



SPOMIENKA NA LADZIANSKEHO V ČASE COVID-19

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová

SPOMIENKA NA LADZIANSKEHO
V ČASE COVID-19

2020
UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

© Vydavateľstvo: Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, 2020

Editori: doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD.
 doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
 MUDr. Bc. Jana Jakimová

Recenzenti: prof. RNDr. Ivan Varga, PhD. et PhD.
 prof. MUDr. Oto Masár, PhD

Vytlačilo Polygrafické stredisko UK

ISBN: 978-80-223-5081-5
EAN: 9788022350815

OBSAH

PREDSLOV	3
----------------	---

KAPITOLA I. ANATÓMIA A PEDAGOGIKA

Boleková A. 350. výročie úmrtia učiteľa národov	8
Breza A., Kubíková E. Bolesti tváře, neuralgia n. trigeminus.....	11
Haviarová Z., Kachlík D. Processus supracondylaris.....	15
Korim F., Kuricová M. Variabilita odstupu <i>aa. renales</i> psov	20
Maretta M., Leško N., Gdovinová Z. Význam hypoplázie vertebrálnej artérie na vznik ischemickej cievnej mozgovej príhody	25
Výbohová D., Adamicová K., Hešková G., Mellová Y. Morfometrické hodnotenie krvnej a lymfatickej mikrocirkulácie v léziách lichen ruber planus vo vzťahu k zápalovej infiltrácii a epidermálnej hyperplázii	29

KAPITOLA II. COVID-19

Paduchová Z. Probiotiká a COVID-19	36
Svoboda M., Gergely L., Klimová D., Repiská V., Gbelcová H., Priščáková P. Spôsobuje COVID-19 preklampiú?	42

KAPITOLA III. KARDIOLÓGIA

Horváthová M. Adipokíny a ich úloha v patogenéze aterosklerózy u diabetických pacientov	46
Laubertová L., Dvořáková M., Bališ P., Žitňanová I., Bernátová I. Vplyv akútneho stresu a nanočastíc SPIONs na antioxidačný status spontánne hypertenzných potkanov	50
Sedlák M., Žitňanová I. Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulárne ochorenia	56
Zohdi V., Adameová A., Griecsova-Kindernay L., Lonek L., El Falougy H., Kubíková E., Ravingerová T. Ischémia myokardu a mechanizmy bunkovej smrti - minireview	61

KAPITOLA IV. ONKOLÓGIA

Dovalová D., Zohdi V., Kubíková E.

Karcinóm obličky a jeho chirurgická terapia - minireview67

Hutník J., Gbelcová H.

PH-dependentný účinok atorvastatínu na ľudské bunky melanómu72

Koňariková K., Olejníková P., Víglaš J., Gbelcová H., Žitňanová I.

Krátké peptidy fungálneho pôvodu ako nové bioaktívne látky78

Styk J., Klimová D., Saade R., Krasničanová L., Pös O., Szemes T., Repiská V.

Enteropatogénne Escherichia coli a kolorektálny karcinóm82

KAPITOLA V. UROLÓGIA

Novotná O., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Polák M., Breza J., Bartoň P.

Epidemiológia, incidencia a diagnostika urolitiázy u detí89

Novotná O., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Polák M., Breza J., Bartoň P.

Typy konkrementov močových ciest92

Novotná O., Polák M., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Breza J., Bartoň P.

Manažment liečby urolitiázy 97

Novotná O., Zaťkuliaková S., Polák M., Ďubjaková P., Breza J., Bartoň P., Siváček M.

Akútne skrótum 101

KAPITOLA VI. VARIA

Andrežalová L., Lištiak M., Chrappová J., Rakovský E.

Interakcia DNA s Cu(II) komplexami obsahujúcimi 1,10 - fenantrolín 109

Bútorová B., Šimaljaková M., Weismann P., El Falougy H., Záborská M.

Autovakcíny v imunomodulačnej terapii vaginálnych infekcií 115

Dvořáková M., Rollerová E., Žitňanová I., Scsuková S.

Vplyv nanočastíc oxidu titaničitého na celkovú antioxidačnú kapacitu plazmy infantilných a dospelých samíc potkanov 120

Gajdošová L., Muchová J.

Zmeny lipidového profilu u pacientov s alkoholovým ochorením pečene 125

Jakuš V.

