

Małgorzata Sikorska-Wiśniewska, Michał Chmielewski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kwasy omega-3 a przewlekła choroba nerek — czy suplementacja jest zasadna i w jakich grupach pacjentów?

Omega-3 fatty acids and chronic kidney disease — is supplementation beneficial and in which groups of patients?

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a growing problem among the general population. Mechanisms such as increased inflammation, oxidative stress, increased intraglomerular pressure and atherosclerosis are the basis of many diseases leading to CKD. Due to the anti-inflammatory, antioxidative, hypotensive and antithrombotic characteristics of omega-3 fatty acids, it has been suggested that they may have applications

in the treatment of patients with kidney diseases. Two of the omega-3 fatty acids with the greatest bioactivity are eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, which are found mainly in fatty sea fish. This review summarizes the existing knowledge and studies on the role of omega-3 fatty acids in CKD. The advisability of supplementation will also be discussed.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 4, 223–228

Key words: eicosapentaenoic acid,
docosahexaenoic acid, chronic kidney disease

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi narastający problem wśród populacji, przede wszystkim ze względu na coraz większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, a także coraz większą skłonność do chorób autoimmunologicznych. Od lat trwają badania nad skutecznymi metodami leczenia chorób nerek, jednak wyniki wciąż nie są zadowalające. Patomechanizmy chorób nerek różnią się między sobą, jednak w wielu z nich kluczowe znaczenie mają proces zapalny i stres oksydacyjny. Wielonienasycone kwasy omega-3 (*n-3*PUFA, *n-3 polyunsaturated fatty acids*) wykazują udowodnione działanie przeciwzapalne oraz antyoksydacyjne, co czyni z nich potencjalnie skuteczny lek w wielu chorobach

nerek. Część badań epidemiologicznych, jak również klinicznych sugeruje, że przyjmowane z dietą kwasy omega-3 mogą zarówno zapobiegać PChN, jak i spowalniać jej progresję.

Kwasy omega-3 wykazują udokumentowane działanie ochronne na układ sercowo-naczyniowy w populacji ogólnej. Zainteresowanie ich kardioprotekcyjnym potencjałem sięga lat 70. ubiegłego wieku, gdy wśród grenlandzkich Eskimosów, przyjmujących w diecie znaczne ilości kwasów omega-3, stwierdzono znacznie mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z populacją ogólną [1]. Od tej pory wielokrotnie udowodniano ich działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe oraz antyoksydacyjne. Prowadzono liczne badania dotyczące suplementacji kwasów omega-3, również u pacjentów z chorobami nerek, jednak

▶▶ Kwasy
omega-3 wykazują
udokumentowane
działanie ochronne
na układ sercowo-
naczyniowy
w populacji ogólnej◀◀

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Sikorska-Wiśniewska
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 11 86
e-mail: malgorzata.sikorska@gumed.edu.pl

ich rola w tej grupie chorych wciąż nie została jednoznacznie określona. Niniejsza praca pogładowa ma na celu usystematyzowanie dostępnej wiedzy na temat roli kwasów omega-3 i zasadności ich suplementacji wśród pacjentów z PChN w wybranych jednostkach chorobowych.

KWASY OMEGA-3

Kwasy omega-3 należą do kwasów wielonienasyconych, których ostatnie wiązanie podwójne znajduje się przy trzecim od końca atomie węgla. Są kwasami egzogennymi, czyli konieczne jest dostarczanie ich organizmowi z zewnątrz, gdyż ich endogenna produkcja jest niewystarczająca. Do trzech najważniejszych kwasów omega-3 należą: kwas alfa-linolenowy (ALA), eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Kwas alfa-linolenowy znajduje się w olejach pochodzenia roślinnego, głównie oleju lnianym, jednak nie wykazuje się on taką bioaktywnością jak DHA i EPA, które są zawarte w olejach rybich, szczególnie w tłustych rybach morskich, takich jak łosoś czy makrele. W organizmie ludzkim ma miejsce konwersja ALA do EPA i DHA, jednak zachodzi ona w tak niewielkim stopniu, że nie pokrywa zapotrzebowania na kwasy DHA i EPA — muszą być one dostarczane z dietą. Dlatego tak duże znaczenie w diecie ma spożywanie ryb.

