



Revisión

Papel de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de enfermedades cardiovasculares

Guadalupe Piñeiro-Corrales¹, N. Lago Rivero¹ y Jesús M. Culebras-Fernández²

¹Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ²Complejo Hospitalario Universitario de León. León. España.

Resumen

Los ácidos grasos, además de su conocido valor energético y su función estructural, presentan otro tipo de propiedades beneficiosas. En concreto, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 actúan sobre el aparato cardiovascular a través de multitud de vías ejerciendo un efecto protector frente al riesgo cardiovascular.

Los beneficios asociados a la reducción de la mortalidad cardiaca y en concreto la muerte súbita, están relacionados con la incorporación de EPA y DHA en los fosfolípidos de la membrana de los cardiomiocitos.

Se ha establecido un índice que relaciona el porcentaje de EPA+DHA del total de ácidos grasos en los eritrocitos y riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular pudiendo estratificarlo en diferentes grados.

Por lo tanto, el pescado graso principal fuente de AGPI w-3, se comporta como alimento de referencia en las dietas cardiosaludables.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1-5)

DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6312

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados. Omega-3. Enfermedad cardiovascular.

Abreviaturas

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados.
ALA: Ácido alfa-linolénico.
ARA: Ácido araquidónico.
DHA: Ácido docosahexaenoico.
ECV: Enfermedades cardiovasculares.
EPA: Ácido eicosapentaenoico.
GLA: Ácido gammalinolénico.
HDL: High density lipoprotein.
LA: Ácido linoleico.
n-3: Omega-3.

ROLE OF OMEGA-3 FATTY ACIDS IN CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION

Abstract

Fatty acids, in addition to its known energy value and its structural function, have other beneficial properties. In particular, the polyunsaturated fatty acids omega-3 acting on the cardiovascular apparatus through many channels exerting a protective effect against cardiovascular risk.

The benefits associated with the reduction in cardiac mortality and sudden death particular, are related to the incorporation of EPA and DHA in phospholipid membrane of cardiomyocytes.

An index is established that relates the percentage of EPA + DHA of total fatty acids in erythrocytes and risk of death from cardiovascular disease may layering in different degrees.

Therefore, the primary source of fatty fish w-3 PUFA, behaves like a reference food in cardiosaludables diets.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1-5)

DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6312

Key words: Polyunsaturated fatty acids. Omega-3. Cardiovascular disease.

n-6: Omega-6.

TXA2: Tromboxano A2.

VLDL: Very low density lipoprotein.

w-3: Omega-3.

w-6: Omega-6.

EIC: Enfermedad isquémica cardíaca.

Introducción

La longitud de la cadena de carbonos y el número y localización de enlaces dobles confieren a los ácidos grasos propiedades fisiológicas diferentes y permite agruparlos en ácidos grasos saturados, aquellos que no presentan ningún enlace doble, monoinsaturados, los que tienen un solo enlace doble y poliinsaturados, con dos o más enlaces dobles. A su vez, los ácidos grasos poliinsaturados se agrupan según el carbono en el que se sitúa el primer enlace doble: si el primer enlace doble se encuentra en el carbono 3 (C-3), nos referiremos a estos

Correspondencia: Guadalupe Piñeiro-Corrales.
Complejo Hospitalario Pontevedra.
C/Mourete, s/n.
Pontevedra. España.
E-mail: guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Recibido: 10-XI-2012.

Aceptado: 12-XII-2012.

ácidos grasos como ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 (w-3 o n-3), mientras que si el primer enlace doble aparece en C-6, hablaremos de omega-6 (w-6 o n-6). Dentro de la familia w-3, destaca el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido docosaheptaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA). La familia w-6 está representada por el ácido linoleico (LA), ácido gammalinolénico (GLA) y ácido araquidónico (ARA).

El hombre carece de las enzimas necesarias para sintetizar ciertos ácidos grasos que resultan imprescindibles para el metabolismo, tales como el ácido linoleico (18:2 w-6) y el α -linolénico (18:3 w-3), y que por tanto deben ser incorporados a nuestro organismo mediante la alimentación, por lo que son considerados como “ácidos grasos esenciales”.

Los ácidos grasos, además de su conocido valor energético, forman parte de los fosfolípidos de las membranas de las células del organismo, ejerciendo una clara influencia sobre la composición de la membrana celular y determinando, en mayor o menor grado, la estructura y funcionalidad de la célula. Esta funcionalidad comprende diversos aspectos como fluidez y permeabilidad, peroxidación lipídica, influencia génica, etc.

