

# Fisk og omega-3-fettsyrer ved hjertesvikt

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Fet fisk er den viktigste kilden til marine omega-3-fettsyrer, som har gunstige kardiovaskulære effekter. I artikkelen gis en oversikt over studier av effekten av fisk og omega-3-fettsyrer på risiko for hjertesvikt og på dødelighet hos hjertesviktpasienter.

**Kunnskapsgrunnlag.** Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur fra eget arkiv, på referanser hentet fra relevante artikler i eget arkiv og på artikler funnet etter søk i PubMed.

**Resultater.** Nyere observasjonsstudier har indikert at et høyt inntak av fisk og marine omega-3-fettsyrer samt høye plasmakonsentrasjoner av de samme fettsyrene kan redusere hyppigheten av hjertesvikt. Også dødeligheten av hjertesvikt hos eldre med/uten gjennomgått hjerteinfarkt kan reduseres. I en placebokontrollert studie med rundt 7 000 eldre hjertesviktpasienter var det en 9 % reduksjon i dødelighet etter behandling med omega-3-fettsyrer. Omega-3-fettsyrene kom på toppen av annen hjertesviktbehandling. De gunstige effektene av fet fisk og omega-3-fettsyrer synes å være knyttet til flere hemodynamiske og biologiske mekanismer.

**Fortolkning.** Et høyt inntak av fisk og marine omega-3-fettsyrer synes å beskytte mot utvikling av hjertesvikt samt redusere dødeligheten av manifest hjertesvikt.

> Se også side 2258

**Knud Landmark**

k.h.landmark@medisin.uio.no  
 Institutt for klinisk medisin/Farmakologisk institutt  
 Det medisinske fakultet  
 Universitetet i Oslo

**Carina S. Alm**

Nasjonalforeningen for folkehelsen

Den viktigste kilden til marine omega-3-fettsyrer (eikosapentaensyre (EPA, C20:5 n-3) og dokosaheksaensyre (DHA, C22:6 n-3)) i vårt kosthold er fisk, særlig fet fisk (1). Observasjonsstudier, placebokontrollerte undersøkelser og metaanalyser har vist at inntak av omega-3-fettsyrer i form av både fet fisk og tilskudd har gunstige effekter på plutselig død og totaldødelighet hos pasienter med koronarsykdom (1–8).

I flere studier er det dokumentert at fisk, fiskeoljer og omega-3-fettsyrer har antiarytmiske effekter og dermed kan redusere risikoen for plutselig hjertedød hos både presumptivt friske individer og hos pasienter med koronarsykdom (9–14).

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over studier av effekt av inntak av fisk og omega-3-fettsyrer på risikoen for å utvikle hjertesvikt. Studier av effekt på dødeligheten hos hjertesviktpasienter blir også gjennomgått.

## Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur fra eget arkiv, på referanser hentet fra relevante artikler, dels fra eget arkiv, og på artikler funnet etter et ikke-tidsbegrenset søk i PubMed på søkeordene «heart failure and omega-3», med 162 treff. Søket ble avsluttet 13.2. 2012. Funn fra 12 artikler blir omtalt. De resterende ble ekskludert fordi de enten omhandlet dyreforsøk som ikke var relevante, var basert på andre indikasjoner enn hjertesvikt, ikke inneholdt ordet omega-3-fettsyrer i tittelen eller fordi de var overlappende i materiale og studiedesign. Kun engelskspråklige artikler ble inkludert.

## Fisk og omega-3-fettsyrer ved hjertesvikt

Nyere studier (åtte observasjonelle og én placebokontrollert) har indikert at et høyt inntak av fisk og marine omega-3-fettsyrer samt høye plasmakonsentrasjoner av de samme fettsyrene kan redusere hyppigheten av hjertesvikt hos eldre individer og gi redu-

sert dødelighet av hjertesvikt hos eldre med/uten gjennomgått hjerteinfarkt (15–23). I en nederlandsk studie kunne man ikke dokumentere statistisk signifikante effekter på utvikling av hjertesvikt (24). Disse studiene vil bli omtalt.

