

Mehr Omega-3-Fettsäuren – weniger KHK?

Ein günstiges Fettsäuremuster in der Nahrung führt über verschiedene Mechanismen zu einer Senkung des KHK-Risikos. Hierfür wird insbesondere ein täglicher Konsum von 0,5 bis 1,8 g der Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaen- und Docosahexaensäure beziehungsweise von 1,5 bis 3 g Alpha-Linolensäure empfohlen. Die Mikroalge *Ulkenia* gilt als ökologisch einwandfreie Quelle von Docosahexaensäure.

Giorgio Nosedà

Vor gut 30 Jahren wiesen Beobachtungen darauf hin, dass die Seltenheit der koronaren Herzkrankheit bei Grönland-Eskimos mit ihrer Ernährung zusammenhängen könnte (1). Im Unterschied zu anderen Bevölkerungsgruppen, wie zum Beispiel den Norwegern, nahmen sie bei vergleichbarem Gesamtfettkonsum wesentlich mehr Fett marinen Ursprungs ein, vor allem Eicosapentaensäure (EPA, *Abbildung 1*), eine Omega-3-Fettsäure. Seither ist der Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit und Omega-3-Fettsäuren vielfach untersucht worden, sodass es heute möglich ist, dazu evidenzbasierte Ernährungsempfehlungen abzugeben.

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren

Zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids = PUFAs) gehören unter anderem die physiologisch wichtigen Omega-3- sowie die Omega-6-Fettsäuren (*Abbildung 2*). Omega-3-Fettsäuren (auch n-3-Fettsäuren) werden so bezeichnet, weil ihre erste Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom – vom Methylende aus gezählt – zu finden ist.

Die wichtigste Omega-6-Fettsäure, Linolensäure, wird im Körper gespeichert, dient der Energiegewinnung oder wird zu anderen, physiologisch wichtigen Fettsäuren, wie der Gamma-Linolensäure (GLA), der Dihomogamma-Linolensäure (DGLA) und der Arachidonsäure (AA), umgebaut. Omega-6-Fettsäuren kommen vorwiegend in Pflanzen vor (*Tabelle 1*). Linolensäure wirkt cholesterinsenkend; dem Metaboliten DGLA wird eine antiinflammatorische Eigenschaft zugeschrieben, während die AA proinflammatorisch, vasokonstriktisch und aggregationsfördernd wirkt (2–4).

Wichtige n-3-Fettsäuren sind die Alpha-Linolensäure (ALA), die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA). In der Nahrung kommt ALA in Pflanzen und Pflanzenöl (z.B. Leinsamen, Raps, Soja, Mikroalgen) vor, während EPA und DHA in höheren Konzentrationen in Fisch und Fischöl (besonders in Kaltwasserfischen wie Makrele, Hering oder Lachs) enthalten sind (*Tabelle 1*). ALA kann im menschlichen Organismus zwar weiter zu EPA und DHA metabolisiert werden, dennoch hängt deren Blut- und Gewebespiegel stark von der Zufuhr über die Nahrung ab. Omega-3-Fettsäuren haben antiinflammatorische, antiarrhythmische und antithrombotische Eigenschaften (2–4).

Ein ausgewogenes Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren in der Nahrung ist sehr wichtig, da beide Gruppen von denselben Enzymen metabolisiert werden und sich somit direkt konkurrenzieren. So führt beispielsweise eine exzessive Einnahme von Linolensäure (verglichen mit ALA)