Kwasy omega-3 budują warstwę fosfolipidową błon komórkowych, jednak o inkorporację do nich konkurują z kwasami omega-6, do których należy kwas arachidonowy (AA). Z kwasów omega-3 i omega-6 powstają eikozanoidy, takie jak np. prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny. Eikozanoidy, które powstają z kwasów omega-6, działają silnie prozapalnie, prozakrzepowo i aterogennie. Natomiast eikozanoidy, które powstają z kwasów omega-3, takich jak EPA i DHA, mają właściwości przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, działają także wazodylatacyjnie. Ze względu na duży udział komponentu zapalenia w procesie tworzenia blaszek miażdżycowych kwasy omega-3, redukując proces zapalny, działają również antyaterogennie. Jak wskazują ostatnie doniesienia, ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy zależy jednak od przyjmowanej dawki [2]. Kwasy omega-3 wpływają również na gospodarkę lipidową, obniżając stężenie triglicerydów. Poprzez modulację funkcji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR) modyfikują ekspresję genów uczestniczących w lipogenezie. Działają

też antyarytmicznie poprzez stabilizację elektryczną błon komórkowych miokardiocytów. W badaniu GISSI-Prevenzione (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Prevenzione*) przyjmowanie estrów etylowych wielonienasyconych kwasów omega-3 znacznie zmniejszało ryzyko nagłego zgonu sercowego wśród pacjentów po przebytych zawale serca [3]. Również w kolejnych badaniach randomizowanych, DART (*The Diet and Reinfarction Trial*) i JELIS (*The Japan eicosapentaenoic acid (EPA) Lipid Intervention Study*), potwierdzono ich korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. W kolejnych badaniach randomizowanych korzyści kardiologiczne nie były aż tak istotne, prawdopodobnie ze względu na ogólny wzrost spożycia ryb w badanych populacjach, skuteczniejszą farmakoterapię i postęp w inwazyjnym leczeniu chorób serca.

Kwasy omega-3 w wysokich dawkach wydają się również obniżać ciśnienie tętnicze, przede wszystkim skurczowe, poprzez swoje działanie wazodylatacyjne. Sugeruje się, że obniżenie ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego dzięki kwasom omega-3 może spowalniać postęp choroby nerek.

KWASY OMEGA-3 W PRZEWLEKŁEJ CHOROBI NEREK

NEFROPATIA IgA

W kilku badaniach wykazano, że kwasy omega-3 mogą być pomocne w leczeniu nefropatii IgA, która jest najczęściej występującym kłębuszkowym zapaleniem nerek. U 30–40% pacjentów z rozpoznaniem nefropatii IgA w ciągu 20–30 lat dochodzi do progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Jako że duży białkomocz jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności nerek, leczenie jest ukierunkowane na jego zmniejszenie. W tym celu stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), sartany oraz leki immunosupresyjne. Hamazaki i wsp. [4] jako pierwsi opublikowali w 1984 roku badanie kliniczne, w którym kwasy omega-3 spowalniały progresję nefropatii IgA. Było to badanie otwarte, przeprowadzone w grupie 20 pacjentów z rozpoznaniem nefropatii IgA. Przez rok obserwacji jednej grupie chorych podawano 1 g DHA i 1,6 g EPA dziennie. W grupie kontrolnej, która nie otrzymywała kwasów omega-3, obserwowano znaczne pogorszenie funkcji nerek w porównaniu z grupy otrzymującą suplementację. Dwóch pacjentów z grupy