## Primærprofylaktiske observasjonsstudier

*Individer uten tegn til hjertesvikt ved inklusjonstidspunktet.* 4 738 eldre individer ble fulgt i 12 år. Av disse utviklet 20 % hjertesvikt (15). Inntak av tunfisk og annen kott eller ovnsbakt fisk ved inklusjonstidspunktet var inverst relatert til utvikling av hjertesvikt, med 20–32 % lavere risiko ved inntak av henholdsvis fra 1–2 til over fem måltider per uke sammenliknet med under ett måltid per måned (p for trend = 0,009). Inntaket av EPA og DHA, som ble beregnet ut fra opplysninger om kostholdet, var inverst korrelert med risikoen for hjertesvikt. Sammenliknet med laveste kvintil (under 92 mg per dag) hadde individer i høyeste kvintil (mer enn 487 mg per dag) en statistisk signifikant 27 % lavere risiko for hjertesvikt. Inntak av 1–2 måltider per uke med stekt fisk økte derimot statistisk signifikant risikoen for hjertesvikt med 35 %.

Liknende funn er gjort i en annen undersøkelse med 84 493 postmenopausale kvinner i alderen 50–79 år (16). Risikoen for hjertesvikt etter ti år var 2,2 %, og den ble statistisk signifikant redusert med 30 % hos dem som inntok mer enn fem fiskemåltider per uke sammenliknet med dem som hadde et inntak på under ett måltid per måned i gjennomsnitt. Inntak av EPA + DHA samt  $\alpha$ -linolensyre (ALA, C18:3 n-3, omega-3-fettsyre fra vegetabiliske oljer, grønnsaker, soyabønner, valnøtter, grove kornprodukter) hadde ingen effekt på utviklingen av hjertesvikt. I denne studien økte inntak av stekt fisk risikoen for hjertesvikt statistisk signifikant med 48 %.

I en annen studie ble 3 592 individer

## Hovedbudskap

- Et høyt inntak av fet fisk og marine omega-3-fettsyrer synes å beskytte mot utvikling av hjertesvikt og redusere dødeligheten ved manifest hjertesvikt
- Pasienter med hjertesvikt kan ha nytte av et økt inntak av fet fisk og omega-3-fettsyrer

(45–64 år) inkludert og fulgt i 14,3 år (17). 5,5 % utviklet hjertesvikt. Hos kvinner, men ikke hos menn, var risikoen for hjertesvikt redusert med 76 % i høyeste sammenliknet med laveste kvintil av plasmaverdien av omega-3-fettsyrer målt ved inklusjonen (p for trend < 0,001). For DHA var reduksjonen på 84 % (p for trend < 0,001). Inntak av EPA og ALA hadde imidlertid ingen effekt. Høye plasmaverdier av mettede fettsyrer var forbundet med økt hyppighet av hjertesvikt hos begge kjønn.

I en prospektiv kohortstudie ble 2 735 individer (75–76 år) inkludert i perioden 1992–2006 (18). Etter de første sju årene var plasmakonsentrasjonene av EPA, DHA og total-omega-3-fettsyrer ved inklusjonstidspunktet inverst korrelert med risikoen for utvikling av hjertesvikt (555 individer, 20 %; i 257 tilfeller var årsaken iskemisk). Reduksjonen i høyeste sammenliknet med laveste kvartil for EPA var 52 %, for DHA 36 % og for omega-3-fettsyrer 49 %.

I en nederlandsk prospektiv kohortstudie kunne man ikke dokumentere statistisk signifikante effekter av omega-3-fettsyrer på utvikling av hjertesvikt (24). 5 299 individer (gjennomsnittsalder 67 år) ble fulgt i 11,4 år. 13,2 % utviklet hjertesvikt. I høyeste kvartil av omega-3-fettsyreinntak (EPA + DHA over 183 mg/dag) målt ved studiens start sammenliknet med laveste kvartil (under 32 mg/dag) var den relative risikoen for å utvikle hjertesvikt ikke redusert hos menn. Hos kvinner var den redusert med 25 %, men ikke statistisk signifikant. Hos pasienter med diabetes var reduksjonen på 42 %, heller ikke statistisk signifikant. Sammenliknet med andre studier var inntaket av omega-3-fettsyrer i denne studien lavt.

