

Pismo uredništvu/Letter to the editor

# KARDIOPROTEKTIVNI UČINKI RIBJEGA OLJA IN OMEGA-3 VEČKRAT NENASIČENIH MAŠČOBNIH KISLIN

## CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF FISH OIL AND OMEGA-3- POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

*Aleš Žemva*

Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Klinični center, Vodnikova 62, 1525 Ljubljana

**Glavne besede:** eikozapentaenojska kislina; dokozaheksaenojska kislina; hipertenzija; holesterol; aritmija; koronarno tveganje; nenadna smrt

**Izveček** – Izhodišča. *Izsledki epidemioloških in randomiziranih kliničnih raziskav kažejo, da uživanje velike količine ribjega olja (eikozapentaenojske in dokozaheksaenojske kisline) zmanjšuje kardiovaskularno tveganje. Opisujejo več mehanizmov zaščitnega učinka  $\omega$ -3 večkrat nenasičenih maščobnih kislin: zniževanje maščob in krvnega tlaka, antiaritmično, antitrombotično delovanje in izboljšanje delovanja endotelija.*

Zaključki. *Glede na poročila o kardioprotektivnih učinkih  $\omega$ -3 večkrat nenasičenih maščobnih kislin ameriški avtorji priporočajo, da zdravi ljudje jedo ribe dvakrat na teden. Bolnikom s koronarno boleznijo priporočajo 1 g  $\omega$ -3 večkrat nenasičenih maščobnih kislin na dan. Uživajo naj jih predvsem s hrano. Tiste osebe, ki rib ne marajo ali jim niso dostopne, lahko uživajo  $\omega$ -3 večkrat nenasičene maščobne kisline v obliki kapsul. Kot dodatno zdravljenje hujših oblik hipertrigliceridemije ( $> 8,5$  mmol/l) priporočajo 2 do 4 g  $\omega$ -3 večkrat nenasičenih maščobnih kislin na dan v obliki kapsul, vendar samo pod zdravniškim nadzorom zaradi povečanega tveganja za krvavitve.*

### Uvod

Ribje olje vsebuje maščobne kisline, ki imajo v verigi med ogljikovimi atomi več nenasičenih vezi. Maščobne kisline so sestavljene iz ogljikovodikove verige z metilno skupino na enem koncu in karboksilno skupino na drugem koncu. Metilni konec molekule imenujemo omega konec, karboksilna skupina pa je na delta koncu. Dolžina ogljikove verige ter število in mesto dvojnih vezi določajo lastnosti različnih maščobnih kislin. Maščobne kisline so lahko nasičene (ni dvojnih vezi), enkrat nenasičene (ena dvojna vez) ali večkrat nenasičene (dve ali več dvojnih vezi). Večkrat nenasičene maščobne kisline (VNMK) razdelimo v dve podskupini:  $\omega$ -3 in  $\omega$ -6. Pri  $\omega$ -3 VNMK je prva dvojna vez na tretjem ogljikovem atomu, medtem ko je pri  $\omega$ -6 VNMK prva dvojna vez na šestem ogljikovem atomu.  $\omega$ -3 VNMK in  $\omega$ -6 VNMK so esencialne maščobne kisline, ker jih človeško telo ne more samo tvoriti, zato jih moramo zaužiti s hrano. Glavni predstavnici  $\omega$ -3 VNMK sta eikozapentaenojska (EPK) in dokozaheksaenojska kislina (DHK), ki jih najdemo v ribjem olju.