▶▶ Eikozanoidy, które powstają z kwasów omega-3, takich jak EPA i DHA, mają właściwości przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, działają także wazodylatacyjnie ◀◀

kontrolnej wymagało rozpoczęcia dializoterapii, co nie było konieczne u żadnego pacjenta z grupy suplementowanej. Według autorów potencjalny mechanizm działania kwasów omega-3 w nefropatii IgA polega na zmniejszeniu stanu zapalnego wewnątrz kłębuszka nerkowego poprzez modulację w zakresie produkcji eikozanoidów i cytokin prozapalnych. Kilka następných badań wykazało, że kwasy omega-3 zmniejszają białkomocz, potęgując działanie inhibitorów ACE [5–7]. W innym wieloośrodkowym badaniu randomizowanym oceniano wpływ oleju rybiego na przebieg nefropatii IgA. Pacjentów podzielono na dwie grupy (n = 106). W pierwszej podawano chorym 1,87 g EPA i 1,36 g DHA, natomiast w drugiej stosowano placebo. Punktem końcowym był wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 50%. W ciągu 2 lat zaledwie 6% pacjentów przyjmujących olej rybi osiągnęło punkt końcowy w porównaniu z 33% pacjentów stosujących placebo. Z kolei po 4 latach obserwacji odpowiednio 10% i 40% pacjentów osiągnęło schyłkową niewydolność nerek lub zmarło. Olej rybi okazał się więc znacząco spowalniać progresję choroby nerek, mimo że w tym badaniu jego wpływ na białkomocz był znikomy [8]. Nie wszystkie badania potwierdzają jednak pozytywny wpływ kwasów omega-3 na przebieg choroby. W metaanalizie z 2012 roku, która objęła 233 pacjentów, w przypadku suplementacji kwasów omega-3 potwierdzono redukcję białkomoczu, ale nie udało się potwierdzić zahamowania progresji choroby nerek [6, 9]. Mimo obiecujących wyników konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań randomizowanych w większych grupach chorych. Biorąc pod uwagę znikome ryzyko działań niepożądanych, powszechną dostępność i niewielki koszt kwasów omega-3, można rozważyć je jako leczenie wspomagające. Wytyczne KDIGO z 2012 roku sugerują rozważenie leczenia u chorych z białkomoczem powyżej 1 g/dobę utrzymującym się pomimo 3–6-miesięcznego leczenia inhibitorami ACE lub sartanami [10].

NEFROPATIA TOCZNIOWA

Istnieją dowody zarówno kliniczne, jak i przedkliniczne, że chorzy z nefropatią toczniową mogą odnosić korzyści z suplementacji kwasów omega-3. Na skomplikowany patomechanizm uszkodzenia nerek w tej chorobie składają się m.in. mechanizmy prozapalne, prozakrzepowe, jak również stres oksydacyjny. Prickett i wsp. [11] opublikowali badania, w których dieta wzbogacona w olej rybi zmniej-

szała wielkość białkomoczu oraz przedłużała życie u myszy w modelu tocznia NZB/NZW F1. Późniejsze badanie obejmujące 21 pacjentów nie potwierdziło tych wyników, jednak suplementację prowadzono jedynie przez rok [12]. W 2005 roku opublikowano pracę, w której suplementacja 1,8 g EPA przez 3 miesiące wśród pacjentów z rozpoznaniem nefropatii toczniowej znacząco obniżyła stężenie 8-izoprostanu w moczu, który jest markerem stresu oksydacyjnego [13]. Z kolei w 2014 roku ukazało się badanie, w którym na toczniowym modelu mysim porównywano aktywność choroby po suplementacji kwasów omega-3, -6 i -9. W grupie przyjmującej kwasy omega-3 zaobserwowano zmniejszenie aktywności choroby nerek, spadek stężenia przeciwciał i zmniejszenie białkomoczu. Poza supresją autoagresji w tej grupie wykazano również obniżoną ekspresję genów komórek T CD4+ w nerkach i śledzionie, które są związane z odpowiedzią zapalną, prezentacją antygenów oraz rekrutacją leukocytów [14]. Należy jednak pamiętać, że są to badania na modelu zwierzęcym. Dane pochodzące z badań obejmujących ludzi nie potwierdzają korzystnego wpływu kwasów omega-3 na przebieg nefropatii toczniowej. Nie ma wystarczających danych, by sugerować ich suplementację w tej grupie chorych.

