

Dejan Kupnik<sup>1</sup>

## Nenasičene maščobne kisline, fetalni razvoj in ateroskleroza

*Unsaturated Fatty Acids, Development of the Fetus and Atherosclerosis*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** maščobne kisline nenasičene, nosečnost, vegetarijanstvo, ateroskleroza, plodov razvoj

Večkrat nenasičene maščobne kisline so pomemben del fizioloških pa tudi patofizioloških procesov v telesu. Večkrat nenasičene dolgoverižne maščobne kisline, ki v telesu nastajajo iz njih, omogočajo normalen razvoj plodovih tkiv, še posebej osrednjega živčevja in očesne mrežnice. Zaradi v procesu hidrogeniranja izvedene vezave vodikovih atomov na maščobe se spremeni konfiguracija nenasičenih maščobnih kislin iz cis- v transobliko, ki v telesu nosečnice ovira nastanek dolgoverižnih večkrat nenasičenih maščobnih kislin. Zaradi tega lahko prihaja do motenj razvoja prej omenjenih tkiv ploda. Ker nenasičene maščobne kisline družin omega-3 in omega-6 in njihove transnenasičene oblike tekmujejo za enake encimske sisteme, je pomembno, da je prehrana uravnotežena v količinah obeh omega družin ter ne vsebuje transnenasičenih oblik maščobnih kislin. Z upoštevanjem tega priporočila in izogibanjem nasičenim maščobam bi pri ljudeh lahko vplivali na zmanjšanje pojavnosti boleznih možganskega in srčnega ožilja. Članek tudi pojasnjuje, zakaj je za nosečnice vegetarijanke, ki ne jedo rib, laneno seme pomemben vir omega-3 maščobnih kislin.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** fatty acids unsaturated, pregnancy, vegetarianism, atherosclerosis, fetal development

Polyunsaturated fatty acids are a vital part of physiological as well as patophysiological mechanisms in the human body. Their long chained products are a key stone for the development of all fetal tissues especially of the central nervous system and retinas. The process of bonding of hydrogen atoms to fat molecules (fat hydrogenation) is responsible for the structural change of unsaturated fatty acids from cis- into transforms which interfere with the development of long chained polyunsaturated fatty acids within the body of a pregnant woman. This can be a cause for maldevelopment of the prementioned fetal tissues. Omega-3 and omega-6 fatty acids and also their transforms compete for the same enzyme systems in the body so it is the balanced intake of the former and avoidance of the later which could be a safety factor responsible for lowering the incidence of cerebrovascular and coronary artery disease amongst people. The following essay also explains why the flaxseed is an important source of omega-3 fatty acids for vegetarian pregnant women who do not eat fish.

---

<sup>1</sup> Dejan Kupnik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

## UVOD

Maščobe služijo telesu kot energetska zaloga, omogočajo absorpcijo vitaminov A, D, E in K, soustvarjajo strukturo celičnih membran in so osnova za začetek sinteze žolčnih kislin ter nekaterih hormonov, kot so spolni hormoni in hormoni skorje nadledvične žleze. So sestavni del surfaktanta, snovi, ki preprečuje kolaps pljučnih mešičkov.

Pomemben gradnik maščob so maščobne kisline. Te so lahko nasičene, mononenasičene ter polinenasičene. Izmed vseh maščobnih kislin sta dve takšni, ki ju telo ne zmore sintetizirati in ju je treba zaužiti s hrano. To sta polinenasičeni linolna in alfa-linolenolenska kislina. Linolna kislina je podlaga za nastanek omega-6 družine polinenasičenih maščobnih kislin, kamor spadata arahidonska (AA) in gamalinolenolenska kislina. Alfa-linolenolenska kislina pa je osnova za nastanek omega-3 družine polinenasičenih maščobnih kislin, kamor spadata docosaheksaenoična (DHA) in eikosa-pentae-noična kislina (EPA). Vse te podaljšane in večkrat nenasičene maščobne kisline imenujemo dolgoverižne polinenasičene maščobne kisline, ki so izrednega pomena za razvoj živčevja in očesne mrežnice pa tudi drugih tkiv (1).

