

Kliniczne efekty suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi ω -3

Clinical implication of ω -3 polyunsaturated fatty acids supplementation

Wojciech Jańczyk, Piotr Socha

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Streszczenie

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (LC-PUFA) są niezbędnymi składnikami diety, które nie mogą zostać zsyntetyzowane przez organizm ludzki. Podstawowym ich źródłem są ryby morskie oraz owoce morza. LC-PUFA posiadają właściwości przeciwzapalne, zapobiegają miażdżycy naczyń krwionośnych oraz wpływają na prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego i wzroku. Dzięki temu znalazły ugruntowane zastosowanie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych, zespole metabolicznym oraz przewlekłych chorobach zapalnych. Zasadnicze znaczenie ma również ich suplementacja w okresie ciąży, laktacji, a także w wieku rozwojowym. W polskiej populacji niedobory LC-PUFA w diecie są szczególnie silnie wyrażone z uwagi na utrwalone nawyki żywieniowe. Przy niskim spożyciu ryb sposobem na realizowanie zapotrzebowania na LC-PUFA mogą być dostępne na rynku suplementy.

Abstract

Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) are essential dietary nutrients which can not be synthesized in human. Their main sources are fishes and seafood. LC-PUFAs have anti-inflammatory properties, reduce the risk of atherosclerosis and have been associated with infant neurodevelopment and visual function. LC-PUFA supplementation is recommended in prevention of cardiovascular diseases, metabolic syndrome and chronic inflammatory diseases. Fish oil consumption plays also a crucial role in pregnancy, lactation and infancy. In the Polish population LC-PUFA deficits are strongly linked with food habits. In case of low fish dietary intake the LC-PUFA supplements may be required.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ KWASY TŁUSZCZOWE ■ KWAS DOKOZAHEKSAENOWY ■ KWAS EIKOZAPENTAENOWY ■ ŻYWIENIE

KEY WORDS:

■ FATTY ACIDS ■ DOCOSAHEXENOIC ACID ■ EICOSAPENTAENOIC ACID ■ NUTRITION

Wstęp

Niezbędne kwasy tłuszczowe (essential fatty acids – EFAs) to wielonienasycone kwasy tłuszczowe, które nie mogą zostać zsyntetyzowane przez organizm człowieka i muszą być dostarczane z dietą. Wśród EFAs wyróżnia się wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 i n-6, których nazewnictwo pochodzi od położenia podwójnych wiązań, licząc od końca łańcucha węglowego. Najważniejszymi z nich, niezbędnymi do prawidłowego rozwoju człowieka oraz wielu gatunków zwierząt, są kwas linolowy (LA: 18:2, n-6) i α -linolenowy (ALA: 18:3, n-3).

Duże ilości kwasu linolowego znajdują się w nasionach roślin z wyjątkiem kokosów, palmy i kakaowca. Bogate w kwas α -linolenowy są z kolei przede wszystkim nasiona lnu, rzepa oraz orzechy włoskie (**Tabela 1**).

Odpowiednia podaż LA i ALA umożliwia syntezę długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LC-PUFA), uznanych za związki warunkujące właściwy rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Organizm ludzki potrafi przekształcać LA w kwas arachidonowy (AA), a ALA w kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz dokozaheksaenowy (DHA). W tych dwóch szlakach przemian uczestniczą enzymy – desaturazy oraz elongazy – o które konkurują metabolity LA i ALA (**Rycina 1**).

Jak się jednak okazuje, nawet dostateczne zapotrzebowanie w LA i ALA może nie być wystarczające do wytworzenia odpowiednich ilości LC-PUFA. Synteza DHA i EPA z ALA jest upośledzona m.in. u wcześniaków i zdrowych dzieci urodzonych o cząsie z powodu niskiej wydajności endogennych elongaz i desaturaz. Podobnie niezbilansowana dieta

(np. z przewagą LA lub kwasów tłuszczowych *trans*) wpływa na zaburzenie równowagi gospodarki lipidowej i obniżenie produkcji EPA i DHA. Z kolei u osób w podeszłym wieku, z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą dochodzi do stopniowej utraty sprawności układów enzymatycznych i spadku tempa syntezy LC-PUFA.

Dlatego też preferowaną, alternatywną metodą pozyskania EPA oraz DHA jest spożywanie pokarmów bogatych w te kwasy, np. tłustych ryb morskich lub owoców morza (tab. 1).

ALA i jego pochodne są składnikami triglicerydów, estrów cholesterolu oraz fosfolipidów, wchodzą w skład błon komórkowych w organizmie ludzkim. EPA i DHA pochodzące z diety zmieniają kompozycję błon komórkowych, zastępując kwasy tłuszczowe n-6 (np. AA) w płytkach krwi, erytrocytach, ale również monocytach i neutrofilach.

