



lek.  
Agnieszka Kapton-  
-Cieślicka  
I Katedra i Klinika  
Kardiologii  
Warszawski  
Uniwersytet  
Medyczny



prof. dr hab. n. med.  
Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika  
Kardiologii  
Warszawski  
Uniwersytet  
Medyczny

# Kwasy tłuszczowe a ryzyko sercowo-naczyniowe

Agnieszka Kapton-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

## Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego

Kwasy tłuszczowe różnią się między sobą wpływem na układ krążenia. Kwasy tłuszczowe nasycone i izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych powodują wzrost stężenia cholesterolu LDL i zwiększają ryzyko rozwoju otyłości, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego w diecie należy je zastępować kwasami tłuszczowymi jednonienasyconymi (MUFA) i wielonienasyconymi (PUFA). Spośród różnych rodzajów kwasów tłuszczowych PUFA z rodziny  $\omega 3$  wykazują najkorzystniejsze działanie w układzie krążenia, a ich suplementacja wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej, a zwłaszcza ryzyka nagłego zgonu sercowego. Zwiększona podaż PUFA  $\omega 3$  prowadzi ponadto do obniżenia stężenia triglicerydów i wykładników stanu zapalnego we krwi, a także do poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego i zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego. Korzyści przynosi także zastępowanie w diecie tłuszczów nasyconych przez PUFA  $\omega 6$  i MUFA.

## Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego należą do chorób cywilizacyjnych i tzw. dietozależnych, co oznacza, że ich częstość można znacząco ograniczyć poprzez modyfikację stylu życia, w tym zaprzestanie palenia tytoniu, utrzymanie prawidłowej masy ciała, odpowiednią dietę i zwiększenie aktywności fizycznej. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia u 80-90% osób umierających z powodu choroby wieńcowej stwierdza się co najmniej jeden modyfikowalny czynnik ryzyka związany ze stylem życia [1]. Biorąc pod uwagę, że choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę śmiertelności w krajach rozwiniętych, znaczenie wymienionych wyżej nefarmakologicznych metod prewencji jest nie do przecenienia.

W prawidłowej diecie spożycie tłuszczów nie powinno przekraczać 25-35% całkowitej podaży energii [2]. W ostatnich latach coraz większy nacisk kładziony jest na ograniczenie spożycia tłuszczów, wiążąc je z rozwojem otyłości, chorób układu sercowo-naczyniowego, a nawet chorób nowotworowych. Nie należy jednak zapominać, że tłuszcze stanowią nie tylko źródło energii, ale pełnią także wiele ważnych funkcji fizjologicznych, np. ułatwiają wchłanianie witamin z grupy ADEK w przewodzie pokarmowym, warunkują prawidłowy rozwój tkanki nerwowej i modulują działanie układu immunologicznego [3]. Warto również podkreślić, że lipidy są różnorodną grupą związków, z których część nie tylko nie wykazuje szkodliwego działania na układ krążenia,

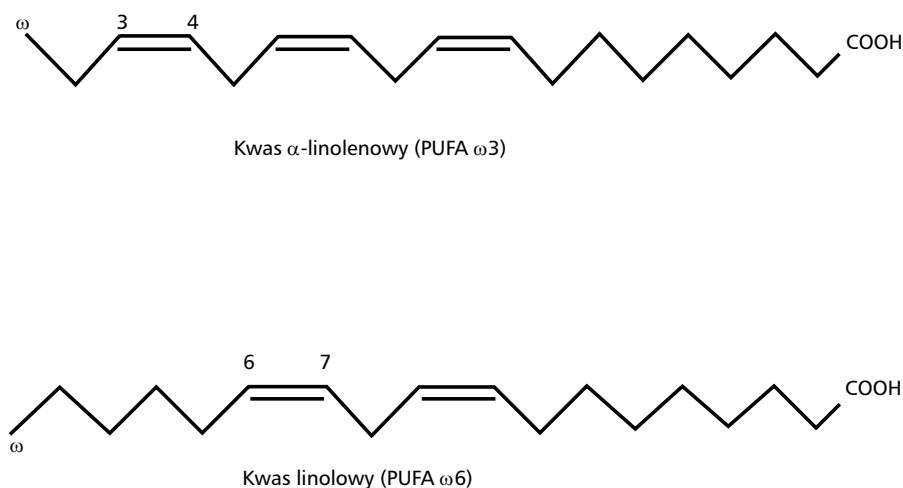
ale wręcz korzystnie wpływa na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Kwasy tłuszczowe dzielą się na nasycone (bez wiązań podwójnych) i nienasycone (zawierające wiązania podwójne). Kwasy tłuszczowe nienasycone dzielą się na jednonienasycone (monounsaturated fatty acids, MUFA) i wielonienasycone (polyunsaturated fatty acids, PUFA). Położenie wiązań podwójnych w łańcuchach kwasów tłuszczowych nienasyconych można określać w dwojaki sposób: względem węgla grupy karboksylowej (węgla 1) lub względem ostatniego węgla łańcucha (węgla grupy metylowej, nazywanego węglem  $\omega$ ). W łańcuchach PUFA z rodziny  $\omega 3$  pierwsze wiązanie podwójne znajduje się między 3 a 4 atomem węgla, licząc od końca metylowego, w PUFA z rodziny  $\omega 6$  między atomem 6 i 7. Rycina 1 przedstawia budowę chemiczną PUFA  $\omega 3$  i PUFA  $\omega 6$ .

Prekursorem PUFA  $\omega 3$  jest kwas  $\alpha$ -linolenowy (alfa-linolenic acid, ALA), a PUFA  $\omega 6$  – kwas linolowy (linoleic acid, LA). Dla człowieka są to kwasy tłuszczowe egzogenne (niezbędne), ponieważ niemożliwa jest ich synteza w organizmie i muszą one być dostarczane w diecie. Ich źródłem są produkty pochodzenia roślinnego wymienione na rycinie 2. W organizmie człowieka z ALA i LA, na drodze elongacji (wydłużania łańcucha) i desaturacji (tworzenia nowych wiązań podwójnych), zachodzi synteza kolejnych PUFA z rodziny  $\omega 3$ , m.in. kwasu eikozapentaenowego (eicosapentaenoic acid, EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (docosahexaenoic acid, DHA) oraz PUFA z rodziny  $\omega 6$  (m.in. kwasu arachidonowego). Proces ten jest jednak mało wydajny, dlatego EPA i DHA powinny być dostarczane w diecie w postaci owoców morza i tłustych ryb morskich.

