

# Omega-3-Fettsäuren und Hypertonie

**HARALD SEEGER**



«Death from ischemic heart diseases constitutes only 3,5% of all deaths in Greenland Eskimos despite a life span of more than 60 years» (1). Diese Beobachtung sowie epidemiologische und prospektive Kohortenstudien aus den Achtzigerjahren, die eine inverse Relation zwischen dem Konsum von Fisch und KHK-bedingter Mortalität zeigten (2–4), haben dazu geführt, dass der Einfluss der im Fisch vorkommenden Nahrungsbestandteile auf die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zunehmendes wissenschaftliches Interesse fand. Neben dem wesentlich höheren Anteil an Eiweiss und geringeren Prozentsatz an Kohlenhydraten in der Nahrung der Eskimos zeigte sich, dass der Hauptanteil der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in der Nahrung der Eskimos zur Omega-3-Familie gehörten, während es sich bei den ungesättigten Fettsäuren der westlichen Diät vor allem um Mitglieder der Omega-6-Familie handelte (1). Aufgrund dieses Befunds wurde die Rolle der Omega-3-Fettsäuren näher untersucht. Die vermehrte körperliche Aktivität und das normale Körpergewicht der damaligen (nicht der modernen) Eskimos wurden ignoriert.

## Biochemische Grundlagen

Die für die menschliche Ernährung wichtigen Fettsäuren teilt man in gesättigte, einfach (MUFA) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) ein. Während gesättigte Fettsäuren keine Doppelbindungen enthalten, zeichnen sich MUFA durch das Vorliegen einer und PUFA durch das Vorhandensein mehrerer Doppelbindungen aus. Essenzielle Fettsäuren (EFA) sind PUFA, die nicht vom menschlichen Körper synthetisiert und deshalb mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Die typischen Vertreter sind in der *Abbildung* zu sehen. Neben den Trivialnamen (z.B. Linolsäure oder Eicosapentaensäure) existiert für unverzweigte Fettsäuren in der cis-Konfiguration eine Kurzschreibweise. Die erste Zahl gibt die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome, die zweite die Anzahl der Doppelbindungen an. Omega ( $\omega$  oder  $n$ ) und Delta bezeichnen das Ende, von dem aus die Position der ersten Doppel-

bindung (letzte Zahl) bestimmt wird, wobei Omega (oder  $n$ ) für das Methyl- ( $-CH_3$ ) und Delta für das Carboxylende ( $-COOH$ ) (5) steht. Die in der Nahrung vorkommenden essenziellen Fettsäuren werden in Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren aufgeteilt. Alpha-Linolensäure (ALA;  $18:3\omega_3$ ) und Linolsäure (LA;  $18:2\omega_6$ ) sind die einzigen für den Menschen essenziellen Fettsäuren. Linolsäure findet sich vor allem in Pflanzen und je nach verwendetem Futter auch in tierischen Produkten. Alpha-Linolensäure kommt in Pflanzenblättern und Samen(ölen) wie Soja-, Raps- und Leinöl sowie in Hafer und Nüssen vor. Die zwei wichtigsten langkettigen Omega-3-Fettsäuren sind Eicosapentaensäure (EPA;  $20:5\omega_3$ ) und Docosahexansäure (DHA;  $22:6\omega_3$ ), die sich in Kaltwasserfischen (z.B. Makrele, Hering, Lachs) und Fischölen (Lebertran) finden (5).

Nach Absorption im Dünndarm werden EPA und DHA als Triglyzeride in Chylomi-

kronen in die Leber transportiert. Von dort werden sie in Lipoproteinpartikeln (LDL und HDL) und als freie Triglyzeride freigesetzt und schliesslich, insbesondere in Herz und Gehirn, in die Phospholipide von Zellmembranen integriert oder im Fettgewebe in Form von Triglyzeriden gespeichert (6).