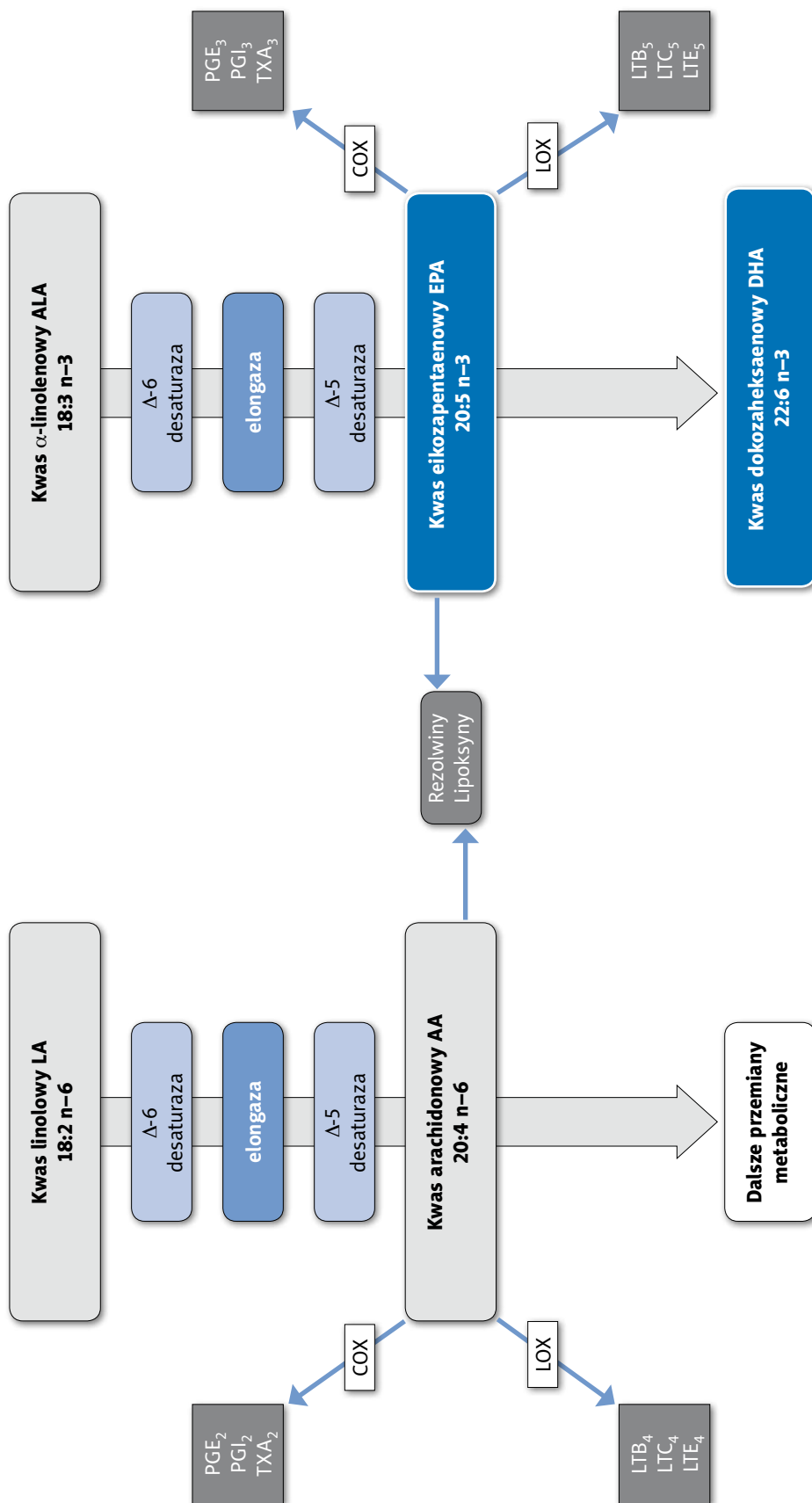
DHA jest szeroko rozpowszechnionym składnikiem lipidowym struktur mózgu oraz siatkówki, dlatego jego odpowiednio wysokie występowanie w diecie, szczególnie w okresie pre- i perinatalnym, jest kluczowe dla rozwoju układu nerwowego. Kwasy tłuszczowe szeregu n-3 spełniają również ważną rolę jako substancje o działaniu kardioprotekcyjnym, chroniące przed rozwojem miażdżycy naczyń krwionośnych.

Ze względu na potencjalnie korzystne działanie LC-PUFA wiele mieszanek dla niemowląt jest suplementowanych tymi kwasami tłuszczowymi. Dostępne są preparaty zawierające kwas dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy dla dzieci oraz dorosłych. Wprowadzono również preparaty DHA dla kobiet ciężarnych i matek karmiących piersią.

TABELA 1. Źródła wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 i n-6 w diecie.

PUFA N-3		PUFA N-6
EPA, DHA	ALA	LA
Ryby morskie: <ul style="list-style-type: none"> ■ śledź ■ łosoś ■ pstrąg ■ sardynka ■ makrela ■ tuńczyk ■ dorsz Owoce morza	Olej lniany Olej rzepakowy Orzechy włoskie	Nasiona roślin Olej kukurydziany Olej arachidowy Olej bawełniany Olej sojowy Olej sezamowy Oliwa z oliwek
Objasnienia: PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe; EPA – kwas eikozapentaenowy; DHA – kwas dokozaheksaenowy; ALA – kwas α -linolenowy; LA – kwas linolowy		

SYNTEZA DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (LC-PUFA)



RYCINA 1. Synteza długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LC-PUFA). Objasnienia: COX – cyklooksygenaza, LOX – lipooksygenaza; EPA i AA są syntetyzowane w retikulum endoplazmatycznym, podczas gdy DHA powstaje w wyniku β -oksydacji kwasu tetrakosaheksaenowego.

Efekty działania LC-PUFA

Dieta bogata w kwasy tłuszczowe n-6 zwiększa stężenie kwasu arachidonowego będącego prekursorem eikozanoidów: prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów, które działają prozapalnie, aterogennie oraz sprzyjają proliferacji komórek.

Tym niekorzystnym zjawiskom przeciwdziałają kwasy n-3, które m.in. zmniejszają nasilenie stanu zapalnego, agregację płytek krwi, działają ochronnie na endotelium i naczynia krwionośne, obniżają poziom stresu oksydacyjnego, zwiększają insulinowrażliwość i poprawiają profil lipidowy (**Tabela 2.**).

Aktywność przeciwzapalna LC-PUFA przypisywana jest głównie EPA, konkurującemu z AA w tworzeniu aktywnych leukotrienów i prostaglandyn, ale wydaje się, że również DHA ma istotny potencjał przeciwzapalny i immunomodulujący.

LC-PUFA a ośrodkowy układ nerwowy

Jak już wspomniano, kwas dokozaheksaenowy – spośród kwasów tłuszczowych długołańcuchowych – wydaje się mieć szczególne znaczenie dla rozwoju ośrodkowego układu nerwowego.

Znaczne ilości LC-PUFA są obecne w tkance mózgowej, a szczególnie w fosfolipidach błon komórek nerwowych. Badania nad składem mózgu ludzkiego wykazały, że główne niezbędne kwasy tłuszczowe, tj. kwas linolowy i α -linolenowy znajdują się w mózgu ludzkim w niewielkich ilościach, podczas gdy ich długołańcuchowe pochodne, takie jak kwas arachidonowy lub dokozaheksaenowy są obecne powszechnie. AA i DHA stanowią bowiem ok. 20% puli kwasów tłuszczowych kory mózgowej.

Większą zawartość DHA w mózgu i siatkówce stwierdzano u dzieci zmarłych z powodu zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej, jeśli były one karmione mlekiem matki (które dostarcza gotowe LC-PUFA) w porównaniu z niemowlętami karmionymi konwencjonalnymi mieszankami niezawierającymi LC-PUFA¹.

Suplementacja n-3 PUFA w okresie ciąży i laktacji

W okresie ciąży i laktacji zapewnienie wystarczających ilości kwasów tłuszczowych n-3 wydaje się mieć fundamentalne znaczenie dla rozwijającego się płodu i niemowlęcia.