Význam pokročilých produktov glykácie a ich receptoru RAGE pri viacerých ochoreniach 130

Janubová M., Žitňanová I.

Vplyv γ -tokotrienolu a δ -tokotrienolu na senescentné ľudské fibroblasty 136

Koňariková K., Chomová M., Janubová M., Muchová J., Ďuračková Z., Žitňanová I. Neuroprotektívne účinky vitamínu D.....	142
Pös O., Styk J., Szemes T. Črevný mikrobióm ovplyvňuje závažnosť Alzheimerovej choroby	146
Tóth Š., Urda M., Kalpakidis T., Pribula M., Kušnier M., Mareta M., Mechírová E. Vplyv betanínu na imunoreaktivitu katalázy v cytoplazme hepatocytov pri ischemicko- reperfúznom poškodení jejúna	151
Žitňanová I., Paduchová Z., Katrenčíková B., Koňariková K., Janubová M., Klobučníková K., Šiarnik P., Hlucháňová A., Kollár B. Poruchy metabolizmu lipidov u pacientov so syndrómom spánkového apnoe	155

OMEGA-3 MASTNÉ KYSELINY A KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA

(Omega-3 fatty acids and cardiovascular diseases)

Sedlák Martin, Žitňanová Ingrid

*Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta UK, Sasinkova 2,
813 72 Bratislava, ingrid.zitnanova@fmed.uniba.sk*

Súhrn

Táto práca popisuje dôležitý protizápalový, kardio- a neuroprotektívny potenciál omega-3 mastných kyselín (MK) a zároveň ich dôležitý regulačný vplyv na lipidový metabolizmus. V práci podrobne sumarizujeme závery observačných štúdií, ktoré na veľkom množstve pacientov dospeli k výsledkom, ktoré jednoznačne indikujú protektívny a preventívny vplyv omega-3 MK na rozvoj neurokognitívnych a kardio – cerebro – vaskulárnych ochorení. Tieto výsledky konfrontujeme s realizovanými klinickými štúdiami, na základe čoho spresňujeme postavenie suplementácie týmito významnými bioaktívnymi látkami v terapii rôznych ochorení. Taktiež sa venujeme možnostiam ďalšieho výskumu a navrhujeme, na ktoré aspekty by sa mohli v budúcnosti odborné štúdie zamerať.

Kľúčové slová

omega-3 mastné kyseliny, kardiovaskulárne ochorenia, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda

Summary

This article describes the important anti-inflammatory, cardio- and neuroprotective potential of omega-3 fatty acids (FA) and also their important regulatory effects on lipid metabolism. In this article we summarize the results of observational studies, which in a large number of patients have reached results that clearly indicate a protective and preventive effect of omega-3 FA on the development of neurocognitive and cardio - cerebrovascular diseases. We confront these results with realized clinical studies, based on which we specify the position of supplementation with these important bioactive substances in the therapy of various diseases. We also look at the possibilities of further research and suggest which aspects could be the focus of professional studies in the future.

Keywords

omega-3 fatty acids, cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce chronické ochorenia v starobe. Dôležitú úlohu v ochrane organizmu pred rozvojom týchto ochorení hrajú aj omega-3 mastné kyseliny (MK). Obzvlášť zaujímavou metabolickou dráhou je premena EPA (kyselina eikozapentaénová) a DHA (kyselina dokozahexaénová) pomocou enzýmu cyklooxygenázy. Metabolickou kaskádou vznikajú z týchto kyselín látky nazývané špecializované proresolvínové mediátory (specialized proresolving mediators), kam patria resolvíny, maresíny

a protektíny (1). Tieto metabolity majú antiinflamačné účinky, zabraňujú prechodu akútneho zápalu do chronickej fázy, zvyšujú klírens imunitných buniek zo zápalového ložiska, inhibujú aktiváciu NF- κ B a pôsobia protektívne na kardiomyocyty a steny ciev, čím znižujú riziko rozvoja patologických zmien spoluzodpovedných za vznik srdcových a cievnych ochorení (1, 2).