**Key words:** eicosapentaenoic acid; docosahexaenoic acid; hypertension; cholesterol; arrhythmia; coronary risk

**Abstract** – Background. *Several epidemiological and randomized controlled clinical trials show, that consumption of large amounts of fish oil (eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid) reduces cardiovascular risk. Several mechanisms of cardioprotective effects of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids were proposed: hypolipemic, hypotensive, antiarrhythmic, antithrombotic effects and improvement in endothelial function.*

Conclusions. *In order to achieve these cardioprotective effects, American authors recommend to eat two fish meals per week with an emphasis on fatty fish. Patients with coronary heart disease should be encouraged to increase their consumption of  $\omega$ -3 fatty acids to 1 g per day preferably in diet. For those individuals who do not eat fish or have limited access to fish, a fish oil supplement may be considered. Supplements also could be a component of the medical management of marked hypertriglyceridemia ( $> 8.5$  mmol/l), a setting in which even larger doses (2 to 4 g/day) are required. This is allowed only under a physician's care due to the fact, that such high doses could result in excessive bleeding in some individuals.*

### Epidemiološke raziskave

Epidemiologi so v različnih populacijah opazili, da je uživanje  $\omega$ -3 VNMK zdravju koristno. Tako so v treh prospektivnih epidemioloških študijah poročali o nizki umrljivosti zaradi koronarne bolezni pri osebah, ki pojedjo vsaj nekaj rib na teden (1-4). Podobne rezultate je dala Chicago Western Electric Study (5), v kateri so 30 let spremljali 1822 moških. Ugotovili so obratno sorazmerje med uživanjem rib in umrljivostjo zaradi srčnega infarkta. Zhang in sod. (1999) so v 36 državah našli povezavo med uživanjem rib in nizko umrljivostjo zaradi srčne in možganske kapi (6). Pred kratkim so poročali, da ta povezava velja tudi pri ženskah (7), ki so bile v prejšnjih študijah premalo zastopane.

Vendar obratne povezave med uživanjem  $\omega$ -3 VNMK in umrljivostjo zaradi koronarne bolezni niso potrdili v vseh študijah. Physicians' Health Study (8), v kateri so spremljali 20.551 moških zdravnikov, starih od 40 do 84 let, ni pokazala povezave med uživanjem rib in umrljivostjo zaradi srčnega infarkta in celotno kardiovaskularno umrljivostjo. Ugotovili pa so,

da uživanje vsaj enega ribjega obroka na teden zmanjša tveganje za nenadno srčno smrt za 52% v primerjavi z uživanjem ribjega obroka enkrat mesečno. Tri negativne študije (9–11) so vključevale kohorte z višjo izhodiščno ravnino zaužitih  $\omega$ -3 VNМК kot kohortne študije pred tem. Poleg tega je bilo v teh študijah vključenih malo preiskovancev, ki so uživali manj kot en obrok rib na teden. Te neskladne rezultate bi morda lahko razložili s praznim učinkom, da torej uživanje rib deluje zaščitno na srce le v majhnih količinah. Poleg tega so imele v teh študijah vse proučevane populacije že na začetku majhno tveganje za koronarno bolezen. Možno je tudi, da je negativen rezultat posledica onesnaženja z živim srebrom, ki z odplakami prihaja v morje in ga koncentrirajo morski plankton, s katerim se ribe hranijo. Ljudje, ki pojedjo veliko rib, z njimi zaužijejo tudi spojine živega srebra, ki lahko izničijo kardioprotektivni učinek  $\omega$ -3 VNМК (12).

Uživanje rib zmanjšuje tveganje za nenadno srčno smrt. V že omenjeni Physicians' Health Study (8) so ugotovili obratno sorazmerje med koncentracijo  $\omega$ -3 VNМК v krvi in tveganjem za nenadno smrt pri osebah, ki v anamnezi nimajo kardiovaskularne bolezni (13). Poročali so tudi (14, 15), da je obsežnost miokardnega infarkta manjša pri osebah, ki uživajo ribe ali ribje olje, v primerjavi z onimi, ki rib ne jedo. Velikost infarkta so ocenjevali glede na prisotnost zobcev Q in glede na vrednost kreatin kinaze in laktat dehidrogenaze. V nasprotju s poročili o kardioprotektivnih učinkih so v Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study našli povečano relativno tveganje za koronarno bolezen, če so poleg  $\omega$ -3 VNМК upoštevali še uživanje trans maščobnih kislin, nasičenih maščobnih kislin in cis enkrat nenasičenih maščobnih kislin (16).

