farmakologicznych u pacjentów w różnych stadiach CKD.

STRESZCZENIE

W ostatnim czasie obserwuje się systematyczny wzrost liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wymagających leczenia nerkozastępczego. Ta grupa pacjentów, z uwagi na swój wiek, jak również współwystępujące choroby, jest obciążona zwiększonym ryzykiem śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Funkcjonowanie tego układu jest związane między innymi ze stanem odżywienia, a ten ze stosowaną przez pacjenta dietą. Analizu-

jąc to zagadnienie, nie można pominąć nienasyconych kwasów tłuszczowych. Do grupy niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych zalicza się: omega-6 C18:2 — kwas linolowy oraz omega-3 C18:3 — kwas alfa linolenowy. Zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL, kwasy omega-3 mają swój udział między innymi w prewencji choroby wieńcowej.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 1, 43–47

Słowa kluczowe: hemodializa, kwasy omega-3

1. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2007. Drukonsul, Gdańsk 2008: 7–34.
2. Geddes C.C., van Dijk P.C., Mc Arthur S. i wsp. The ERA-EDT cohort study-comparison of methods to predict survival on renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 945–956.
3. Budzyńska-Topolowska J., Ziemiański S. Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy. *Czynniki Ryzyka* 1994; 2: 55–57.
4. Szostak W.B., Szostak-Węgierek D. Właściwości zdrowotne oleju z rekina. *Przegl. Lek.* 2006; 63: 223–226.
5. Gray D.R., Gozip C.G., Eastham J.H., Kashyap M.L. Fish oil is an adjuvant in the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 295–300.
6. Kolanowski W. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 — znaczenie zdrowotne w obniżaniu ryzyka chorób cywilizacyjnych. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2007; 3: 229–237.
7. Temple N.J. Dietary fats and coronary heart disease. *Bio-med. Pharm.* 1999; 50: 261–268.
8. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2000; 10: 191–195.
9. Hamazaki K., Terashima Y., Itomura M. i wsp. Docosahexaenoic acid is an independent predictor of all-cause mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2011; 33: 105–110.
10. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 1.
11. Nakamura N., Fujita T., Kumasaka R. i wsp. Serum lipid profile and plasma fatty acid composition in hemodialysis patients — comparison with chronic kidney disease patients. *In Vivo* 2008; 22: 609–611.
12. Friedman A.N., Siddiqui R., Watkins B.A. Acute rise of omega-3 polyunsaturated fatty acids during hemodialysis treatment. *J. Ren. Nutr.* 2008; 18: 301–303.
13. Wcisło T., Rogowski W. Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w organizmie człowieka. *Cardiovasc. Forum* 2006; 11: 39–43.
14. Friedman A.N., Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 182–192.
15. Więcek A., Karkoszka H. Nefropatia IgA — aspekty terapeutyczne. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2006; 10: 54–57.
16. Berger J. IgA glomerular deposit in renal disease. *Transplant. Proc.* 1969; 1: 939–944.
17. Hamazaki T., Tateno S., Shishido H. Elcosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984; 323: 1017–1018.
18. Sulikowska B., Manitius J., Szydłowska-Lysiak W. i wsp. Wpływ leczenia małymi dawkami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych typu omega-3 na rezerwę nerkową i zaburzenia metaboliczne u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek typu nefropatii IgA. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2002; 108: 753–760.
19. Małyszko J., Małyszko J., Pawlak K. i wsp. Wpływ leczenia kłębuszkowych zapaleń nerek kwasami tłuszczowymi omega-3 na wybrane parametry układu homeostazy, funkcję płytek oraz gospodarkę lipidową. *Przeg. Lek.* 1996; 53: 600–603.
20. Donadio J.V., Bergstralh E.J., Oxford K.P. i wsp. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1197–1203.
21. Strippoli G., Mano C., Schena F. An „evidence-based” survey of therapeutic options for IgA nephropathy assessment and criticism. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1129–1139.
22. Villon J.J. Fish therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 1739–1744.
23. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. i wsp. 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: 1897–1893.
24. Kooshki A., Taleban F.A., Tabibi H., Hedayati M. Effects of Marine omega-3 fatty acids on serum systemic and vascular inflammation markers and oxidative stress in hemodialysis patients. *Ann. Nut. Metab.* 2011; 58: 197–202.
25. Svensson M., Schmid E.B., Jorgensen K.A. i wsp. N-3 Fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 780–786.
26. Mori T.A., Burke V., Puddey L. B. i wsp. The effects of omega-3 fatty acid and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic disease: a randomized controlled trial. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1863–1872.
27. Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E. i wsp. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trial. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1493–1499.
28. Bhatnagar D., Durrington P.N. Omega-3 fatty acids: their role in the prevention and treatment of atherosclerosis related risk factors and complications. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 305–314.
29. Mori T.A. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clin. Exp. Pharmac. Physiol.* 2006; 33: 842–846.