

Czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wywierają efekt antyarytmiczny – krytyczny przegląd literatury

Are omega-3 polyunsaturated fatty acids antiarrhythmic – a critical review of literature

Urszula Mackiewicz, Monika K. Duda, Michał Mączewski

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Grożne dla życia komorowe zaburzenia rytmu stanowią w dużej mierze nierozwiązany problem kliniczny. Obserwacje epidemiologiczne i wyniki badań klinicznych sugerują, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (WNKT ω -3) mogą wywierać działanie antyarytmiczne. Niestety, przeprowadzone na ludziach badania ukierunkowane na dowiedzenie antyarytmicznego działania WNKT ω -3 nie wykazały takiego efektu, a dodatkowo sugerują, że w niektórych grupach chorych WNKT ω -3 mogą wręcz zwiększać liczbę groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu. Wyniki badań eksperymentalnych są także niejednoznaczne. Udokumentowano, że WNKT ω -3 wpływają na niemalże wszystkie kanały i pompy jonowe zaangażowane w wewnątrzkomórkowy obieg wapnia oraz potencjał spoczynkowy i czynnościowy. Być może z tego powodu wywierają efekt pro- lub antyarytmiczny w zależności od istniejącego substratu proarytmicznego. Dalsze badania mogą pozwolić na określenie grupy chorych, którzy odniosą korzyść antyarytmiczną z zastosowania WNKT ω -3.

Słowa kluczowe: komorowe zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, obieg wapnia, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Abstract

Life threatening ventricular arrhythmias are largely unresolved clinical problem. Epidemiological observations and results of clinical trials suggest that omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) may be antiarrhythmic. However, clinical trials directed to demonstrate their antiarrhythmic effects failed to show it. Furthermore, some data indicate that ω -3 PUFA can even be proarrhythmic under some conditions. Results of experimental studies are also inconclusive. ω -3 PUFA have been shown to affect almost any ion channel and pump involved in intracellular calcium handling and resting and action potential. Maybe this is why they could be either pro- or anti-arrhythmic depending on preexisting proarrhythmic substrate. Future studies may lead to identification of patient groups that could get a antiarrhythmic benefit from ω -3 PUFA.

Key words: ventricular arrhythmias, myocardial infarction, heart failure, calcium handling, omega-3 polyunsaturated fatty acids

Kardiologia Polska 2009; 67: (Supl. 6): 436–440

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (WNKT ω -3), obok wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 (WNKT ω -6), należą do grupy tzw. niezbędnych kwasów tłuszczowych, których organizm ssaków nie może syntetyzować *de novo* ze względu na brak enzymów odpowiedzialnych za syntezę podwójnego wiązania odpowiednio w pozycji ω -3 lub ω -6. Z tego powodu WNKT ω -3 i ω -6 muszą być dostarczone z pokarmem. Najbardziej rozpowszechniony wśród ω -6 jest kwas alfa-linolenowy (LA, 18 : 2 ω -6), występujący w olejach roślinnych, m.in. w oleju kukurydzianym, sojowym, sezamowym, słoneczniko-

wym. Kwas LA w organizmie człowieka jest przekształcany w kwas arachidonowy (AA, 20 : 4 ω -6) przez elongację i desaturację łańcucha węglowodanowego. Spośród WNKT ω -3 najczęściej spotykany jest kwas alfa-linolenowy (ALA, 18 : 3 ω -3), występujący w oleju lnianym, rzepakowym czy słonecznikowym. Jest on prekursorem dla bardziej aktywnych biologicznie kwasów eikozapentaenowego (EPA, 20 : 5 ω -3) i dokozaheksaenowego (DHA, 22 : 6 ω -3). Metabolizm ALA podlega dużym wahaniom osobniczym, 1–20% może ulec przekształceniu w EPA i dodatkowo 0,1–9% w DHA. Kwasy LA i ALA podlegają przemianom z udziałem tych samych enzymów i konkurują

Adres do korespondencji:

Monika K. Duda, Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa, tel.: +48 22 569 38 40, faks: +48 22 569 37 12, e-mail: mondud@gmail.com

o dostęp do nich, dlatego przy typowej zachodniej diecie bogatej w WNKT ω -6 efektywność powstawania EPA i DHA spada dodatkowo o połowę [1]. Obfitym źródłem EPA i DHA są tłuste morskie ryby, natomiast DHA dodatkowo występuje w jajach, mleku matki oraz niektórych algach i glonach. Zarówno AA, DHA, jak i EPA są ważnymi składnikami błon komórkowych, prekursorami eikozanoidów i ligandami dla wewnątrzkomórkowych receptorów regulujących transkrypcję całego wachlarza genów [2].