Kaže, da  $\omega$ -3 VNМК ščitijo pred možgansko kapjo. V raziskavi ZUTPHEN so ugotovili (17), da imajo moški, ki pojedjo 20 gramov rib na dan, značilno manjše tveganje za možgansko kap v primerjavi z moškimi, ki pojedjo manj rib. Tudi v raziskavi National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) je bilo tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki so jedle ribe več kot enkrat na teden, za polovico manjše v primerjavi z ženskami, ki rib niso jedle (18). V Chicago Western Electric Study (5) in v Physicians' Health Study (8) pa povezave med uživanjem rib in zmanjšanim tveganjem za možgansko kap niso našli. Prav tako v GISSI-Prevention Study (19) niso našli povezave med številom vseh možganskih kapi in uživanjem  $\omega$ -3 VNМК. Navedene ugotovitve se nanašajo na vse kapi in ne na njene oblike (ishemična kap, možganska krvavitev). Če upoštevamo dejstvo, da je uživanje rib pri Eskimih povečalo tveganje za možgansko krvavitev (20), je možno, da se tveganje za ishemično kap podcenjuje (6).

## Randomizirane in kontrolirane raziskave

Razen epidemioloških obstajajo randomizirane in kontrolirane študije o učinkih  $\omega$ -3 VNМК. Gre za sekundarno preventivne študije z zanesljivimi končnimi izidi bolezni (srčni infarkt s smrtnim izidom ali brez, splošna umrljivost). Med njimi je prva študija DART (21), v katero je bilo vključenih 2033 moških, ki so preboleli srčni infarkt. Udeležence so razdelili v tri skupine. Prvi so priporočili, da uživa manj maščob, drugi so svetovali, da uživajo več rib, tretji skupini pa so svetovali več vlaknin. Skupini, v kateri so udeležencem priporočili uživati več rib, so naročili, naj jedo ribe dvakrat na teden ali jemljejo kapsule ribjega olja, če rib niso marali. V tej skupini so opazili 29-odstotno zmanjšanje splošne umrljivosti v primerjavi s skupino brez rib. Post hoc analiza tistih bolnikov v študiji DART, ki so jemali kapsule ribjega olja z 900 mg EPK in DHK na dan, je pokazala, da lahko protektivni učinek pripišemo  $\omega$ -3 VNМК (22).

V drugi, manjši raziskavi sekundarne preventive, Indian Experiment of Infarct Survival (23), so 360 bolnikov po sumu na srčni infarkt razdelili v tri skupine: prva je prejela ribje olje (EPK 1,08 g/d, DHK 0,72 g/d), druga je prejela olje gorčičnega semena, tretja je bila kontrolna skupina. Po enem letu so opazili pomembno manj srčnih dogodkov (srčne smrti in srčnih infarktov brez smrtnega izida) v skupinah, zdravljenih z ribjim oljem in gorčičnim oljem v primerjavi s kontrolno skupino. V študiji GISSI (19) so tri leta in pol sledili 11.324 bolnikov, ki so preživeli srčni infarkt. Ugotovili so, da uživanje tablet z 850 mg  $\omega$ -3 VNМК na dan za 15% zmanjša celotno umrljivost in število ponovnih infarktov ter možganskih kapi, zaradi katerih bolnik ne umre. Za 45% je bilo zmanjšano tudi tveganje za nenadno smrt.

Poročali so tudi o angiografskih študijah. V norveški študiji (24) so pri 610 bolnikih ugotovili, da uživanje 4 g ribjega olja zmanjša pogostost zapore aortokoronarnih obvodov eno leto po operaciji. Uživanje kapsul z  $\omega$ -3 VNМК zmerno upočasnjuje napredovanje ateroskleroze nativnih koronarnih arterij (25). Po angioplastiki pa uživanje 5 gramov  $\omega$ -3 VNМК na dan ni zmanjšalo števila restenoz (26, 27).

