

Efekt kardioprotekcyjny kwasów omega-3 ***Cardioprotective effect of the omega-3 free fatty acid***

Dagmara Sominka, Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna w Gdańsku

Streszczenie

Pomimo znacznego postępu w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, zapadalność oraz umieralność na choroby układu krążenia wciąż pozostaje bardzo wysoka. Protekcyjne działanie spożywania ryb na układ krążenia zostało udowodnione. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA omega-3) zmniejszają podatność na arytmie komorowe oraz zagrożenie nagłym zgonem sercowym. Ponadto wykazują działanie przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, a także wiele innych.

Duże badanie kliniczne (GISSI-Prevention Study) potwierdziło działanie PUFA omega-3, polegające na zmniejszeniu ryzyka nagłego zgonu, umieralności całkowitej oraz sercowo-naczyniowej w populacji chorych po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego.

Pomimo licznych dowodów przydatności PUFA omega-3, należy pamiętać, iż codzienne spożywanie produktów bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ryb, owoców morza), jest kłopotliwe i kosztowne. Alternatywą może być suplementacja preparatami doustnymi. *Geriatrics 2008; 2: 126-132.*

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe omega-3, prewencja pierwotna ChNS, prewencja wtórna ChNS, działanie antyarytmiczne

Summary

Although there has been a great progress in the prevention of cardiovascular diseases (CVD), the CVD morbidity and mortality still remains high. The protective cardiovascular effect of fish consumption has been firmly established. Omega-3 PUFAs seem to reduce susceptibility of ventricular arrhythmias and the risk of sudden death. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFAs) have antithrombotic, antiinflammatory and antiatherogenic properties.

Large clinical trial (GISSI-Prevention Study) showed decreased risk of sudden cardiac death as well as cardiovascular and all-cause mortality in the population of patients after recent myocardial infarction. The daily fish intake corresponding to recommended PUFAs dosage may prove to be difficult and valuable. Alternative method of supplementation may be oral omega n3-PUFA therapy. *Geriatrics 2008; 2: 126-132.*

Keywords: omega 3 fatty acid, primary prevention of CVD, secondary prevention of CVD, antiarrhythmic effects

Choroby układu krążenia stanowią wiodącą przyczynę chorobowości oraz umieralności współczesnych społeczeństw. Znajduje to swoje odbicie w coraz większej liczbie doniesień poświęconych prewencji chorób sercowo-naczyniowych, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Właściwe nawyki żywieniowe, aktywność fizyczna w większość dni w tygodniu, eliminacja

palenia tytoniu, obniżenie masy ciała mają istotne znaczenie w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Od czasu opisanego tzw. paradoksu eskimoskiego [1], coraz większą liczbę prac poświęca się wielonienasyconym kwasom tłuszczowym (ang. *Polyunsaturated Fatty Acids*, PUFA) z rodziny omega-3. Posiadają one właściwości antyarytmiczne, przeciwmiażdżycowe,

Tabela 1. Zalecenia żywieniowe dotyczące spożycia tłuszczów według WHO/FAO.

Tłuszcz całkowity	15-30% energii
Kwasy tłuszczowe nasycone (SAT)	≤7% energii
Kwasy wielonienasycone (PUFA)	6-10% energii
Omega-3	5-8% energii
Omega-6	1-2% energii
Kwasy tłuszczowe TRANS	≤1% energii
Kwasy jednonienasycone (MUFA)	Tłuszcz całkowity-(SAT+PUFA+TRANS)
Cholesterol	≤300mg/dz.

przeciwwkrzepowe, przeciwzapalne, poprawiają funkcję śródbłonna, nieznacznie obniżają ciśnienie krwi oraz redukują poziom trójglicerydów. Ich znaczenie w prewencji pierwotnej i wtórnej w kardiologii jest dobrze udokumentowane.

Według Światowej Organizacji Zdrowia WHO spożywana ilość tłuszczu całkowitego powinna zaspokajać dobowe zapotrzebowanie energetyczne w zakresie 15-30%. Spożywane kwasy tłuszczowe stanowią niejednorodną grupę pod względem struktury chemicznej. Najbardziej ogólny podział uwzględnia nasycone oraz nienasycone kwasy tłuszczowe. Kwasy nienasycone natomiast można podzielić na jednonienasycone (monoene) oraz wielonienasycone (poliene, PUFA). Dokładne zalecenia WHO/FAO dotyczące spożywanych tłuszczów umieszczono w tabeli 1.