NEFROPATIA CUKRZYCOWA

Cukrzyca jest obecnie główną przyczyną PChN w Polsce i na świecie. Na skomplikowany patomechanizm cukrzycowej choroby nerek składa się wiele czynników, takich jak stres oksydacyjny nasilany przez hiperglikemię, zwiększone uwalnianie czynników prozapalnych, a także wysokie ciśnienie tętnicze. Kolejnym niedawno zaproponowanym patomechanizmem nefropatii cukrzycowej jest zmieniony metabolizm lipidów oraz ich akumulacja w tkankach nerki [15].

Profil kwasów tłuszczowych w cukrzycy jest z reguły zaburzony, chorzy charakteryzują się obniżonym stężeniem kwasów EPA i DHA. Obecnie jednym z głównych celów w chorobie cukrzycowej nerek jest ograniczenie białkomoczu. Sugeruje się, że kwasy omega-3 dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym, przeciwoksydacyjnym, hipotensyjnym, a także ochronnemu działaniu na śródbłonek, mogą zmniejszać białkomocz i tym samym poprawiać funkcję nerek. W 2009 roku Garman i wsp. [16] opublikowali badanie, w którym szczurom z nefropatią cukrzycową wyindukowaną streptozotocyną przez 30 tygodni podawano kwasy

►►Wytyczne KDIGO z 2012 roku sugerują rozważenie leczenia wśród pacjentów z białkomoczem powyżej 1 g/dobę utrzymującym się pomimo 3–6-miesięcznego leczenia inhibitorami ACE lub sartanami◀◀

omega-3. Szczury te po suplementacji miały znacznie niższą albuminurię, obniżone ciśnienie tętnicze, a także mniejsze uszkodzenie histopatologiczne nerek. W 2008 roku opublikowano badanie przekrojowe, w którym oceniano zależność między spożyciem ryb przez pacjentów a albuminurią. Większe spożycie ryb wiązało się z mniejszym ryzykiem makroalbuminurii [17]. Z kolei w badaniu na myszach przeprowadzonym przez China i wsp. [15] wykazano, że suplementacja kwasów EPA i DHA działa hamująco na progresję choroby nerek, a także obniża stężenie triglicerydów w surowicy. W części badań potwierdzono zmniejszenie białkomoczu po suplementacji kwasów omega-3 [18, 19], jednak nie wszystkie były w tym względzie zgodne. W 2013 roku przeprowadzono kontrolowane badanie randomizowane typu *crossover*, w którym oceniano wpływ suplementacji 4 g/d. kwasów omega-3 na wydalanie białka z moczem oraz stężenie markerów uszkodzenia nerek wśród chorych na cukrzycę typu 2 (n = 31) [20]. Nie wykazano wpływu kwasów omega-3 na markery uszkodzenia nerek w surowicy ani redukcji dobowej utraty białka. Jednak w podgrupie przyjmującej leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) kwasy omega-3 spowodowały znaczne obniżenie markerów uszkodzenia nerek oraz albuminurii w porównaniu z okresem, gdy badani przyjmowali jedynie leki blokujące RAA. Konieczne są dalsze badania obejmujące większą grupę chorych, by jednoznacznie ocenić zasadność podawania kwasów omega-3 u chorych na cukrzycę.