Essenzielle und andere PUFA sind Vorstufen für die Synthese einer Familie von Signalmolekülen, den Eikosanoiden, zu denen man die Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene und Lipoxine zählt. Man geht davon aus, dass das Verhältnis Omega-6:Omega-3 im Hinblick auf kardiovaskuläre und andere Erkrankungen von Bedeutung ist, da die von den Omega-6-Fettsäuren wie der Arachidonsäure ( $20:4\omega_6$ ) abstammenden Eikosanoide vor allem proatherogen, thrombogen, vaso-konstriktorisch und proinflammatorisch wirken. Den Omega-3-Fettsäuren schreibt man zu, diesen negativen Effekten entge-

genzuwirken, indem sie die Synthese ungünstiger Eikosanoide (z.B. Prostaglandin E2, Thromboxan A2 oder Leukotrien B4) hemmen und zu einer Zunahme von «positiven» Eikosanoiden, wie zum Beispiel dem Prostaglandin I3 (Vasodilatator), führen (7, 8). Der Mensch im paläolithischen Zeitalter nahm Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren vermutlich in einem ungefähren Verhältnis von 1–2:1 zu sich (9), während die aktuelle westliche Diät einen sehr hohen relativen Anteil an Omega-6-Fettsäuren aufweist (Verhältnis  $\omega 6:\omega 3$  20–30:1) (10). Die positiven kardiovaskulären Effekte der sogenannten «mediterranen Diät» werden unter anderem dem günstigen Omega-6:Omega-3-Verhältnis zugeschrieben, was selbstverständlich eine sehr einseitige (und wahrscheinlich auch falsche) Betrachtungsweise ist.

### Omega-3-Fettsäuren und Blutdruck

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien zur Fragestellung, inwieweit Omega-3-PUFA einen blutdrucksenkenden Effekt haben. Bislang wurden drei Metaanalysen publiziert, die vor allem randomisierte und kontrollierte klinische Studien zur Wirkung von fischreicher Ernährung, Fischöl-, DHA-, EPA-, ALA-, GLA-Supplementation oder deren Kombination auf den Blutdruck (BD) bei hypertensiven und nicht hypertensiven Individuen einbezogen haben. Bei einer vierten Metaanalyse wurde die Auswirkung der Omega-3-Fettsäuren auf den Blutdruck als sekundäre Zielgrösse erhoben.

Die 1993 publizierte Metaanalyse von Appel et al. mit 17 kontrollierten klinischen Studien kam zu folgendem Ergebnis: bei normotensiven Patienten, die Omega-3-PUFA zu sich nahmen (n = 728), zeigte sich bei zwei von elf Studien eine signifikante Reduktion des systolischen und bei einer von elf eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks. Bei hypertensiven Patienten ergab sich dagegen eine signifikante Senkung der systolischen bei zwei und der diastolischen Messwerte bei vier Studien. Die kumulierte Blutdrucksenkung belief sich bei normotensiven Patienten auf 1,0 mmHg systolisch und 0,5 mmHg diastolisch, bei

hypertensiven Patienten betrug sie 5,5 mmHg systolisch respektive 3,5 mmHg diastolisch (11). 13 der 17 untersuchten Studien wiesen einen Beobachtungszeitraum von weniger als drei Monaten auf, die mittlere PUFA-Dosis lag bei > 3 g/Tag, wobei jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden konnte. In der aus demselben Jahr stammende Metaregressionsanalyse von Morris et al., die 31 plazebokontrollierte Studien mit insgesamt 1356 Individuen umfasste, zeigte sich durch den Einsatz von Omega-3-Fettsäuren eine durchschnittliche Reduktion des Blutdrucks von 3 mmHg systolisch und 1,5 mmHg diastolisch. Hier konnte eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden. Es wurden unphysiologisch hohe Dosen (4–15 g/Tag) an Omega-3-Fettsäuren eingesetzt, die Studiendauer rangierte von 3 bis 24 Wochen und der Effekt war vor allem auf hypertensive Patienten beschränkt (12).

Eine etwas aktuellere Metaanalyse aus dem Jahr 2002, die den Einfluss von Fischöl (vor allem EPA/DHA-Supplemente) bei verschiedenen Subpopulationen untersuchte, schloss 36 randomisierte kontrollierte Studien ein, von denen 22 doppelblind durchgeführt worden waren. Studien mit einer Interventionsdauer von weniger als zwei Wochen wurden ausgeschlossen, die mittlere Interventionsdauer lag bei zirka zwölf Wochen. Die eingesetzte mediane Fischöldosis, betrug 3,7 g/Tag (Range 0,2–15 g/Tag). In der univariaten Analyse zeigte sich eine statistisch signifikante mittlere Blutdruckreduktion von 2,1 mmHg systolisch und 1,6 mmHg diastolisch. Nach Ausschluss der nicht verblindeten Studien lag der Effekt nur noch bei -1,71 mmHg systolisch und -1,45 mmHg diastolisch.