Z uwagi na znaczenie fizjologiczne, uwarunkowane ograniczonymi zdolnościami desaturacji kwasów tłuszczowych przez tkanki ludzkie, na szczególną uwagę zasługują egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Stanowią one niezbędny element dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania mózgu, serca i najpewniej wielu innych układów. Źródłem tych kwasów jest wyłącznie żywność. Są to kwas linolowy (LA), będący prekursorem rodziny kwasów omega-6 i α -linolenowy (ALA), prekursor kwasów należących do grupy omega-3. Podstawowymi przedstawicielami kwasów z rodziny omega-3 są: kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA), natomiast rodziny omega-6: arachidonowy (AA), będący u kotowatych również kwasem egzogennym, oraz dihomo- γ -linolenowy (DGLA). Kwas arachidonowy ulega przemianom do eikozanoidów – leukotrienów oraz tromboksanów, aktywując procesy zapalne i prozakrzepowe. W tym samym szlaku metabolicznym z PUFA omega-3 również powstają leukotrieny i tromboksany, ale posiadają one działanie przeciwne – przeciwzapalne oraz antyagregacyjne [2,3]. Należy pamiętać, iż ilości DHA i EPA

powstające w wyniku przemian kwasu α -linolenowego są najczęściej niewystarczające, w związku z czym wymagana jest dodatkowa podaż tych kwasów z żywnością. Cennym źródłem DHA i EPA są ryby morskie, zwłaszcza o dużej zawartości tłuszczu (halibut, łosoś atlantycki, makrela, śledź) oraz owoce morza (homary, kraby, krewetki). [4]

Kwasy EPA i DHA stanowią integralny składnik błon komórkowych, zapewniając ich płynność, regulując transport jonów, wiązanie jonów wapnia, co jest związane m.in. z ich właściwościami antyarytmicznymi. Warto zauważyć, iż skład błon komórkowych zależy od diety, przewaga nienasyconych kwasów tłuszczowych nad nasyconymi, powoduje zwiększenie ich ilości w błonach komórkowych, a w konsekwencji zwiększenie ich płynności. Kwas dokozaenowy DHA stanowi znaczny odsetek składników tłuszczowych kory mózgowej oraz siatkówki.

Niezwykle istotny jest właściwy wzajemny stosunek ilościowy spożywanych kwasów omega-3 oraz omega-6. U ludzi pierwotnych proporcja kwasów omega-6 do omega-3 w diecie wynosiła blisko 1:1. U współczesnych ludzi zmieniła się na niekorzyść bowiem wynosi obecnie 10:1 [5]. Sole kwasu linolowego oraz α -linolenowego rywalizują ze sobą o konwersję metaboliczną, stąd też niewłaściwy stosunek ilości spożywanych PUFA omega-6 do omega-3 np. duża podaż olejów roślinnych bogatych w kwas α -linolenowy, mogą redukować korzystne efekty biologicznego działania EPA i DHA. W celu osiągnięcia oczekiwanych efektów podaży pochodnych omega-3, należy zmniejszyć spożycie kwasów omega-6 oraz zwiększyć omega-3 [6], alternatywnym postępowaniem może być podawanie preparatów EPA i DHA.

Udowodniono i opisano szereg mechanizmów działania PUFA omega-3 mających duże znaczenie dla kardiologii. Należą do nich dobrze udokumentowana **aktywność przeciwagregacyjna** [7] oraz korzystne działanie na profil lipidowy. Duże dawki PUFA (>2g/g)

obniżają stężenie trójglicerydów, a efekt redukcji trójglicerydemii jest ściśle zależny od dawki kwasów omega-3 [8,9,10].

Dodatkową korzyścią PUVA omega-3 jest ich niewielkie **działanie hipotensyjne**. Appel i wsp. opisali redukcję wysokości ciśnienia tętniczego rzędu 5,5/3,5 mmHg u osób z nadciśnieniem tętniczym, niepoddawanych terapii lekami hipotensyjnymi, które spożywały >3g/d kwasów tłuszczowych omega-3 [11]. Efekt hipotensyjny DHA wydaje się istotniejszy od EPA [12].