KWASY OMEGA-3 U PACJENTÓW LECZONYCH NERKOZASTĘPCZO

DIALIZOTERAPIA

Chorzy dializowani są narażeni na bardzo wysoką śmiertelność, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych. Mimo dużych wysiłków w ciągu ostatnich lat nie udało się zasadniczo zwiększyć przeżywalności w tej grupie chorych. Kwasy omega-3 poprzez modulację w zakresie budowy i funkcji błon komórkowych, wpływ na profil lipidowy, modyfikację w zakresie produkcji eikozanoidów mogą przynieść korzyści w tej grupie pacjentów jako bezpieczne narzędzie terapeutyczne. Jak wskazują liczne badania, chorzy dializowani charakteryzują się niższą zawartością kwasów omega-3 w surowicy i błonach komórkowych erytrocytów niż populacja ogólna. Może się do tego przyczyniać

wiele czynników, takich jak np. nieprawidłowe odżywianie związane z mocznicowym zatruciem organizmu czy przewlekły proces zapalny towarzyszący zaawansowanej PChN.

Niskie stężenie kwasów omega-3 jest niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów dializowanych [21]. Większość badań, w których oceniano efekt suplementacji kwasów omega-3, nie była randomizowana i przeprowadzono je w stosunkowo niewielkich grupach chorych. W kilku kontrolowanych badaniach randomizowanych sprawdzano wpływ kwasów omega-3 na profil lipidowy, obserwując obniżenie stężenia triglicerydów, a w jednym z nich również silnie aterogennych chylomikronów resztkowych [22, 23]. W 2013 roku Friedman i wsp. opublikowali badanie kliniczno-kontrolne, które dotyczyło zależności między stężeniem kwasów omega-3 a ryzykiem nagłego zgonu sercowego wśród pacjentów hemodializowanych. Autorzy uwzględnili w badaniu 100 pacjentów, którzy zmarli z powodu nagłego zgonu sercowego w czasie pierwszego roku hemodializoterapii, oraz 300 pacjentów, którzy przeżyli. Okazało się, że dializowani chorzy, którzy zmarli z powodu nagłego zgonu sercowego, cechowali się niższą zawartością kwasów omega-3 w surowicy [24]. Być może, po przeprowadzeniu dalszych badań, dieta bogata w kwasy omega-3 stanie się efektywnym narzędziem redukcji ryzyka nagłego zgonu sercowego.

Wobec właściwości przeciwzakrzepowych i przeciwagregacyjnych kwasów omega-3 wysunięto hipotezę, że mogą one przedłużać żywotność dostępu naczyniowego u chorych dializowanych. W 2002 roku ukazało się niewielkie badanie obejmujące 24-osobową grupę pacjentów, w którym opisano ogromną redukcję częstości zakrzepic protez politetrafluoroetylenowych dzięki suplementowaniu oleju rybiego [25]. Natomiast kolejne dwa randomizowane badania, również obejmujące niewielkie grupy chorych, nie potwierdziły różnic w drożności protez między grupą poddaną suplementacji a grupą przyjmującą placebo [26, 27]. Wydaje się, że w grupie osób dializowanych, w której udowodniono związek pomiędzy śmiertelnością a niskim stężeniem kwasów omega-3, powinno się je rozważyć jako leczenie wspomagające.

TRANSPLANTACJA

W ostatnich latach znacznie poprawiło się przeżycie chorych po przeszczepieniu nerki,

jednak wysoki wskaźnik występowania chorób układu sercowo-naczyniowego wśród tych pacjentów jest nadal dużym problemem, który ogranicza ich przeżycie długoterminowe. Do czynników ryzyka zgonu oraz utraty funkcji graftu wśród biorców nerek należy wysokie stężenie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF 23, *fibroblast growth factor 23*) [28]. W przekrojowym badaniu obejmującym 619 pacjentów określono zależność między spożyciem ryb, w tym kwasów EPA i DHA, a stężeniem FGF 23. U pacjentów cechujących się wyższym spożyciem ryb stężenie FGF 23 było niższe [29].

