

57. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al.
Prevention of fatal arrhythmias in
high-risk subjects by fish oil n-3 fatty
acid intake. *Circulation* 2005;
112:2762-2768.

Andrejs Ērglis
Latvijas Kardiologu biedrības prezidents
08.12.2005.

Augsti koncentrētu un attīrītu omega-3 polinepiesātināto taukskābju pielietošana koronārās sirds slimības sekundārajā profilaksē augsta riska pacientiem

LKB zinātniskais pazinojums

LKB Darba grupa:

Vadītājs: Prof. U. Kalniņš

Darba grupa: Prof. A. Kalvelis, Dr. A. Ērglis, Dr. V. Dzērve, Dr. G. Latkovskis

ilgtermiņa rezultāti klīniskā iznākuma ziņā, īpaši pacientiem pēc MI, joprojām nav optimāli un tiek meklētas papildus iespējas pagarināt kvalitatīvas dzīves ilgumu šiem pacientiem.

Mērķis: Samazināt KSS pacientu ar MI mirstību un atkārtotu kardiovaskulāru notikumu skaitu.

Zinātniskais pazinojums paredzēts primārās un sekundārās aprūpes ārstiem, lai uzlabotu pacientu ilgstošu aprūpi pēc miokarda infarkta. Iesniedzams Zāļu cenu valsts aģentūrā.

Ievads

Sirds-asinsvadu slimību, jo īpaši koronārās sirds slimības (KSS), efektīva un uz zinātniskiem pierādījumiem balstīta profilakse ir svarīga Latvijas veselības aprūpes problēma. Šāda secinājuma pamatā ir ikgadējie statistiskie dati par mirstību no KVS un KVS riska faktoru izplatību [1.a-1.c]. Pacientiem ar jau diagnosticētu KSS pastāv absolūtas indikācijas sekundārās profilakses pasākumu uzsākšanai, lai maksimāli reducētu nopietno koronāro un citu kardiovaskulāro notikumu (miokarda infarkta, kardiālās nāves, insulta) risku. Galvenie profilaktiskie pasākumi ir gan izmaiņas dzīvesveidā (veselīgs uzturs, smēķēšanas atmešana, regulāra fiziskā aktivitāte, liekā svara redukcija), gan farmakoterapija (antiagreganti, lipīdus pazeminošā terapija, beta blokatori, angiotenzīkonvertējošā enzīma inhibitori). [2,3] Tomēr neskatoties uz šo un citu pieejamo pasākumu klāstu,

Šī zinātniskā pazinojuma mērķis ir informēt pacientu ar KSS aprūpē iesaistītos medicīnas profesionāļus par optimālākās taktikas izvēli attiecībā uz omega-3 polinepiesātināto taukskābju (O3TS) nozīmēšanu KSS sekundārās profilakses nolūkos.

Omega-3 taukskābju raksturojums

Pie O3TS tiek pieskaitītas 3 esenciālas, izteikti polinepiesātinātās taukskābes, kas tiek uzņemtas tikai ar uzturu un cilvēka organismā neveidojas. Divas no tām eikozapentaēnskābe (EPS) un dokozahexaēnskābe (DHS) atrodas zivīs (sevišķi treknās jūras zivīs), savukārt trešā O3TS á-linolēnskābe pārsvarā ir sastopama augus valsts produktos (linu sēklās, rapsos, valriegstos u.c.) [39]. Pētījumos ir novērots, ka EPS un DHS efektīvāk samazina kardiovaskulāro risku kā á-linolēnskābe un dažas no kardioprotективajām O3TS īpašībām (piemēram, antiaritmiskās) á-linolēnskābei nepiemīt [54, 55]. Lai gan á-linolēnskābe salīdzinājumā ar pārējām (neO3TS) taukskābēm nodrošina papildus labvēlu ietekmi, jo īpaši gadījumos, kad EPS un DHS netiek uzņemtas [Mozafarian], tomēr zinātnisko pierādījumu ar á-linolēnskābi ir krieti mazāk, kā arī pastāv bažas par dažiem drošības jautājumiem [Harris]. Tādēļ šis dokuments attiecas tikai uz EPS un DHS.