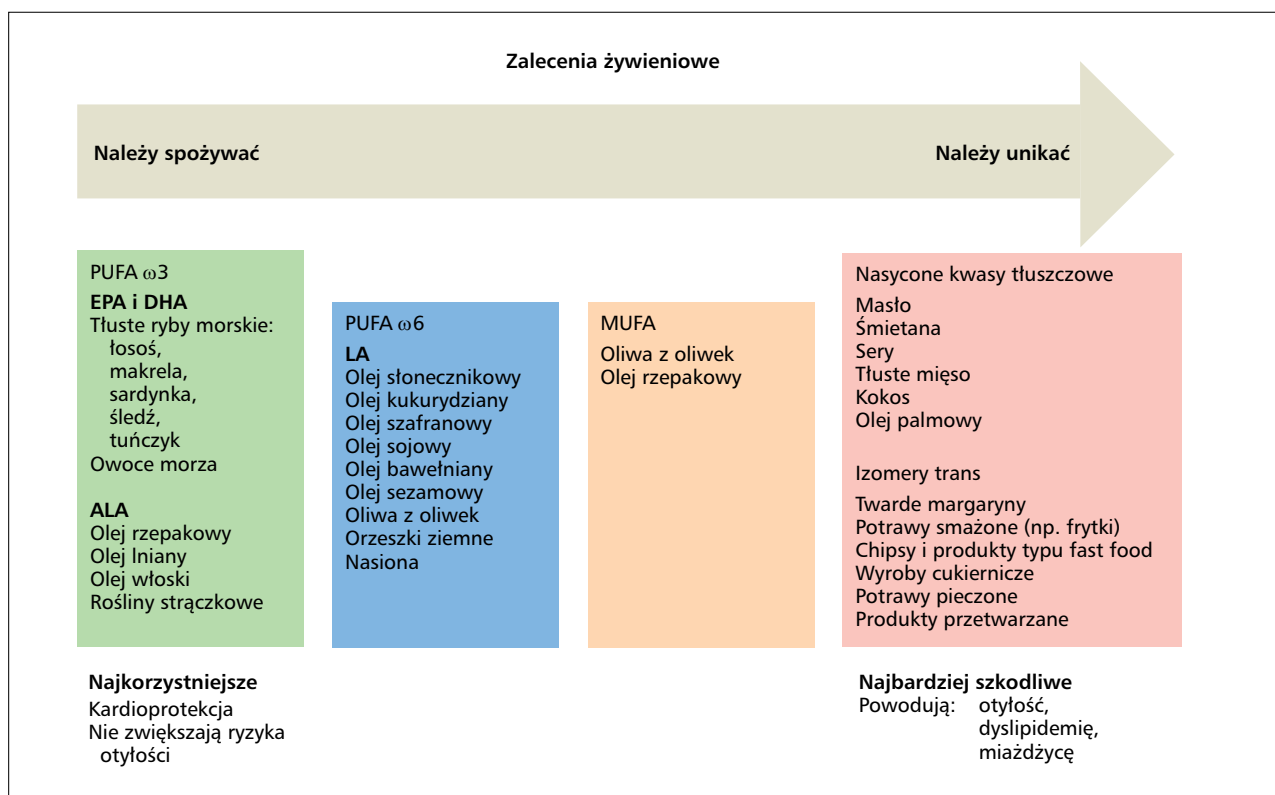
## Kwasy tłuszczowe nasycone i izomery trans kwasów tłuszczowych nienasyconych

Nasycone kwasy tłuszczowe znajdują się przede wszystkim w produktach pochodzenia zwierzęcego (ryc. 2). Dane epidemiologiczne oraz wyniki badań obserwacyjnych i doświadczalnych wskazują, że ich nadmierne spożycie wiąże się z rozwojem otyłości, insulinooporności, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 i zaburzeń gospodarki lipidowej, manifestujących się przede wszystkim wzrostem całkowitego stężenia cholesterolu i frakcji cholesterolu LDL [4]. Ponadto nasycone kwasy tłuszczowe sprzyjają aktywacji procesu zapalnego i nasilają stres oksydacyjny. Prowadzi to do rozwoju miażdżycy i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [5]. U szczurów z wywołanym eksperymentalnie zawałem mięśnia sercowego dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe powodowała większy wzrost stężenia wskaźników martwicy miokardium [6]. Dlatego obecnie zaleca się ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych tak, aby ich podaż z dietą nie przekraczała 7% całkowitej podaży energii, i zastępowanie ich kwasami tłuszczowymi nienasyconymi zgodnie ze schematem przedstawionym na rycinie 2 [2,7]. Warto jednak zaznaczyć, że nie wszystkie nienasycone kwasy tłuszczowe działają korzystnie na układ krążenia. Izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych są znacznie bardziej szkodliwe niż kwasy tłuszczowe nasycone. Izomery trans powstają głównie w trakcie technologicznej obróbki niektórych produktów (np. utwardzania margaryn, smażenia czy pieczenia) w wyniku przekształcania wiązań podwójnych w pojedyncze. Izomery trans



### RYCINA 1

Budowa chemiczna prekursora wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) z rodziny  $\omega 3$  – kwasu  $\alpha$ -linolenowego oraz prekursora PUFA  $\omega 6$  – kwasu linolowego.



#### RYCINA 2

Zalecenia żywieniowe dotyczące proporcji poszczególnych rodzajów kwasów tłuszczowych w diecie. Zmodyfikowane, na podstawie wytycznych American Heart Association (AHA) [2]. PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe, MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe, EPA – kwas eikozapentaenowy, DHA – kwas dokozaheksaenowy, ALA – kwas  $\alpha$ -linolenowy, LA – kwas linolowy

kwasów tłuszczowych powstają także w przewodzie pokarmowym przeżuwalcy pod wpływem fizjologicznej flory bakteryjnej, dlatego ich niewielka ilość obecna jest np. w mleku i jego przetworach oraz w wołowinie. Uważa się jednak, że z uwagi na znikomą zawartość izomerów trans produkty te nie są istotnym ich źródłem. Produkty bogate w kwasy tłuszczowe typu trans wymieniono na rycinie 2. Duża zawartość izomerów trans w tych produktach wiąże się z ich większą trwałością oraz poprawą ich walorów smakowych. Jednocześnie jednak izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych należą do makroelementów o najbardziej szkodliwym wpływie na układ krążenia. Metaanaliza 12 badań obejmujących łącznie ponad 500 osób wykazała, że w porównaniu do nasyconych kwasów tłuszczowych izomery trans powodują istotnie większy wzrost stężenia cholesterolu LDL [7]. Ponadto dieta zawierająca izomery trans wiąże się ze zwiększeniem stężenia triglicerydów, zmniejszeniem stężenia cholesterolu HDL oraz wzrostem odsetka małych gęstych cząsteczek LDL, co prawdopodobnie jest następstwem zwiększenia aktywności białka przenoszącego estry cholesterolu (cholesteryl ester transfer protein, CETP), które bierze udział w wymianie składników lipidowych pomiędzy lipoproteinami osocza, przenosząc estry cholesterolu z HDL i LDL do VLDL, a triglicerydy z VLDL do HDL i LDL [8,9].