zu einer gesteigerten Produktion von AA und gleichzeitig zu einer verminderten Synthese von EPA und DHA aus ALA (4). Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren konkurrenzieren sich zusätzlich auch bei der Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen durch die Enzyme Cyclo- und Lipoxygenase, die beide wichtige zelluläre Mechanismen mit kardiovaskulären Funktionen (wie Vasodilatation und -konstriktion, zelluläre Adhäsion etc.) beeinflussen (4). Aufgrund dieser metabolischen Sachverhalte leuchtet ein, dass bei der Nahrungszufuhr dem Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren wesentliche Bedeutung zukommt. Schätzungen gehen davon aus, dass das Verhältnis in früheren Zeiten 1:1 betragen hatte (5). Die heutige westliche Ernährung ist reich an Omega-6-Fettsäuren. Gemäss amerikanischen Zahlen beträgt der Quotient von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren rund 10:1. Die Schweizerische Gesellschaft für Ernährung empfiehlt ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von 5:1. Um das zu erreichen, sollten Omega-3-Fettsäuren zusätzlich eingenommen und die Omega-6-Fettsäure-reichen Nahrungsmittel (z.B. Sonnenblumen- oder Distelöl) zurückhaltend konsumiert werden. Selbst bei Schweizer Sportlern wurde ein ungünstiges Verhältnis von 7,5:1 für Frauen und 7,7:1 für Männer festgestellt (6).

Epidemiologische Studien

In 12 von 14 prospektiven Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass der Verzehr von Omega-3-Fettsäurehaltigen Produkten (v.a. Fisch) mit

Abbildung 1: Erklärung der Kurzformel XX:Yn-Z

XX = Anzahl Kohlenstoffatome
 Y = Anzahl Doppelbindungen
 n = «Omega», auch ω
 Z = Kohlenstoffatom mit der ersten Doppelbindung, gezählt vom Methylende her

Beispiele:

20:5n-3 = Omega-3-Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen und 3 Doppelbindungen
 = Eicosapentaensäure

18:2n-6 = Omega-6-Fettsäure mit 18 Kohlenstoffatomen und 2 Doppelbindungen
 = Linolensäure

Tabelle 1: Wichtige Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren

Fettsäure	Summenformel	Anzahl Doppelbindungen; Gruppe	Quellen (Beispiele)
Linolsäure	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	2; n-6	Distel-, Sonnenblumen-, Mais- und Sojaöl, Getreide
Alpha-Linolensäure (ALA)	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	3; n-3	Oliven-, Soja- und Rapsöl, Leinsamen, Walnuss, Hanf
Eicosapentaensäure (EPA)	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	5; n-3	Fette Meerfische (Lachs, Hering, Makrele, etc.)
Docosahexaensäure (DHA)	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	6; n-3	wie EPA Mikroalge Ulkenia

einer verminderten Herz-Kreislauf-Mortalität assoziiert ist (7–17), während zwei Studien eine solche Wirkung nicht oder nur teilweise nachweisen konnten (18, 19). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 11 prospektiven Kohortenstudien (gesamthaft 222 364 Patienten umfassend, mit einer durchschnittlichen Beobachtungsperiode von 11,8 Jahren) ergab für Personen, die einmal wöchentlich Fisch assen, eine KHK-Risikorate von 0,85 (95%-KI: 0,76, 0,96) im Vergleich zu Personen, die nie oder weniger als einmal monatlich Fisch verspeisten. Durch zusätzlichen Fischkonsum (zwei bis viermal pro Woche) konnte die Risikorate auf 0,77 (95%-KI: 0,66, 0,89), durch mehr als fünfmal wöchentlichen Fischverzehr sogar auf 0,62 (95%-KI: 0,46, 0,82) reduziert werden (17, 20). In der Arbeit von Psota et al. (4) findet sich eine ausführliche Übersicht der in den letzten Jahren durchgeführten epidemiologischen Studien (Tabelle 2).

Interventionsstudien

Entscheidend für den Nachweis der kardioprotektiven Wirkung von Omega-3-Fettsäuren sind Interventionsstudien. Bei Patienten mit KHK liegen verschiedene Interventionsstudien vor (4, 8, 21–26). Die drei grössten werden nachfolgend kurz vorgestellt.

Im Diet and Reinfarction Trial (DART) (21) lag in der Gruppe von Patienten, denen empfohlen wurde, mehr Fisch zu essen, der wöchentliche Konsum an langkettigen Omega-3-Fettsäuren – vor allem EPA und DHA – bei etwa 2,5 g. In dieser Gruppe war die Gesamtsterblichkeit in den folgenden zwei Jahren signifikant um 29 Prozent niedriger als in den zwei Vergleichsgruppen mit anderen Ernährungsanweisungen.