Do tej pory wykazano, że suplementacja LC-PUFA m.in. wydłuża czas trwania ciąży, zapobiega przed-

TABELA 2. Wpływ LC-PUFA na czynniki uczestniczące w etiopatogenezie stanu zapalnego i miażdżycy naczyń.

DZIAŁANIE LC-PUFA	
CZYNNIK	EFEKT KLINICZNY
↓ AA	↓ synteza eikozanoidów ↓ agregacja trombocytów ↓ stymulacja komórek stanu zapalnego
↓ TXA ₂	↓ agregacja trombocytów poprawa funkcji śródbłonka naczyń
↓ LTB ₄	↓ indukcja stanu zapalnego ↓ chemotaksja makrofagów
↑ PGI ₃	↓ agregacja trombocytów rozkurcz naczyń krwionośnych ↑ cAMP
↓ fibrynogen	↓ nasilenie stanu zapalnego ↓ krzepnięcie krwi
↓ TNF- α ↓ IL-1 β	↓ proliferacja limfocytów ↓ produkcja wolnych rodników tlenowych poprawa funkcji śródbłonka naczyń
↓ IL-6	hamowanie stanu zapalnego
↓ CRP	hamowanie stanu zapalnego
↓ Wolne rodniki tlenowe	↓ stres oksydacyjny
↑ Śródbłonkowy NO	rozkurcz naczyń krwionośnych
Insulina	wzrost insulinowrażliwości
↓ VLDL	poprawa profilu lipidowego
↑ HDL	poprawa profilu lipidowego
↓ triglicerydy	poprawa profilu lipidowego

wczesnemu porodowi i wpływa na zwiększenie masy urodzeniowej dziecka²⁻⁵.

W wielu doniesieniach podkreśla się rolę DHA w prawidłowym rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, w tym funkcji poznawczych, mowy oraz narządu wzroku.

W prospektywnym badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez Helland i wsp.⁶ stosowano wysokie dawki, 1183 mg EPA + 803 mg DHA, oleju rybiego i stwierdzono korzystne odległe efekty na rozwój umysłowy dzieci (oceniane w wieku 4 lat).

Kolejne badanie oceniające wpływ suplementacji 300 mg DHA/dobę u ciężarnych wykazało u niemowląt w wieku 9 miesięcy lepsze umiejętności w testach tzw. rozwiązywania problemów, bez wpływu na wyniki testu Fagana oceniającego inteligencję⁷.

W niedawno opublikowanym dużym badaniu obserwacyjnym Hibelln i wsp.⁸ zauważyli korzyst-

ny efekt LC-PUFA na rozwój werbalnej inteligencji, sprawności fizycznej oraz funkcji behawioralnych u ośmiolatków – dzieci, których matki były uprzednio suplementowane LC-PUFA w ciąży. Inni autorzy sugerują wręcz, iż zawartość DHA w mózgu koreluje pozytywnie z rozwojem funkcji poznawczych i behawioralnych⁹.

Krauss-Etschmann i wsp.¹⁰ prowadzili suplementację 500 mg DHA/dobę u kobiet w ciąży. W rezultacie uzyskano poprawę profilu LC-PUFA we krwi ciężarnych i pępowinowej. Oczekujemy na wyniki tego wielośrodkowego badania pokazujące odległy wpływ na rozwój niemowląt i dzieci matek suplementowanych DHA.

Podobnie podaż LC-PUFA jest niezwykle cenna dla zdrowia matki. Dzięki korzystnemu działaniu na komponenty zespołu metabolicznego LC-PUFA może zmniejszać częstość występowania stanu przedrzucawkowego u ciężarnych⁵.

Sugeruje się także związek niskiego spożycia ryb z częstszym występowaniem depresji u kobiet ciężarnych palących i samotnych¹¹. Zauważono, że w krajach, w których w diecie występuje niska zawartość LC-PUFA, ryzyko rozwoju depresji poporodowej wielokrotnie wzrasta w porównaniu z krajami, w których spożycie produktów zawierających LC-PUFA jest wysokie.

Powyższe obserwacje przekonują, że wśród osób wymagających suplementacji LC-PUFA, istotne miejsce zajmują kobiety w ciąży oraz karmiące. Opracowane dla nich rekomendacje zakładają minimalną dawkę dobową podaży DHA na poziomie 200 mg¹². Taka ilość wpływa już na zawartość DHA w pokarmie matki karmiącej. Wydaje się jednak, że skuteczne dawki suplementacji DHA u kobiet ciężarnych i karmiących znacznie przekraczają minimalną dawkę 200 mg.

Niemowlęta

Jak wykazano, podaż LC-PUFA w okresie ciąży i laktacji odgrywa istotną rolę dla dalszego rozwoju dziecka. Przedmiotem wielu badań jest także ocena znaczenia takiej suplementacji u niemowląt i starszych dzieci.

Analiza ruchów mimowolnych u zdrowych niemowląt urodzonych o czasie wykazała, że podawanie LC-PUFA w pierwszych 2 miesiącach życia zmniejszyło częstość występowania tych ruchów o umiarkowanie nieprawidłowej charakterystyce¹³.

Rozwój ostrości widzenia w niemowlęctwie może mieć krytyczne znaczenie dla dalszego rozwoju funkcji poznawczych dziecka. Systematyczny przegląd piśmiennictwa autorstwa San Giovanni i wsp. z 2000 roku pokazuje, że w większości badań osiągnięto korzystne efekty działania DHA na ostrość widzenia u dzieci urodzonych w terminie, aczkolwiek w pojedynczych pracach nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi suplementy i placebo¹⁴. Ewentualne odległe efekty podawania n-3 PUFA nie były natomiast jednoznaczne i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Podobne obserwacje poczynili z kolei Birch i wsp. badający dzieci odstawiane od piersi po ok. 6 tygodniach, którym podawano mieszankę zawierającą lub nie LC-PUFA. Stwierdzili gorszą ostrość widzenia w 17., 26. i 52. tygodniu życia u dzieci, które nie otrzymywały LC-PUFA¹⁵. Hoffman i wsp.¹⁶ zauważyli szybsze dojrzewanie wywołanych potencjałów wzrokowych u niemowląt otrzymujących mieszanki LC-PUFA.