Szeroko opisuje się **efekt antyarytmiczny** PUVA omega-3, który tłumaczony jest ich wpływem na prądy jonowe i kanały sodowe w błonie komórkowej kardiomiocytów [13,14,15]. Działanie na kanały sodowe powoduje przesunięcie stanu dynamicznej równowagi inaktywacji w kierunku potencjałów hiperspolaryzowanych. W konsekwencji kardiomiocyty stają się mniej podatne na pobudzenie. Ponadto wydaje się, że PUVA omega-3 mają jeszcze większą skuteczność w arytmiiach wyzwalanych świeżym niedokrwieniem (w tej sytuacji częściej dochodzi do wyzwolenia migotania komór). Potwierdzają to badania na modelu zwierzęcym w których wykazano możliwość zapobiegania incydentom migotania komór, wywołanego ostrym niedokrwieniem u psów [16]. U pacjentów ze starą blizną pozawałową oraz krążącą falą reentry (najczęściej jest to częstoskurcz komorowy) należy spodziewać się ograniczonego działania antyarytmicznego PUVA omega-3. Potwierdzeniem są również wyniki ogłoszonego w 2006 roku badania SOFA [17]. W tej dużej pracy analizowano częstość adekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora (ang. *Implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) oraz liczbę zgonów z każdej przyczyny w grupie 546 chorych z ICD. Po roku obserwacji nie wykazano zmniejszenia liczby interwencji oraz śmiertelności w grupie przyjmującej PUVA w porównaniu z placebo. Nie udokumentowano również działań niepożądanych, związanych z przyjmowaniem preparatów omega-3.

Podobne wnioski przyniosła praca przeprowadzona przez Raitta, do której włączono 200 osób z ICD i udokumentowanym epizodem złośliwych arytmii komorowych [18]. W grupie, w której podawano oleje rybne w dawce 1,8 g/d nie zaobserwowano redukcji adekwatnych wyładowań kardiowertera-defibrylatora. Co więcej u chorych, u których urządzenie implantowano z powodu częstoskurczu komorowego obserwowano częstsze interwencje ICD. Rozczarowujące

wyniki obu badań można tłumaczyć największą skutecznością antyarytmiczną PUFA omega-3 w stanach świeżego niedokrwienia.

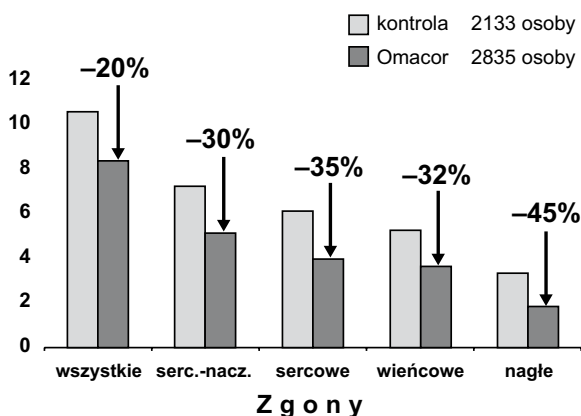
Znaczne zainteresowanie PUFA omega-3 zapoczątkowało przeprowadzone w latach 70 - tych badanie, w którym wykazano wspomniany już paradoks eskimoski. Wynikał on z zaskakująco niskiej częstości incydentów wieńcowych, pomimo wysokiego poziomu stężenia cholesterolu we krwi Eskimosów, żyjących na Grenlandii [1]. Śmiertelność z powodu choroby wieńcowej w tej populacji wynosiła jedynie 3,5% [19]. Ustalono, iż różnice te wynikały z diametralnie odmiennej diety obu badanych populacji. Pomimo, iż procentowe spożycie tłuszczu było porównywalne, Eskimosi spożywali większą ilość PUFA omega-3, ich dieta obfitowała w tłuste ryby oraz mięso ssaków morskich. Mieszkańcy Danii spożywali większą ilość kwasów wielonienasyconych z rodziny omega-6 [20]. Analizy laboratoryjne wykazały dłuższy o 70% czas krwawienia, mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, VLDL oraz trójglicerydów oraz wyższe stężenie HDL w próbkach pobranych od Eskimosów [21].

Od opisanej obserwacji minęło blisko 40 lat, w tym czasie opublikowano wiele prac, próbujących określić miejsce PUFA omega-3 w epidemiologii choroby niedokrwiennej serca. Z przeglądu Stone'a [22] wynika, iż umieralność z powodu choroby wieńcowej jest mniejsza w grupie mężczyzn, którzy jadają nawet niewielkie ilości ryb w porównaniu z mężczyznami, którzy ich nie spożywają [23-26]. Jednak w badaniu populacji kobiet - Nurses' Health Study wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy spożyciem ryb, a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [27].