Die Studie GISSI-Prevenzione (22) zeigte in einem nicht plazebokontrollierten Design, dass bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit durch eine tägliche Zufuhr von 1 g Fischöl die Gesamtmortalität um 20 Prozent, die kardiale Mortalität um 30 Prozent und die plötzlichen Herztodesfälle um 45 Prozent signifikant vermindert werden können.

In der Lyon Diet Heart Study (23) wurde die Wirkung einer mediterranen Diät – zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie – auf die Morbidität und Mortalität nach durchgemachtem Myokardinfarkt untersucht. Die mediterrane Diät war reich an Oleinsäure (18:1n-9) und ALA (18:3n-3). In dieser Gruppe wurde die Zahl der nicht tödlichen Myokardinfarkte und der kardialen Todesfälle signifikant um mehr als 30 Prozent gesenkt. Allerdings kann dieses positive Ergebnis nicht spezifisch der Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren zugeschrieben werden, da sich die beiden Gruppen auch in anderer Hinsicht unterschiedlich ernährten. Die mediterrane Diät enthielt mehr Brot, Früchte, Gemüse und Fisch, aber weniger Fleisch und Butter. Beide Gruppen hatten auch nach der Ernährungsintervention vergleichbare Serumcholesterinwerte.

Obwohl einige epidemiologische Studien (Zutphen-Study [27], National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] [13], Epidemiologic Follow-up Study [28]) gezeigt haben, dass Fischkonsum die Häufigkeit von Hirnschlägen reduziert, konnte ein solcher Effekt in den genannten Interventionsstudien nicht beobachtet werden.

Eine vor kurzem publizierte Metaanalyse hat ergeben, dass Omega-3-Fettsäuren die Gefahr einer Resteno-

sierung der Koronargefässe nach PTCA reduzieren können. Dagegen konnte keine sichere Beeinflussung der Intima-Media-Dicke der Karotiden nachgewiesen werden (29).

Schliesslich wurde auch der Frage nachgegangen, ob pflanzliche Omega-3-Fettsäuren (ALA) einen ähnlichen kardioprotektiven Effekt wie Fischöl (EPA und DHA) ausüben können. Obwohl Studienarme der Lyon Diet Heart Study (23, 30) und dem Indian Experiment of Infarct Survival Trial (31) einen Nutzen für pflanzliche Omega-3-Fettsäuren nahelegten, konnte dieser in dem weitaus grösseren Norwegian Vegetable Oil Experiment (32) und der Mediterranean α -Linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study (33) nicht bestätigt werden.

Mögliche Wirkungsmechanismen – metabolische Effekte

Als Erklärung für die Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse durch Omega-3-Fettsäuren werden hauptsächlich folgende Mechanismen diskutiert: antiarrhythmische, antithrombotische sowie antiinflammatorische Wirkungen, Blutdrucksenkung und Verbesserung der vaskulären Reaktivität sowie Triglyzeridsenkung (17).

Eine besondere Bedeutung scheint der antiarrhythmischen Wirkung zuzukommen. Es wird angenommen, dass durch eine Stabilisierung der Myokardzellmembranen (Hemmung der Natrium- und Kalziumkanäle) deren Reizschwelle erhöht und so das Risiko für Kammerflimmern vermindert wird (34). Wie die Gesamtauswertung der GISSI-Prevenzione-Studie zeigt, fand sich die prozentual grösste Risikoreduktion (um 45%) beim plötzlichen Herztod.

Omega-3-Fettsäuren wirken anti-thrombotisch, indem sie die Thrombozytenaggregation vermindern und zu einer moderaten Verlängerung der Blutungszeit führen (35). Es gibt ausserdem Hinweise, dass Fischöl die Fibrinolyse steigert (36).

Der Einbau von Omega-3-Fettsäuren, insbesondere von EPA, in die Arterienwand wirkt antiinflammatorisch (37). Es wurde unter anderem eine Hemmung der Genexpression der Adhäsionsmoleküle (VCAM und ICAM) und eine Abnahme der Aktivität von Interleukinen, Leukotrienen und Metalloproteasen beschrieben (37, 38). Atherosklerotische Plaques werden so-

mit stabiler, die endotheliale Funktion besser und die arterielle Compliance höher. Diese Effekte sind die Folge einer vermehrten NO-Produktion (39), die auch die leichte hypotensive Wirkung von Fischöl zu erklären vermag.