Las principales fuentes de ALA son las nueces y, especialmente, los aceites vegetales de linaza, colza, cártamo, soja, onagra y lino. En cuanto al EPA y al DHA, las fuentes más ricas son los aceites de pescado. El contenido de AGPI w-3 varía en función de la especie de pescado, su localización, la estación del año y la disponibilidad de fitoplancton.

Los AGPI w-3 actúan sobre el aparato cardiovascular a través de multitud de vías ejerciendo un efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular. Ejercen una acción estabilizadora de la membrana celular produciendo un efecto antiarrítmico¹. Asimismo, los AGPI w-3 inhiben la agregación plaquetaria, particularmente la inducida por el colágeno, y la producción de tromboxano A₂ (TXA₂), prolongando discretamente el tiempo de hemorragia cuando se administran en dosis > 3 g/día. También se les atribuyen efectos globalmente favorables sobre el perfil lipídico (disminución de triglicéridos y colesterol VLDL, posible aumento del colesterol HDL) y propiedades hipotensoras.

En base a lo expuesto, el objetivo de este trabajo es estudiar la biodisponibilidad de la ingesta de ácidos grasos omega-3 del pescado y su papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Biodisponibilidad de AGPI w-3: EPA y DHA

Para evaluar la biodisponibilidad de EPA y DHA considerando como vehículo de los mismos el pescado o las cápsulas de aceite de pescado, se han realizado estudios² comparando la velocidad y el límite de enriquecimiento de las membranas de los eritrocitos y los fosfolípidos en plasma en función de las dos fuentes de AGPI w-3. Para ello se analiza la administración diaria de cápsulas de aceite de pescado (Omega-3 CardioTabs, suplemento a

diferencia de la mayoría contiene mayor proporción de DHA que EPA) con la recomendación de consumir al menos dos veces a la semana pescado con elevado contenido en AGPI w-3, en este caso 171 g de salmón noruego y 171 g de atún en lata. Como conclusión se establece que después de 16 semanas existe un incremento significativo tanto en los eritrocitos como en los fosfolípidos plasmáticos de EPA y DHA ($p < 0,0001$). El contenido en EPA aumenta más rápidamente en el grupo que consumió pescado ($p < 0,01$) durante las primeras 4 semanas, estabilizándose a las 16 semanas. La variación de ácidos grasos fue menor en eritrocitos que en los fosfolípidos del plasma, encontrándose que el contenido de EPA y DHA en los eritrocitos es más estable que en el plasma. También se analizó el efecto del pescado sobre las lipoproteínas y lípidos del suero encontrándose únicamente diferencias significativas en los triglicéridos, cuando se consumió pescado disminuyen los triglicéridos y por el contrario se incrementan con los suplementos en cápsulas a las 16 semanas.

Diversos trabajos³ manifiestan que el pescado se comporta como un vehículo más eficiente en términos de biodisponibilidad, además de proporcionar proteínas de elevado valor biológico y oligoelementos como iodo y selenio.

Los beneficios asociados a reducir la mortalidad cardiaca y en concreto la muerte súbita están relacionados con la incorporación de EPA y DHA en los fosfolípidos de la membrana de los cardiomiocitos. Metcalf⁴ diseñó un estudio para investigar la cinética de incorporación de AGPI w-3 en los fosfolípidos de la membrana del miocardio, demostrando que se puede incrementar el EPA y DHA en el miocardio con una semana de suplementación de aceite de pescado o su contenido equivalente de EPA+DHA del pescado, y que la incorporación de DHA en aurícula es superior a EPA.

Se ha establecido un índice relacionado con la biodisponibilidad de EPA y DHA y que puede ser utilizado como un indicador de ingesta de AGPI w-3. Establecido por Harris, está basado en el hecho de que la membrana de los eritrocitos refleja el contenido de AGPI w-3 de la membrana cardíaca⁵. Este índice relaciona el porcentaje de EPA+DHA del total de ácidos grasos en los eritrocitos y riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (ECV), pudiendo estratificarlo en diferentes grados: riesgo bajo, medio y elevado.

Aplicando el Índice omega-3, a los diferentes estudios realizados en los que se relacionaba el contenido en plasma de AGPI w-3 con el riesgo de muerte por ECV⁶⁻¹¹, epidemiológicos¹²⁻¹⁵, en ensayos clínicos controlados aleatorizados¹⁶⁻¹⁹ y estudios de prevención secundaria^{20,21} y tomando como base estos estudios y el publicado previamente en 2004²², se establece un valor diana de Índice omega 3 mayor de 8% asociado con el mas bajo riesgo de muerte por ECV y de menor del 4% con el de mayor riesgo²³ (fig. 1).