Metaanaliza 4 badań kohortowych, obejmujących łącznie około 140 000 osób wykazała, że zwiększenie spożycia izomerów trans o 2% wiązało się z 23% wzrostem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej [10,11]. Tak znaczny wzrost ryzyka, większy niż wynikający jedynie z wpływu izomerów trans na profil lipidowy, może być spowodowany także innymi, pozalipidowymi właściwościami, w tym aktywacją procesu zapalnego i zaburzeniami funkcji śródbłonna. Dodatkowa analiza wyników badania Nurses' Health Study wykazała, że spożycie izomerów trans dodatnio koreluje ze stężeniami białka C-reaktywnego (CRP) oraz rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych: naczyńniczej (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) i selektyny E, a zależność ta pozostawała istotna statystycznie nawet po uwzględnieniu innych zmiennych, takich jak wiek, wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI), aktywność fizyczna, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, MUFA, PUFA i nasyconych kwasów tłuszczowych oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej [12]. Kolejne analizy wyników tego badania sugerowały także związek między zwiększonym spożyciem izomerów trans a rozwojem cukrzycy typu 2 [13]. Istnieją również doniesienia, że zwiększona zawartość izomerów trans (a zwłaszcza niektórych ich rodzajów) w błonach komórkowych erytrocytów wiąże się z pod-

wyższonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego [14]. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) i towarzystwa amerykańskiego (American Heart Association, AHA) podaż izomerów trans z dietą nie powinna przekraczać 1% całkowitej podaży energii [2,7].

## **Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny $\omega$ 3**

Pierwsze doniesienia o możliwym korzystnym wpływie PUFA  $\omega$ 3 na układ sercowo-naczyniowy dotyczyły populacji grenlandzkich Eskimosów. Duńscy naukowcy Bang i Dyerberg zwrócili uwagę na fakt, że w tej populacji jedynie 3,5% zgonów spowodowanych było chorobą niedokrwienną serca [15]. W przeprowadzonych następnie badaniach wykazali niższe całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, VLDL oraz triglicerydów, a wyższe HDL cholesterolu we krwi Eskimosów w porównaniu ze stężeniami u Duńczyków [16]. Różnice dotyczyły także rodzaju PUFA, wchodzących w skład lipidów osocza: u grenlandzkich Eskimosów dominowały kwasy z rodziny  $\omega$ 3, u Duńczyków z rodziny  $\omega$ 6 [17]. Różnic tych nie obserwowano, porównując skład osocza Duńczyków ze składem osocza Eskimosów mieszkających w Danii. Naukowcy dokonali więc analizy porównawczej typowej diety duńskiej i diety Eskimosów grenlandzkich. Udział procentowy energii pochodzącej z tłuszczów był podobny w dietach obu populacji, jednak bogata w ryby morskie dieta Eskimosów zawierała ponad dwukrotnie mniej tłuszczów nasyconych, natomiast pięciokrotnie więcej kwasów tłuszczowych jedno- i wielonienasyconych. W diecie Duńczyków PUFA należały głównie do rodziny  $\omega$ 6, w diecie Eskimosów do  $\omega$ 3 [15].

Obserwacje Banga i Dyerberga stały się przesłanką do przeprowadzenia kolejnych badań. W badaniu Physicians' Health Study, obejmującym 20 551 mężczyzn bez stwierdzonej choroby układu sercowo-naczyniowego w chwili włączenia do badania, po 11 latach obserwacji wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu, zwłaszcza nagłego zgonu sercowego u osób spożywających jeden posiłek z ryb tygodniowo. Częstsze niż raz na tydzień spożywanie ryb nie powodowało dalszego istotnego spadku ryzyka nagłego zgonu sercowego (efekt progowy). Jednocześnie spożywanie ryb nie miało wpływu na częstość występowania zawałów mięśnia sercowego [18]. Stanowiło to podstawę do postawienia hipotezy, że PUFA  $\omega$ 3 działają korzystnie na układ sercowo-naczyniowy poprzez zapobieganie groźnym arytmiiom komorowym. W licznych badaniach kohortowych potwierdzono, że zwiększone spożycie zawartych w rybach EPA i DHA wiąże się z istotną redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i z jakiegokolwiek przyczyny [19]. Wpływ PUFA  $\omega$ 3 pochodzenia roślinnego (ALA) na śmiertelność sercowo-naczyniową jest słabiej udokumentowany i wydaje się mieć znaczenie przede wszystkim u osób z małą podażą EPA i DHA [20].

W celu oceny roli PUFA  $\omega$ 3 w prewencji wtórnej przeprowadzono kilka dużych randomizowanych badań klinicznych. Pierwsze z nich, Diet And Reinfarction Trial (DART), obejmowało 2033 mężczyzn będących 4-6 tygodni po zawałe mięśnia sercowego, podzielonych na 4 podgrupy, otrzymujące różne zalecenia dietetyczne: 1) ograniczenia tłuszczu w diecie, 2) zwiększenia spożycia błonnika, 3) zwiększenia podaży PUFA  $\omega$ 3 (dwa posiłki z ryb na tydzień) lub 4) rozsądnego odżywiania się (grupa kontrolna). Po dwóch latach obserwacji w grupie z zaleceniem zwiększenia spożycia ryb odnotowano zmniejszenie całkowitej śmiertelności o 29%, a śmiertelności z przyczyn sercowych o 33%; pozostałe zalecenia dietetyczne nie miały wpływu na ryzyko zgonu. Jednocześnie spożywanie ryb nie chroniło przed wystąpieniem kolejnego zawału serca [21].

Największą przeprowadzoną dotychczas prospektywną randomizowaną próbą kliniczną, oceniającą skuteczność PUFA  $\omega$ 3 w prewencji wtórnej było badanie Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI-Prevenzione). Obejmowało ono 11 324 pacjentów po zawałe mięśnia sercowego, przebyłym do trzech miesięcy przed włączeniem do badania. Chorych przydzielano losowo do jednej z podgrup: 1) otrzymującej 1 g PUFA  $\omega$ 3 (w tym 460 mg EPA i 380 mg DHA) na dobę, 2) 300 mg witaminy E na dobę, 3) 1 g PUFA  $\omega$ 3 oraz 300 mg witaminy E na dobę, 4) grupy kontrolnej. Ponadto pacjenci otrzymywali standardowe leczenie wieńcowe. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zawał mięśnia sercowego i udar mózgu niezakończone zgonem. Po 3,5 roku obserwacji suplementacja witaminą E nie miała wpływu na żaden z punktów końcowych, natomiast u chorych przyjmujących PUFA  $\omega$ 3 stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego o 15%, całkowitej śmiertelności o 20%, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 30% i częstości nagłych zgonów sercowych aż o 45%. Zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu sercowego uzyskiwało istotność statystyczną już po 4 miesiącach trwania badania. Warto podkreślić, że nie odnotowano różnic w częstości występowania zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu niezakończonych zgonem między grupą otrzymującą PUFA  $\omega$ 3 a grupą kontrolną. Suplementacja PUFA  $\omega$ 3 w dawce 1 g/24 h nie powodowała istotnych zmian w stężeniach cholesterolu, glukozy ani fibrynogenu, miała natomiast niewielki wpływ na stężenie triglicerydów we krwi [22].