Epidemioloģiskie pētījumi

Vairākos epidemioloģiskos pētījumos ir novērota regulāras zivju lietošanas uzturā saistība ar zemāku koronārās nāves un citu kardiovaskulāru notikumu nefatālu MI, insultu) risku, salīdzinot ar personām, kas zivis nelieto nemaz [4-10]. Zivju kardio- un vaskuloprotektīvo īpašību pamatā ir O3TS bioloģiskie efekti. Dažos pētījumos šī kardioprotektīva saistība netika atrasta [11-14], kas iespējams saistāms ar atšķirīgajām pēkšņas nāves definīcijām, dažādajām pētītajām populācijām, atšķirīgajiem kliniskās efektivitātes kritērijiem, zivju patēriņa aprēķina metodoloģijas, kā arī dažādā lietoto zivju veida [15-16]. Iespējams, ka labvēlīgo ietekmi var samazināt arī zivju piesārņojums ar metildzīvsudrabu [17]. Tomēr metaanalīze, kurā tika apkopoti 13 kohortu dati no 11 neatkarīgajiem pētījumiem par vairāk kā 220000 pacientu ar 11,8 gadu vidējo novērošanas periodu, apliecināja apgrēzto sakarību starp zivju lietošanu un fatalu KSS [18].

Kliniskie pētījumi

DART

Pirmajā randomizētajā pētījumā ar O3TS tika iekļauti 2033 vīrieši, kas bija pārcietuši MI. Pacientiem, kas tika randomizēti diētas izmaiņu grupā treknu zivju lietošanai, kas atbilda aptuveni 500-800 mg O3TS/dienā, 2 gadu novērošanas laikā visu iemeslu mirstība samazinājās par 29%. [19]

GISSI-Prevenzione

Vislielākais no prospektīvajiem pētījumiem GISSI-Prevenzione, kurā O3TS tika nozīmētas sekundārās profilakses nolūkos pacientiem ar nesen (<3 mēneši) pārciestu MI, tika veikts ar 11 324 pacientiem [20]. Pētījumā pacienti saņēma 850 mg O3TS (eikozaheksaēnskābe - DHS un

dokozahexaēnskābe - DHS) etilesterā veidā. Pēc 3,5 gadiem primārais kombinētais pētījuma mērķa kritērija (nāve, nefatāls MI un nefatāls insults) risks O3TS grupā bija par 15% zemāks kā kontroles grupā ($p<0.02$). Visu iemeslu mortalitātes risks samazinājās par 20% ($p=0.01$) un pēkšņas nāves gadījumu risks par 45% ($p<0.001$), salīdzinot ar kontroles grupu. Mirstības līknes starp abām pacientu grupām sāka attālināties agri pēc terapijas uzsākšanas un jau pēc 3 mēnešiem pēkšņas nāves risks terapijas grupā bija par 41% zemāks ($p=0.037$) [21]. Lai gan pētījumam ir kritizējami trūkumi (nebjā dubultakls un kontrolēts ar placebo, vairāk kā 25% pacientu pārtrauca lietot pētījuma medikamentu), tas ir lielākais pētījums, kurā tika iekļauti šādi augsta riska pacienti pēc MI, kas saņēma arī pārējo standarta aprūpi.

O3TS darbības mehānismi

O3TS spējas samazināt KVS risku tiek skaidrotas ar vairākiem mehānismiem.

Antiaritmiskā iedarbība

Gan prospektīvos [12,19,20,22,23], gan gadījumu-kontroles [24] pētījumos novērotā pēkšņas kardiālas nāves riska samazināšanās lietojot O3TS norāda uz iespējamu antiaritmisko (kambaru tahikardiju mazinošo) iedarbības mehānismu. Vairāki eksperimentāli pētījumi apstiprina šo hipotēzi [25-31]. Lai gan antiaritmisko īpašību mehānismi nav pilnībā izpētīti, pie ticamākajām tiek pieskaitītas spējas novērst pārmērīgu kalcija jonu intracelulāro koncentrāciju stresa laikā [27,32] un inhibēt nātrijs kanālus [31]. Jāatzīmē, ka pētījumos, kuros augsta riska pacienti ar dzīvībai bīstamām ventrikulārām aritmijām saņēma O3TS kā antiaritmiskus līdzekļus, ir iegūti pretrunīgi rezultāti, tādēļ pagaidām nevar ieteikt DHS un EPS rutīnu nozīmēšanu šādiem pacientiem [56,57].