Badania obserwacyjne, kliniczne i eksperymentalne – wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na zaburzenia rytmu serca

Obserwacje epidemiologiczne sugerują, że dieta obfita w tłuste ryby morskie (bogate w EPA i DHA) zmniejsza umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (Inuici z Grenlandii, Japończycy z Okinawy) [2]. Badanie *Physicians Health Study* pokazuje, że u mężczyzn jedzących ryby co najmniej raz w tygodniu występuje mniejsze ryzyko nagłej śmierci sercowej, pomimo niezmięnionej częstości występowania samych zawałów [3]. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w próbach klinicznych: w badaniu DART wzrost spożycia ryb zmniejszał o 29% umieralność pacjentów po zawale serca, jednakże nie wpływał na liczbę powtórnych ostrych incydentów wieńcowych ani udarów mózgu [4]. W *GISSI-Prevezione Trials* suplementacja WNKT ω -3 redukowała o 45% liczbę przypadków nagłej śmierci sercowej, również przy braku wpływu na częstość występowania powtórnego zawału [5]. Ponieważ najczęściej nagła śmierć sercowa następuje w mechanizmie komorowych zaburzeń rytmu [6], powyższe badania sugerują, że korzystny efekt WNKT ω -3 może wynikać z ich działania antyarytmicznego.

W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzono trzy badania kliniczne ukierunkowane konkretnie na wykazanie działania antyarytmicznego WNKT ω -3. W badaniach tych wzięło udział w sumie 1178 chorych wysokiego ryzyka zaburzeń rytmu, ze wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) (ok. 70% stanowili pacjenci po zawale serca). Niestety, w metaanalizie tych badań [7] nie wykazano ani istotnego wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego migotania komór lub częstoskurczu komorowego, ani zmniejszenia liczby interwencji antyarytmicznych, ani mniejszej śmiertelności w grupie pacjentów przyjmujących WNKT ω -3 w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. W poszczególnych badaniach uwzględnionych w metaanalizie stwierdzono nawet wzrost częstości wyładowań ICD w różnych podgrupach pacjentów. Te wyniki mogą sugerować, że WNKT ω -3 nie mają działania antyarytmicznego w ogólnej populacji pacjentów wysokiego ryzyka. Należy jednak uwzględnić fakt, że pacjenci z ICD są grupą bardzo niejednorodną. Być może, w zależności od występującej patologii, WNKT ω -3 wywierają efekt antyarytmiczny lub proarytmiczny, a efekt obserwowany w całej badanej populacji jest ich wypadkową.

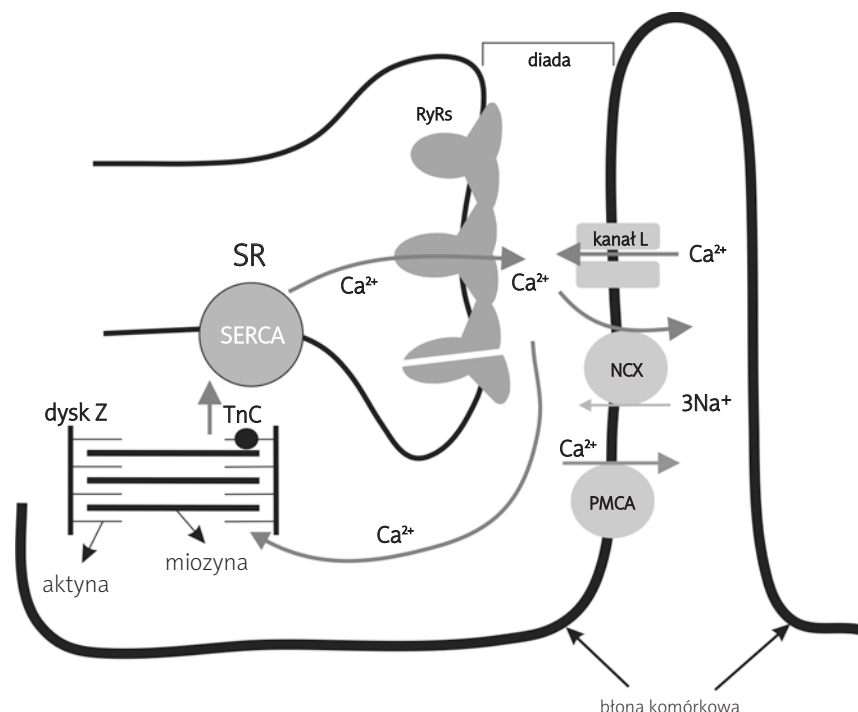
Wyniki badań nad WNKT ω -3 w modelach zwierzęcych również są niejednoznaczne. Z jednej strony pokazano, że podawanie WNKT ω -3 zarówno w okresie ostrym, jak i przewlekłym prowadzi do spadku liczby epizodów częstoskurczu komorowego i migotania komór w modelu ostrego zawału czy niedokrwienia i reperfuzji [8–11]. Dodatkowo udowodniono, że izolowane serca, mięśnie brodawkowe i miocyty pochodzące od szczurów karmionych WNKT ω -3 wykazują większą odporność na zaburzenia rytmu i mniejsze wewnątrzkomórkowe obciążenie jonami wapnia [12]. Z drugiej strony, w modelu ostrego niedokrwienia w sercu świni WNKT ω -3 wywierały działanie proarytmiczne, najprawdopodobniej w mechanizmie zwolnienia przewodzenia w strefie niedokrwionej i okołozawałowej [13].