Vloga nenasičenih maščobnih kislin v telesu je vzdrževanje celovitosti celičnih membran (2) in primerne ravni nenasičenosti v tkivnih maščobah (3). Udeležene so v imunskih procesih, zato njihovo pomanjkanje poveča dojemljivost za okužbe (4). So predstopnja biološko aktivnih snovi eikozanoidov, kot na primer prostaglandinov, tromboksanov, levkotrienov in lipoksinov (4, 5), uravnavajo metabolizem holesterola, vzdržujejo epidermalno bariero in imajo specifično vlogo v rasti ter razvoju možgan in mrežnice (4).

Z vzdrževanjem primerne viskoznosti in fluidnosti celičnih membran omogočajo normalen potek encimskih procesov na membranah celic (4), spremembe v fluidnosti pa lahko vodijo v spremembe aktivnosti membranskih encimov, kot so Na-K-ATP-aza, 5-nukleotidaza in adenilatciklaza (6). Razmerje med nasičenimi na eni strani ter mono- in polinenasičenimi maščobnimi kislinami na drugi strani v maščobah celičnih membran določa fizikalne značilnosti teh struktur, kar

je še posebej pomembno v živčnem tkivu, kjer je pravilna sestava in razporejenost tako nasičenih kot nenasičenih maščob izrednega pomena za ohranjanje visoke živčne aktivnosti in vzdrževanja fluidnosti živčnih struktur (7, 8).

## ESENCIALNE MAŠČOBNE KISLINE IN FETALNI RAZVOJ

Približno 60% možganskega tkiva predstavljajo maščobe, izmed katerih je največ polinenasičenih maščobnih kislin in holesterola (4). AA, ki nastane iz linolne, in DHA, ki nastane iz alfa-linolenolenske, sta najpogostejši in najpomembnejši maščobni kislini v živčnem tkivu in izredno pomembni za razvoj osrednjega živčevja pri plodu in otroku (še posebej v zadnjem trimesečju nosečnosti, ko poteka hitra izgradnja možganskega tkiva, ter v prvih letih življenja (1, 9–12)) in očesne mrežnice. Največje količine DHA najdemo v membranah živčnih stikov in očesni mrežnici (13–15), plod pa je za dotok novih dolgoverižnih polinenasičenih maščobnih kislin odvisen od matere (1, 4).

Potrebe po dolgoverižnih polinenasičenih maščobnih kislinah, še posebej po DHA (10), so za razvijajoč se fetus velike. Nosečnost sama, posebno vsaka zaporedna in večplodna (10, 16), je povezana z manjšo količino polinenasičenih maščobnih kislin pri materi. To spet najbolj velja za DHA (1, 10) in kaže, da organizem nosečnice težko dohaja plodove potrebe po tej maščobni kislini (10).

Dodatne težave nakopljajo dejstvo, da v prehrani nosečnice ponavadi prevladuje linolna nad alfa-linolenolensko maščobno kislino. Vemo, da obe esencialni maščobni kislini tekmujeta v telesu za enake encimske sisteme (1, 10, 17), iz česar sledi, da linolna kislina bolje izrabi skupne encimske procese od alfa-linolenolenske (18). Tako v materinem telesu nastaja manj DHA iz alfa-linolenolenske kisline (1), to pa po neki študiji (19) manjša količina DHA pri plodu, kar se lahko kaže z manjšim obsegom glave, nižjo porodno težo in velikostjo novorojenčka (1). Dodatno imajo transnenasičene maščobne kisline negativen vpliv na količino dolgoverižnih polinenasičenih maščobnih kislin, ki naj bodo na razpolago razvijajočemu se plodu. V procesu hidrogeniranja izvedena

vezava vodikovih atomov na maščobe poveča stabilnost polinenasičenih kislin (20) in spreminja njihovo obliko iz *cis*- v *trans*konfiguracijo (21, 22); takšne spremenjene maščobne kisline zavirajo tvorbo dolgoverižnih polinenasičenih maščobnih kislin (4, 18, 21), ki sedaj v materi za lastne in plodove potrebe nastajajo v še manjših količinah. Nekatere druge študije (23, 24) kažejo, da je vnos *trans*nenasičenih maščobnih kislin v nosečnosti povezan s povečano možnostjo srčno-žilnih zapletov kasneje v življenju, gledano s stališča plazemskih lipoproteinov (23), tako, da so morda bodoči srčno-žilni zapleti programirani že v nosečnosti (24). Zato velja priporočilo, da naj se nosečnica izogiba uživanju hrane, ki vsebuje maščobe, na katere so bili dodatno vezani vodikovi atomi (1, 4).