W 2008 roku w ramach Cochrane Collaboration opublikowano dwa systematyczne przeglądy piśmiennictwa dotyczące efektów suplementacji LC-PUFA u niemowląt donoszonych¹⁷ oraz przedwcześnie urodzonych¹⁸. Analizowano wpływ DHA m.in. na ostrość widzenia, funkcje poznawcze i rozwój psychomotoryczny w pierwszych latach życia. Poza pojedynczym badaniem nie wykazano korzystnego wpływu suplementacji LC-PUFA na ostrość wzroku ani u noworodków urodzonych przedwcześnie, ani o czasie w porównaniu z placebo. Kontrowersyjne wnioski dotyczyły także wpływu LC-PUFA na rozwój zdolności poznawczych. Nie obserwowano różnic w parametrach rozwoju fizycznego między grupą suplementowaną a przyjmującą placebo. W podsumowaniu powyższego przeglądu piśmiennictwa autorzy konkludują, że aktualnie brakuje danych przemawiających za rutynową suplementacją LC-PUFA dla poprawy rozwoju mentalnego, fizycznego i psychoruchowego w okresie niemowlęcym.

W przypadku stosowania fortyfikacji LC-PUFA aktualne stanowiska ekspertów określają ich zawartość na co najmniej 0,2% DHA i 0,35% AA (procent całkowitej ilości kwasów tłuszczowych) w mieszankach dla dzieci urodzonych o czasie oraz co najmniej 0,35% DHA i 0,4% AA w mieszankach dla wcześniaków¹⁹.

Warto przy tym zaznaczyć, że preferowane jest podawanie mieszanek suplementowanych dla nie-

mowląt, a nie suplementów LC-PUFA. U starszych niemowląt (powyżej 6. m.ż.) można jednak uwzględnić suplementy w miejsce mieszanek. Podobnie w przypadku karmienia mieszankami pozbawionymi DHA można brać pod uwagę podawanie n-3 LC-PUFA w dawce odpowiadającej wyżej wymienionej suplementacji.

W drugim półroczu życia teoretycznie powinny pojawić się inne źródła n-3 PUFA, jednak mimo wprowadzenia do kalendarza żywienia ryb, ich spożycie u niemowląt nadal jest minimalne.

Dzieci

U dzieci nie prowadzono wielu badań oceniających efekty suplementacji LC-PUFA. Ich przedmiotem nie był też wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, ale raczej obniżenie ryzyka zespołu metabolicznego i innych zaburzeń.

Warto zwrócić uwagę, że miażdżyca naczyń krwionośnych rozpoczyna się już we wczesnym dzieciństwie. Napoli i wsp.²⁰ badali dzieci w wieku 1–13 lat, które zginęły w wyniku wypadku, zmarły z powodu tętniaka tętnicy mózgowej lub chorób nowotworowych. U tych dzieci, mimo prawidłowego poziomu cholesterolu w surowicy krwi, stwierdzano zmiany miażdżycowe w aorcie brzusznej. Mając na uwadze przeciwzapalne i antyaterogenne działanie n-3 PUFA, wzbogacenie diety w DHA w wieku rozwojowym mogłoby hipotetycznie hamować wczesne procesy miażdżycowe.

Zapotrzebowanie na wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 wzrasta wraz z wiekiem, proporcjonalnie do masy ciała, i towarzyszy zwiększonemu zapotrzebowaniu na pozostałe składniki odżywcze. Jednakże ze względu na niewielkie spożycie ryb przez dzieci, nie obserwujemy proporcjonalnego wzrostu spożycia kwasów n-3 PUFA. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe w postaci suplementu są wskazane w przypadku diety ubogiej w DHA, czyli w przypadku wyłączenia z niej ryb morskich, co jest powszechną praktyką w Polsce. Zaletą suplementu jest jego czystość chemiczna i dlatego rodzice niemający dostępu do ryb morskich kontrolowanych pod względem zawartości dioksyn i rtęci mogą wybrać taką formę suplementacji.

LC-PUFA a ryzyko sercowo-naczyniowe

Pierwsze doniesienia o korzyściach płynących z zastosowania LC-PUFA w profilaktyce chorób sercowo-

-naczyniowych pochodzą z obserwacji natywnych mieszkańców Grenlandii, których dieta jest tradycyjnie bogata w DHA i EPA, a odsetek występowania choroby niedokrwiennej serca jest niski²¹. Od tej pory przeprowadzono liczne badania potwierdzające skuteczność LC-PUFA zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji chorób układu krążenia.

Przełomowym badaniem oceniającym wpływ n-3 LC-PUFA we wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych było wielośrodkowe, prospektywne badanie GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*). Uczestniczyło w nim 11324 pacjentów po zawale serca, otrzymujących przez 3,5 roku LC-PUFA w dawce 1 g/dobę (460 mg EPA i 380 mg DHA), witaminę E 300 mg/dobę lub placebo. U pacjentów stosujących olej rybi uzyskano 20% redukcję całkowitej śmiertelności, 30% spadek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 45% redukcję nagłych zgonów sercowych²².

W innym badaniu (*Diet And Reinfarction Trial – DART*) uzyskano również znaczącą redukcję śmiertelności (29%) u osób po zawale serca, które spożywały tygodniowo 300 g ryb przez 2 lata, podczas gdy śmiertelność z przyczyn sercowych spadła o 33%²³.

Co ciekawe, w powyższych badaniach nie obserwowano, aby suplementacja n-3 PUFA znacząco wpływała na spadek częstości epizodów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem w porównaniu z placebo. Korzystny efekt stosowania LC-PUFA w postaci redukcji śmiertelności wynikał głównie ze zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu arytmii komorowych.

Harris i wsp. analizowali związek między stężeniem LC-PUFA w surowicy a ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych. Okazało się, że niskie stężenie DHA i EPA w surowicy i fosfolipidach komórkowych, które koreluje z ich zawartością w kardiomiocytach, było niezależnym predyktorem zwiększonego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Redukcja tego ryzyka wydaje się być związana w większym stopniu ze wzrostem stężenia DHA niż EPA²⁴.

Badanie JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) dotyczyło populacji japońskiej i przez blisko 5 lat uczestniczyło w nim 18645 pacjentów bez/z wywiadem choroby wieńcowej serca randomizowanych do leczenia statynami oraz statynami i EPA (1,8 g/dobę). Druga grupa uzyskała 19% spadek częstości poważnych epizodów wieńcowych

TABELA 3. Ryzyko sercowo-naczyniowe a mechanizmy protekcyjne LC-PUFA.