Zarówno dane z badań obserwacyjnych, jak i wyniki randomizowanych badań klinicznych, takich jak DART i GISSI-Prevenzione, wskazywały zatem, że korzystny wpływ PUFA  $\omega$ 3 na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wynika nie ze zmniejszenia ryzyka zawału mięśnia sercowego, ale z obniżenia prawdopodobieństwa wystąpienia groźnych arytmii komorowych, a w konsekwencji nagłego zgonu sercowego. Badania doświadczalne na modelach zwierzęcych oraz *in vitro* zdawały się potwierdzać te przypuszczenia. Wykazano m.in., że PUFA  $\omega$ 3 modulują aktywność kanałów sodowych i wapniowych, prowadząc do hiperpolaryzacji błony komórkowej, wydłużenia okresu refrakcji względnej



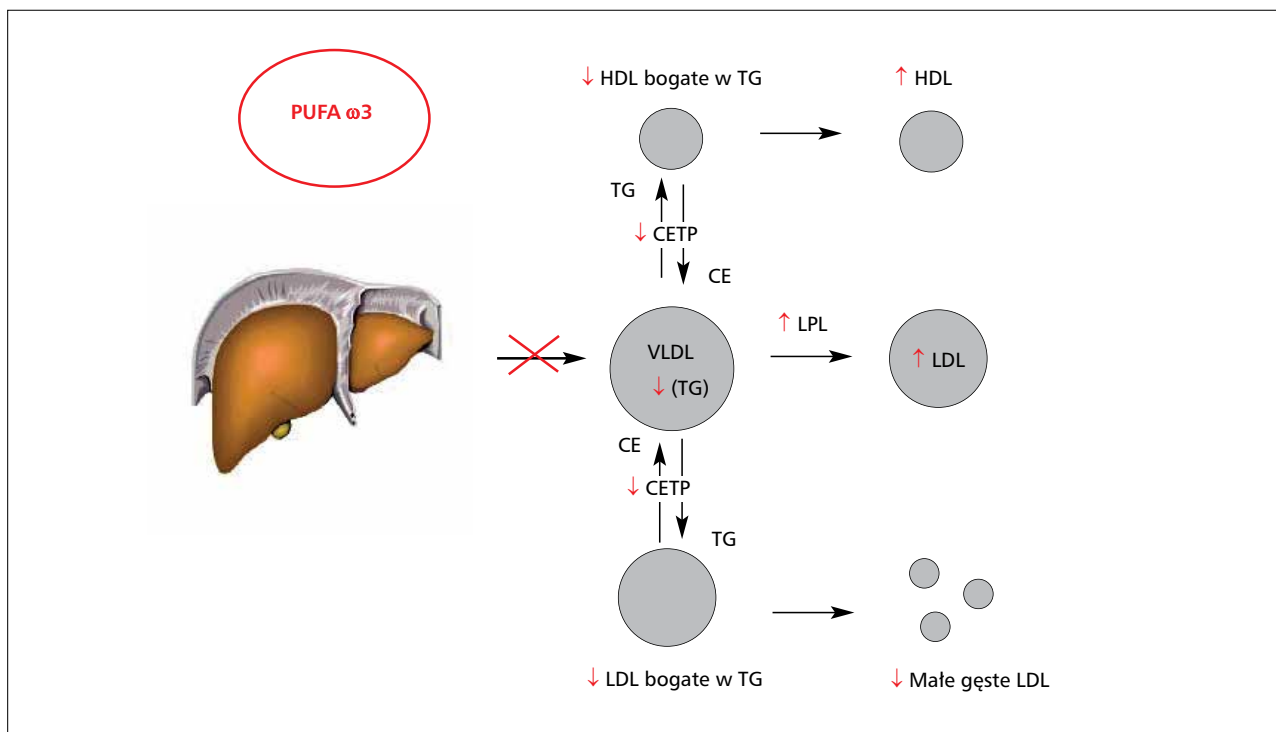
i zwiększenia progu pobudliwości komórki [23,24]. Może to mieć szczególne znaczenie u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego. W przebiegu zawału serca niedobór ATP w niedokrwionych miocytach prowadzi do upośledzenia funkcji pompy sodowo-potasowej, a następnie gwałtownej depolaryzacji i śmierci komórek. W strefie okołozawałowej kardiomiocyty ulegają tylko częściowej depolaryzacji. Potencjał spoczynkowy błony tych kardiomiocytów przesuwają się w stronę wartości dodatnich, zbliżając się do wartości potencjału progowego. W tych warunkach nawet bodziec o niewielkiej sile może wywołać potencjał czynnościowy, który, jeśli pojawi się w fazie ranliwej cyklu elektrycznego serca, może zainicjować migotanie komór. Według hipotezy Leafa i wsp. PUFA  $\omega$ 3, zmniejszając nadpobudliwość komórek strefy okołozawałowej zapobiegają migotaniu komór podczas ostrego niedokrwienia [25].

Dwa duże badania kliniczne, amerykańskie badanie Raitta i wsp. oraz europejskie badanie Study on Omega-3 Fatty acids and ventricular Arrhythmia (SOFA), zostały zaprojektowane w celu oceny antyarytmicznej skuteczności EPA i DHA w prewencji złośliwych komorowych zaburzeń rytmu w populacji pacjentów z wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem (implantable cardioverter defibrillator, ICD) [26,27]. Oba badania zakończyły się niepowodzeniem. Suplementacja EPA i DHA nie wiązała się ze zmniejszeniem częstości interwencji ICD z powodu komorowych zaburzeń rytmu. Populacje włączone do obu tych badań różniły się jednak istotnie od populacji badań DART i GISSI-Prevenzione, które obejmowały chorych po przebytych niedawno zawałach serca i ze stosunkowo dobrze zachowaną funkcją skurczową lewej komory. W tej grupie chorych migotanie komór spowodowane niedokrwieniem mogło być najczęstszą przyczyną nagłego zgonu. Do badania SOFA włączono 546 pacjentów z ICD implantowanym w ramach prewencji wtórnej; chorzy po przebytych zawałach mięśnia sercowego stanowili jedynie 61% całej populacji badania SOFA i w tej podgrupie stwierdzono tendencję do zmniejszenia częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (na który składały się: częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zgon z jakiegokolwiek przyczyny) pod wpływem suplementacji PUFA  $\omega$ 3 (HR=0,76; 95% CI 0,52-1,11). Była to jednak podgrupa niejednorodna, obejmująca pacjentów, którzy zawał mięśnia sercowego przeżyli od 2 tygodni do 25 lat przed momentem włączenia do badania [27]. Z kolei badanie Raitta i wsp. obejmowało chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory oraz po epizodzie częstoskurczu komorowego lub migotania komór, który nie był wynikiem świeżego zawału mięśnia sercowego [26]. U tych osób głównym mechanizmem powstawania arytmii była najprawdopodobniej niespontaniczna depolaryzacja komórki, inicjująca migotanie komór w częściowo niedokrwionym mięśniu, ale powstanie pętli reentry, np. wokół blizny pozawałowej. Można więc przyjąć, że PUFA  $\omega$ 3 zapobiegają migotaniu komór w niedokrwionym miokardium, ale nie przerywają pętli reentry w czasie częstoskurczu komorowego czy migotania komór.