## NENASIČENE MAŠČOBNE KISLINE IN ATEROSKLEROZA

### Pomen omega-3 in omega-6 maščobnih kislin

Za omega-6 polinenasičene maščobne kisline je značilno, da nižajo raven serumskega holesterola, a le malo vplivajo na raven trigliceridov. Omega-3 kisline pa nekoliko nižajo raven serumskega holesterola, precej bolj pa znižujejo raven trigliceridov (8, 25–27). Oleinska mononenasičena maščobna kislina naj bi izmed vseh maščobnih kislin najmanj oziroma sploh ne zniževala ravni serumskega holesterola HDL (8, 28). Ob tem še velja omeniti, da nasičene maščobne kisline zavirajo receptorško posredovan prevzem holesterolnih delcev LDL, s čimer večajo njihovo raven v krvi (8). Torej je za ohranjanje takšnih serumskih koncentracij holesterola LDL in HDL ter trigliceridov, ki ne predstavljajo povečanega tveganja za pojav zapletov na možganskem žilju in ožilju srca skupaj z izogibanjem preostalim dejavnikom tveganja, zelo pomembno tudi razmerje med nenasičenimi in nasičenimi maščobnimi kislinami v prehrani v čim večjo korist prvih. Čim bolj naj bo uravnoteženo tudi razmerje med omega-3 in omega-6 večkrat nenasičenimi maščobnimi kislinami, pomembna je uporaba olj z mononenasičenimi maščobnimi kislinami ter uživanje hrane

z balastnimi snovmi, ki lahko vplivajo na znižanje holesterola v krvi (8).

Alfalinolenska kislina naj bi delovala zaščitno proti srčnim aritmijam (22) in s svojim protitrombotičnim delovanjem manjšala možnost trombemboličnih zapletov (29). Ta kislina in njen dolgoverižni derivat EPA namreč tekmujeta za enak encimski sistem, kot ga uporablja linolna kislina, zaviralno vplivata na podaljševanje in nenasičenje linolne v arahidonsko kislino, iz katere pod vplivom encima ciklooksigenaze v membrani trombocita nastaja tromboksan A2 (30–33). Ta, kot vemo, pospeši agregacijo trombocitov in pospešuje krčenje žil. Oba procesa pa sodelujeta v zapletih, povezanih z aterosklerotično leho, kar lahko vodi v nastanek akutne zapore arterije. Neka študija (34) je pokazala, da je skupina vegetarijancev, ki je uživala laneno olje (le-to velja za rastlinski vir z največjim deležem alfa-linolenske kisline) in njegovo margarino, imela znatno višje količine omega-3 maščobnih kislin v membranskih fosfolipidih trombocitov kot pa skupini vegetarijancev, ki sta uživali druga rastlinska olja in njihove margarine. Ob tem so se morale vse skupine odreči uživanju rib. Predvidevamo lahko, da prehrana z uravnoteženimi količinami omega-3 in omega-6 kislin omogoča prisotnost večjih količin omega-3 maščobnih kislin v membrani trombocita, to pa bi lahko pomenilo tudi manjšo možnost nastanka tromboksana in njegovega negativnega delovanja pri raztrganju aterosklerotične lehe.

### Pomen peroksidacijskih procesov

Nenasičene (še posebej polinenasičene) maščobne kisline (linolna, alfa-linolenska in njuni derivati) so izpostavljene peroksidacijskim procesom, ki imajo tako fiziološko pomembne kot tudi nezaželene posledice (8, 35). Fiziološko pomemben je, denimo, nastanek bioaktivnih snovi iz arahidonske kisline, ki sodelujejo v procesih vnetja, hemostaze, uravnavanja telesne temperature, žilnega tonusa in zaščite želodčne sluznice (35).