KARDIOPROTEKCYJNE DZIAŁANIE LC-PUFA
■ zmniejszenie częstości rytmu serca
■ działanie antyarytmiczne
■ obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
■ poprawa funkcji endotelium
■ zwiększenie kurczliwości naczyń krwionośnych
■ zmniejszenie agregacji płytek krwi
■ hamowanie syntezy czynników prozapalnych
■ stabilizacja blaszki miażdżycowej
■ spadek poziomu triglicerydów
■ wzrost stężenia HDL-cholesterolu
■ obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego.

w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie statynami²⁵.

Dane z licznych prospektywnych badań z randomizacją wskazują na różnorodne korzyści ze stosowania LC-PUFA w profilaktyce i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych (**Tabela 3**).

Suplementacja LC-PUFA wiąże się ze zmniejszeniem częstości rytmu serca zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Korzystne oddziaływanie LC-PUFA na układ krążenia zachodzi również w mechanizmie zmniejszenia ciśnienia tętniczego, agregacji płytek krwi, poprawy funkcji endotelium oraz zwiększenia elastyczności naczyń tętniczych poprzez integrację EPA i DHA w struktury błon fosfolipidowych²⁶⁻²⁸.

Thies i wsp. wykazali, że przyjmowanie oleju rybiego bogatego w kwasy n-3 PUFA w dawce 1,4 g/dobę wywołało korzystne zmiany w strukturze blaszki miażdżycowej. Obserwowano zmniejszenie infiltracji blaszki przez makrofagi oraz powstanie tzw. blaszki włóknisto-tłuszczowej (typ IV) o większej stabilności. Efektów takich nie stwierdzono u pacjentów otrzymujących kwasy n-6 (olej słonecznikowy)²⁹.

W prospektywnym badaniu Calo i wsp. potwierdzili antyarytmiczny efekt działania n-3 LC-PUFA wśród 160 pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Suplementacja EPA+DHA w dawce 1,7 g/dobę zmniejszyła częstość migotania przedsionków o 54% *v.* placebo oraz wpłynęła na skrócenie czasu hospitalizacji³⁰.

Uważa się, że poszczególne efekty działania n-3 PUFA są zależne od czasu suplementacji oraz dawki kwasów tłuszczowych. Najszybciej, gdyż w ciągu kilku tygodni, już przy dawkach 500–1000 mg/dobę osiągnany jest efekt antyarytmiczny. Do zmniejsze-

nia agregacji płytek krwi dochodzi w ciągu kilku tygodni, ale wymagane są wówczas wyższe dawki (ok. 2,5 g/dobę). Szacuje się, że obniżenie ciśnienia tętniczego, częstości rytmu serca oraz poprawę wykładników gospodarki lipidowej można osiągnąć najwcześniej po kilku miesiącach regularnej suplementacji LC-PUFA.

Warto zwrócić uwagę, że redukcja śmiertelności z przyczyn sercowych może nastąpić już prawdopodobnie po kilkumiesięcznym stosowaniu LC-PUFA²². Istotna redukcja epizodów sercowo-naczyniowych może natomiast wymagać nawet kilkuletniego leczenia wysokimi dawkami²⁵.

Wyniki kilku dużych, prospektywnych badań wskazują na rolę diety wzbogaconej LC-PUFA w redukcji incydentów niedokrwiennych mózgu. Według amerykańskiego „Cardiovascular Health Study” spożycie ryb >4 razy na tydzień wiązało się ze zmniejszeniem częstości udarów niedokrwiennych mózgu o 30%³¹. Trwają kolejne badania (np. SU.FOL.OM3) dla potwierdzenia skuteczności LC-PUFA w pierwotnej i wtórnej prewencji niedokrwiennych udarów mózgu.

Przedstawiona skuteczność preparatów oleju rybiego uzasadnia uwzględnienie ich w najnowszych zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych. ESC (*European Society of Cardiology*) i AHA (*American Heart Association*) rekomendują suplementację 1 g EPA+DHA codziennie w ramach wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych oraz spożywanie posiłków z ryb morskich co najmniej 2 razy w tygodniu w ramach prewencji pierwotnej^{32,33}.

Zespół metaboliczny i zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości

Oprócz wyżej wymienionych przejawów korzystnego działania na układ krążenia, LC-PUFA wywierają także pozytywny wpływ na komponenty zespołu metabolicznego, takie jak gospodarka lipidowa, węglowodanowa i insulinooporność.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 poprawiają profil lipidowy surowicy krwi poprzez nasilenie procesu β -oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie, wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej, zmniejszenie frakcji VLDL-cholesterolu oraz nieznaczne zwiększenie syntezy HDL-cholesterolu. Ponadto LC-PUFA redukują stężenie triglicerydów (TG), a efekt ten jest zależny od dawki LC-PUFA i wyj-

ściowego stężenia triglicerydów. Wykazano m.in., że u pacjentów z hipertriglicerydemią (>150 mg/dL) przyjmowanie EPA+DHA w dawce 3,4–4 g/dobę zmniejszyło poziom TG o 16–45% (średnio 29%)³⁴.

W badaniu GOCADAN (*Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives*), w którym uczestniczyli natywni, dorośli mieszkańcy Alaski stwierdzono związek między wielkością spożycia LC-PUFA a ryzykiem zespołu metabolicznego. U osób, które opierały swoją dietę na wielonienasyconych kwasach tłuszczowych n-3 pozyskiwanych z ryb i owoców morza, odnotowano średnie niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, triglicerydów, wyższy poziom HDL-cholesterolu i wskaźników insulinowrażliwości. Przeciwnie wyniki obserwowano u osób spożywających w przewadze kwasy tłuszczowe nasycone i odmianę *trans*³⁵.

Chociaż suplementacja diety w kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 PUFA bezpośrednio nie poprawia parametrów gospodarki węglowodanowej, to jednak ich obecność w diecie może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2. Ponadto z badań Platet-Klein i wsp. wynika, iż dieta bogata w kwasy EPA i DHA przyczynia się do spowolnienia rozwoju miażdżycy będącej główną komplikacją zdrowotną u osób z cukrzycą typu 2. Poprawa nie następuje jednak poprzez wpływ na poziom glikemii, ale poprzez poprawę gospodarki lipidowej, funkcji endotelium oraz zmniejszenie agregacji płytek krwi³⁶.