Ein weiterer Effekt von Omega-3-Fettsäuren ist eine dosisabhängige Senkung der Triglyzeride. Bei einer täglichen Zufuhr von zirka 4 g (EPA plus DHA) werden die Triglyzeride um bis zu 25 bis 30 Prozent gesenkt (40). Die triglyzeridsenkende Wirkung ist von einer Erhöhung des LDL-Cholesterins um 5 bis 10 Prozent und des HDL-Cholesterins um 1 bis 3 Prozent begleitet (40). Besonders empfindlich auf EPA und DHA ist die postprandiale Triglyzeridämie.

Einige Studien haben zwar gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren die Oxidation von LDL begünstigen (41), was negative klinische Folgen haben könnte; da dies in anderen Studien aber nicht bestätigt werden konnte, bleibt die Frage offen (42).

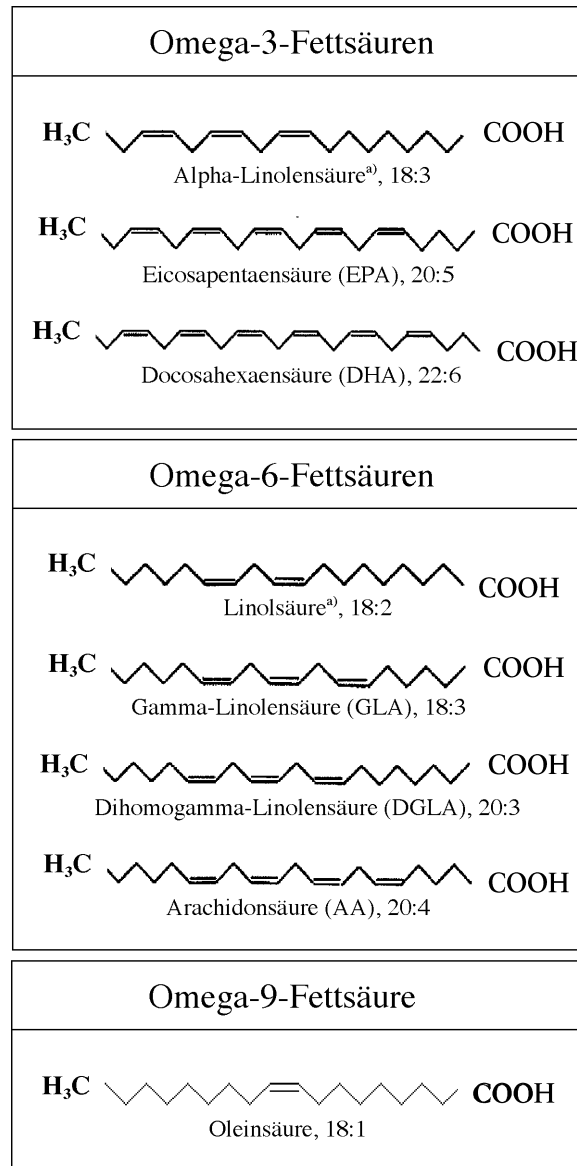
Ein weiterer Effekt von Omega-3-Fettsäuren wurde bei Diabetikern beobachtet, bei denen gelegentlich ein leichtes Ansteigen des Blutzuckerspiegels festgestellt werden konnte (43).

Empfohlene Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren

Verschiedene epidemiologische und interventionelle Studien konnten einen kardioprotektiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren nachweisen. Prospektive Sekundärpräventionsstudien weisen ebenfalls darauf hin, dass die Zufuhr von EPA und DHA von 0,5 bis 1,8 g/Tag (in Form von Fisch oder als Zusatz) die Inzidenz von koronaren Ereignissen signifikant reduzieren kann. Für ALA scheint eine Zufuhr von 1,5 bis 3 g/Tag vorteilhaft zu sein (37).