En prospektiv kohortstudie fra Japan har vist at inntak av fisk og omega-3-fettsyrer (beregnet ut fra kostholdet) kunne gi redusert dødelighet av hjertesvikt (19). 57 972 individer (55–58 år) ble inkludert. Etter 12,7 år var det et inverst forhold mellom inntak av fisk/omega-3-fettsyrer og død av kardiovaskulære årsaker, hovedsakelig hjertesvikt (307 individer, 0,5 %). Reduksjonen for høyeste sammenliknet med laveste kvintil var for fisk 24 % og for omega-3-fettsyrer 42 %.

I en svensk undersøkelse ble 36 234 friske kvinner (48–83 år) fulgt i ni år (20). Et moderat inntak av fet fisk (1–2 måltider/uke) og omega-3-fettsyrer (beregnet ut fra kostholdet) var ledsaget av færre sykehusinnleggelser for hjertesvikt eller død, totalt 651 hendelser (1,8 %). I en annen svensk studie ble 39 367 menn (58–65 år) fulgt i sju år. Av disse utviklet 597 hjertesvikt (1,5 %) (21). Mens inntak av fisk ikke hadde noen effekt på hyppigheten av hjertesvikt, reduserte et inntak av omega-3-fettsyrer på 360 mg/dag (beregnet ut fra kostholdet) statistisk signifikant hyppigheten med 33 %. Et høyere inntak hadde ingen effekt.

*Individer med hjertesvikt ved inklusjonstidspunktet.* I en liten studie hvor 109 depri-

merte hjertesviktpasienter i alderen 53–68 år ble inkludert, var lave plasmakonsentrasjoner av omega-3-fettsyrer en signifikant risikofaktor for redusert overlevelse (22).

#### *Sekundærprofylaktisk, placebokontrollert studie*

I en placebokontrollert studie ble pasienter med gjennomsnittsalder 67 år med hjertesvikt (NYHA-klasse II-IV) inkludert og fulgt i 3,9 år (23). 3 494 pasienter fikk 1 g/dag med omega-3-fettsyrer og 3 481 fikk placebo. Behandlingen kom på toppen av annen hjertesviktbehandling. Mens 955 pasienter (27 %) i den aktivt behandlede gruppen døde, var antallet døde i placebogruppen 1 014 (29 %) – reduksjonen var på 9 % (p = 0,041). 1 981 pasienter (57 %) i omega-3-gruppen og 2 053 pasienter (59 %) i placebogruppen døde eller ble innlagt i sykehus på grunn av kardiovaskulære hendelser, reduksjonen var på 8 % (p = 0,009). Den hyppigste dødsårsaken i de to gruppene var forverring av hjertesvikten (henholdsvis 9,1 % og 9,5 %) og mulig arytmi (henholdsvis 7,8 % og 8,7 %).

#### **Mulige mekanismer bak effekter av omega-3-fettsyrer ved hjertesvikt**

Både dyreeksperimentelle og humane studier har vist at det er flere mulige hemodynamiske og biologiske mekanismer som kan være involvert.

#### *Dyreeksperimentelle studier*

Hos rotter reduserte inntak av fiskeolje arteriestrykk og hypertrofi av venstre ventrikkel (25, 26), og i apeforsøk reduserte fiskeolje hjertefrekvensen og blodtrykket samt økte venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) og terskelen for utløst ventrikkelflimmer (27, 28). Hos hunder hvor en koronararterie ble okkludert, beskyttet inntak av omega-3-fettsyrer mot anstrengelsesutløst ventrikkelflimmer og plutselig død (29). Behandlingen med omega-3-fettsyrer reduserte hjertefrekvensen, forkortet QT-intervallet i elektrokardiogrammet, reduserte det systoliske trykket i venstre ventrikkel og forlenget den atrioventrikulære overledningstiden. I én studie ble det postulert at omega-3-fettsyrer kunne forhindre utvikling av ventrikulær remodellering ved å øke plasmanivået av antiinflammatoriske markører, som adiponektin (30).