Omega-3 masťné kyseliny a infarkt myokardu

Vedúcou príčinou rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií je ateroskleróza, ktorá môže viesť k vzniku ischemickej choroby srdca. Tá môže byť komplikovaná akútnym infarktom myokardu až srdcovým zlyhávaním. Veľmi dôležitú úlohu zohrávajú omega-3 MK v redukcii hladín TAG, ktoré majú pri vysokých hodnotách proaterogénny efekt (3). Taktiež zvyšujú hladiny HDL-cholesterolu, ktoré pôsobia antiaterogénne, čo dokázala najmä štúdia EVOLVE (4). Z výsledkov tejto štúdie tiež vyplýva, že omnoho signifikantnejšie zvyšujú hladiny LDL-cholesterolu, čo môže pôsobiť naopak proaterogénne. Avšak dostatočný prísun omega-3 masťných kyselín nemá protektívny efekt na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu iba vďaka úprave sérových lipidov, ale aj prostredníctvom aditívneho pôsobenia na kardiovaskulárny systém (2, 3).

Dôležité zistenia o význame omega-3 masťných kyselín priniesla metaanalýza (5), ktorá hodnotila benefit konzumácie rybieho mäsa v porovnaní s rizikom otráv ťažkými kovmi, ktoré sa môžu potenciálne akumulovať v morských živočíchoch. Autori konštatujú, že konzumácia 2 porcií rýb týždenne viedla k redukcii celkovej mortality o 17% a k redukcii mortality na akútne koronárne syndrómy o 36%. Japonská prospektívna štúdia (6) skúmala na veľkom počte jedincov vplyv dostatočného príjmu omega-3 MK v podobe rýb na kardiovaskulárnu mortalitu. Japonsko je krajina s jednou z najvyšších očakávaných dĺžok života a je tiež známe vysokou mierou konzumácie morských plodov a rýb. Autori prišli k záveru, že štvrtina participantov s najvyšším príjmom omega-3 MK s dlhým a veľmi dlhým reťazcom mala o 20% nižšie riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie.

Ešte sľubnejšie výsledky priniesla štúdia (7), ktorá sledovala multietnickú populáciu v USA a hodnotila množstvo a zastúpenie omega-3 a omega-6 MK v plazme a pomocou dotazníka zisťovala týždenný príjem potravín s rôznym obsahom týchto látok. Prvým zistením bolo, že štvrtina pacientov s najvyšším príjmom mala aj najvyšší obsah plazmatických omega-3 MK. Štúdia rozdelila pacientov na štvrtiny podľa množstva a zastúpenia jednotlivých omega-3 MK a štvrtina ľudí s najvyššími hladinami EPA v plazme mala o 51% nižšie riziko kardiovaskulárnej mortality na koronárne syndrómy oproti štvrtine s najnižšími hladinami a štvrtina s najvyššími hladinami DHA mala až o 61% nižšie riziko oproti štvrtine s najnižšími hladinami.

Metaanalýza viacerých randomizovaných štúdií (8) poukázala na fakt, že suplementácia rybím olejom viedla k redukcii kardiálnej mortality o 9%, hoci sa nepreukázal priaznivý vplyv suplementácie na riziko vzniku infarktu myokardu, ani náhlej cievnej mozgovej príhody. Ďalšia metaanalýza (9) nepreukázala dokonca žiadny benefit suplementácie omega-3 MK. Na druhej strane klinická štúdia DART (10) randomizovala pacientov po prekonanom infarkte myokardu na 2 skupiny: skupinu s „mediteránnou“ diétou bohatou na zeleninu a morské plody a na skupinu s tzv. „západnou“ diétou bohatou na nasýtené tuky a sacharidy. Skupina s mediteránnou diétou mala až o 73% nižšie riziko kardiovaskulárneho úmrtia oproti druhej skupine. Prehľadové články (2, 11) sa zaoberajú možnosťami, prečo boli výsledky uvedených metaanalýz a štúdií také inkonzistentné. Ako možné dôvody boli identifikované: súbežne užívaná antihypertenzívna medikácia (najmä ACEi a betablokátory), antiarytmická liečba či terapia statínmi, poprípade rôzne dávkovanie suplementov. Ako dôležitý krok do budúcnosti by bolo treba uskutočniť kvalitne dizajnovanú a placebom kontrolovanú štúdiu s dávkou EPA a DHA aspoň 4g denne, aby sa falošne negatívne výsledky nevyskytli v dôsledku poddávkovania.