## Kardioprotektivni mehanizmi $\omega$ -3 VNМК

Najprej so poskusili kardioprotektivno delovanje  $\omega$ -3 VNМК razložiti z ugodnimi učinki teh snovi na maščobe v krvi (28). Poročali so (29), da uživanje  $\approx$  4 g  $\omega$ -3 VNМК na dan zniža koncentracijo trigliceridov za 25 do 30% ob porastu holesterola LDL za 5 do 10% in holesterola HDL za 1 do 3%.

Ribje olje ima zdravilni učinek pri zdravljenju hude hipertrigliceridemije (če so trigliceridi večji od 8,5 mmol/l). Terapevtski odmerek je 2 do 4 g  $\omega$ -3 VNМК na dan. Dosežemo ga lahko samo z uživanjem  $\omega$ -3 VNМК v (dodatkih) kapsulah. Zdi se, da tako EPK kot DHK znižujeta trigliceride (30). Uživanje več kot 3 g  $\omega$ -3 VNМК na dan v obliki kapsul je dopustno samo pod nadzorom zdravnika, saj povečuje tveganje za krvavitve (31). Kardioprotektivni učinek pa lahko dosežemo z manjšimi odmerki ( $\approx$  1 g  $\omega$ -3 VNМК na dan), kar je možno v obliki diete. Ti odmerki niso povezani z neželenimi stranskimi učinki.

Opisani so tudi učinki  $\omega$ -3 VNМК na znižanje krvnega tlaka. V metaanalizi (32) je Morris s sod. (1993) ugotovil, da uživanje 5,6 g  $\omega$ -3 VNМК na dan zmanjša krvni tlak za 3,4/2,0 mm Hg. Podobno je Appel s sod. (1993) ugotovil (33), da pri nezdravljenih hipertoničnih lahko zmanjšamo krvni tlak za 5,5/3,5 mm Hg z uživanjem več kot 3 g  $\omega$ -3 VNМК na dan. Zdi se, da ima DHK večji hipotenzivni učinek kot EPK (34).

Zniževanje tveganja za nenadno srčno smrt (35–37) pojasnjujejo z antiaritmičnim učinkom  $\omega$ -3 VNМК, ki stabilizirajo električno aktivnost srčnih miocitov, ker vplivajo na natrijeve, kalijeve (38) in kalcijeve kanale (39).

Poročali so tudi o antitrombotičnem učinku  $\omega$ -3 VNМК (40). EPK zavira sintezo tromboksana  $A_2$ , ki povzroča agregacijo trombocitov in vazokonstrikcijo (41). Ker  $\omega$ -3 VNМК zmanjšajo agregacijo trombocitov, se nekoliko podaljša čas krvavitve (42). Poročali so, da  $\omega$ -3 VNМК zmanjšajo adhezivnost in agregacijo monocitov; zmanjšajo tvorbo interlevkina 1, tumorskega nekrotizirajočega faktorja, aktivacijskega faktorja trombocitov, trombocitnega rastnega faktorja, fibroblastnega rastnega faktorja in tvorbo prostih radikalov, medtem ko se tvorba dušikovega oksida v endoteliju poveča (43), kar izboljša delovanje endotelija (44, 45).

## Zaključki

Glede na številna poročila o kardioprotektivnih učinkih  $\omega$ -3 VNМК ameriški avtorji priporočajo (46), da zdravi ljudje jedo

ribe dvakrat na teden. Priporočajo ribe, ki imajo več  $\omega$ -3 VNMK, kot so tuna, sardine, losos in postrvi, ter ostrige. Bolnikom s koronarno boleznijo priporočajo  $\approx 1$  g  $\omega$ -3 VNMK na dan. Uživajo naj jih predvsem s hrano. Razpredelnica 1 prikazuje, koliko  $\omega$ -3 VNMK vsebujejo posamezne vrste rib, oziroma koliko posameznih vrst rib (v gramih) je potrebno jesti na dan, da zaužijemo 1 g  $\omega$ -3 VNMK. Ker običajno en ribji obrok tehta 100 g, je treba jesti ribe vsaj enkrat na dan, če želimo zaužiti 1 g  $\omega$ -3 VNMK dnevno. Osebe, ki rib ne marajo ali jim niso dostopne, lahko uživajo  $\omega$ -3 VNMK v obliki kapsul. Kot dodatno zdravljenje hujših oblik hipertrigliceridemije (če so trigliceridi nad 8,5 mmol/l) priporočajo 2 do 4 g  $\omega$ -3 VNMK na dan v obliki kapsul, vendar samo pod zdravniškim nadzorom zaradi povečanega tveganja za krvavitve (31).