Oprócz omówionego wyżej, nieudowodnionego jednoznacznie działania antyarytmicznego, PUFA  $\omega$ 3 oddziałują korzystnie na układ krążenia także w innych mechanizmach, w tym poprzez wpływ na profil lipidowy. Mechanizm hipolipemizującego działania EPA i DHA zbliżony jest do mechanizmu działania fibratów i polega na nasileniu wątrobowej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych i związanym z tym zmniejszeniu syntezy cząsteczek VLDL, będących głównym nośnikiem triglicerydów z wątroby do tkanek pozawałowych. Ponadto, podobnie jak fibraty, PUFA  $\omega$ 3 powodują wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej, odpowiedzialnej za hydrolizę triglicerydów zawartych w cząsteczkach VLDL i chylomikronach [28]. Duże dawki EPA i DHA (powyżej 2 g/24 h) powodują zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi, tym większe, im wyższe jest wyjściowe stężenie triglicerydów i im wyższa zastosowana dawka (w dawce 4 g/24 h o ok. 25-30%) [29,30]. Zmniejszają także poposiłkowe stężenie triglicerydów [28]. Opisano różny wpływ suplementacji PUFA  $\omega$ 3 na całkowite stężenie cholesterolu i frakcji cholesterolu LDL. W części badań z zastosowaniem EPA i DHA obserwowano niewielki wzrost stężenia cholesterolu LDL, wynikający ze zwiększenia aktywności lipazy lipoproteinowej i przyspieszenia przemian VLDL do LDL [30]. Związane z tym potencjalne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest jednak kompensowane przez jednoczesną redukcję w szczególności aterogenicnej frakcji małych gęstych cząsteczek LDL [31]. Jest ona, podobnie jak niewielki wzrost stężenia cholesterolu HDL obserwowany pod wpływem EPA i DHA, wynikiem zmniejszenia stężenia triglicerydów i aktywności CETP [30]. Całość zmian w gospodarce lipidowej pod wpływem EPA i DHA przedstawiono schematycznie na rycinie 3.

Ostatnio przeprowadzone badania wskazują na potencjalne korzyści z łącznego stosowania preparatów PUFA  $\omega$ 3 i statyn. Skojarzenie PUFA  $\omega$ 3 ze statynami może być szczególnie przydatne w leczeniu pacjentów z hiperlipidemią mieszaną, u których zastosowanie statyny w monoterapii skutecznie obniża stężenie cholesterolu LDL, ale nie prowadzi do wystarczającej redukcji stężenia triglicerydów. W przeciwnieństwie do terapii skojarzonej statyną i fibratem, dołączenie preparatu PUFA  $\omega$ 3 do leczenia statyną nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak miopatia czy zaburzenia funkcji wątroby. W badaniu COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) terapia skojarzona simwastatyną w dawce 40 mg/24 h i PUFA  $\omega$ 3 w dawce 3 g/24 h wiązała się z istotnie większą redukcją stężenia triglicerydów i małych gęstych cząsteczek LDL oraz wzrostem stężenia cholesterolu HDL w porównaniu do monoterapii simwastatyną [32].

W licznych badaniach wykazano także przeciwniażdżycowe, przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe działanie PUFA  $\omega$ 3. Ich suplementacja zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych (w tym czynnika martwicy nowotworu typu  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ] oraz interleukin 1, 6 i 8), ekspresję cząsteczek adhezyjnych (tj. VCAM-1, ICAM-1 i selektyna E) na powierzchni komórek śródbłonna oraz stężenie CRP we krwi [33-35]. Stosowanie olejów rybnych w dużych



**RYCINA 3**

Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) z rodziny  $\omega 3$  na gospodarkę lipidową. Czerwone strzałki odpowiadają zmianom stężeń lipoprotein osocza i aktywności enzymów, obserwowanym pod wpływem suplementacji PUFA  $\omega 3$ . Zmniejszenie stężenia białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP) prowadzi do spadku stężenia bogatych w triglicerydy cząsteczek HDL (które są szybciej eliminowane z osocza niż prawidłowe cząsteczki HDL) oraz bogatych w triglicerydy cząsteczek LDL (które ulegają przekształceniu do małych gęstych LDL). TG – triglicerydy; CE – estry cholesterolu; CETP (cholesterol ester transfer protein) – białko przenoszące estry cholesterolu; LPL – lipaza lipoproteinowa.

dawkach (ok. 3,7 g/24 h) wiąże się również z niewielkim, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (o 2,1 mm Hg) i rozkurczowego (1,6 mm Hg) [36]. Suplementacja PUFA  $\omega 3$  może również poprawiać insulinowrażliwość i zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2 [37]. Wreszcie, w badaniu GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) udowodniono korzyści ze stosowania PUFA  $\omega 3$  w grupie 6975 chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II-IV klasie według klasyfikacji NYHA. Suplementacja PUFA  $\omega 3$  w dawce 1 g/24 h (w tym 460 mg EPA i 380 mg DHA) powodowała istotną statystycznie redukcję śmiertelności ogólnej oraz śmiertelności i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do przyjmowania placebo [38].

W prewencji pierwotnej chorób układu krążenia ESC zaleca się spożywanie tłustych ryb morskich i produktów pochodzenia roślinnego bogatych w ALA [7]. Wytyczne amerykańskie precyzują, że spożywanie posiłków z tłustych ryb morskich wskazane jest co najmniej 2 razy w tygodniu [39]. W prewencji wtórnej zawału serca zarówno wytyczne europejskie, jak i amerykańskie rekomendują spożycie PUFA  $\omega 3$  w dawce 1 g/24 h albo w postaci ryb (zalecenie klasy I według ESC), albo w postaci gotowych preparatów (kapsułek) (zalecenie klasy IIa według ESC) [40,41]. Stosowanie PUFA  $\omega 3$  można rozważyć także w leczeniu hipertriglicerydemii oraz w prewencji nagłego zgonu sercowego u chorych z komorowymi zaburze-

niami rytmu rozwijającymi się na podłożu choroby wieńcowej w strukturalnie prawidłowym sercu [7,39,42].

## Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny $\omega 6$

PUFA  $\omega 6$  dostarczane są w diecie głównie (85-90%) pod postacią LA jako produkty pochodzenia roślinnego, przede wszystkim oleje i margaryny. Jak to już omówiono powyżej, w organizmie LA jest przekształcany do innych PUFA  $\omega 6$ , w tym do kwasu arachidonowego. Kwas arachidonowy może być także dostarczany egzogenicznie z mięsem, jajami i niektórymi rybami [43].

Przez długi czas uważano, że PUFA  $\omega 6$  mogą nasilać reakcję zapalną i przyspieszać rozwój miażdżycy. Kwas arachidonowy jest substratem do syntezy eikozanoidów, z których wiele (np. prostaglandyna E2, leukotrien B4 i tromboksan A2) pełni rolę mediatorów o działaniu prozapalnym, wazokonstrykcyjnym i proagregacyjnym. Zakładano, że zmniejszenie podaży LA w diecie prowadzi do spadku zawartości kwasu arachidonowego w błonach komórkowych, a przez to do zmniejszenia syntezy związków prozapalnych [43]. Okazało się jednak, że wiele eikozanoidów (np. prostacyklina) działa przeciwzapalnie, wazodylatacyjnie i antyagregacyjnie, a zmiany podaży LA z dietą w jedynie niewielkim stopniu wpływają na tkan-

kową zawartość kwasu arachidonowego i kierunek jego przemian [44]. Ponadto w badaniach *in vitro* PUFA  $\omega 6$  wykazywały właściwości przeciwzapalne, zmniejszając syntezę interleukin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych przez komórki śródbłonna [35]. Z kolei w grupie zdrowych ochotników dieta o siedmiokrotnie zwiększonej zawartości kwasu arachidonowego nie wpływała istotnie na stopień agregacji płytek krwi, stężenie związków wazoaktywnych, profil lipidowy czy stężenie wykładników stanu zapalnego [45,46].

Zalecenie ograniczenia spożycia PUFA  $\omega 6$  wynikało również z założenia, że można w ten sposób uzyskać zwiększenie proporcji PUFA  $\omega 3$  w stosunku do PUFA  $\omega 6$ . Endogenna synteza PUFA  $\omega 3$  i  $\omega 6$  z dostarczonych z diety ALA i LA zachodzi przy udziale tych samych enzymów. Wzrost spożycia margaryny i olejów roślinnych bogatych w PUFA  $\omega 6$  spowodował zmianę stosunku PUFA  $\omega 6$  do PUFA  $\omega 3$  od szacowanego 1:1 w diecie naszych przodków do ponad 10:1 w typowej diecie współczesnej. Przyjęło się uważać, iż w wyniku konkurencji o dostęp do enzymów duże stężenia PUFA  $\omega 6$  mogą hamować przemiany ALA do EPA i DHA, a przez to obniżać ich stężenia w organizmie i przyczyniać się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [47]. Wydaje się jednak, że proces konwersji ALA do EPA i DHA ma już wyjściowo tak niewielkie znaczenie, że ewentualny hamujący wpływ PUFA  $\omega 6$  nie zmienia istotnie stężeń EPA i DHA w organizmie [43,48]. Z badań obserwacyjnych wynika, że zastąpienie 10% podaży energii z nasyconych kwasów tłuszczowych przez PUFA  $\omega 6$  wiąże się z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL o 18 mg/dl większym niż obserwowane przy zastąpieniu kwasów nasyconych węglowodanami [49]. Istnieją wprawdzie doniesienia, że w warunkach *in vitro* PUFA  $\omega 6$  zwiększają podatność cząsteczek LDL na oksydację (zwiększając przez to ich potencjał aterogenny), ale obserwacje te nie znalazły dotychczas jednoznacznego potwierdzenia w badaniach *in vivo* [50]. Możliwe natomiast, że podobnie jak PUFA  $\omega 3$  mogą poprawiać insulinowrażliwość i obniżać ciśnienie tętnicze [51,52].

Trudność w interpretacji wyników większości badań obserwacyjnych wynika z faktu, że wiele olejów roślinnych zawiera w swoim składzie zarówno PUFA  $\omega 6$ , jak i PUFA  $\omega 3$ . Wyniki badań kohortowych i randomizowanych prób klinicznych pozostają niejednoznaczne, chociaż w części z nich zwiększone spożycie PUFA  $\omega 6$  oraz ich podwyższone stężenie we krwi wiązały się ze zmniejszeniem ryzyka choroby wieńcowej i śmiertelności całkowitej [20,43,53]. W badaniu Nurses' Health Study stwierdzono 25% zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej w grupie osób ze spożyciem LA powyżej 95 centyla w porównaniu do grupy, w której spożycie LA nie przekraczało 5 centyla [54]. W większości badań nie obserwowano natomiast wpływu podaży PUFA  $\omega 6$  na ryzyko wystąpienia udaru mózgu [55]. W opublikowanym na początku bieżącego roku dokumencie AHA rekomenduje spożycie co najmniej 5-10% energii w postaci PUFA  $\omega 6$ , sugerując, że nawet ich większe spożycie może wiązać się z istotnymi korzyściami klinicznymi [43]. Komentując wydany przez AHA dokument, eksperci ESC podkreśli-

li, że wpływ działania PUFA  $\omega 6$  wydaje się stosunkowo słaby, a ich jednoznaczne udowodnienie wymaga przeprowadzenia długoterminowych badań [56].

## Jednonienasycone kwasy tłuszczowe

Duże spożycie MUFA jest charakterystyczne dla diety śródziemnomorskiej, kojarzonej z mniejszą zapadalnością na choroby układu krążenia. Zastąpienie w diecie węglowodanów MUFA wiąże się ze wzrostem stężenia cholesterolu HDL, nie wpływając na stężenie cholesterolu LDL [49]. Natomiast zastąpienie przez MUFA tłuszczów nasyconych powoduje nie tylko wzrost stężenia cholesterolu HDL, ale także redukcję stężenia cholesterolu LDL [57]. Ponadto MUFA (w przeciwieństwie do PUFA  $\omega 6$ ) prawdopodobnie zmniejszają podatność cząsteczek LDL na utlenianie [58]. Wyniki opublikowanej ostatnio metaanalizy 11 badań kohortowych wykazały jednak, że zastąpienie 5% energii pochodzącej z tłuszczów nasyconych przez MUFA nie wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zdarzeń wieńcowych. Natomiast zastąpienie tłuszczów nasyconych przez PUFA (w ilości izokalorycznej) powodowało istotną statystycznie redukcję zarówno ryzyka ostrych zespołów wieńcowych (HR=0,87; 95% CI 0,77-0,97), jak i śmiertelności wieńcowej (HR=0,74; 95% CI 0,61-0,89) [59].