Basierend auf der vorliegenden Evidenz veröffentlichte die American Heart Association (AHA) folgende Empfehlungen (37):

- Patienten ohne dokumentierte koronare Herzkrankheit wird empfohlen, pro Woche mindestens zwei Portionen (vorzugsweise fetten) Fisch zu verzehren. Zusätzlich sollen ALA-reiche Öle (Oliven-, Walnuss-, Sojabohnen-, Raps- und Leinsamenöl) und Nahrungsmittel konsumiert werden.
- Patienten mit manifester KHK sollten täglich etwa 1 g EPA und DHA einnehmen, bevorzugt durch Konsum von fettem Fisch. Ein Supple-



a) essenzielle Fettsäuren

Abbildung 2: Strukturformel einiger Omega-3-, Omega-6- und Omega-9-Fettsäuren

Tabelle 2: Grössere epidemiologische Studien zum Einfluss des Konsums von Omega-3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre Risiko (4)

Studien	Teilnehmer
NHANES I Follow-up Study	8 825 M + F, 25–74 J.
Physicians Health Study	20 551 M, 40–84 J.
Seven Countries Study	12 763 M, mittleren Alters
Health Professionals Follow-up Study	45 722 M, 40–75 J.
Nurses Health Study	166 074 F, 30–59 J.
Cardiovascular Health Study	5 133 M + F, > 65 J.
Danish adults	4 513 M + 3 984 F, 30–70 J.
Japan Public Health Center-Based Study Cohort I	41 578 M + F, 40–59 J.
CWES	3 669 M, 40–56 J.
Honolulu Heart Program	8 006 M, 45–65 J.

Kardiovaskuläres Risiko und Ernährung

ment von EPA und DHA in Form von Kapseln kann unter ärztlicher Kontrolle in Betracht gezogen werden.

- Patienten, die eine Triglyzeridsenkung benötigen, profitieren von einer ärztlich kontrollierten täglichen Zufuhr von 2 bis 4 g EPA und DHA in Form von Kapseln.

Ähnliche Empfehlungen wurden auch von weiteren nationalen und internationalen Gesellschaften veröffentlicht, unter anderem auch von der European Society of Cardiology, die zur Sekundärprävention der KHK ebenfalls eine tägliche Zufuhr von etwa 1 g EPA und DHA empfiehlt (44). Eine Aufstellung weiterer Empfehlungen kann der Übersichtsarbeit von Gebauer et al. entnommen werden (45).

Sicherheit und Verträglichkeit von Omega-3-Fettsäuren

Gemäss der Food and Drug Administration (FDA) gilt der Konsum von marinen Omega-3-Fettsäuren bis zu einer Dosis von 3 g/Tag als sicher. Damit sollten mögliche negative Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Blutzuckerwerte bei Diabetikern, auf die Blu-

tungsneigung und auf das LDL-Cholesterin vermieden werden können. Vor allem bei hohen Dosierungen können gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Aufstossen, Flatulenz und Diarrhö auftreten. Häufig wird auch von einem schlechten Nachgeschmack im Mund berichtet.

Bei übermässigem Fischkonsum besteht das Risiko einer Belastung durch Umweltschadstoffe. Verschiedene Studien haben in unterschiedlichen Fischarten erhöhte Werte an Umwelttoxinen gefunden (Quecksilber, organische Chloride) (45, 46). Umwelttoxine können insbesondere teratogen wirken oder die Entwicklung junger Kinder beeinträchtigen. Deswegen hat die FDA in Zusammenarbeit mit der amerikanischen Umweltbehörde Empfehlungen für schwangere Frauen und Kleinkinder formuliert (47):

- Kein Verzehr von Haifisch, Schwertfisch, Königsmakrele oder Torpedobarsch, da diese einen hohen Quecksilbergehalt aufweisen.
- Pro Woche sollen bis zu 340 g (2 Mahlzeiten) verschiedener Fisch- und Muschelarten mit niedrigem

Quecksilbergehalt (Garnele, dunkler Dosen-Thunfisch, Lachs, Pollack und Wels) verzehrt werden. Von weissem Thunfisch (Albacor) soll maximal 170 g (1 Mahlzeit) pro Woche konsumiert werden, da dieser quecksilberhaltiger als dunkler Thunfisch ist.