En un análisis multivariante el índice w-3 fue el único índice predictor independiente de arritmias ventriculares en un seguimiento de 3, 6 y 9 meses (odds

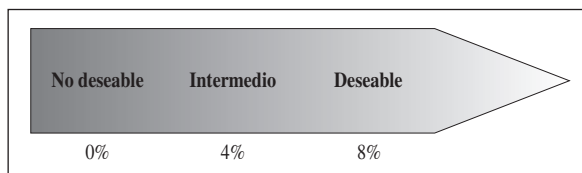


Fig. 1.—Propuesta punto de corte de zonas de riesgo en función del índice omega-3.

ratio 1,80, 95% CI 1,16-2,81, $p = 0,009$), comportándose como un buen predictor de arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad cardíaca estructural y con insuficiencia cardíaca. Esto enfatiza la corriente de que los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un metabolismo cardíaco alterado.

Efectos cardiosaludables de AGPI w-3

Para evaluar los efectos cardiosaludables de AGPI w-3, se han realizado estudios observacionales, epidemiológicos, casos-control, cohortes y ensayos clínicos aleatorizados, en los que se relaciona el consumo de pescado “graso” y/o suplementos de aceite de pescado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Numerosos autores confirman la relación positiva entre la ingesta de pescado o aceite de pescado y el riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria²⁴. En la figura 2 se muestra la relación entre ingesta de pescado o aceite de pescado y riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria. La representación fue realizada por análisis combinado de los estudios prospectivos y ensayos clínicos evaluados²⁵⁻³⁹, utilizando pruebas no paramétricas y splines cúbicos^{40,41} restringidos y ajustados para cada estudio dentro de la relación

Dado que en muchos estudios el grupo de referencia tiene elevada ingesta de AGPI w-3, el riesgo relativo fue de referencia a escala 0,7 para estudios con ingestas de referencia entre 150-500 mg/día de EPA+DHA y de 0,6 para grupos con ingestas superiores a 500 mg/día. El tratamiento estadístico de los datos muestra un efecto umbral con ingestas de 250 mg/d ($p < 0,001$). Se observa un 36% de bajo riesgo de muerte por ECV evidente entre 0 y 250 mg/d de consumo de EPA+DHA (RR = 0,64; 95% IC; $p < 0,001$) y pequeños beneficios que se obtienen con mayores ingestas (= 1; 95% CI = 0,99-1,01; $p = 0,94$).

Se ha demostrado que el consumo dos veces por semana de pescado graso reduce la mortalidad total un 29% en dos años (95% IC = 0,54-0,92), con una reducción del 33% de muerte por ECV ($p < 0,01$)⁴². La suplementación con aceite de pescado 1 g/día también se asocia a una reducción de la mortalidad total en un 14% (95% CI = 0,76-0,97), resultando una disminución del 26% del riesgo de muerte súbita (95% CI = 0,58-0,93)¹⁵. Estos beneficios son corroborados en un estudio en el que fueron reclutadas 91.981 mujeres entre 34 y 59 años⁴³. Pocas intervenciones médicas reducen la mortalidad total de una manera tan prolongada.

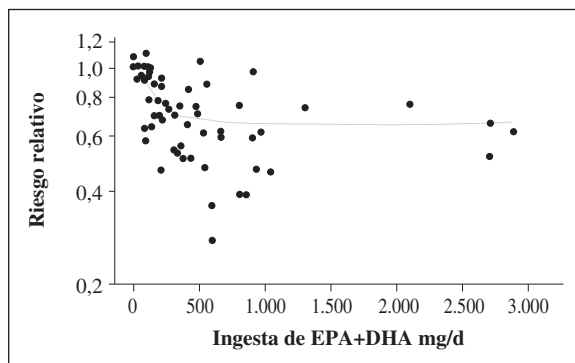


Fig. 2.—Relación entre ingesta de EPA+DHA y riesgo de muerte por ECV (adaptado de Mozaffarian)¹.