V peroksidacijskih procesih nastajajo tudi snovi, ki imajo potencialno rakotvorne učinke. Oksidacija maščobnih kislin iz membranskih fosfolipidov lahko vodi v propad celičnih membran in s tem celic samih (35), saj vemo,

da so nenasičene maščobne kisline sestavni del membranskih fosfolipidov. Peroksidacijski procesi zajamejo tudi v krvi krožeče lipoproteine, le-ti pa s seboj nosijo tudi lipidotopne vitamine, še posebej alfatokoferol, ki ima antioksidativne lastnosti (36, 37). Če pride do znatnega porasta oksidacijskih procesov v polinenasičenih maščobnih kislinah iz fosfolipidne ovojnice lipoproteinov, potem tak oksidirani delec LDL ni več prepoznan s strani svojega receptorja (36), zato ostaja v krvi in tukaj zvišuje koncentracijo delcev LDL. Sčasoma se zaradi višajoče se koncentracije prične delci LDL kopičiti v žilni intimi na mestih, kjer je le-ta poškodovana. Makrofagi s svojo 10-krat večjo afiniteto za oksidirani LDL prevzemajo le-tega in se spreminjajo v penaste celice, ki sčasoma razpadejo. Razpadni produkti privlačijo nove celice (monocite) ter uničujejo žilne endotelijske celice. Sledi aderenza in agregacija trombocitov, ki sproščajo tudi rastni dejavnik za gladkomišične celice, ki sedaj migrirajo iz žilne medije v intimo. Celoten proces vodi v nastanek aterosklerotične žilne lehe, kar v končni fazi pripelje do bolezni možganskega in srčnega žilja (38) oziroma do ishemičnih zapletov na preostalem arterijskem ožilju.

Zaradi podvrženosti nenasičenih maščobnih kislin oksidacijskim procesom se v proizvodnji olj in ostalih maščobnih živil poslužujejo procesa hidrogeniranja. To je, kot je bilo že omenjeno, vezava vodikovih atomov na maščobe. Ti procesi spremenijo konfiguracijo maščobnih kislin iz *cis*-v transobliko (22), tako spremenjene maščobne kisline pa so v pozitivni vzročni povezavi s pojavnostjo koronarne bolezni (39–42), saj med drugim nižajo nivo holesterola HDL in višajo nivo holesterola LDL (43).

## **NENASIČENE MAŠČOBNE KISLINE IN PREHRANA**

Za najboljšo izrabo nenasičenih maščobnih kislin in njihovih derivatov v fizioloških procesih je ključnega pomena že omenjen uravnotežen vnos obeh skupin polinenasičenih maščobnih kislin (skupine omega-6 in omega-3) in izogibanje hidrogeniranim maš-

čobam s svojimi transoblikami maščobnih kislin (1, 10, 18, 19, 44). To je v nosečnosti še pomembneje kot pa kalorični delež zaužitih maščob (18).

Primerno razmerje med linolno in alfa-linolenko kislino je 4:1 ali še manj (44). Človek se je namreč razvijal ob dietah, katerih razmerje med omega-6 in omega-3 kislinami je znašalo približno 1, danes pa to razmerje zaradi drugačnega načina prehranjevanja znaša 10:1 ali celo 20–25:1 v korist omega-6 maščobnih kislin. To pa se razlikuje od diete, ob kateri je potekala evolucija človeka in so se vzpostavljali določeni genetski vzorci (45).

Za najprimernejši rastlinski vir, uravnotežen po količinah omega-6 in omega-3 kislin, se je izkazalo laneno seme in njegovo olje. To seme vsebuje 41 % maščob, 70 % od tega odpade na polinenasičene maščobne kisline, več kot polovico teh pa predstavlja alfa-linolenka kislina (46). Študije so pokazale, da uživanje lanenega olja v vsakodnevni prehrani prispeva k znatnemu porastu alfa-linolenke kisline v plazmi (47, 48) in trombocitih (49, 50) ter da rastlinska olja, bogata z alfa-linolenko kislino, dvignejo koncentracijo dolgoveržnih polinenasičenih maščobnih kislin v tkivih do vrednosti, ki so primerljive s tistimi ob uživanju ribjega olja (47). Še boljši učinek ima alfa-linolenka kislina takrat, ko se sočasno z živili, ki jo vsebujejo, zaužijejo živila, bogata z vitaminom E, kar kaže na pomembnost prisotnosti tega naravnega antioksidanta za biološke učinke alfa-linolenke kisline (22). Vse to bi lahko pomagalo nosečnici vegetarijanki vnesti v telo primerne in uravnotežene količine esencialnih maščobnih kislin, ki so potrebne za normalen razvoj ploda.