Niektóre prace nie potwierdziły jednak korzystnego działania spożycia ryb w epidemiologii choroby wieńcowej. Należą do nich: Health Professionals' Follow-up Study [28] oraz US Physicians' Health Study [29]. Niektórzy badacze sugerują, iż odmienne wyniki tych badań mogły być konsekwencją braku jednolitej definicji nagłego zgonu, różnych populacji badanych [30] oraz niewłaściwego doboru grup kontrolnych, niestosujących się do ogólnych zasad zdrowego stylu życia [31].

Skuteczność działania PUFA omega-3 we wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej opisano w dużym randomizowanym badaniu DART (Diet And Reinfarction Trial). W grupie mężczyzn po przebytych zawale mięś-

nia sercowego, w której zalecono spożywanie 200-400g tłustych ryb morskich tygodniowo, co odpowiada 500-800mg kwasów tłuszczowych omega-3, po dwóch latach zaobserwowano 29% **redukcję umieralności całkowitej** oraz 33% redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [32]. W innym badaniu - Lyon Heart Study udowodniono kardioprotekcyjne działanie diety śródziemnomorskiej, która wiązała się z mniejszym ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zaobserwowano również rzadsze występowanie ponownego zawału mięśnia sercowego [33].



Źródło: Lancet, 1999, 354: 447-55

Rycina 1. Wpływ PUFA omega-3 na zgony: sercowe, sercowo-naczyniowe, całkowite w badaniu GISSI-3

Znaczenie kwasów omega-3 we wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej potwierdziło również przeprowadzone na szeroką skalę, randomizowane badanie GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico - Prevenzione Trial) [34]. Analizą objęto 11 323 pacjentów po zawałe mięśnia sercowego, otrzymujących standardową tera-

pię farmakologiczną. Czas pomiędzy wystąpieniem zawału, a włączeniem do badania nie przekraczał 3 miesięcy. Wszyscy badani zostali losowo przydzieleni do jednej z czterech grup: 1. otrzymującej preparat EPA+DHA (850-882 mg wysoko oczyszczonych kwasów), 2. otrzymującej EPA+DHA (dawka jak ww.) oraz 300mg witaminy E, 3. otrzymującej wyłącznie witaminę E (300mg), 4. otrzymujących placebo. U osób przyjmujących witaminę E nie obserwowano żadnych korzyści. Podawanie PUFA omega-3 w małej dawce 1g/dobę wiązało się z 20% redukcją umieralności całkowitej oraz 30% **redukcją zgonów sercowo-naczyniowych**. Ponadto wykazano istotne 45% zmniejszenie występowania nagłej śmierci, u chorych przyjmujących preparat EPA+DHA (rycina 1), co zaobserwowano już w czwartym miesiącu badania [35]. Wobec powyższych wyników badanie przerwano po 3,5 roku obserwacji.