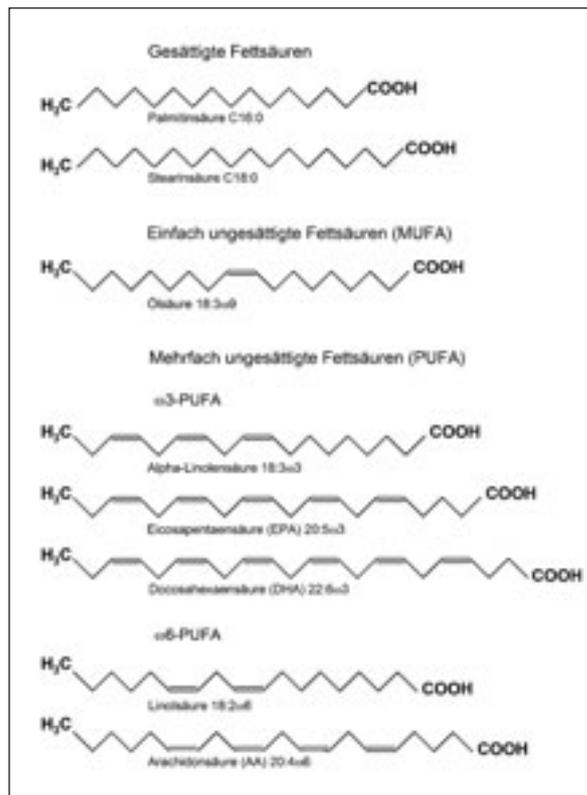


Abbildung: Die wichtigsten gesättigten, einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Die erreichte Blutdruckreduktion war signifikant grösser bei > 45-Jährigen im Vergleich zu < 45-Jährigen (-3,46 mmHg vs. -1,01 mmHg systolisch; -2,42 mmHg vs. -1,01 mmHg diastolisch) und bei hypertensiven gegenüber normotensiven Teilnehmern (-3,97 mmHg vs. -1,03 mmHg systolisch; -2,46 mmHg vs. -1,17 mmHg diastolisch). Nach Eliminierung der nicht verblindeten Untersuchungen konnten die Ergebnisse nur noch bei den hypertensiven Individuen reproduziert werden. Die Effekte auf den Blutdruck waren dosisunabhängig. In der multivariaten Analyse zeigten sich ähnliche Tendenzen, allerdings bestand keine statistische Signifikanz mehr. In einem von den Autoren vorgelegten Trichterdiagramm (einem sog. funnel plot) zeigte sich interessanterweise, dass kleinere Studien mit ausgeprägten Blutdruckreduktionen überrepräsentiert waren. Es zeigte sich die Tendenz, dass der blutdrucksenkende Effekt mit zunehmender Teilnehmerzahl abnahm (13), was insgesamt eine «publication bias» nahelegt.

Die oben erwähnten divergenten Resultate – je nach Einschluss beziehungsweise Ausschluss «nicht verblindeter» Studien – zeigen einerseits die methodologischen Probleme der Metaanalyse auf (es sollten nur methodologisch einwandfrei durchgeführte Studien eingeschlossen werden), andererseits zeigt der Sachverhalt auch, dass der grösste Teil der Studien methodologisch schlecht ist und weder zitiert noch als Evidenz herangezogen werden sollte.

Die Cochrane-Metaanalyse, die den Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf verschiedene kardiovaskuläre und neoplastische Erkrankungen insgesamt untersuchte und sehr stringente Ausschlusskriterien anwandte, erschien 2004. Hooper et al. schlossen randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) ein, bei denen die Intervention (erhöhte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren über die Nahrung oder über Supplemente wie Fischölkapseln) mindestens sechs Monate durchgeführt wurde. Neben RCT wurden, zur Analyse der Nebeneffekte oder potenziell schädlichen Wirkungen, auch grosse nicht kontrollierte Studien und Kohortenstudien analysiert. Der Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf den Blutdruck war eine sekundäre Zielgrösse. Sieben Studien (n = 2743) gaben den Blutdruck nach mindestens sechsmonatiger Behandlung an. Weder der systolische noch der diastolische Blutdruck wurden signifikant von der PUFA-Supplementation beeinflusst (14). Der DART2-Trial, dessen Aufnahme in die Metaanalyse insgesamt scharf kritisiert wurde und der zu einer ausgeprägten Heterogenität der Daten bei den anderen untersuchten Zielgrössen führte, war nicht unter den sieben untersuchten Studien (15). Seit Publikation dieser Metaanalysen sind nur noch wenige RCT erschienen, die den Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf den Blutdruck untersuchten.