Po nekaterih podatkih (9, 51–54) ima tudi sojino olje dobro razmerje med obema esencialnima maščobnima kislinama in izboljšuje stanje alfa-linolenke kisline v telesu, temu pa se v manjši meri pridružujejo še stročnice in žitarice (54), alge (52, 55), olje črnega ribeza (34) ter orehi. Linolna kislina je v večjem deležu zastopana v sončničnem in koruznem olju (imata malo alfa-linolenke kisline (55)) ter margarinah, olju bombažnih semen in sojinem olju (44).

## ZAKLJUČEK

Nenasičene maščobne kisline so pomemben sodejavnik fizioloških in patofizioloških procesov v telesu. V nosečnosti, še posebej v zadnjem trimesečju, igrajo v procesu razvoja plodovega centralnega živčnega sistema in mrežnice nepogrešljivo vlogo. Pomembno pa

je, da so predstavniki tako omega-3 kot omega-6 nenasičenih maščobnih kislin zaužiti v uravnoteženih količinah in v nehidrogeniranih netransoblikah. Slednji priporočili tvorita skupaj z majhnim vnosom nasičenih maščob pomembno osnovo za zmanjšanje pojavnosti aterosklerotičnih zapletov na možganskem, srčnem in drugem arterijskem ožilju.

## LITERATURA

1. Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1262-69.
2. Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinat and alfa-linolenate. *Biochim Biophys Acta* 1985; 834: 357-63.
3. Bailey JM, Dunbar LM. Essential fatty acid requirements of cells in tissue culture. A review. *Exp Molecul Path* 1973; 18: 142-61.
4. Ballabriga A. Which is the role of long chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition? In: Ghraf R, Falkner F, Kleinman R, Koletzko B, Moran J, eds. *New perspectives in infant nutrition - International Symposium*. Madrid: Ergon; 1994. pp. 237-47.
5. Kohn G, Sawatzki G, Van Biervliet JP, Rosseneu M. Dietetic effects on the essential fatty acid status of term infants after birth. In: Ghraf R, Falkner F, Kleinman R, Koletzko B, Moran J, eds. *New perspectives in infant nutrition - International Symposium*. Madrid: Ergon; 1994. pp. 249-58.
6. Murphy MG. Dietary factors and membrane protein function. *J Nutr Biochim* 1990; 1: 68-79.
7. Sardesai VM. The essential fatty acids. *Nutr Clin Pract* 1992; 7: 179-86.
8. Devlin TM, ed. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. New York: Wiley-Liss; 1997.
9. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 171-175.
10. Al MDM, Van Houwelingen AC, Hornstra G. Long chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 285-291.
11. Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Fatty acids accretion in fetal and neonatal liver: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 5: 1-6.
12. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992; 120: 129-38.
13. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983; 22: 79-131.
14. Sastri PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 1985; 24: 69-176.
15. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res* 1968; 9: 570-9.
16. Al MDM, Van Houwelingen AC, Hornstra G. Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 548-53.
17. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labelled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 277-88.
18. Sanjurjo P, Perteagudo L, Matorras R, Rodriguez-Alarcon J. Omega 3 fatty acid consumption during pregnancy and fetus / maternal levels. In: Ghraf R, Falkner F, Kleinman R, Koletzko B, Moran J, eds. *New perspectives in infant nutrition - International Symposium*. Madrid: Ergon; 1994. pp. 213-25.
19. Al MDM, Van Houwelingen AC, Badart-Smook A, Hornstra G. Some aspects of neonatal essential fatty acid status are altered by linoleic acid supplementation of women during pregnancy. *J Nutr* 1995; 125: 2822-30.
20. Emken EA. Trans fatty acids and coronary heart disease risk: physicochemical properties, intake, and metabolism. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 659-69.
21. Sugano M, Ikeda I. Metabolic interactions between essential and trans-fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 38-42.
22. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 890-97.
23. Mensink RP, Temme EHM, Hornstra G. Dietary saturated and trans fatty acids and lipoprotein metabolism. *Ann Med* 1994; 26: 461-4.
24. Barker DJP. *Mothers, babies and disease in later life*. London: BMJ Books; 1994.
25. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1981; 1: 123-47.
26. Holub BJ. Dietary fish oils containing eicosapentaenoic acid and the prevention of atherosclerosis and thrombosis. *Can Med Assoc J* 1988; 139: 377.
27. Gapiński JP, Van Ruiswyk JW, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish-oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1595.