Podsumowując, powyższe badania wskazują, że wpływ WNKT ω -3 na zaburzenia rytmu, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych, nie jest ostatecznie poznany. Brak jednoznacznych wyników sugeruje, że w zależności od patologii i substratu proarytmicznego WNKT ω -3 mogą wywierać efekt anty- lub proarytmiczny. Z tego powodu mechanizm wpływu WNKT ω -3 na zaburzenia rytmu, który dotychczas nie był systematycznie badany, wydaje się szczególnie istotny, gdyż jego poznanie pozwoliłoby na określenie populacji osób, które mogą odnieść korzyść ze stosowania WNKT ω -3 oraz które powinny ich unikać.

Stosowane w badaniach klinicznych i doświadczalnych preparaty tłuszczu rybiego zawierają mieszaninę EPA i DHA, w której stosunek EPA do DHA jest różny i waha się w zakresie od 30 : 70 do 70 : 30. To również może częściowo tłumaczyć różnice w uzyskiwanych wynikach oraz sugeruje, że EPA i DHA mogą wywierać odmienny wpływ na czynność elektryczną kardiomiocytów i wewnątrzkomórkowy obieg Ca^{2+} [2].

Mechanizm powstawania zaburzeń rytmu serca

Groźne dla życia zaburzenia rytmu serca, w większości przypadków będące przyczyną nagłych zgonów sercowych [6], to częstoskurcz komorowy (występujący w przeważającej większości przypadków w mechanizmie pobudzenia nawrotnego) oraz migotanie komór. Obecnie najczęstszym tłem do wystąpienia powyższych zaburzeń rytmu jest choroba wieńcowa, a w szczególności zawał mięśnia sercowego oraz niewydolność serca. W ogromnej większości przypadków te zaburzenia rytmu są inicjowane przez (i) komorowe pobudzenie dodatkowe, które współistniejąc ze (ii) sprzyjającymi warunkami elektrofizjologicznymi [niejednorodny czas trwania potencjału czynnościowego (AP) i refrakcji oraz zróżnicowana szybkość przewodzenia w obrębie komór], mogą stać się źródłem pobudzenia nawrotnego prowadzącego do wystąpienia częstoskurczu komorowego, który następnie może się przekształcać w migotanie komór [14]. W związku z tym występowaniu komorowych zaburzeń rytmu sprzyjają czę-



Rycina 1. Schemat wewnątrzkomórkowego obiegu jonów Ca^{2+} . Jony Ca^{2+} napływają do komórki w czasie potencjału czynnościowego przez aktywowane depolaryzacją kanały wapniowe typu L. Napływ ten podnosi stężenie Ca^{2+} w diadzie, która znajduje się między błoną zewnętrzną a błoną pęcherzyków siateczki sarkoplazmatycznej (SR). Wzrost stężenia Ca^{2+} w diadzie jest sygnałem do otwarcia aktywowanych wzrostem stężenia Ca^{2+} kanałów wapniowych siateczki sarkoplazmatycznej, zwanych receptorami rianodyny (RyRs) i uwolnienia zgromadzonego w siateczce Ca^{2+} (zjawisko wydzielania wapnia przez wapń). Po uwolnieniu Ca^{2+} z siateczki RyRs się zamykają, a jony Ca^{2+} dyfundują z diady w głąb komórki. Tam wiążą się z troponiną C (TnC), co umożliwia interakcję białek kurczliwych (aktyny i miozyny) i skurcz komórki. Następnie Ca^{2+} jest z powrotem transportowany z cytoplazmy do siateczki przez ATP-azę wapniową siateczki (SERCA). Ta ilość Ca^{2+} , która napłynęła do komórki przez kanały wapniowe L, jest dla zachowania homeostazy wapniowej usuwana na zewnątrz przez wymienniki $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) i ATP-azę wapniową sarkolemy (PMCA) [22]

ste komorowe pobudzenia dodatkowe oraz niejednorodność elektrofizjologiczna mięśnia komory.