#### *Humane studier*

I en større tverrsnittundersøkelse som omfattet 5 073 individer, hadde større inntak sammenliknet med lavt inntak av kokt eller ovnsbakt fisk gunstige effekter (31). Hjertefrekvens, blodtrykk og perifer karmotstand ble redusert, mens slagvolumet økte. Forskjellene var statistisk signifikante. Også forholdet mellom tidlig og sen diastolisk fylling av venstre ventrikkel (E/A-ratio), som er et mål på normal diastolisk funksjon, økte. Inntak av stekt fisk hadde på den annen side ugunstige hemodynamiske effekter.

I en liten, placebokontrollert studie ble 43

pasienter med alvorlig, ikke-iskemisk hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon < 35 %) inkludert (32). Alle fikk adekvat hjertesviktbehandling. 16 pasienter fikk placebo, 14 fikk 1 g omega-3-fettsyrer per dag og 13 fikk 4 g omega-3-fettsyrer per dag. Etter tre måneder var det en doseavhengig økning av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, målt ved radionukleær ventrikulografi, i tillegg var det med den høyeste dosen en signifikant bedring av endotelfunksjonen og en reduksjon av interleukin 6.

Også i andre studier er det dokumentert en gunstig hemodynamisk effekt av omega-3-fettsyrer. 133 pasienter med ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati på standard behandling ble randomisert til 2 g omega-3-fettsyrer/dag eller placebo (33). Etter 12 måneder økte venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (ekkokardiografisk undersøkelse) med 10,4 % i behandlet gruppe (p < 0,001), mens den falt med 5,0 % i placebogruppen (p < 0,001). Når det gjaldt NYHA-klasse, var det i behandlingsgruppen et fall fra 1,88 til 1,61, mot en økning fra 1,89 til 2,14 i placebogruppen. Henholdsvis 6 % og 30 % (p = 0,0002) i de to gruppene ble hospitalisert på grunn av hjertesvikt.

I en substudie av GISSI-HP-studien var basis venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon 30 % hos pasienter med kronisk hjertesvikt, hvorav vel 50 % hadde iskemisk hjertesykdom (34). 312 pasienter ble randomisert til 1 g omega-3-fettsyrer/dag, 296 pasienter til placebo. Etter henholdsvis ett, to og tre år økte venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (ekkokardiografisk undersøkelse) hos aktivt behandlede pasienter med 8,1 %, 11,1 % og 11,5 %, mens de tilsvarende økningene i placebogruppen var på 6,3 %, 8,2 % og 9,9 % (p = 0,005). Alle pasientene fikk adekvat hjertesviktbehandling (ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister,  $\beta$ -blokkere, spironolakton, diuretika, digitalis).

Hos inuitter var høye erytrocyttverdier av EPA og DHA assosiert med redusert dyslipidemi og lavgradig systemisk inflammasjon (C-reaktivt protein (CRP) og leptin) (35). Liknende funn er gjort i en annen studie, hvor det hos pasienter med stabil angina pectoris var et inverst forhold mellom erytrocytt-EPA+-DHA og markører for systemisk inflammasjon (CRP samt interleukin 6) (36).

Omega-3-fettsyrer reduserer forhøyede triglyseridverdier og har plakkstabiliserende egenskaper (37). Flere studier har vist at EPA og fiskeoljer har antiplateaktivitet (38–40), og den antitrombotiske effekten kan være knyttet til redusert frigjøring av tromboksan A<sub>2</sub>, som har vasokonstriktoriske egenskaper, og til økte verdier av prostasyklin, som har vasodilaterende og antiaggregatoriske aktiviteter (41, 42). Det er blitt postulert at meget høye verdier av omega-3-fettsyrer i serum har antiaterosklerotiske effekter uavhengig av tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer (43).