Antitrombotiskā iedarbība

Galvenā O3TS antitrombotiskās iedarbības izpaušme ir trombocītu agregācijas samazināšanās, pateicoties tromboksāna A2 (TxA2) sintēzes inhibīcijai [33,34]. Ne tik viennozīmīgi dati ir iegūti par šo taukskābju ietekmi uz fibrinolīzes aktivitāti un koagulācijas faktoru līmeni [35-38]. Tāpat nav pierādīts, ka O3TS lietošana mērenos daudzumos (<3g/d) paaugstinātu kliniski nozīmīgas asiņošanas risku [39], lai gan lielākas devas (>3g/dienā) var paaugstināt asiņošanas risku.

Antidislipidēmiskā un metabolā iedarbība

Triglicerīdus pazeminošās O3TS īpašības ir labi pierādītas. Kliniski nozīmīga TG līmeņa pazemināšanās ir sagaidāma tikai, ja O3TS tiek lietotas lielās devās (>2-3 g/dienā). Tomēr arī mazākos daudzumos (<2g/dienā) O3TS samazina postprandialo hipertrigliceridēmiju [40-42]. Smagas hipertrigliceridēmijas (>750 mg/dl) ārstēšanas nolūkos O3TS jālieto 3-5 g/dienā [39]. Šādas terapijas rezultātā var paaugstināties ZBL-H līmenis, bet ne ZBL daļīnu aterogenitāte (tāpat samazinās), kas ir izskaidrojams ar šīs frakcijas holesterīna sadalījumu lielāka diametra un zemāka blīvuma apakšfrakcijā, kas samazina ZBL spējas oksidēties un penetrēt subintimu.

Pacientiem ar cukura diabētu Hb_{AIC} līmenis nemainās, lai gan 2. tipa cukura diabēta pacientiem var nedaudz pieaugt tukšās dūšas glikēmija [43].

Antihipertensīvā iedarbība

O3TS piemīt viegla asinsspiedienu pazeminošā iedarbību, kas ir tieši proporcionāli atkarīga no hipertensijas pakāpes [44-46], tomēr nevar tikt uzskatīta par pietiekamu, lai O3TS preparātus uzskatītu par antihipertensīviem līdzekļiem [39].

Cita bioloģiskā iedarbība

Vairākos pētījumos ir novērotas O3TS spējas uzlabot endotēlijas funkciju [47, 48], samazināt adhēzijas molekulu un dažu citokinu ekspresiju šūnās [49-52]. Ne mazs varīga ir O3TS ietekme uz arahidonskābes metabolismu. EPS izkonkurē arahidonskābi no šūnu sieniņu fosfolipīdu dubultslāņa un inhibē ciklooksiġenāzes aktivitāti [53]. Kopumā O3TS reducē eikosanoīdu sintēzi vai gala produktu aktivitāti, kas novērt pie tādu proaterogēnu fenomenu kā iekaisuma, vazokonstrikcijas un trombocītu agregācijas samazināšanās [39].

Attīrītas un augsti koncentrētas O3TS

O3TS ir iespējams uzņemt, lietojot attīrītas un augsti koncentrētas O3TS, izvairoties no toksisko vielu uzņemšanas un metildzīvsudraba kancerogenitātes riska.

Nepieciešamais daudzums un prioritārās pacientu grupas

Sekundārā profilaksē optimālais O3TS (EPS un DHS) daudzums, kas samazina kardiālu un visu iemeslu mirstību, ir no 0,5 līdz 1,8 gramiem dienā. Atbilstoši Amerikas sirds asociācijas izdotajam zinātniskajam paziņojumam [39] pacientiem ar pierādītu KSS ieteicamā O3TS (EPS un DHS) deva ir 1 grams dienā, savukārt, pacientiem pēc miokarda infarkta šo pašu O3TS devu būtu ieteicams uzņemt augsti attīrītu un koncentrētu O3TS veidā.

Secinājumi

1. Omega-3 taukskābes pazemina kardiālo komplikāciju risku gan primārā, gan sekundārā profilaksē.
2. Galvenais O3TS (DHS un EPS) avots uzturā ir treknas zivis, tomēr to lietošana ir saistīta ar potenciāli kancerogēnu vielu uzņemšanu piesārņojuma dēļ.
3. Pacientiem ar dokumentētu KSS ieteicams uzņemt vismaz 1 gramu O3TS (DHS un EPS) dienā uztura vai šo taukskābu preparātu veidā.
4. Pacientiem pēc miokarda infarkta ieteicams standarta terapijai pievienot 1 gramu O3TS augsti attīritu un koncentrētu DHS un EPS veidā.