Omega-3 masné kyseliny a srdcové zlyhávajú

Vďaka zvyšujúcej sa incidencii a prevalencii a taktiež kvôli výraznému vplyvu na kvalitu života sa téme srdcového zlyhávajú venuje mnoho prác. Prínos omega-3 MK bol dokumentovaný viacerými observačnými štúdiami a staršími aj novými klinickými štúdiami. Pre pomerne priaznivé výsledky dokonca AHA (American Heart Association) a ESC (European Society of Cardiology) zahrnuli pravidelný a dostatočný prívod omega-3 MK do svojich odporúčaní pre terapiu chronického srdcového zlyhávajú (2).

Veľmi jednoznačné výsledky prináša prospektívna štúdia (12), ktorá porovnávala množstvo skonzumovaných rybích porcií vo vzťahu k rozvoju srdcového zlyhávajú. Ako kontrolnú skupinu si autori zvolili jedincov s menej ako jednou skonzumovanou porciou za mesiac. Skupina s 1 – 2 porciami týždenne mala o 20% nižšie riziko rozvoja srdcového zlyhávajú, skupina s 3 – 4 porciami týždenne o 31% nižšie riziko a skupina s 5 a viac skonzumovanými porciami o 32% nižšie riziko. K veľmi podobným výsledkom prišla druhá štúdia (13), ktorá porovnávala referenčnú skupinu (s konzumáciou rýb menej ako 1 krát za mesiac) so skupinami konzumujúcimi rôzne upravené rybie pokrmy (varené, dusené a vyprážané). Skupina, ktorá skonzumovala 5 a viac porcií varených alebo dusených rýb týždenne, mala o 30% nižšie riziko rozvoja srdcového zlyhávajú v porovnaní s kontrolnou skupinou. Avšak skupina konzumujúca vyprážané ryby mala o 48% vyššie riziko vzniku srdcového zlyhávajú oproti referenčnej skupine, čo znamená, že nie je jedno, v akej forme sa ryby konzumujú a najmä treba dbať na spôsob úpravy.

Prvou klinickou štúdiou zaoberajúcou sa suplementáciou omega-3 MK v súvislosti s úmrtnosťou na srdcové zlyhávajú bola GISSI – Heart Failure (14). Boli do nej zahrnutí pacienti s chronickým srdcovým zlyhávajú, pričom asi 40% z nich prekonal v minulosti infarkt myokardu. U pacientov suplementovaných 1g denne rybieho oleja došlo k poklesu mortality o 9% a k poklesu frekvencií hospitalizácií tiež o 9%. Nevýhodou tejto štúdie je nedostatočná dávka suplementácie, pričom tento nedostatok mohol maskovať inak veľmi priaznivé pôsobenie suplementácie na prežívanie. Ďalšia štúdia (15) nadväzovala na zistenia GISSI – Heart Failure, pričom objektivizovala vplyv suplementácie pomocou echokardiografických ukazovateľov funkcie ľavej komory. Pacienti v skúmanej aj v placebovej skupine dostávali štandardnú terapiu srdcového zlyhávajú. Ejekčná frakcia ľavej komory bola na začiatku priemerne 30% a počas 3 rokov sa každý rok sledovala jej hodnota. V prvom roku stúpila jej hodnota v suplementovanej skupine o 8,1% a v placebovej iba o 6,3%, v druhom roku v suplementovanej skupine o 11,1% a v placebovej o 8,2% a v treťom roku o 11,5% v suplementovanej skupine a o 9,9% v placebovej skupine. Vzostup ejekčnej frakcie aj v placebovej skupine bol zapríčinený priaznivým efektom štandardnej farmakologickej liečby srdcového zlyhávajú, pričom ale jasne badať trend, že suplementácia mala aditívny efekt na toto zlepšenie.

Omega-3 masné kyseliny a cievne mozgové príhody

Cievne mozgové príhody (či už ischemické alebo hemoragické) patria medzi veľmi významné príčiny smrti v populácii, rovnako tak sa významne podieľajú na miere disability, práceneschopnosti a zhoršenej kvalite života. Pre doposiaľ náročnú terapiu (v dôsledku úzkeho terapeutického časového okna) mnohí biomedicínski vedci začali skúmať možnosti zlepšenej prevencie, ktoré by zlepšili výsledok a zvýšili kvalitu života pacientov po prekonanom ikte (3). Už experimentálne štúdie poukázali na priaznivý vplyv EPA a DHA na reparáciu mozgového tkaniva po ischemickom ikte (16). V tejto práci autori skúmali vplyv omega-3 MK na mozgy myši po vyvolanom ikte. Dokázali, že EPA a DHA zvyšujú hladiny proangiogénneho faktora angiopoetínu 2 v astrocytoch, ktorý je dôležitý pre proliferáciu endotelových buniek a vytváranie nových ciev v mieste lézie. Štúdia ponúkla dôležitý dôkaz o možnosti terapeutického zásahu u pacientov s cievnu mozgovou príhodou.