- Die lokalen Empfehlungen über die Sicherheit und Qualität der Fischfänge sind zu berücksichtigen. Fehlen diese, sollen Fischmahlzeiten aus lokalen Gewässern 170 g/Woche (1 Mahlzeit) nicht überschreiten.

Die vermehrte Empfehlung zum Verzehr von Fischen führt auch zu Bedenken wegen der Überfischung der Meere. Aufgrund neuer Verfahren kann DHA jedoch auch aus der gezüchteten Mikroalge *Ulkenia* gewonnen werden, was toxikologisch und ökologisch vorteilhaft ist. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Giorgio Nosedà
Via Turconi 10
6850 Mendrisio

Literatur:

1. Bang HO, Dyerberg J, Hjøorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200 (1-2): 69-73.

2. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – fishing for a natural treatment. *Bmj* 2004; 328 (7430): 30–5.
3. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70 (1): 133–40.
4. Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006; 98 (4A): 3i–18i.
5. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28 (9): 958–66.
6. Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A. Nährstoffzufuhr bei Schweizer Spitzensportlern und Spitzensportlerinnen. *Bern. Bundesamt für Gesundheit* 2005: 243–258.
7. Kromhout D, Bosschiete 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 (19): 1205–9.
8. 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.
9. Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995; 24 (2): 340–5.
10. Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, Masaki K, Chyou PH, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996; 94 (5): 952–6.
11. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336 (15): 1046–53.
12. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama* 1998; 279 (1): 23–8.
13. Gillum RF, Mussolino M, Madans JH. The relation between fish consumption, death from all causes, and incidence of coronary heart disease. the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53 (3): 237–44.
14. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *Jama* 2002; 287 (14): 1815–21.
15. Osler M, Andreasen AH, Hoidrup S. No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary heart disease in middle-aged, Danish adults. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 274–9.
16. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (9): 809–16.
17. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6 Suppl): 1477–1482.
18. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332 (15): 977–82.
19. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107 (10): 1372–7.
20. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109 (22): 2705–11.
21. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2 (8666): 757–61.
22. 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 (9177): 447–55.
23. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. 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): 779–85.
24. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (2): 193–200.
25. Erkkila AT, Lehto S, Pyorala K, Uusitupa MI. n-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (1): 65–71.
26. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112 (4): 298–304.
27. Keli SO, Feskens EJ, Kromhout D. Fish consumption and risk of stroke. The Zutphen Study. *Stroke* 1994; 25 (2): 328–32.
28. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 156 (5): 537–42.
29. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 184 (2): 237–46.
30. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343 (8911): 1454–9.
31. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. 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 (3): 485–91.
32. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, Owren PA, Schiøtz EH, Westlund K. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965–66. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968; 105: 1–20.
33. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75 (2): 221–7.
34. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107 (21): 2646–52.
35. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl): 1687–1698.
36. 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 (3): 307–12.
37. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106 (21): 2747–57.
38. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97 (24): 2433–44.
39. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, Diederich D. n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (2): 459–64.
40. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl): 1645–1654.
41. Sorensen NS, Marckmann P, Hoy CE, van Duyvenvoorde W, Princen HM. Effect of fish-oil-enriched margarine on plasma lipids, low-density-lipoprotein particle composition, size, and susceptibility to oxidation. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2): 235–41.
42. Bonanome A, Biasia F, De Luca M, Munarretto G, Biffanti S, Pradella M, et al. n-3 fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriglyceridemic hemodialyzed subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (2): 261–6.
43. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 494–500.
44. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, 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 the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24 (1): 28–66.
45. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6 Suppl): 1526–1535.
46. Guallar E, Sanz-Gallardo ML, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347 (22): 1747–54.
47. Food and Drug Administration. What you need to know about mercury in fish and shellfish. Washington, DC 2004; (EPA-823-R-04-.005).