28. Coulston AM. The role of dietary fats in plant-based diets. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 512-515.
29. Owren PA. Coronary thrombosis. Its mechanisms and possible prevention by linolenic acid. *Ann Intern Med* 1965; 63: 167-84.
30. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-80.
31. Kinsella JE. Effects of polyunsaturated fatty acids on factors related to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 23-32.
32. Nair SSD, Leitch JW, Falconer J, Garg ML. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997; 127: 383-93.
33. Renaud S, Nordoy A. »Small is beautiful«: alpha-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in man (letter). *Lancet* 1983; 1: 1169.
34. Li D, Sinclair A, Wilson A, Nakkote S, Kelly F, Abedin L, et al. Effect of dietary alpha-linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 872-82.
35. Šput D, Kamarić L. Prosti radikali. In: *Izbrana poglavja iz patološke fiziologije*. 8th ed. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo; 1996. pp. 36-7.
36. Goulet O, De Potter S, Antebi H, Driss F, Colomb V, Bereziat G, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-45.
37. Gutcher GL, Lax AA, Farrell PM. Tocopherol isomers in intravenous lipid emulsions and resultant plasma concentrations. *J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 269-73.
38. Pavlin R, Šput D. Ateroskleroza. In: *Izbrana poglavja iz patološke fiziologije*. 8th ed. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo; 1996. pp. 229-44.
39. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-9.
40. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313: 84-90.
41. 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: 876-87.
42. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trans-fatty acid intake in relation to risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993; 341: 581-5.
43. Mensink RPM, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323: 439-45.
44. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560-569.
45. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development (abstract). *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438-63.
46. Bhatti RS. Nutrient composition of whole flaxseed and flaxseed meal. In: Cunnane SC, Thompson LU, eds. *Flaxseed in human nutrition*. Champaign, IL: AOSC Press; 1995. pp. 22-42.
47. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary substitution with an alpha-linolenic acid rich-vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues (abstract). *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1304-9.
48. Cunnane SC, Stitt PA, Gangoli S, Armstrong JK. Raised omega-3 fatty acid levels in pigs fed flax. Dept of Nutr Sci, Fac. of Med., Univ. of Toronto, Toronto, Ont. M5S 1A8, Canada. *Canadian Journal of Animal Science* 1990; 70: 251-54.
49. Chan JK, McDonald BE, Gerrard JM, Bruce VM, Weaver BJ, Holub BJ. Effect of dietary alpha-linolenic acid and its ratio to linoleic acid on platelet and plasma fatty acids and thrombogenesis. *Lipids* 1993; 28: 811-7.
50. Allman MA, Pena MM, Peng D. Supplementation with flaxseed oil versus sunflowerseed oil in healthy young men consuming a low fat diet: effects on platelet composition and function. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 169-78.
51. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 177-82.
52. Conquer JA, Holub BL. Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects. *J Nutr* 1996; 126: 3032-9.
53. De Logeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
54. Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 189-96.
55. Giovannini M, Agostoni C, Trojan S. Recommendations for lipid intake during the first months of life. In: Ghraf R, Falkner F, Kleinman R, Koletzko B, Moran J, eds. *New perspectives in infant nutrition - International Symposium*. Madrid: Ergon; 1994. pp. 227-35.