Jak wykazano, u osób z otyłością brzuszną, insulinoopornością, nietolerancją glukozy i cukrzycą typu 2 w surowicy krwi występuje zwiększone stężenie aterogennej frakcji remnantów chylomikronów (RLP). Tymczasem zwiększenie n-3 PUFA w diecie powoduje obniżenie stężenia RLP u osób z wisceralnym typem otyłości i cukrzycą typu 2³⁷. W innym badaniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przez trzy miesiące suplementowano dietę oczyszczonym kwasem EPA w dawce od 0,9 do 1,8 g/dzień. W efekcie poziom stężenia remnantów chylomikronów we krwi obniżył się u nich aż o 77%³⁸.

Wyniki niezależnych badań Bjerregarda i wsp.³⁹ oraz Mori i wsp.⁴⁰ wskazują, że suplementacja olejem rybim nie powoduje istotnych zmian BMI i WHR. Nie wydaje się zatem, aby kwasy tłuszczowe n-3 PUFA wpływały bezpośrednio na redukcję masy ciała lub utrzymanie wagi należytej. Przypuszcza się jednak, że dieta oparta na LC-PUFA może prowadzić do korzystnej redystrybucji tkanki tłuszczowej, a tym sa-

my chronić osoby z nadwagą i otyłe przed demonstracją cech zespołu metabolicznego.

Choroby metaboliczne i grupy wysokiego ryzyka niedoboru niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych

Niektóre choroby metaboliczne, ze względu na konieczność przestrzegania restrykcyjnej diety, mogą prowadzić do niedoboru kwasów tłuszczowych szeregu n-3. Szczególną grupę stanowią pacjenci z fenylketonurią, u których ograniczenia spożycia białka prowadzą do niedoboru innych składników pożywienia. Dzieci te nie spożywają ryb i dlatego są praktycznie pozbawione głównego źródła DHA. Ponadto podstawowym problemem klinicznym tych pacjentów są zaburzenia rozwoju psychoruchowego i intelektualnego. Biorąc pod uwagę znaczenie DHA dla rozwoju mózgu, zaopatrzenie organizmu w ten kwas tłuszczowy wydaje się dla nich szczególnie istotne.

Problem ten omawiano w licznych publikacjach wykazując niedobory LC-PUFA u pacjentów z fenylketonurią. Suplementacja DHA w dawce 15 mg/kg/dobę przyniosła poprawę zdolności motorycznych u tych dzieci⁴¹.

Podobnie w mukowiscydozie na skutek zaburzeń wchłaniania i metabolizmu kwasów tłuszczowych dochodzi do niedoboru LC-PUFA. U pacjentów z mukowiscydozą badano przyswajalność i bezpieczeństwo stosowania DHA. Preparat podawano w wysokiej dawce 50 mg/kg/dobę przez 6 miesięcy. Taka suplementacja była bezpieczna i skutecznie podniosła stężenie tego kwasu w osoczu i erytrocytach⁴².

Choroby przewodu pokarmowego

Uważa się, że podaż LC-PUFA może korzystnie wpływać na profilaktykę oraz przebieg chorób zapalnych przewodu pokarmowego.

Ostatnie systematyczne przeglądy piśmiennictwa opublikowane przez Cochrane Collaboration negują jednak potencjalną skuteczność preparatów LC-PUFA w utrzymywaniu remisji w nieswoistych zapaleniach jelit⁴³. Dlatego też nie są one aktualnie polecane do rutynowego stosowania u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Demencja starcza i choroba Alzheimera

Niedawno zwrócono uwagę na możliwość zahamowania progresji demencji starczej oraz choroby Alzhei-

mera przy zastosowaniu suplementów n-3 LC-PUFA. W przypadku demencji naczyniopochodnej mechanizm działania najprawdopodobniej polega na hamowaniu zmian miażdżycowych naczyń, jest zatem zbliżony do mechanizmu antyaterogennego w chorobach sercowo-naczyniowych. W chorobie Alzheimera główną rolę ma odgrywać przeciwzapalne działanie n-3 PUFA.

U chorych z demencją stwierdzono niedobory DHA zarówno w mózgu, jak i w surowicy krwi. Co ciekawe, w ramach Framingham Heart Study u pacjentów ze zwiększonym stężeniem DHA w surowicy, regularnie spożywających kwasy tłuszczowe n-3, obserwowano o 47% mniejsze ryzyko rozwoju starczej demencji⁴⁴. W pojedynczych badaniach wykazano natomiast, że suplementacja LC-PUFA może poprawiać zdolności poznawcze nawet u osób z już rozpoznaną demencją/chorobą Alzheimera, aczkolwiek jedynie we wczesnej fazie procesu chorobowego.

Zaburzenia depresyjne

Związek pomiędzy dietą ubogą w LC-PUFA a zaburzeniami depresyjnymi był tematem kilku badań. Chociaż ich wyniki są nierzadko kontrowersyjne, to większość danych sugeruje niższe natężenie depresji, oceniane w skali punktowej, oraz zachowań samodestrukcyjnych u pacjentów suplementowanych EPA i DHA. Ostatnio opublikowana metaanaliza wykazuje ponadto, że leczenie preparatami n-3 LC-PUFA może poprawiać stan kliniczny pacjentów z depresją i zaburzeniami dwubiegunowymi⁴⁵.

Alergia i astma oskrzelowa

Istnieje coraz więcej doniesień na temat roli LC-PUFA w profilaktyce i hamowaniu rozwoju chorób alergicznych.

Dane wskazują, że dzieci kobiet ciężarnych otrzymujących w ciąży suplementację LC-PUFA mają niższe stężenie IL-13, a w okresie niemowlęcym mogą prezentować mniejsze nasilenie chorób o podłożu alergicznym⁴⁶.

W interesującym badaniu prospektywnym z randomizacją Olsen i wsp. podawali ciężarnym kobietom średnio od 30. tygodnia ciąży do porodu 2,7 g n-3 PUFA lub placebo. Po 16 latach autorzy oceniali częstość występowania astmy oskrzelowej w obu grupach pacjentów i stwierdzili, że przyjmowanie n-3 PUFA w późnym okresie prenatalnym istotnie

zmniejszało ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej w dzieciństwie⁴⁷.

Choroby reumatoidalne

Preparaty LC-PUFA są coraz chętniej wykorzystywane w leczeniu przewlekłych stanów zapalnych i chorób reumatoidalnych ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe.

W metaanalizie 17 badań prospektywnych z randomizacją u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów stwierdzono, że LC-PUFA łagodzi bóle kostne, skraca czas trwania sztywności porannej, ogranicza liczbę stawów objętych bólem oraz zmniejsza konsumpcję niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)⁴⁸.