W badaniach na szczurach kwasy omega-3 okazały się zmniejszać nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny [30]. Mimo obiecujących wyników na modelach zwierzęcych w metaanalizie przeprowadzonej przez Lima i wsp. [31] olej rybi nie zwiększył przeżywalności ani graftu, ani pacjentów po przeszczepieniu, nie zmniejszył również częstości ostrego odrzucania. Nie zaobserwowano również redukcji toksyczności inhibitorów kalcyneuryny czy też zmniejszenia częstości utraty funkcji nerki. Stwierdzono natomiast spadek ciśnienia rozkurczowego oraz wzrost stężenia choleste-

rolu frakcji HDL w porównaniu z grupą kontrolną. Obecne wyniki są niewystarczające, aby rekomendować stosowanie oleju rybiego u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

PODSUMOWANIE

Mimo że wiele badań, szczególnie tych na modelach zwierzęcych, potwierdza korzystne działanie kwasów omega-3 w spowalnianiu progresji PChN czy w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych, wyniki badań klinicznych pozostają niejednoznaczne. W 2009 roku Miller i wsp. [32] przeprowadzili metaanalizę, która objęła 626 pacjentów z białkomoczem i w sumie 17 badań, z których 10 było randomizowanych. Białkomocz pacjentów był spowodowany różnymi chorobami podstawowymi nerek, tj. nefropatią IgA, cukrzycą, toczeniem układowym i innymi. Wykazano, że podaż kwasów omega-3 zmniejsza białkomocz średnio o 19% (95% CI: -34%, -4%; $p = 0,01$). Niemniej jednak konieczne są dalsze badania, by jednoznacznie określić rolę kwasów omega-3 w leczeniu chorób nerek.

STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi narastający problem wśród populacji ogólnej. U podłoża wielu jednostek chorobowych prowadzących do PChN leżą nasilony proces zapalny, stres oksydacyjny, zwiększone ciśnienie wewnątrzkrążeniowe oraz miażdżyca. Wobec właściwości przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych, hipotensyjnych, a także przeciwzakrzepowych kwasów omega-3 wysunięto przypuszczenie, że mogą one mieć zastosowanie w leczeniu pacjentów

z chorobami nerek. Do kwasów omega-3 o największej bioaktywności należą kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy, zawarte w tłustych rybach morskich. Niniejsza praca pogładowa ma na celu usystematyzowanie dostępnej wiedzy oraz wyników badań nad rolą kwasów omega-3 w PChN. Omówiona zostanie również zasadność ich suplementacji w wybranych jednostkach chorobowych.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 4, 223–228

Słowa kluczowe: kwas eikozapentaenowy, kwas dokozaheksaenowy, przewlekła choroba nerek

1. Dyerberg, J., Bang H.O., Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975; 28: 958–966.
2. Sekikawa A., Doyle M.F., Kuller L.H. Recent findings of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids (LCn-3 PUFAs) on atherosclerosis and coronary heart disease (CHD) contrasting studies in Western countries to Japan. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25: 717–723.
3. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
4. Hamazaki T., Tateno S., Shishido H. Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984; 1: 1017–1018.
5. Moriyama T., Iwasaki C., Tanaka K. i wsp. Effects of combination therapy with renin-angiotensin system inhibitors and eicosapentaenoic acid on IgA nephropathy. *Intern. Med.* 2013; 52: 193–199.
6. Chou H.H., Chiou Y.Y., Hung P.H. i wsp. Omega-3 fatty acids ameliorate proteinuria but not renal function in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron. Clin. Pract.* 2012; 121: c30–c35.
7. Ferraro P.M., Ferraccioli G.F., Gambaro G. i wsp. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 156–160.
8. Donadio, J.V., Jr., Bergstralh E.J., Offord K.P. i wsp. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *Mayo Nephrology Collaborative Group. N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1194–1199.