Al comparar pequeña ingesta o no ingesta de AGPI w-3 con modesta ingesta, se observa una reducción en el riesgo de arritmias cardíacas mortales (muerte por ECV y muerte súbita); mientras que mayores dosis y con largas duraciones de ingesta, se encuentran ciertos beneficios sobre eventos ECV no mortales. Esta fuerte concordancia demostrada con el consumo de pescado y aceite de pescado en diversas poblaciones provee fuerte evidencia de los efectos de AGPI w-3 derivados de productos marinos sobre el riesgo de ECV. Estos resultados acumulados con los de estudios prospectivos de cohortes indican la probable relación dosis-respuesta para muerte por ECV (fig. 3).

En un metaanálisis realizado por He et al.⁴⁴ se concluye que el consumo de pescado se relaciona inversamente con la mortalidad por cardiopatía isquémica y que por cada 20 g/día de consumo de pescado se reduce el riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica un 7%.

Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y de factores genéticos, niveles elevados de AGPI w-3 en suero tienen propiedades antiaterogénicas⁴⁵. Este efecto antiinflamatorio está relacionado con las propiedades antiinflamatorias de los AGPI w-3⁴⁶. Estudios recientes relacionan un mayor riesgo de aterosclerosis coronaria asociada a una disminución del ratio de AGPI w-3/w-6⁴⁷.

En cuanto a las diferencias por sexos, los hombres necesitan comer más pescado que las mujeres para obtener el mismo nivel de AGPI w-3⁴⁸.

Considerando las propiedades beneficiosas de los AGPI w-3 en las enfermedades cardiovasculares, determinados alimentos están siendo modificados para incrementar los AGPI w-3 de origen marino en la dieta⁴⁹, de modo que otras fuentes diferentes al pescado puedan ser utilizadas para incrementar los AGPI w-3 de origen marino y prevenir ECV.

Contribución del ácido α -linolénico a las propiedades cardiosaludables de AGPI w-3

Aunque la principal fuente de ácido α -linolénico (ALA) son los aceites de linaza, soja, colza y alimentos de origen vegetal; estos también se encuentra aunque

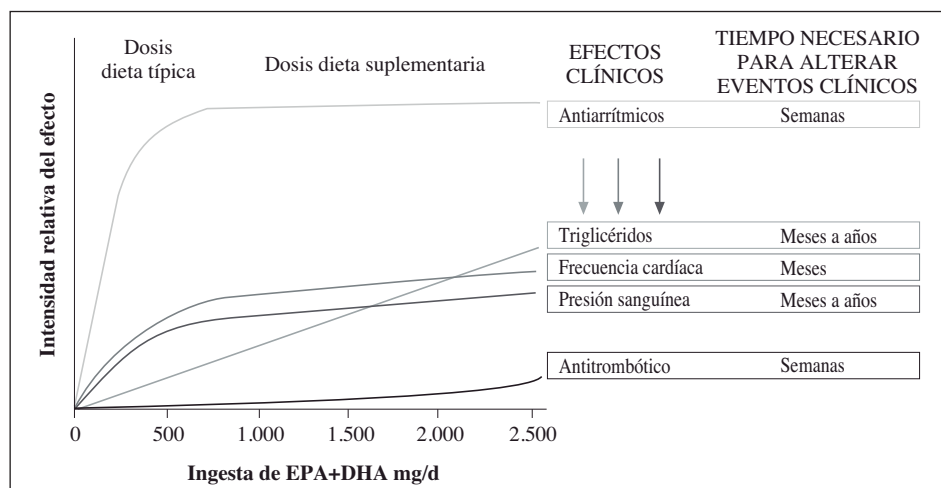


Fig. 3.—Dosis-respuestas potenciales y tiempo necesario para alterar los eventos clínicos de los efectos fisiológicos de ingesta de pescado o aceite de pescado¹.

en menor cuantía en los pescados. Después de su ingestión, el ALA se convierte en parte (4% a 8%) en AGPI w-3 principalmente en EPA⁵⁰.

La evidencia de los beneficios cardiovasculares de ALA esta menos establecido que para EPA+DHA⁵¹⁻⁵⁴. Estudios epidemiológicos evidencian que el ácido α -linolénico (ALA) reduce el riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad isquémica cardíaca (EIC) fatal en mujeres^{55,56}. Asimismo, determinados estudios le atribuyen propiedades antiarrítmicas, contribuyendo significativamente a la reducción de la mortalidad por patologías cardiovasculares⁵⁷.

El ácido α -linolénico ha demostrado igualmente acortar los intervalos QT y JT del electrocardiograma, tanto en varones como en mujeres, y disminuir el riesgo de una repolarización anormalmente prolongada^{58,59}.

Conclusiones

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados w-3 se relaciona con una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, reduciendo el riesgo de muerte asociada a este tipo de patología.