Die randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studie von Dokholyan aus dem Jahr 2004 (nicht in der Analyse von Hooper et al., aufgrund einer Dauer von nur 12 Wochen) zur Wirkung tieferer PUFA-Dosen ergab keinen signifikanten blutdrucksenkenden Effekt von 480 mg

EPA plus 120 mg GLA bei Patienten mit normalem systolischen und hochnormalem diastolischen Blutdruck (16). Eine etwas aktuellere, jedoch nicht verblindete Multizenterstudie mit 162 Individuen aus dem Jahr 2006 zeigte, dass der Blutdruck durch eine MUFA-reiche Diät im Vergleich zu SFA-reicher Kost signifikant um 2,2 Prozent systolisch und 3,8 Prozent diastolisch gesenkt werden konnte (in diesen Studien war die Zusammensetzung der Nahrung in den verschiedenen Gruppen sehr unterschiedlich, was wohl das Resultat beeinflusste). Die zusätzliche Verabreichung von täglich 3,6 g Omega-3-Fettsäuren führte jedoch in keiner der beiden Gruppen zu einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks (17).

Einzelne populationsbasierte Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Omega-3-Fettsäuren einen blutdrucksenkenden Effekt haben (18, 19). In der INTERMAP-Studie, einer grossen multinationalen Querschnittstudie, fiel ein inverser Zusammenhang zwischen der Menge der mit der Nahrung aufgenommenen Omega-3-PUFA und dem Blutdruck auf. Pro 1,9 g/Tag (2 x SD) Mehraufnahme an Omega-3-Fettsäuren resultierte ein um 0,55 mmHg systolisch und 0,57 mmHg geringerer diastolischer Blutdruck (18). Einschränkend muss man anführen, dass diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde und die zurückliegende Nahrungsaufnahme mittels Interview erhoben wurde. Letztere Methode ist per definitionem falsch, insbesondere bei Multizenterstudien mit unterschiedlichen Interviewern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Evidenz für eine Blutdrucksenkung durch Omega-3-Fettsäuren fehlt und diese Komponenten nicht als Monosubstanz zur Blutdrucksenkung empfohlen werden können.

### Mechanismen der blutdrucksenkenden Wirkung von Omega-3-Fettsäuren

Da eine solche im Menschen nicht zweifelsfrei nachgewiesen ist, soll dieser Punkt hier nicht weiter ausgeführt werden (für einen diesbezüglichen Übersichtsartikel siehe [20]).

### Omega-3-Fettsäuren und andere kardiovaskuläre Erkrankungen

Der am besten belegte therapeutische Effekt von Omega-3-PUFA ist die Senkung der Triglyzeride. In den USA ist Fischöl in einer Dosierung von 4 g/Tag (Lovaza®) von der FDA für diese Indikation zugelassen (21, 22). Verschiedene epidemiologische und klinische Studien legen auch einen positiven Effekt von fischreicher Ernährung und Fischölsupplementation bei der Prävention und Behandlung der Herzinsuffizienz nahe (23–26). Bei koronaren Herzerkrankungen oder kardialen Arrhythmien ist der Effekt der Omega-3-PUFA dagegen nach wie vor umstritten (15, 26–33).

### Nebenwirkungen von Omega-3-Fettsäuren

Die häufigsten Nebenwirkungen der PUFA-Supplementation in Form von Fischöl sind Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und fischiges Aufstossen. Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko, das aufgrund der verlängerten Blutungszeit bei Individuen mit Aufnahme extrem hoher Dosen (20 g/Tag) von Fischöl beobachtet wurde, bestand bei Patienten, die bis zu 7 g Fischöl/Tag einnahmen, nicht (34). Befürchtungen, dass der vermehrte Konsum von Fisch zu toxischen Effekten aufgrund einer vermehrten Aufnahme von organischem Quecksilber oder Dioxin führt, konnten bislang nicht bestätigt werden (14, 35).