Razpr. 1. *Količina EPK in DHK v posameznih vrstah rib in koliko rib je potrebno jesti na dan, da zaužijemo priporočeno dnevno količino 1 g  $\omega$ -3 VNMK (47).*

Vrsta rib	Grami $\omega$ -3 VNMK na 100 gramov rib	Količina rib v gramih, ki vsebuje 1 gram $\omega$ -3 VNMK
Sveža tuna	0,28-1,50	71-340
Sardine	1,15-1,99	58-85
Losos (gojeni)	1,28-2,15	43-71
Postrvi (gojene)	1,15	85
Postrvi (divje)	0,99	99
Ostrige (gojene)	0,34	227

## Literatura

- Kromhout D, Bosschier EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
- Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 340-5.
- Shekelle RB, Missell L, Paul O et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 820-0.
- Dolecek TA, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 205-16.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
- Zang J, Sasaki S, Amano K et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 1999; 28: 520-9.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
- Vollset SE, Hevch I, Bjelke E. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 820-1.
- Simonsen T, Vartun A, Lyngmo V, Nordoy A. Coronary heart disease, serum lipids, platelets and dietary fish in two communities in northern Norway. *Acta Med Scand* 1987; 222: 237-45.
- Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82.
- Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA et al. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000; 148: 265-73.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
- Landmark K, Abdelnoor M, Kihlqvist B et al. Eating fish may reduce infarct size and the occurrence of Q wave infarcts. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 40-4.
- Landmark K, Abdelnoor M, Urdal P et al. Use of fish oils appears to reduce infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase activities. *Cardiology* 1998; 89: 94-102.
- Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 876-87.
- Keli SO, Feskens EJ, Kromhout D. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. *Stroke* 1994; 25: 328-32.
- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 156: 537-42.
- 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: 447-55.
- Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-6.
- 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: 757-61.
- Burr ML, Sweetman PM, Fehily AM. Diet and reinfarction. *Eur Heart J* 1994; 15: 1152-3.
- Singh RB, Niaz MA, Sarma JP et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian Experiment of Infarct Survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
- Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-6.
- Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary  $\omega$ -3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
- Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994; 90: 2248-57.
- Johansen O, Brekke M, Seljeflot I et al. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *Coronary Angioplasty Restenosis Trial. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619-26.
- Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
- Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: Suppl 5: 1645-54.
- Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB et al. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 649-59.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ for the Nutrition Committee. *AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation* 2002; 106: 2747-57.
- Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-33.
- Appel LJ, Miller III ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with «fish oil» reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-38.
- Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilde E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264-69.
- Siscocick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
- Christensen JH, Korup E, Aaroe J et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1670-3.
- De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002; 23: 277-85.
- Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-80.
- Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 1760-4.
- Goodnight SH, Cairns JA, Fisher M, FitzGerald GA. Assessment of the therapeutic use of n-3 fatty acids in vascular disease and thrombosis. *Chest* 1992; 102: S374-84.
- Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: S1020-31.
- Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: Suppl 5: 1687-98.
- Israel DH, Gorlin R. Fish oils in the prevention of atherosclerosis. *JACC* 1992; 19: 174-85.
- Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *JACC* 2000; 35: 265-70.
- Leeson CPM, Mann A, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A, Muller DPR. Relationship between circulating n-3 fatty acids concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J* 2002; 23: 216-22.
- Harper CR, Jacobson TA. The fats of life. The role of  $\omega$ -3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2185-92.
- USDA Nutrient Data Laboratory. Po 3.10.2002 dostopno na elektronskem naslovu: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/>.