Los pescados grasos, ricos en ácidos grasos poliinsaturados w-3, además de excelente fuente de proteínas y minerales, se presentan como alimento de referencia en las dietas cardiosaludables.

Referencias

1. Jiménez Jiménez FJ, Cervera Montes M, Blesa Malpica AL; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: cardiac patient. *Nutr Hosp* 2011; 26 (Suppl. 2): 76-80.
2. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. 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: 279-86.
3. Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n-3 fatty acid content

of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1621-5.

4. Metcalf, RG James MJ, Gibson RA, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1222-8.
5. Reed CF. Phospholipid exchange between plasma and erythrocytes in man and the dog. *J Clin Invest* 1968; 47: 749-60.
6. Park Y, Harris WS. EPA but not DHA, decrease mean platelet volume in normal subjects. *Lipids* 2002; 37: 941-946.
7. Park Y, Harris WS. Omega -3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lip Res* 2003; 44: 455-463.
8. Luostarinen R, Boberg M, Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death. *Atherosclerosis* 1993; 99: 187-93.
9. Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, et al. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *Br J Nutr* 2001; 86: 397-404.
10. Erkkila AT, Lehto S, Pyorala K et al. 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: 65-71.
11. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen 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: 2677-9.
12. He K, Song Y, Daviglus 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: 2705-11.
13. Parks JS, Gebre AK. Studies on the effect of dietary fish oil on the physical and chemical properties of low density lipoproteins in cynomolgus monkeys. *J Lipid Res* 1991; 32: 305-15.
14. 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: S1526-1535S.
15. Jump D. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 41-78.
16. von Schacky C, Angerer P, Kothny W et al. The effect of dietary n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
17. Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 517-41.
18. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 1991; 26: 421-5.
19. 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.

- tion: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
20. 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: 757-61.
 21. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in 11,324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
 22. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen 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: 2677-9.
 23. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacological Research* 2007; 55: 217-223.
 24. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; (87) 6: 1991S-1996S.
 25. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1046-1053.
 26. 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: 340-345.
 27. 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.
 28. 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: 999-1006.
 29. 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: 809-816.
 30. 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: 1815-1821.
 31. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 319-325.
 32. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1416-1424.
 33. Mann JI, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart* 1997; 78: 450-455.
 34. 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: 274-279.
 35. Folsom AR, Demissie Z. Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1005-1010.
 36. Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T et al. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med* 2005; 118: 239-245.
 37. Siscovick DS, Lemaitre RN, Mozaffarian D. The fish story: a diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability, and sudden death. *Circulation* 2003; 107: 2632-2634.
 38. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
 39. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989; 8: 551-561.
 40. Smith PL. Splines as a useful and convenient statistical tool. *Am Stat* 1979; 33: 57-62.
 41. 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: 757-61.
 42. Chiuve SE, Rimm EB, Sandhu RK, Bernstein AM, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Albert CM. Dietary fat quality and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (3): 498-507.
 43. He K, Song Y, Daviglus 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: 2705-11.
 44. Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadowaki T et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (6): 417-24.
 45. Calder PC. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56 (7): 1073-80.
 46. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T et al. Effects of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids Ratios on Coronary Atherosclerosis in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2012; Oct 2. pii: S0002-9149(12)02055-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.038.
 47. Welch AA, Bingham SA, Ive J, Friesen MD, Wareham NJ, Riboli E and Khaw KT. Dietary fish intake and plasma phospholipid n-3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk United Kingdom cohort. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (6): 1330-1339.
 48. Whelan J, Rust C. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 75-103.
 49. Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 137-144.
 50. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 111: 157-64.
 51. Mozaffarian D. Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence [review]. *Altern Ther Health Med* 2005; 11: 24-30; quiz 31, 79.
 52. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005; 112: 3232-8.
 53. London B, Albert C, Anderson ME et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiac Arrhythmias: Prior Studies and Recommendations for Future Research. A Report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Cardiac Arrhythmogenesis. *Workshop Circulation* 2007; 116: 320-335.
 54. Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1111-8.
 55. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA et al. Dietary intake of linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 890-7.
 56. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; doi: 10.3945/ajcn.112.044040.
 57. Djousse L, Rautaharju PM, Hopkins PN, Whitsel EA, Arnett DK, Eckfeldt JH et al; Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1716-22.
 58. Christensen JH. N-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. Emphasis on heart rate variability. *Dan Med Bull* 2003; 50: 347-67.
 59. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.