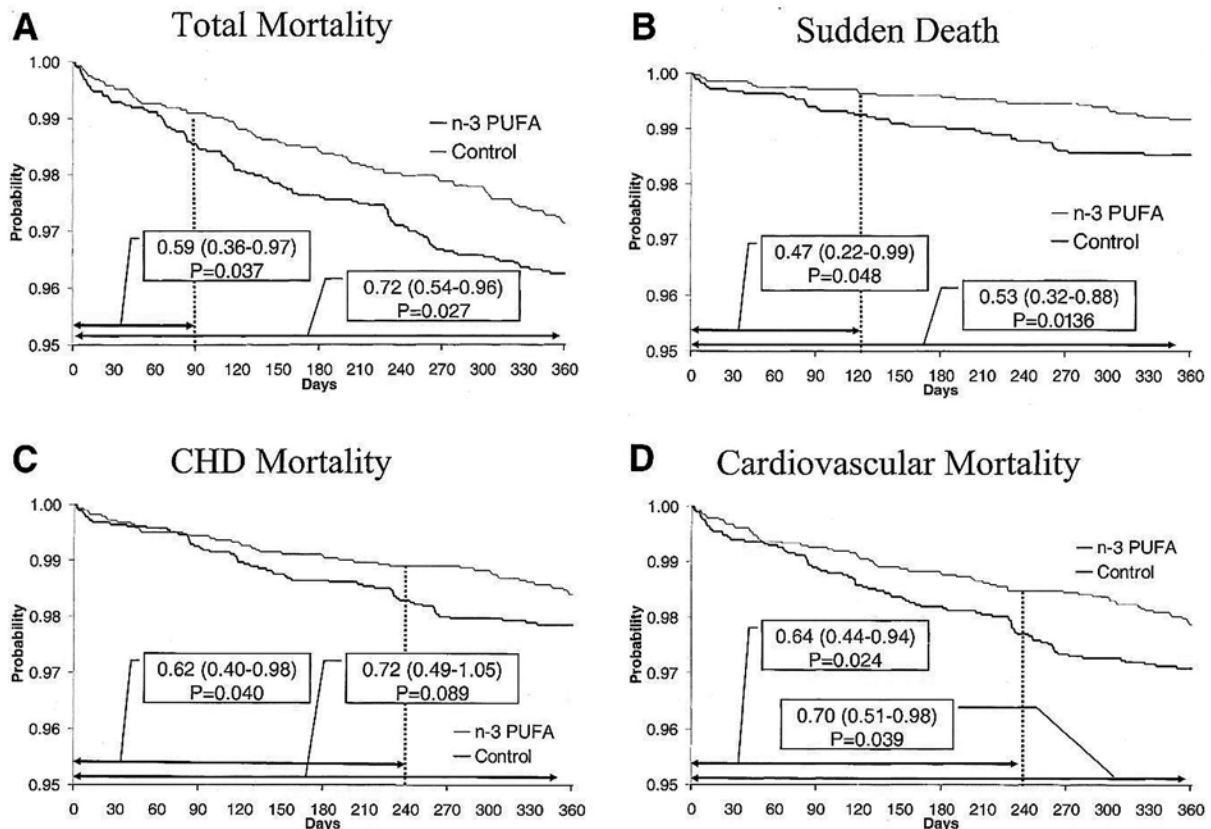
Preparatem, stosowanym w badaniu GISSI-Prevention Study był Omacor. Jedna kapsułka Omacoru zawiera EPA i DHA w proporcjach bliskich 1:2, co odpowiada w przybliżeniu diecie śródziemnomorskiej [36]. Zgodnie z naturą nagłej śmierci sercowej najczęściej występującej we wczesnym okresie pozawałowym, w badaniu GISSI efekt **redukcji nagłych zgonów sercowych** (rycina 2) zaobserwowano już w czwartym miesiącu obserwacji. Potwierdza to większy stopień skuteczności antyarytmicznej PUFA omega-3 w przypadku arytmii związanych ze świeżym niedokrwieniem.

Najczęstszym działaniem niepożądanym, związanym z przyjmowaniem Omacoru opisywanym w badaniu GISSI-Prevention Study był smak zbliżony do rybiego, z tego powodu w czasie badania 3,8% chorych odstawiło preparat. Ponadto zaburzenia żołądkowo-jelitowe wystąpiły u 4,9%, a nudności u 1,4% pacjentów.

Pomimo wzrastającego zainteresowania kwasami PUFA omega-3, dotyczącego zarówno prewencji pier-

Tabela 2. Zalecenia stosowania kwasów omega-3 według AHA (Kris-Etherton et al., Circulation 2002, 106, 2747).

Populacja	Zalecenia
Pacjenci bez udokumentowanej choroby niedokrwiennej serca.	Wskazane jedzenie tłustych ryb morskich 2x w tygodniu. Codziennie należy spożywać oleje i żywność bogatą w kwas α -linolenowy (oleje, orzechy).
Pacjenci z udokumentowaną chorobą niedokrwiennej serca.	Należy spożywać około 1 g EPA+DHA dziennie pochodzących z ryb morskich. W wyjątkowych przypadkach lekarz powinien zdecydować o przyjmowaniu kapsułek.
Pacjenci z hipertriglicydemią.	2-4 g kwasów EPA+DHA dziennie w postaci kapsułek, ale pod stałą kontrolą lekarza



Źródło: *Circulation*, 2002, 105:1897-1903

Rycina 2. Korzyści ze stosowania PUFA omega-3 w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej (Sudden Death), śmiertelności całkowitej (Total Mortality), wieńcowej (CHD Mortality) i sercowo-naczyniowej (Cardiovascular Mortality)

wotnej jak i wtórnej, nie dysponujemy jednoznacznymi informacjami dotyczącymi grup chorych odnoszących szczególnie korzyści ze stosowania PUFA omega-3 oraz dawkowania tych preparatów u konkretnych chorych. Fakt ten podkreślano w metaanalizach. Niemniej jednak wyniki dużych randomizowanych badań znalazły odbicie w obowiązujących zaleceniach. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca w prewencji wtórnej ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST 1 g/dobę omega-3 PUFA z olejów rybnych [37].