## Porównanie skuteczności nienasyconych kwasów tłuszczowych z różnych rodzin – wyniki badania OMEGA

W marcu bieżącego roku na kongresie American College of Cardiology (ACC) w Orlando ogłoszono wyniki badania OMEGA [60,61]. Jest to pierwsze randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie porównawcze, oceniające korzyści ze stosowania różnych kwasów tłuszczowych: PUFA  $\omega 3$  oraz kwasów tłuszczowych zawartych w oliwie z oliwek. Badaniem objęto 3851 pacjentów w 3-14 dobie po zawale serca, których losowo przydzielano do dwóch grup: 1) grupy otrzymującej preparat PUFA  $\omega 3$  w takiej samej dawce (1 g/24 h) i o takiej samej zawartości EPA i DHA, jak w badaniach GISSI-Prevenzione i GISSI-HF oraz 2) tzw. grupy placebo, otrzymującej 1 g oliwy z oliwek na dobę. Wbrew roboczej nazwie grupy skuteczności PUFA  $\omega 3$  nie porównywano więc z placebo, ale de facto z innymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, przede wszystkim MUFA i PUFA  $\omega 6$ . Po roku obserwacji nie stwierdzono różnic w częstości występowania pierwszorzędownego (nagły zgon sercowy), ani żadnego z drugorzędowych punktów końcowych (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ponowny zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, groźne zaburzenia rytmu, konieczność rewaskularyzacji) pomiędzy chorymi otrzymującymi PUFA  $\omega 3$  a pacjentami przyjmującymi oliwę z oliwek. Różnic nie obserwowano także w żadnej ze zde-



Akronim badania	GISSI-P	OMEGA
Dawka i skład preparatu PUFA $\omega 3$	1 g/24 h (460 mg EPA + 380 mg DHA)	1 g/24 h (460 mg EPA + 380 mg DHA)
Preparat stosowany w grupie kontrolnej	–	1 g/24 h oliwy z oliwek
Średni okres obserwacji	42 miesiące	12 miesięcy
Typ badania	Prospektywne, randomizowane, otwarte	Prospektywne, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą
	<b>Badana populacja</b>	
Liczba pacjentów włączonych do badania	11 324	3 851
Kryteria włączenia	Do 3 miesięcy po zawale serca (średnio 25 dni po zawale serca)	3-14 doba po zawale serca
Odsetek pacjentów otrzymujących inhibitory ACE	47%	83%
Odsetek pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki	44%	94%
Odsetek pacjentów otrzymujących statyny	5% (wyjściowo) 45% (po 42 miesiącach)	94%
	<b>Wyniki</b>	
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Częstość występowania punktu końcowego w grupie przyjmującej PUFA <math>\omega 3</math> w porównaniu z grupą kontrolną</b>	
Nagły zgon sercowy	1,9 vs 3,5% $p < 0,001$ RR (95% CI) 0,55 (0,40-0,76)	1,5 vs 1,5% $p = NS$
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	8,3 vs 10,4% $p = 0,006$ RR (95% CI): 0,80 (0,67-0,94)	4,6 vs 3,7% $p = NS$
Ponowny zawał serca	3,7 vs 4,0% $p = NS$ (zawały serca niezakończone zgonem)	4,5 vs 4,1% $p = NS$ (zawały serca ogółem)
Udar mózgu	1,9 vs 1,5% $p = NS$	1,4 vs 0,7% $p = NS$

EPA (eicosapentaenoic acid) – kwas eikozapentaenowy; DHA (docosahexaenoic acid) – kwas dokozaheksaenowy; ACE (angiotensin-converting enzyme) – konwertaza angiotensyny; RR (relative risk) – ryzyko względne; 95% CI – 95% przedział ufności; NS – różnica nieistotna statystycznie.

finiowanych wyjściowo podgrup pacjentów, tj. u chorych z cukrzycą, w podeszłym wieku, z frakcją wyrzutową poniżej 35% czy niepoddanych rewaskularyzacji w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego.

Wyniki badania OMEGA mogą na pierwszy rzut oka dziwić, warto jednak pamiętać o jego istotnych ograniczeniach. Uczestnicy otrzymywali optymalne leczenie pozawałowe, zgodnie ze współczesnymi standardami prewencji wtórnej: statyny przyjmowało 94% pacjentów, beta-adrenolityki 94%, a inhibitory konwertazy angiotensyny 83%. Dla porównania, w badaniu GISSI-Prevenzione leczenie hipolipemizujące wyjściowo otrzymywało jedynie 5% pacjentów (w trakcie trwania badania odsetek ten wzrósł do 45%), beta-adrenolityki 44%, a inhibitory konwertazy angiotensyny jedynie 47% chorych (tabela) [22]. W znakomicie leczonej, wyjściowo dobrze rokującej populacji badania OMEGA częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (nagły zgon sercowy w ciągu roku – odpowiednio po 1,5% w każdej grupie badanej) jest jednym z najniższych znanych w badaniach klinicznych po zawale mięśnia sercowego i świadczy, jak ogromny postęp dokonał się w tym zakresie w ostatnich latach. Należy dodać, że śmiertelność całkowita w tej próbie po roku wynosiła 4,2%, po roku od zawału mięśnia sercowego żyło zatem nadal ponad 95% pacjentów. Spośród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych ponowne zawały serca wystąpiły u 4,3% pacjentów, udary mózgu u 1,1%, a istotne, zagrażające życiu zaburzenia rytmu u zaledwie 0,9%. Przy tak niskiej częstości występowania punktów

końcowych moc statyczna badania była zbyt mała do wykazania ewentualnych różnic między grupami i praktycznie uniemożliwiła analizę wyników. Zwiększenie mocy statystycznej można było uzyskać poprzez zwiększenie liczby włączonych pacjentów i wydłużenie czasu trwania badania, niestety badanie zaplanowano tylko na rok. Dla porównania, badanie GISSI-Prevenzione trwało ponad 3 razy dłużej i obejmowało blisko 3-krotnie większą grupę pacjentów (11 324 chorych, z których 2836 zostało przydzielonych do grupy otrzymującej wyłącznie PUFA  $\omega 3$ , a 2830 do grupy otrzymującej PUFA  $\omega 3$  i witaminę E) [22].

Podsumowując, warto zadać pytanie: czy neutralne wyniki badania OMEGA (brak przewagi PUFA  $\omega 3$  nad grupą placebo) to wynik złej konstrukcji tej próby klinicznej (tzw. underpower trial – za mała w stosunku do wyjściowego ryzyka wystąpienia punktów końcowych grupa badana, za krótki czas obserwacji), czy też dowód, że u chorych po zawale mięśnia sercowego kwasy tłuszczowe z oliwy z oliwek (MUFA i PUFA  $\omega 6$ ) działają ochronnie podobnie do estrów etylowych PUFA  $\omega 3$ ? Autorzy niniejszego artykułu skłonni są przyjąć tę drugą hipotezę, niezwykle atrakcyjną intelektualnie. Opierają się przy tym zarówno na dostępnych, korzystnych dla PUFA  $\omega 3$  badaniach, w których nie stosowano sztucznego (a może aktywnego?) placebo (GISSI-Prevenzione, GISSI-HF), jak i na tym, że populacja leczona tym preparatem w badaniu OMEGA doświadczyła w ciągu roku po zawale serca niezwykle mało niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [62].