Vēres

1. Latvijas veselības aprūpes statistikas gada grāmata (2002). Rīga. 2003.
 - a. Pudule I. u.c. „Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2000”, VVC Latvija, NPHI, Helsinki, Finland 2001, 148 lpp.
 - b. Pudule I. u.c. „Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2002”, VVC Latvija, NPHI, Helsinki, Finland 2003, 147 lpp.
 - c. V.Dzērve (red.) „Rīgas iedzīvotāju sirds un asinsvadu slimības un to riska faktori”, Latvijas Kardioloģijas institūts, Riga, 2000, 48 lpp.
2. De Backer G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European Journal of

- Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10(Suppl 1):S1-S78.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002; 106: 31433421.
4. Kromhout D, Bosscherier 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: 12051209.
5. 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: 340345. Shekelle RB, Missell L, Paul O, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985; 313: 820. Letter.
6. Shekelle RB, Missell L, Paul O, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985; 313: 820. Letter.
7. Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 205216.
8. Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 10461053.
9. Zhang 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: 520529.
10. 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: 18151821.
11. 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: 977982.
12. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998; 279: 2328.
13. Kromhout D, Bloomberg BP, Feskens EJ, et al. Alcohol, fish, fibre and antioxidant vitamins intake do not explain population differences in coronary heart disease mortality. *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 753759.
14. Guallar E, Aro A, Jimenez FJ, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 11111118.
15. Marckmann P, Grønbæk M. Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 585590.
16. Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 9991006.
17. Rissanen T, Voutilainen S, Nyysönen K, et al. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation.* 2000; 102: 26772679.
18. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation.* Jun 2004; 109: 2705 - 2711.
19. 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: 757761.
20. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999; 354: 447455.
21. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002; 105: 18971903.
22. Singh RB, Niaz MA, Sharma 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: 485491.
23. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, 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: 779785.

24. Siscovick 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: 1363-1367.
25. 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: 1670-1673.
26. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 1996; 312: 677-678.
27. Grimsbaard S, Bonaa KH, Hansen JB, et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 5259.
28. Pepe S, McLennan PL. Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr*. 1996; 126: 3442.
29. Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, et al. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction-enhanced cardiac microsomal (Ca^{2+} - Mg^{2+})-ATPase activity. *Japan Circ J*. 1994; 58: 903-912.
30. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids*. 1997; 32: 1161-1168.
31. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation*. 1996; 94: 1774-1780.
32. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 1760-1764.
33. Agren JJ, Vaisanen S, Hanninen O, et al. Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997; 57: 419-421.
34. 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: 279-286.
35. Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res*. 1985; 39: 307-312.
36. Archer SL, Green D, Chamberlain M, et al. Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1119-1123.
37. Marckmann P, Bladbjerg EM, Jespersen J. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 3384-3391.
38. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, et al. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1681-1686.
39. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106(21): 2747-2757.
40. Sanders TA, Oakley FR, Miller GJ, et al. Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and hemostatic factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 3449-3460.
41. Harris WS, Connor WE, Alam N, et al. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res*. 1988; 29: 1451-1460.
42. Roche HM, Gibney MJ. Postprandial triacylglycerolaemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr*. 1996; 50: 617-624.
43. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998; 21: 494-500.
44. Howe PR. Dietary fats and hypertension: focus on fish oil. *Ann NY Acad Sci*. 1997; 827: 339-352.
45. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993; 88: 5235-533.
46. Appel LJ, Miller ER III, 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: 1429-1438.
47. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation*. 1997; 96: 2802-2807.
48. Chin JP, Dart AM. How do fish oils affect vascular function? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995; 22: 7181.
49. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 7237-731.
50. De Caterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids*. 1996; 31: S57-S63.
51. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71 (1 Suppl): 213S-223S.
52. Endres S, von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Curr Opin Lipidol*. 1996; 7: 485-492.
53. Uauy R, Mena P, Valenzuela A. Essential fatty acids as determinants of lipid requirements in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53 (Suppl 1): S66-S77.
54. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2004; 111: 166-173.
55. Harris WS. Alpha-linolenic acid: a gift from the land? *Circulation*. 2005 Jun 7; 111(22): 2872-2874.
56. 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: 2884-2891.