**Diskusjon**

Viktige årsaker til hjertesvikt er hypertensjon og koronarsykdom. Hyppigheten av koronar hjertesykdom/tidligere infarkt var lav i de første åtte refererte primærprofylaktiske studiene (fra 3 % til ca. 25 %), mens hyppigheten av hypertensjon var høy i disse studiene (fra 20 % til 50 %). I den lille studien som omfattet 109 deprimerte hjertesviktpasienter var derimot hyppigheten av iskemisk hjertesykdom og gjennomgått hjerteinfarkt høy – henholdsvis 63 % og 48 % (22).

De største gevinstene av økt inntak av fisk og/eller omega-3-fettsyrer ble funnet hos individer som ved inklusjonen ikke hadde hjertesvikt (de primærprofylaktiske studiene) (15–21). Men resultatene var ikke konsistente, de varierte mellom de forskjellige studiene og ikke alle viste gunstig effekt på utviklingen av hjertesvikt. Dette kan muligens tilskrives forskjeller i studiedesign, varighet av studiene, antall hendelser, alder og kjønn samt komorbiditet, utdanning, etnisitet, kosthold (blant annet inntak av ALA), inntak/plasmakonsentrasjoner av omega-3-fettsyrer og antall fiskemåltider/uke, type fisk (mager/fet) samt tilberedningsmåte (kokt/stekt).

I noen av studiene var effektene relatert til inntak av fisk/omega-3-fettsyrer (15, 16, 19–21) mens de i andre var relatert til plasmakonsentrasjoner av omega-3-fettsyrer (17, 18, 22). Inntak av fisk og omega-3-fettsyrer samt målinger av omega-3-fettsyrer, EPA og DHA i plasma ble evaluert ved inklusjonen og kan ha endret seg i observasjonstiden. Det ble justert for en rekke variabler, blant annet kliniske, metabolske og sosiodemografiske faktorer og livsstilsfaktorer, men ukontrollerte konfunderende faktorer kan likevel ha spilt en rolle i vurderingen av funnene i observasjonsstudiene. Et par av disse studiene indikerer at kvinner kan ha større nytte av omega-3-fettsyrer enn menn (17, 24).

I den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien var reduksjonen i dødelighet på bare 9 % (23). Men her kom behandlingen med omega-3-fettsyrer på toppen av annen adekvat hjertesviktbehandling (ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister,  $\beta$ -blokkere, spironolakton, diuretika, digitalis). Selv om effekten var beskjeden, har GISSI-HF-studien på grunn av sin design større beviskraft enn de primærprofylaktiske observasjonsstudiene.

Det diskuteres om økt inntak av fet fisk og omega-3-fettsyrer bør implementeres i behandlingen av pasienter med hjertesvikt. I en redaksjonell kommentar til GISSI-HF-studien ble det konkludert med at tilskudd av omega-3 fettsyrer «should join the short-list of evidence-based life-prolonging therapy for heart failure» (44).

Inntak av stekt fisk synes å ha en ugunstig effekt ved kardiovaskulære sykdommer (13, 15, 16, 31). Ferdigkjøpt fritert fisk kan inneholde transfettsyrer eller andre ugunstige fettyper. Transfetsyrer kan øke risikoen for slike sykdommer (45, 46).

Vi har ikke funnet studier der man sammenlikner effekten av fisk og effekten av kapsler med omega-3-fettsyrer. I de primærprofylaktiske studiene ble det ikke gitt kapsler med omega-3-fettsyrer (15–22, 24). Inntaket ble enten beregnet ut fra inntaket av fisk eller ut fra kostholdet, og i noen studier ble konsentrasjonen av omega-3-fettsyrer målt i plasma. I den sekundærprofylaktiske, placebokontrollerte studien fikk imidlertid pasientene kapsler med omega-3-fettsyrer (23). Det er vanskelig å skille mellom effekten av fisk og effekten av kapsler med omega-3-fettsyrer, da dette dreier seg om forskjellige typer studiedesign.

**Konklusjon**

De refererte studiene indikerer at et høyt inntak av fisk og marine omega-3-fettsyrer ikke bare kan beskytte mot utvikling av hjertesvikt, men at de også kan redusere dødeligheten av hjertesvikt hos pasienter som ellers er behandlet etter gjeldende retningslinjer. Flere hemodynamiske og biologiske mekanismer kan være involvert.