## Podsumowanie

Zgodnie ze aktualnym stanem wiedzy oraz obowiązującymi wytycznymi towarzystw dietetycznych i kardiologicznych należy dążyć do ograniczenia podaży tłuszczów nasyconych (do poniżej 7% całkowitej podaży energii) i izomerów trans (do poniżej 1% całkowitej podaży energii) i zastępowania ich tłuszczami nienasyconymi, a zwłaszcza PUFA (zgodnie ze schematem przedstawionym na rycinie 2). Spośród różnych rodzajów kwasów tłuszczowych PUFA  $\omega 3$  mają najlepiej udokumentowany ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, a ich suplementacja (w tym w postaci gotowych preparatów) może być zalecana w niektórych sytuacjach klinicznych, np. u osób po zawale mięśnia sercowego czy u chorych z hipertriglicerydemią. Również spożycie PUFA  $\omega 6$  i MUFA wiąże się jednak z istotnymi korzyściami klinicznymi, szczególnie jeżeli zwiększenie ich zawartości w diecie prowadzi do proporcjonalnego zmniejszenia spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych. Co więcej, wyniki badania OMEGA wydają się sugerować, że ich zwiększona podaż (np. w postaci oliwy z oliwek) może być w grupie chorych po zawale mięśnia sercowego równie korzystna jak suplementacja PUFA  $\omega 3$ .

## Piśmiennictwo:

1. World Health Organization: Manual on monitoring cardiovascular diseases. Washington (DC); 2001.
2. McCullough PA, Franklin BA: Omega-6 Fatty Acids in the Hierarchy of Cardiovascular Protection. [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)
3. Yaqoob P: Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to clinical applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003, 6: 133-150.
4. Kennedy A, Martinez K, Chuang CC, et al.: Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr* 2009, 139: 1-4.
5. Diniz YS, Cicogna AC, Padovani CR, et al.: Diets rich in saturated and polyunsaturated fatty acids: metabolic shifting and cardiac health. *Nutrition* 2004, 20: 230-234.
6. Nageswari K, Banerjee R, Menon VP: Effect of saturated, 3 and 6 polyunsaturated fatty acids on myocardial infarction. *J Nutr Biochem* 1999, 10: 338-344.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14: S1-113.
8. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al.: Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006, 354: 1601-1613.
9. Mauger JF, Lichtenstein AH, Ausman LM, et al.: Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *Am J Clin Nutr* 2003, 78: 370-375.
10. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, et al.: Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997, 145: 876-887.
11. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al.: Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *Br Med J* 1996, 313: 84-90.
12. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al.: Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005, 135: 562-566.
13. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001, 345: 790-799.
14. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, et al.: Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation* 2002, 105: 697-701.
15. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980, 33: 2657-2661.
16. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB: Plasma lipid and lipoprotein pattern in greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet* 1971, 1: 1143-1145.
17. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975, 28: 958-966.
18. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.: Fish Consumption and Risk of Sudden Cardiac Death. *JAMA* 1998, 279: 23-28.
19. 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: 2705-2711.
20. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al.: Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005, 111: 157-164.
21. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989, 2: 757-761.
22. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999, 354: 447-455.
23. Xiao Y-F, Kang JX, Morgan JP, et al.: Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na<sup>+</sup> channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92: 11000-11004.
24. Kang JX, Xiao YF, Leaf A: Free long-chain polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92: 3997-4001.
25. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al.: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003, 107: 2646-2652.
26. 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: 2884-2891.
27. 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: 2613-2619.
28. Davidson MH: Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006, 98: 27i-33i.
29. Harris WS: N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 1645S-1654S.
30. 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.
31. Griffin BA: The effect of n-3 fatty acids on low density lipoprotein subfractions. *Lipids* 2001, 36: 91S-97S.
32. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al.: COMBOS Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007, 29: 1354-1367.
33. Calder PC: N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003, 38: 343-352.

34. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al.: Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004, 134: 2991-2997.
35. De Caterina R, Liao JK, Libby P: Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 213S-223S.
36. 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.
37. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, et al.: Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health* 2005, 64: 396-408.
38. 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.
39. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106: 2747-2757.
40. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008, 29: 2909-2945.
41. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al.: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2008, 117: 296-329.
42. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al.: ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2006, 27: 2099-2140.
43. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al.: Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009, 119: 902-907.
44. Sarkkinen ES, Agren JJ, Ahola I, et al.: Fatty acid composition of serum cholesterol esters, and erythrocyte and platelet membranes as indicators of long-term adherence to fat-modified diets. *Am J Clin Nutr* 1994, 59: 364-370.
45. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, et al.: Effects of dietary arachidonic acid on human immune response. *Lipids* 1997, 32: 449-456.
46. Nelson GJ, Schmidt PC, Bartolini G, et al.: The effect of dietary arachidonic acid on plasma lipoprotein distributions, apoproteins, blood lipid levels, and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids* 1997, 32: 427433.
47. Liou YA, King DJ, Zibrik D, Innis SM: Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *J Nutr* 2007, 137: 945-952.
48. Brenna JT: Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002, 5: 127-132.
49. Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992, 12: 911-919.
50. Tsimikas S, Philis-Tsimikas A, Alexopoulos S, et al.: LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 122-130.
51. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, et al.: Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002, 45: 369-377.
52. Grimsgaard S, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjerve KS: Plasma saturated and linoleic fatty acids are independently associated with blood pressure. *Hypertension* 1999, 34: 478-483.
53. Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, et al.: Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med* 2005, 165: 193-199.
54. Oh K, Hu FB, Manson JE, et al.: Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2005, 161: 672-679.
55. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M: Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the Adult Health Study. *Stroke* 2004, 35: 1531-1537.
56. Drexel H. European Society of Cardiology. [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
57. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, et al.: Effects of dietary fatty acids and carbohydrate on ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 1146-55.
58. Lapointe A, Couillard C, Lemieux S: Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *J Nutr Biochem* 2006, 17: 645-658.
59. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al.: Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009 Feb 11 (w druku).
60. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al.: Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction—aims and methods of the OMEGA-study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006, 20: 365-375.
61. Senges J.: Randomized Trial of Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Therapy after Acute Myocardial Infarction: the OMEGA-Trial. Annual Scientific Session of the American College of Cardiology 2009, Orlando, Florida.
62. Parol-Baran G, Filipiak KJ: Rzyzyko rezydualne w schorzeniach sercowo-naczyniowych u pacjentów z dyslipidemią spojrzanie z perspektywy 2009 roku. *Kardioprofil* 2009 (w druku).