Inne choroby

Oprócz udowodnionego wpływu LC-PUFA na prawidłowy rozwój siatkówki i ostrości widzenia w okresie pre- i perinatalnym, podejrzewa się również, że spożycie LC-PUFA istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia degeneracji plamki żółtej oka w wieku podeszłym (*acute macular degeneration* – AMD)⁴⁹ oraz objawu „suchego oka”, zwłaszcza u kobiet⁵⁰.

Interesującą koncepcją jest związek LC-PUFA z predyspozycją do rozwoju zespołu ADHD. W kilku badaniach, mimo kilkumiesięcznej podaży EPA i DHA, nie obserwowano jednak poprawy klinicznej u tych pacjentów⁵¹.

Wśród innych prawdopodobnych efektów działania LC-PUFA wymienia się wpływ na prawidłową budowę kośćca, płodność oraz stan skóry.

Od lat mówi się o istotnej roli LC-PUFA w profilaktyce chorób nowotworowych, jako że czynnikiem ryzyka dla wielu z nich może być dieta bogato-tłuszczowa. W obszarze zainteresowania badaczy są zwłaszcza rak jelita grubego oraz trzustki, jednak na razie większość doświadczeń pochodzi z prac na modelach zwierzęcych.

Bezpieczeństwo leczenia LC-PUFA

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 są bezpiecznymi suplementami diety. Ich stosowanie nie niesie ze sobą ryzyka poważnych działań ubocznych. Obserwowane objawy niepożądane mają zwykle lekkie nasilenie i przemijający charakter. Najczęściej spotyka się łagodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: dyspepsję, nudności, ból brzucha lub biegunkę.

Bezpieczeństwo stosowania kwasu dokozaheksaenowego wykazano w licznych badaniach na różnicowanych populacjach osób chorych i zdrowych.

Ograniczenia suplementów kwasów tłuszczowych dla niemowląt dotyczyły podaży kwasu eikozapentaenowego, który poprzez konkurencję z kwasem arachidonowym mógł prowadzić do zaburzenia wzrastania. Takiego działania nie wykazywał DHA. U kobiet ciężarnych i podczas laktacji suplementy DHA były całkowicie bezpieczne w dawkach od 200 mg/dobę do ponad 1 g/dobę.

Stosowane dawki suplementu oleju rybiego w populacji dorosłych są często wielokrotnie wyższe niż obecnie proponowane, a nie wykazywały działań ubocznych w licznych badaniach dotyczących np. prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Spożycie LC-PUFA w Polsce

Polska należy do krajów szczególnie zagrożonych niedoborem kwasów tłuszczowych ω -3. Badanie WOBASZ⁵² pokazuje, że spożycie ryb w populacji polskiej jest bardzo niskie i niedostateczne. Przeciętna konsumpcja ryb wyniosła w grupie mężczyzn średnio 16 g (przy zalecanym spożyciu 35 g) i 15 g w grupie kobiet (zalecane 30 g). U mężczyzn spożycie ryb było powyżej wartości zalecanej w województwach: kujawsko-pomorskim, warmińsko-mazurskim i zachodniopomorskim, natomiast u kobiet we wszystkich województwach – poniżej wartości zalecanej. Udział ryb w konsumpcji produktów mięsnych w grupie mężczyzn wahał się od 0 w woj. świętokrzyskim do 17% w woj. kujawsko-pomorskim, a wśród kobiet od 4% w woj. kujawsko-pomorskim do 18% w woj. mazowieckim.

Suplementacja diety olejem rybim lub preparatami kwasów tłuszczowych ω -3 może częściowo zniwelować zagrożenia związane z niedostatecznym spożyciem ryb.

Na rynku polskim obecne są liczne preparaty kwasów n-3, najczęściej jednak są to środki zawierające niskie dawki tych kwasów lub preparaty wieloskładnikowe, w których obecność pewnych składników ogranicza podawanie wysokich dawek kwasów n-3.

Rekomendacje stosowania LC-PUFA

NIEMOWLĘTA

Zalecenia dotyczące składników tłuszczowych mieszanek odżywczych dla dzieci zostały wydane po raz pierwszy przez ESPGHAN Committee on Nutrition

w 1991 roku. Zawarte są również w Dyrektywie Wspólnoty Europejskiej dotyczącej mieszanek dla niemowląt i dzieci starszych z 1991 roku, uaktualnionej w 1996 roku oraz w Raporcie Komisji Naukowej ds. Żywności przy Komisji Europejskiej (SCF/EC) z 1993 roku.

Podsumowanie stanowiska ekspertów gastroenterologii i żywienia dzieci w tej sprawie można znaleźć w raporcie opublikowanym przez Koletzko i wsp.¹⁹, w którym autorzy podkreślają korzyści związane z karmieniem piersią i ustalają zalecane ilości spożycia LC-PUFA:

- przynajmniej 0,2% DHA i 0,35% AA (procent całkowitej ilości kwasów tłuszczowych) w mieszanekach dla dzieci urodzonych o czasie oraz
- przynajmniej 0,35% DHA i 0,4% AA w mieszanekach dla wcześniaków.

Ostatnie wytyczne Dyrektywy Unii Europejskiej z grudnia 2006 roku również charakteryzują zasady suplementacji LC-PUFA:

- ilość LC-PUFA typu n-3 nie powinna przekraczać 3% całkowitej ilości kwasów tłuszczowych;
- LC-PUFA typu n-6 powinny stanowić poniżej 2% kwasów tłuszczowych;
- zawartość EPA powinna być mniejsza niż DHA, a zawartość DHA nie powinna być większa niż zawartość LC-PUFA typu n-6.

Powyższe rekomendacje dotyczą jednak wyłącznie suplementacji mieszanek dla niemowląt, nie poruszają problemu niezależnego podawania suplementu.

Wydaje się, że w trakcie karmienia naturalnego lub mieszanekami dla niemowląt nie istnieje potrzeba niezależnego podawania suplementu DHA – taką podaż można rozważyć w drugim półroczu życia. Teoretycznie żywienie uzupełniające powinno stanowić dodatkowe źródło kwasów ω -3 (np. ryby), jednak spożywane przez niemowlęta produkty, poza żółtkiem jaja, są zwykle ubogie w LC-PUFA.