V prehľadovom článku (2) autori konštatujú, že observačné prierezové, ani prospektívne štúdie nepreukázali efektivitu omega-3 MK na vznik, prevenciu, ani na zlepšenie prežívania po hemoragickej cievnej mozgovej príhode.

Veľmi dôležitú informáciu o vplyve omega-3 MK na kardiovaskulárnu mortalitu priniesla rozsiahla prospektívna štúdia (17). Štúdia hodnotila obsah DHA, DPA (kyselina dokosapentaénová), EPA a celkových hladín všetkých omega-3 MK plazmatických fosfolipidov a podľa ich hladín rozdelila sledované subjekty na 5 skupín. V tejto štúdii sa autori venujú aj celkovej mortalite, celkovej kardiovaskulárnej mortalite, mortalite na infarkt myokardu aj na ischemickú chorobu srdca. Nakoľko sú tieto výsledky konzistentné s nami už vyššie citovanou literatúrou (6, 7, 12), zameriame sa na to, čo táto štúdia zistila o úmrtiach na cievne mozgové príhody. Autori nezistili signifikantný rozdiel medzi skupinami vo výskyte hemoragickej mozgovej príhody, ale zistili protektívny vplyv na výskyt ischemických iktov. Skupina s najvyššími plazmatickými hladinami všetkých omega-3 MK mala o 40% nižšie riziko rozvoja ischemického iktu oproti skupine referenčnej (ako referenčná bola označená pätina s najnižšími plazmatickými hladinami). Skupina s najvyššími hladinami EPA a DHA mala o 16%, resp. o 38% nižšie riziko oproti referenčnej skupine. Zaujímavý je fakt, že skupina s najvyššími hladinami DPA mala až o 47% nižšie riziko. Na záver autori konštatujú, že jedinci v skupine s najvyššími celkovými hladinami omega-3 MK žili v priemere o 2,22 roku dlhšie oproti jedincom z referenčnej skupiny (17).

Prehľadový článok (3) sumarizuje aj iné doposiaľ publikované observačné štúdie. Autori článku konštatujú heterogénnosť výsledkov jednotlivých štúdií, kedy rozdiely vo výsledkoch dosahujú rozmedzie od jednoznačného protektívneho vplyvu na cievne mozgové príhody, až po štatisticky nesignifikantný vplyv. Preto sa uskutočnilo viacero randomizovaných štúdií s cieľom overiť doposiaľ rozporné dáta.

Veľmi jednoznačné výsledky z klinických štúdií sa však nedostavili. V metaanalýze (18) autori zosumarizovali výsledky 29 randomizovaných klinických štúdií, ktoré mali odhaliť, či suplementácia prípravkami omega-3 MK má nejaký pozitívny efekt na veľkosť ložiska, mentálne schopnosti, rekurenciu mozgovej príhody, prežívanie a mobilitu. Metaanalýza však konštatuje, že mnohé štúdie mali dizajnové chyby (príliš málo pacientov, nízka dávka suplementu) a príliš heterogénnu metodiku (nejednoznačný začiatok podávania, prípadne príliš neskoré podanie, rôzne dlhá suplementácia, krátky čas sledovania, rôzne spôsoby podávania, rôzne typy prípravkov). Preto pre relevantné overenie observačných štúdií treba uskutočniť klinickú štúdiu na zistenie optimálnej dávky, optimálneho spôsobu (perorálne versus parenterálne) podania najlepšie v prvých hodinách od vzniku iktu, aby sa maximalizovala šanca odhaliť naozaj prospešné účinky omega-3 MK na ľudský mozog po cievnej príhode. Na základe vyššie uvedených observačných štúdií však možno konštatovať, že dostatočný prívod omega-3 MK môže vykazovať preventívny potenciál na vznik cievnej mozgovej príhody a iných kardiovaskulárnych príhod, čím môže veľmi veľkým podielom prispieť k udržaniu zdravia a kvality života v starobe.