**Knud Landmark (f. 1931)**

er dr.med. og spesialist i indremedisin og i hjertesykdommer. Han er professor emeritus ved Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**Carina S. Alm (f. 1959)**

er seksjonsleder hjerte og kar, Nasjonalforeringen for folkehelsen, Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**Litteratur**

1. De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439–50.
2. 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.
3. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 585–94.
4. Joensen AM, Overvad K, Dethlefsen C et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and the risk of acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 124: 1232–8.
5. Landmark K, Abdelnoor M, Urdal P et al. Use of fish oils appears to reduce infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase activities. *Cardiology* 1998; 89: 94–102.
6. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298–304.
7. León H, Shibata MC, Sivakumaran S et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337: a2931.
8. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32: 365–72.
9. Reiffel JA, McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl): 50i–60i.
10. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al. Fish

consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23–8.

11. 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: 1363–7.
12. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 208S–12S.
13. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107: 1372–7.
14. Leaf A, Albert CM, Josephson M et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762–8.
15. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN et al. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2015–21.
16. Belin RJ, Greenland P, Martin L et al. Fish intake and the risk of incident heart failure: the Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 404–13.
17. 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: 965–74.
18. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al. Circulating long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155: 160–70.
19. Yamagishi K, Iso H, Date C et al. 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: 988–96.
20. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fatty fish, marine omega-3 fatty acids and incidence of heart failure. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 587–94.
21. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fish consumption, marine omega-3 fatty acids, and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly men. *Eur Heart J* 2009; 30: 1495–500.
22. Jiang W, Oken H, Fuzat M et al. Plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids and survival in patients with chronic heart failure and major depressive disorder. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5: 92–9.
23. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–30.
24. Dijkstra SC, Brouwer IA, van Rooij FJA et al. Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and the incidence of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 922–8.
25. Demaison L, Blet J, Sergiel JP et al. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on contractile function of hearts isolated from sedentary and trained rats. *Reprod Nutr Dev* 2000; 40: 113–25.
26. von Au D, Brändle M, Rupp H et al. Influence of a diet rich in fish oil on blood pressure, body weight and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 58: 97–9.
27. Charnock JS, McLennan PL, Abeywardena MY. Dietary modulation of lipid metabolism and mechanical performance of the heart. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 19–25.
28. McLennan PL, Barnden LR, Bridle TM et al. Dietary fat modulation of left ventricular ejection fraction in the marmoset due to enhanced filling. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 871–7.
29. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids* 1997; 32: 1161–8.
30. Duda MK, O'Shea KM, Tintinu A et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 319–27.
31. Mozaffarian D, Gottdiener JS, Siscovick DS. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006; 97: 216–22.

>>>

32. Moertl D, Hammer A, Steiner S et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J* 2011; 161: 915.e1–9.
33. Nodari S, Triggiani M, Campia U et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 870–9.
34. Ghio S, Scelsi L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1345–53.
35. Makhoul Z, Kristal AR, Gulati R et al. Associations of obesity with triglycerides and C-reactive protein are attenuated in adults with high red blood cell eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 808–17.
36. Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S et al. Inverse association of erythrocyte n-3 fatty acid levels with inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2009; 205: 538–43.
37. Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 39i–49i.
38. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117–9.
39. Knapp HR, Reilly IAG, Alessandrini P et al. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 937–42.
40. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549–57.
41. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626–31.
42. von Schacky C, Siess W, Fischer S et al. A comparative study of eicosapentaenoic acid metabolism by human platelets in vivo and in vitro. *J Lipid Res* 1985; 26: 457–64.
43. Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H 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: 417–24.
44. Fonarow GC. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. *Lancet* 2008; 372: 1195–6.
45. Johansson L, Borgejordet Å, Pedersen JI. Transfettysyrer i norsk kosthold. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 760–3.
46. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601–13.

*Mottatt 3.11. 2011, første revisjon innsendt 29.2. 2012, godkjent 9.8. 2012. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.*