Coraz więcej badań potwierdza korzystne efekty przedłużonej suplementacji LC-PUFA do końca pierwszego roku życia, a zatem przekraczającej okres uznawany za szczególnie krytyczny dla rozwoju OUN (do 4. m.ż.)^{15,16}.

DZIECI

W rekomendacjach dla dzieci w wieku 1–3 lat zwraca się uwagę na potrzebę spożywania ryb jako źródła

n-3 PUFA. Nie określono dokładnie zapotrzebowania na DHA, ale wydaje się być ono równie wysokie (lub proporcjonalnie wyższe w przeliczeniu na masę ciała), jak u niemowląt. Prawdopodobnie regularne spożywanie ryb morskich mogłoby pokryć takie zapotrzebowanie, ale w tej grupie wiekowej jest ono szczególnie niskie. Rodzice wyrażają również swoje obawy odnośnie zanieczyszczenia ryb morskich ręką i mimo dostępności produktów rybnych w sklepach przeznaczonych dla małych dzieci są one rzadko kupowane.

Suplementacja DHA u dzieci nie została poddana tak szczegółowej ocenie, jak u niemowląt, dlatego nie sformułowano jednoznacznych zaleceń. Z drugiej strony w tej grupie wiekowej podaż DHA wydaje się być całkowicie bezpieczna.

DOROŚLI (W TYM KOBIETY W CIĄŻY I KARMIĄCE PIERSIĄ)

Nie opracowano jednoznacznych rekomendacji dla kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Wskazano jednak na braki DHA w diecie kobiet i potencjalne korzyści z suplementacji. Według stanowiska ekspertów minimalna dawka dobową suplementu DHA powinna wynosić 200 mg, jednakże ostatnio prowadzone badania z powodzeniem wykazywały wyższe dawki suplementu – 500 mg DHA/dobę^{12,53}. ■

lek. Wojciech Jańczyk

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

✉ wojciech.janczyk@standardy.pl

Piśmiennictwo

- ¹ Wang B, Petocz P, Miller JB. Relationship of sialic acid and fatty acid composition of brain gangliosides: breast-fed vs formula-fed infant. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;12:543
- ² Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1452S-1457S
- ³ Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1337-44
- ⁴ Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 2007;98(2):253-9
- ⁵ Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intra-uterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3
- ⁶ Helland IB, Smith L, Saarem K i wsp. Maternal Supplementation With Very -Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age. *Pediatrics* 2003;111:39-44
- ⁷ Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1572-7
- ⁸ Hibbeln JR, Davis JM, Steer C i wsp. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369(9561):578-85
- ⁹ McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):281-95
- ¹⁰ Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C i wsp. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1392-400
- ¹¹ Sontrop J, Avison WR, Evers SE i wsp. Depressive symptoms during pregnancy in relation to fish consumption and intake of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(4):389-99
- ¹² Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007;98(5):873-7
- ¹³ Bouwstra H, Dijk-Brouwer DA, Wildeman JA i wsp. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):313-8
- ¹⁴ San Giovanni JP, Berkel CS, Dwyer JT i wsp. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids and visual resolution in healthy full-term infants: a systematic review. *Early Hum Dev* 2000;57:165-88
- ¹⁵ Birch EE, Hoffman DR, Castañeda YS i wsp. A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):570-80
- ¹⁶ Hoffman DR, Birch EE, Castañeda YS i wsp. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2003;142(6): 669-77
- ¹⁷ Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008
- ¹⁸ Simmer K, Schulzke SM, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008
- ¹⁹ Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE i wsp. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460-4
- ²⁰ Napoli C, Glass CK, Witztum JL i wsp. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in children (FELIC) study. *Lancet* 1999;34:1234-1241
- ²¹ Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(9):958-66.
- ²² GISSI Trial Investigators. 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;35:447-455.
- ²³ Ness AR, Hughes J, Elwood PC i wsp. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(6):512-8
- ²⁴ Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis.* 2007;193(1):1-10
- ²⁵ Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M i wsp. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. *Lancet.* 2007;369(9567):1090-8
- ²⁶ Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA i wsp. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation.* 2005;112(13):1945-52
- ²⁷ Ueshima H, Stamler J, Elliott P i wsp. INTERMAP Research Group. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain)

- and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension*. 2007;50(2):313-319
- ²⁸ Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE i wsp. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002;20(8):1493-9
- ²⁹ Thies F, Garry JM, Yaquob P i wsp. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9356):477-85
- ³⁰ Calò L, Bianconi L, Colivicchi F i wsp. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1723-8
- ³¹ Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN i wsp. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):200-6
- ³² Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:S1-113
- ³³ 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(21):2747-57
- ³⁴ Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5):1645S-1654S
- ³⁵ Ebbesson SO, Tejero ME, Nobmann ED. Fatty acid consumption and metabolic syndrome components: the GOCADAN study. *J Cardiometab Syndr*. 2007;2(4):244-9
- ³⁶ Klein-Platat C, Drai J, Oujaa M i wsp. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(6):1178-84
- ³⁷ Chan DC, Watts GF, Mori TA i wsp. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(2):300-7
- ³⁸ Nakamura N, Hamazaki T, Kobayashi M i wsp. Effects of eicosapentaenoic acids on remnant-like particles, cholesterol concentrations and plasma fatty acid composition in patients with diabetes mellitus. *In Vivo*. 1998;12(3):311-4
- ³⁹ Bjerregaard P, Pedersen HS, Mulvad G. The associations of a marine diet with plasma lipids, blood glucose, blood pressure and obesity among the inuit in Greenland. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(9):732-7
- ⁴⁰ Mori TA, Bao DQ, Burke V i wsp. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):817-25
- ⁴¹ Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H i wsp. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr*. 2007;150(5):457-9
- ⁴² Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR i wsp. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition*. 2006;22(1):36-46
- ⁴³ Turner D, Zlotkin SH, Shah PS i wsp. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2009;1.
- ⁴⁴ Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS i wsp. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1545-50
- ⁴⁵ Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1056-61
- ⁴⁶ Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):215-21
- ⁴⁷ Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD i wsp. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:167-75
- ⁴⁸ Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1-2):210-23
- ⁴⁹ Chong EW, Kreis AJ, Wong TY i wsp. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(6):826-33
- ⁵⁰ Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR i wsp. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):887-93
- ⁵¹ Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):467-73
- ⁵² Spożycie produktów spożywczych przez dorosłą populację Polski. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005;63:6(s4)
- ⁵³ Shoji H, Franke C, Campoy C i wsp. Effect of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid supplementation on oxidative stress levels during pregnancy. *Free Radic Res*. 2006;40(4):379-84.