### Konklusion

Im Moment besteht keine gute und überzeugende Evidenz, dass durch Omega-3-Fettsäuren oder eine Untergruppe hiervon eine signifikante Blutdrucksenkung erzielt werden könnte. Die meisten Studien sind allerdings methodologisch ungenügend. Erschwert wird die Beurteilung auch durch die Tatsache, dass in den Studien verschiedenste Omega-3-PUFA beziehungsweise -Quellen verwendet wurden (Fisch, Fischöl, DHA + EPA, ALA, GLA etc.). Ob ein Effekt besteht oder nicht, mag ausserdem von der untersuchten Population (z.B. Japaner/Norweger vs. Nordamerikaner), beziehungsweise der Baseline-Aufnahme von PUFA abhängig sein. Ein

methodisches Problem besteht ausserdem darin, dass die Verblindung aufgrund der häufigsten Nebenwirkung von Fischöl (Aufstossen mit Fischgeschmack) unmöglich ist, weshalb doppelblinde – und damit die aussagekräftigsten – Studien kaum durchführbar sind. Hinsichtlich Studien zur Auswirkung des mit der Nahrung zugeführten Fisches auf den Blutdruck ist anzumerken, dass der Gehalt von Omega-3-Fettsäuren selbst in Fischen derselben Art extrem unterschiedlich sein kann (36–41). Der Verzehr von Fisch führt ausserdem auch zur Aufnahme anderer Nahrungsbestandteile, die einen blutdrucksenkenden, anderweitig protektiven (42) oder sogar gegen teiligen Effekt (z.B. durch Natriumaufnahme) bewirken könnten.

Sollte ein blutdrucksenkender Effekt existieren, so ist dieser gemäss der Datenlage am ehesten bei hypertensiven Patienten vorhanden und bedarf der Einnahme grösserer, unphysiologisch hoher Mengen von Fischöl respektive DHA plus EPA (mehrere g/Tag). Das Ausmass der Blutdrucksenkung ist vermutlich nur schwach ausgeprägt. Diesbezüglich muss jedoch gesagt werden, dass bereits verhältnismässig geringe Blutdrucksenkungen, beispielsweise in der Grössenordnung von 2 bis 5 mmHg, zu einer signifikanten Senkung der kardiovaskulären Mortalität in einer Population führen können (43, 44).

### Soll der vermehrte Konsum von Fisch oder Fischölen zur Prävention oder Behandlung einer Hypertonie empfohlen werden?

Bislang besteht keine Gewissheit, dass Omega-3-Fettsäuren, in welcher Form auch immer, einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen oder das Auftreten einer arteriellen Hypertonie verhindern oder verzögern können. Aus diesem Grund kann aus unserer Sicht der vermehrte Konsum von Fisch oder Fischöl zur Prävention oder Behandlung einer arteriellen Hypertonie zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie sollten etablierte und wirksame Massnahmen getroffen werden, um diesen wichtigen Risikofaktor optimal kontrollieren zu

können. Ernährungsmassnahmen sind sinnvoll und hilfreich – besonders in der Prävention. Bei vorliegender Hypertonie muss diese in jedem Fall pharmakologisch therapiert werden. Allfällige Ernährungsmassnahmen im Sinne eines gesundheitsfreundlichen Ernährungsmusters sollten jedoch als obligatorische «Begleittherapie» in Betracht gezogen werden.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Harald Seeger  
Hypertoniesprechstunde  
UniversitätsSpital Zürich  
Departement Innere Medizin  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
8091 Zürich  
E-Mail: harald.seeger@usz.ch

#### Abkürzungen:

AA	Arachidonsäure
ALA	$\alpha$ -Linolensäure
DHA	Docosahexensäure
EFA	essenzielle Fettsäuren
EPA	Eicosapentaensäure
GLA	$\gamma$ -Linolensäure
LA	Linolensäure
MUFA	einfach ungesättigte Fettsäuren
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäuren
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SFA	gesättigte Fettsäuren
SD	Standardabweichung