W przypadku komorowych zaburzeń rytmu o prawdopodobnej etiologii niedokrwiennej według wspólnych zaleceń ACC/AHA/ESC można rozważyć suplementację PUFA omega-3 [38]. W prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca się spożywanie tłustych ryb morskich oraz olejów roślinnych zawierających PUFA omega-3 [39].

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące stosowania kwasów omega-3 umieszczono w tabeli 2.

Reasumując, dotychczas udokumentowano korzystne działanie estrów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w zakresie zarówno profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Spośród wielu korzystnych wpływów na układ krążenia na szczególną uwagę zasługuje działanie antyarytmiczne PUFA omega-3 oraz ich rola w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej, potwierdzonej w dużym randomizowanym badaniu GISSI. Należy jednak pamiętać, iż osiągnięcie optymalnego działania wymaga odpowiedniego składu ilościowego oraz właściwych proporcji przyjmowanych kwasów tłuszczowych. Codzienne spożywanie ryb morskich oraz owoców morza, nawet w ilości

odpowiadającej stosunkowo małym dawkom kwasów z rodziny omega-3 (1 g/d), może okazać się kłopotliwe oraz kosztowne. Alternatywę może stanowić suplementacja preparatami estrów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3.

Adres do korespondencji:
Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Akademia Medyczna w Gdańsku
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
E-mail: dkzol@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Bjerregaard P., Mulvad G., Pedersen H.S.: Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1182-90.
2. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560-9S.
3. de Lorgeril M., Salen P. Fish and N-3 fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease: nutrition is not pharmacology. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438-63.
4. Kapłon A, Filipiak KJ. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny ω -3 w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5(9): 10-24.
5. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Lukot Essent Fatty Acids*. 1999; 60: 421-9.
6. Lands WE. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J* 1992; 6: 2530-6.
7. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 279-89.
8. Harris WS. N-3 fatty acids nad serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645-1654S.
9. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects on omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 2003 Mar 9; [Epub ahead of print].
10. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 310-16.
11. Appel JL, Miller ER 3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1429-38.
12. Mori TA, Watts GF, Burke V, et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102:1264-9.
13. Xiao Y-F, Kang JX, Morgan JP, et al. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na^+ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11000-4.
14. Kang JX, Xiao YF, Leaf A. Free long-chain polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 3997-4001.
15. Xiao Y-F, Wright SN, Wang GK, et al. N-3 fatty acids suppress voltage-gated Na^+ currents in HEK293t cells transfected with the α -subunit of the human cardiac Na^+ channel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 2680-5.
16. Billman G.E., Kang J.X., Leaf A.: Prevention of sudden cardiac death dietary pure ω -3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
17. Brouwer IA, Zock PI, Camm AJ, et al. Effects of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators. The study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 2613-91.
18. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884-91.
19. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.
20. Dyerberg J, Bang HO, Hjørne N. Fatty acid composition of the plasma lipids Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
21. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in greenlandic west-coast Eskimos. *Lancet* 1971; 1: 1143-5.
22. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation*. 1996; 94: 2337-40.
23. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lèzenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
24. Kromhout D, Freskens 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.
25. Shekelle RB, Missel L, Paul O, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 820 Letter.
26. 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.

27. Hu FB, Bronner L, Willnet WC, et al. Fish and omega-3 fatty acids intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
28. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82.
29. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnel CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
30. Kromhout D. Fish consumption and sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 65-6.
31. Sheard NF. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Nutr Rev* 1998; 56: 177-9.
32. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 757-61.
33. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complication after myocardial infarction: final report of Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
34. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
35. Marchioni R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. The course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
36. Hamaad A, Kaeng Lee W, Lip GY, MacFadyen RJ. Oral omega n3-PUFA therapy (Omacor) has no impact on indices of heart rate variability in stable post myocardial infarction patients. *Cardiovasc. Drugs Ther* 2006; 20: 359-64.
37. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on The Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
38. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-140.
39. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.