Komorowe pobudzenia dodatkowe są wyzwalane przez depolaryzację następcze wczesne (ang. *early after depolarizations*, EAD), pojawiające się w trakcie fazy *plateau* lub repolaryzacji właściwego potencjału czynnościowego, i późne (ang. *delayed after depolarizations*, DAD), występujące po zakończeniu właściwego potencjału czynnościowego. Ich źródłem są zaburzenia wewnątrzkomórkowego obiegu jonów Ca^{2+} . Przeładowanie komórek jonami Ca^{2+} prowadzi do nadmiernego wzrostu zawartości Ca^{2+} w siateczce sarkoplazmatycznej (SR) i spontanicznego uwalniania z niej jonów Ca^{2+} przez kanały wapniowe siateczki, zwane receptorami rianodyny (ang. *ryanodine receptors*, RyRs) (Rycina 1.).

Uwalniane spontanicznie z SR jony Ca^{2+} aktywują wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) do transportu jonów Ca^{2+} na zewnątrz komórki. Ponieważ zasada pracy NCX polega na wymianie 1 jonu Ca^{2+} na 3 jony Na^+ (Rycina 1.), pracy NCX

towarzyszy napływ do komórki depolaryzującego prądu. Jest on główną przyczyną powstawania pobudzeń dodatkowych wyzwolonych przez DAD i EAD. Spontanicznemu uwalnianiu Ca^{2+} z SR sprzyja również nadmierna fosforylacja RyRs przez kinazę białkową typu A, aktywowaną w wyniku stymulacji receptorów beta-adrenergicznych. Wzrost stężenia katecholamin w ostrym zawale serca czy w niewydolności serca zwiększa stopień ufosforylowania RyRs, a tym samym prawdopodobieństwo ich spontanicznego otwarcia i ewentualnie wystąpienia EAD i DAD. Wystąpieniu pobudzeń typu EAD sprzyja ponadto wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (AP), które ma miejsce szczególnie w obszarze okołozawałowym oraz w niewydolnym sercu [15]. Wydłużenie potencjału przedłuża z kolei napływ jonów Ca^{2+} do komórki, zwiększa zawartość Ca^{2+} w SR i nasila EAD i DAD. Dodatkowo, przeładowanie Ca^{2+} blokuje drożność międzykomórkowych łączy zwanych koneksonami i zwalnia szybkość przewodzenia międzykomórkowego. Jak wynika z powyższego opisu, zmiany obiegu

Ca^{2+} i zmiany czynności elektrycznej komórek wzajemnie na siebie wpływają i wzajemnie wzmacniają swoje działanie proarytmiczne.

Kolejnym czynnikiem, obok zaburzeń obiegu jonów Ca^{2+} , sprzyjającym występowaniu komorowych zaburzeń rytmu w pozawałowym i niewydolnym sercu jest niejednorodność elektrofizjologiczna mięśnia komory – zróżnicowany czas trwania potencjału czynnościowego i okres refrakcji oraz szybkość przewodzenia w obrębie komór. Wydłużenie czasu trwania AP jest następstwem spadku funkcji kanałów potasowych, a wydłużenie okresów refrakcji – inaktywacji kanałów sodowych. Zmiany funkcji kanałów są najbardziej nasilone w obszarze okołozawałowym i znacznie mniejsze w kardiomiocytach odległych od strefy zawału [16]. Ponadto dochodzi do depolaryzacji komórek w stanie spoczynku (głównie w wyniku zmniejszenia aktywności pompy sodowo-potasowej), co prowadzi do spadku funkcji kanałów sodowych i zmniejszenia amplitudy i szybkości narastania potencjału czynnościowego. To z kolei zmniejsza szybkość przewodzenia pobudzenia. Dodatkowo dochodzi do utrudnienia przewodzenia międzykomórkowego w wyniku spadku drożności koneksonów (kanałów umożliwiających międzykomórkowy przepływ prądu elektrycznego). Przewodzenie międzykomórkowe jest utrudnione również w wyniku nekrozy i apoptozy części komórek i zastępowania ich tkanką łączną [14].

Wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na potencjalne czynniki proarytmiczne na poziomie komórkowym

Badania na zwierzętach laboratoryjnych pokazują, że WNKT ω -3 mogą bezpośrednio wpływać na kanały jonowe zaangażowane zarówno w kształtowanie potencjału czynnościowego, jak i w wewnątrzkomórkowy obieg Ca^{2+} . Podawanie w okresie ostrym WNKT ω -3 prowadzi do spadku gęstości prądu Ca^{2+} i prądu NCX, wzrostu gęstości prądów potasowych K_1 , K_s i K_r u szczura [16] i świni [17], powodując skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego, stabilizację potencjału spoczynkowego, co teoretycznie powinno wywierać efekt antyarytmiczny, aczkolwiek skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego w niektórych warunkach może być też proarytmiczne (poprzez skrócenie fali pobudzenia nawrotnego). W innych badaniach pokazano natomiast, że małe stężenia WNKT ω -3 prowadziły do spadku gęstości prądu K_{to} i wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego [18], a bezpośrednia infuzja WNKT ω -3 w izolowanym sercu królika powodowała spadek szybkości przewodzenia [19], co może być wtórne do zahamowania kanałów sodowych i/lub zmniejszenia przewodności koneksonów. Rzeczywiście, w kardiomiocytach wyizolowanych z komór noworodków szczurzych stwierdzono silne zahamowanie kanałów sodowych przez WNKT ω -3 [20]. Te wszystkie zmiany są z kolei potencjalnie proarytmiczne. Wykazano także, że przewlekłe podawanie WNKT ω -3 nie wpły-

wa na rozkurczowe stężenie Ca^{2+} ani na sygnał Ca^{2+} w kardiomiocytach wyizolowanych z serca świni czy szczura [17]. Z powyższych obserwacji nie wyłania się żaden konsekwentny schemat wpływu WNKT ω -3 na elektrofizjologiczne i zależne od jonów Ca^{2+} podłoże zaburzeń rytmu. Powyższe wyniki sugerują, że WNKT ω -3, w zależności od substratu proarytmicznego i rodzaju patologii, mogą wywierać efekt anty- lub proarytmiczny, co może tłumaczyć niejednoznaczne wyniki uzyskane w badaniach klinicznych [21].

Podsumowanie

Chociaż na podstawie wyników badań epidemiologicznych powstała hipoteza o antyarytmicznym działaniu WNKT ω -3, obecnie zarówno badania kliniczne, jak i badania eksperymentalne nie wykazują wyraźnego działania antyarytmicznego tych substancji. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że WNKT ω -3, wpływające na wiele parametrów komórkowych, mogą wywierać różne działanie w zależności od istniejącego substratu proarytmicznego. Być może dalsze badania pozwolą na określenie grupy chorych, którzy odniosą korzyść antyarytmiczną z zastosowania WNKT ω -3.

Piśmiennictwo

1. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68: 159-73.
2. 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: e320-35.
3. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
4. 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.
5. GISSI-Prevenzione Investigators. 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: 447-55.
6. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-346.
7. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009; 30: 820-6.
8. McLennan PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 207-12.

- 9 McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 709-17.
10. Yang B, Saldeen TGP, Nichols WW, Mehta JL. Dietary fish oil supplementation attenuates myocardial dysfunction and injury caused by global ischemia and reperfusion in isolated rat hearts. *J Nutr* 1993; 123: 2067-74.
11. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4427-30.
12. Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 9886-90.
13. Coronel R, Wilms-Schopman FJG, Den Ruijter HM, et al. Dietary n-3 fatty acids promote arrhythmias during acute regional myocardial ischemia in isolated pig hearts. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 386-94.
14. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49: 1-15.
15. Hasenfuss G, Pieske B. Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 951-69.
16. Kang JX, Xiao YF, Leaf A. Free, long-chain, polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3997-4001.
17. Verkerk AO, van Ginneken ACG, Berecki G, et al. Incorporated sarcolemmal fish oil fatty acids shorten pig ventricular action potentials. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 509-20.
18. Bogdanov KY, Spurgeon HA, Vinogradova TM, Lakatta EG. Modulation of the transient outward current in adult rat ventricular myocytes by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 274: H571-9.
19. Dhein S, Michaelis B, Mohr FW. Antiarrhythmic and electrophysiological effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005; 371: 202-11.
20. Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, Leaf A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11000-4.
21. Den Ruijter HM, Berecki G, Opthof T, et al. Pro- and antiarrhythmic properties of a diet rich in fish oil. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 316-25.