9. Liu, L.L., Wang L.N. Omega-3 fatty acids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nephrol.* 2012; 77: 119–125.
10. Eckardt, K.U., Kasiske B.L. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2012. Foreword. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 139–274.
11. Prickett, J.D., Robinson D.R., Steinberg A.D. Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB x NZW F1 mice. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 556–559.
12. Clark W.F., Parbtani A., Naylor C.D. i wsp. Fish oil in lupus nephritis: clinical findings and methodological implications. *Kidney Int.* 1993; 44: 75–86.
13. Nakamura N., Kumasaka R., Osawa H. i wsp. Effects of eicosapentaenoic acids on oxidative stress and plasma fatty acid composition in patients with lupus nephritis. *In Vivo* 2005; 19: 879–882.
14. Pestka J.J., Vines L.L., Bates M.A., He K., Langohr I. Comparative effects of n-3, n-6 and n-9 unsaturated fatty acid-rich diet consumption on lupus nephritis, autoantibody production and CD4+ T cell-related gene responses in the autoimmune NZBWF1 mouse. *PLoS One* 2014; 9: e100255.
15. Chin H.J., Fu Y.Y., Ahn J.M. i wsp. Omacor, n-3 polyunsaturated fatty acid, attenuated albuminuria and renal dysfunction with decrease of SREBP-1 expression and triglyceride amount in the kidney of type II diabetic animals. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1450–1457.
16. Garman J.H., Mulrone S., Manigrasso M. i wsp. Omega-3 fatty acid rich diet prevents diabetic renal disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296: F306–F316.
17. Lee C.T., Adler A.I., Forouhi N.G. i wsp. Cross-sectional association between fish consumption and albuminuria: the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 876–886.
18. Shimizu H., Ohtani K., Tanaka Y. i wsp. Long-term effect of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA-E) on albuminuria of non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 35–40.
19. Hamazaki T., Takazakura E., Osawa K. i wsp. Reduction in microalbuminuria in diabetics by eicosapentaenoic acid ethyl ester. *Lipids* 1990; 25: 541–545.
20. Miller E.R. 3rd, Juraschek S.P., Anderson C.A. i wsp. The effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on biomarkers of kidney injury in adults with diabetes: results of the GO-FISH trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1462–1469.
21. Shoji T., Kakiya R., Hayashi T. i wsp. Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 568–576.
22. Donnelly S.M., Ali M.A., Churchill D.N. Effect of n-3 fatty acids from fish oil on hemostasis, blood pressure, and lipid profile of dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1634–1639.
23. Ando M., Sanaka T., Nihei H. Eicosapentaenoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2177–2184.
24. Friedman A.N., Yu Z., Denski Ch. i wsp., Fatty acids and other risk factors for sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2013; 38: 12–18.
25. Schmitz P.G., McCloud L.K., Reikes S.T. i wsp. Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 184–190.
26. Bowden R.G., Wilson R.L., Gentile M. i wsp. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluoroethylene grafts. *J. Ren. Nutr.* 2007; 17: 126–131.
27. Lok C.E., Moist L., Hemmelgarn B.R. i wsp. Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 1809–1816.
28. Wolf M., Molnar M.Z., Amaral A.P. i wsp. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 956–966.
29. Baia L.C., Van den Berg E., Vervloet M.G. i wsp. Fish and omega-3 fatty acid intake in relation to circulating fibroblast growth factor 23 levels in renal transplant recipients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 1310–1316.
30. Fernandes M.B., Caldas H.C., Toloni L.D. i wsp. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and experimental tacrolimus-induced nephrotoxicity. *Exp. Clin. Transplant.* 2014; 12: 522–527.
31. Lim A.K., Manley K.J., Roberts M.A., Fraenkel M.B. Fish oil for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD005282.
32. Miller E.R. 3rd, Juraschek S.P., Appel L.J. i wsp. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1937–1945.