Záver

Randomizované klinické štúdie dokázali jednoznačný benefit suplementácie omega-3 MK pri ovplyvnení hladín triacylglycerolov, čím sa suplementácia omega-3 MK dostala do štandardných terapeutických odporúčaní AHA (American Heart Association) a ESC (European Society of Cardiology) ako liek prvej línie. Štúdie však nepriniesli konzistentné výsledky ohľadom suplementácie v akútnej fáze ischemickej ani hemoragickej cievnej mozgovej príhody, avšak metaanalýza dospela k záveru, že príčinou mohla byť prílišná heterogenita vo veľkosti skúmaných skupín a v dizajne, a preto by na potvrdenie alebo vyvrátenie týchto hypotéz bolo treba uskutočniť jednu dobre dizajnovanú a dostatočne veľkú štúdiu. Naopak, u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním suplementácia viedla

k signifikantnému predĺženiu života a štúdia OMEGA – REMODEL popísala redukciiu patologickej remodelácie ľavej komory po prekonanom infarkte myokardu. Práve vďaka zisteniam o prínose bioaktívnych látok sa zvyšuje záujem o ich vplyv na podporu zdravia, prevenciu a priaznivé ovplyvnenie rozvoja ochorení v starobe. Klinické štúdie budú skúmať ďalšie nové aspekty a stavy, pri ktorých sa budú dať bioaktívne látky využiť a rozšíriť sa poznanie o ich úlohách v organizme.

Podakovanie

Táto práca bola finančne podporená grantom EU z programu CBC, Interreg V-A-NutriAging V-0014.

Literatúra

1. **Bäck, M.** Omega-3 fatty Acids in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Future Science OA. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674268/> (27.8.2019)
2. **Watanabe, Y., Tatsuno, I.** Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Cardiovascular Diseases: Present, Past and Future. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10 (8): 865–873.
3. **Sokola – Wysoczańska, E. et al.** Polyunsaturated Fatty Acids and Their Potential Therapeutic Role in Cardiovascular System Disorders – A Review. *Nutrients* 2018; 10 (10): 1561.
4. **Kastelein, J. J. et al.** Omega-3 Free Fatty Acids for the Treatment of Severe Hypertriglyceridemia: the Epanova for Lowering Very High Triglycerides (EVOLVE) Trial. *J Clin Lipid* 2014; 8 (1), 94–106.
5. **Mozaffarian, D., Rimm, E. B.** Fish Intake, Contaminants, and Human Health: Evaluating the Risks and the Benefits. *JAMA* 2006; 296 (15), 1885–1899.
6. **Miygawa, N. et al.** Longchain Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Cardiovascular Disease Mortality Risk in Japanese: a 24 year Follow up of nippondata80. *Atherosclerosis* 2014;232(2),384–389.
7. **De Oliveira, O. M. C. et al.** Circulating and Dietary Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Incidence of CVD in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (6):
8. **Rizos, E. C. et al.** Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2012;308(10),1024–1033.
9. **Abdelhamid, A. S. et al.** Omega-3 fatty Acids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (7): CD003177
10. **De Logeril, M. et al.** Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99 (6), 779–785.
11. **Weitz, D. et al.** Fish Oil for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiol in Rev* 2010;18(5), 258–263.
12. **Mozaffarian, D. et al.** Fish Intake and Risk of Incident Heart Failure. *J Am College Cardiol.* 2005; 45(12), 2015–2021.
13. **Belin, R. J. et al.** Fish Intake and the Risk of Incident Heart Failure: The Women’s Health Initiative. *Circulation. Heart Fail* 2011; 4(4), 404–413.
14. **Tavazzi, L. et al.** Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Chronic Heart Failure (the GISSI-HF Trial): a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Lancet* 2008; 372(9645), 1223–1230.
15. **Ghio, S. et al.** Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and of Rosuvastatin on Left Ventricular Function in Chronic Heart Failure: a Substudy of GISSI-HF Trial. *Eu J Heart Fail* 2010;12(12),1345–1353.
16. **Wang, J. et al.** Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Enhance Cerebral Angiogenesis and Provide Long-term Protection After Stroke. *Neurobiol Dis* 2014; 68: 91–103.
17. **Mozaffarian, D. et al.** Plasma Phospholipid Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults: the Cardiovascular Health Study. *An Int Med* 2013; 58 (7): 515–525.
18. **Alvarez Campano, C.G. et al.** Marine-derived n-3 Fatty Acids Therapy for Stroke. *Cochrane Database Syst Rev* <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012815.pub2/full> (28.8.2019)