#### Literatur:

1. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33 (12): 2657–2661.
2. Kromhout D, Bosschier 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): 1205–1209.
3. Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen NL. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 293 (6544): 426.
4. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992; 200 (2): 177–182.
5. Suter P. Checkliste Ernährung: Thieme; 2005.
6. Masson S, Latini R, Tacconi M, Bernasconi R. Incorporation and washout of n-3 polyunsaturated fatty acids after diet supplementation in clinical studies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007; 8 Suppl 1: S4–10.
7. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70 (3 Suppl): 560S–569S.
8. Simopoulos AP. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17 Suppl 1: 131–134.
9. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985; 312 (5): 283–289.
10. Simopoulos AP. The importance of the omega-

- 6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233 (6): 674–688.
11. Appel LJ, Miller ER, 3<sup>rd</sup>, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with «fish oil» reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993; 153 (12): 1429–1438.
12. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation.* 1993; 88 (2): 523–533.
13. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002; 20 (8): 1493–1499.
14. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (4): CD003177.
15. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57 (2): 193–200.
16. Dokholyan RS, Albert CM, Appel LJ, Cook NR, Whelton P, Hennekens CH. A trial of omega-3 fatty acids for prevention of hypertension. *Am J Cardiol.* 2004; 93 (8): 1041–1043.
17. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, Berglund L, Pedersen E, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell L, Hermansen K. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (2): 221–226.
18. Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR, Daviglus ML, He K, Moag-Stahlberg A, Rodriguez BL, Steffen LM, Van Horn L, Yarnell J, Zhou B. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension.* 2007; 50 (2): 313–319.
19. Bonna KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromso study. *N Engl J Med.* 1990; 322 (12): 795–801.
20. Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7 (3): 330–337.
21. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65 (5 Suppl): 1645S–1654S.
22. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6 (3): 391–409.
23. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (12): 2015–2021.
24. Yamagishi K, Nettleton JA, Folsom AR. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2008; 156 (5): 965–974.
25. Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, Wakai K, Kikuchi S, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (12): 988–996.
26. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. 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.
27. 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): 447–455.
28. 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; 2 (8666): 757–761.
29. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090–1098.
30. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74 (1): 50–56.
31. Jenkins DJ, Josse AR, Beyene J, Dorian P, Burr ML, LaBelle R, Kendall CW, Cunnane SC. Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178 (2): 157–164.
32. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 110 (4): 368–373.
33. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2006; 151 (4): 857–862.
34. Harris WS. Expert Opinion: Omega-3 Fatty Acids and Bleeding – Cause for Concern? *Am J Cardiol*. 2007; 99 (6): S44–S46.
35. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (7): 585–594.
36. Grigorakis KAM, Taylor A, Hole M. Comparison of wild and cultured gilthead sea bream (*Sparus aurata*): composition, appearance and seasonal variations. *Int J Food Sci Technol*. 2002; 37: 1–8.
37. Bell JG, Henderson RJ, Tocher DR, McGhee F, Dick JR, Porter A, Smullen RP, Sargent JR. Substituting fish oil with crude palm oil in the diet of Atlantic salmon (*Salmo salar*) affects muscle fatty acid composition and hepatic fatty acid metabolism. *J Nutr*. 2002; 132 (2): 222–230.
38. Serot TGG, Demaimay M. Lipid and fatty acid compositions of muscle from farmed and wild turbot. *Aquacult Int*. 1998; 6: 331–343.
39. Aidos I, Schelvis-Smit R, Veldman M, Luten JB, van der Padt A, Boom RM. Chemical and sensory evaluation of crude oil extracted from herring by products from different processing operations. *J Agric Food Chem*. 2003; 51 (7): 1897–1903.
40. Refsgaard HH, Brockhoff PM, Jensen B. Free polyunsaturated fatty acids cause taste deterioration of salmon during frozen storage. *J Agric Food Chem*. 2000; 48 (8): 3280–3285.
41. Baron CP, Kjaersgard IV, Jessen F, Jacobsen C. Protein and lipid oxidation during frozen storage of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Agric Food Chem*. 2007; 55 (20): 8118–8125.
42. Berr C, Akbaraly T, Arnaud J, Hininger I, Roussel AM, Barberger Gateau P. Increased selenium intake in elderly high fish consumers may account for health benefits previously ascribed to omega-3 fatty acids. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13 (1): 14–18.
43. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335 (8692): 765–774.
44. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*. 1989; 14 (5): 570–577.