



OMEGA-3-FETTSÄUREN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE KARDIOVASKULÄRE GESUNDHEIT

Dr. rer. nat. Felix Kerlikowsky
Abteilung Ernährungsphysiologie
und Humanernährung
Stiftung Leibniz Universität
Hannover (LUH)



Einleitung

Die siebte Ausgabe des FOKUS Wissenschaft behandelt die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Omega-3-Fettsäuren in der Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Im ersten Teil eines zweiteiligen Beitrags erläutert Dr. Felix Kerlikowsky, Stiftung Leibniz Universität Hannover (LUH), die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Gesundheit. Dabei werden nicht nur Struktur, Vorkommen und Verzehrsempfehlungen dieser besonderen Fettsäuren dargelegt, sondern auch der derzeitige Stand der Forschung vorgestellt.

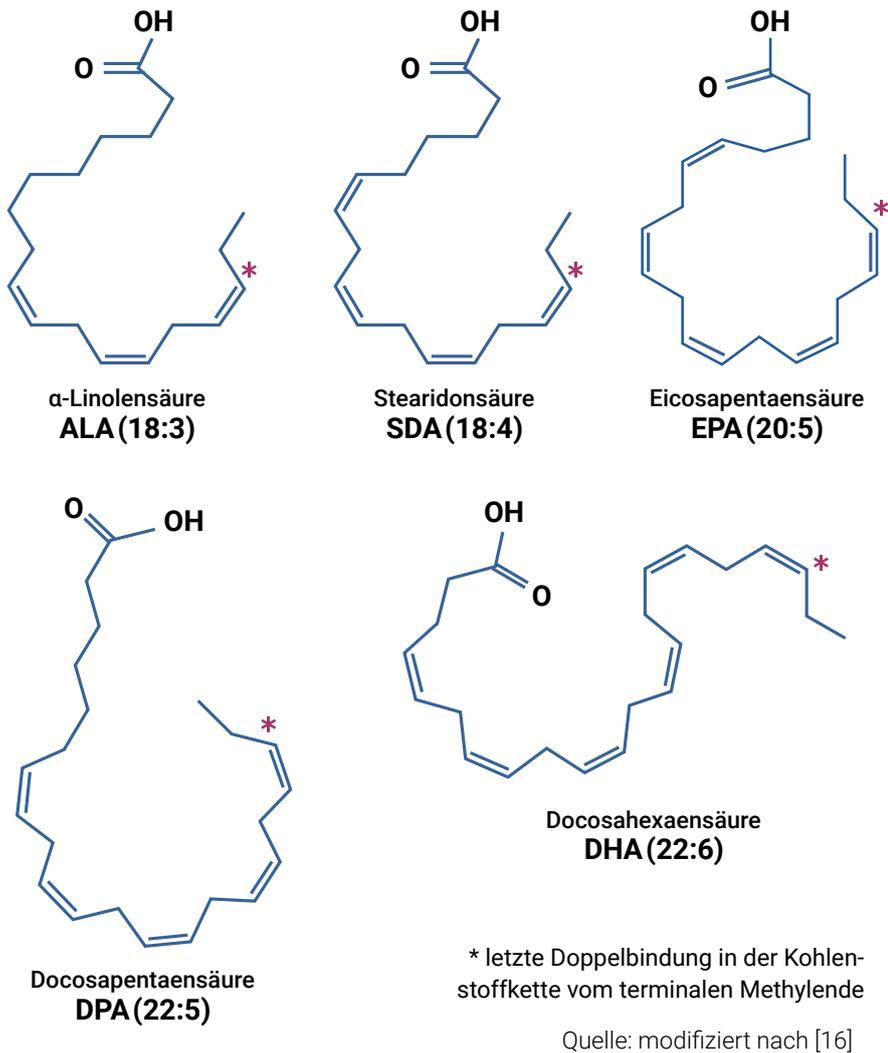
Struktur, Vorkommen und Metabolismus

Der Begriff Omega-3-Fettsäuren (n-3-FS) bezeichnet langkettige, mehrfach ungesättigte FS, die durch eine Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom vom Methylende (n-Ende) entfernt gekennzeichnet sind. Diese Position der Doppelbindung ist das charakteristische Merkmal, das n-3-FS von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) der n-6-Reihe unterscheidet. Die Anzahl der Doppelbindungen, die Lage der Doppelbindungen und die Länge der Kohlenstoffketten bestimmen die physikalischen und biochemischen Eigenschaften der jeweiligen FS. Die Stammfettsäure der n-3-FS ist die α -Linolensäure (ALA; 18:3n-3, siehe Abbildung 1, S. 2).

Inhalt

Einleitung	1
Struktur, Vorkommen und Metabolismus	1
Vorkommen in Lebensmitteln, Zufuhrempfehlungen und Versorgung	2
Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren für die kardiovaskuläre Gesundheit	4
Wissenschaftliche Studienlage	4
Zusammenfassung	6
Literaturverzeichnis	7

Abbildung 1: Struktur der Omega-3-Fettsäuren



ALA zählt zu den essentiellen FS, da sie für physiologische Funktionen unbedingt erforderlich ist, der Mensch sie aber nicht selbst herstellen kann [1]. Dagegen können Pflanzen ALA selbst synthetisieren, sodass pflanzliche Öle und Saaten sowie Nüsse die wichtigsten Nahrungsquellen für ALA darstellen [2].

ALA kann im menschlichen Organismus durch eine Reihe von enzymatischen Prozessen zu länger-kettigen Derivaten umgewandelt werden (siehe Abbildung 2, S. 3). Diese stellen die Basis für die biochemischen Funktionen der essentiellen FS dar [3]. Aus ALA entstehen auf diesem Wege Eicosapentaensäure (EPA; 20:5n-3) und Docosahexaensäure (DHA; 22:6n-3). Die Umwandlung von ALA in EPA und DHA ist jedoch stark limitiert, so dass immer wieder in Frage gestellt wird, ob die endogene Synthese zur Sicherstellung der Versorgung ausreicht [4]. Die geringe Umwandlungsrate von 4 – 6 % [15] kann durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen z. B. der Einfluss von Östrogen, genetische Polymorphismen sowie eine hohe Zufuhr der n-6-FS Linolsäure (LA; 18:2n-6), die die Enzyme der Interkonversion (enzymatischer Umwandlungsprozess zu länger-kettigen Derivaten) mit ALA teilt [3].

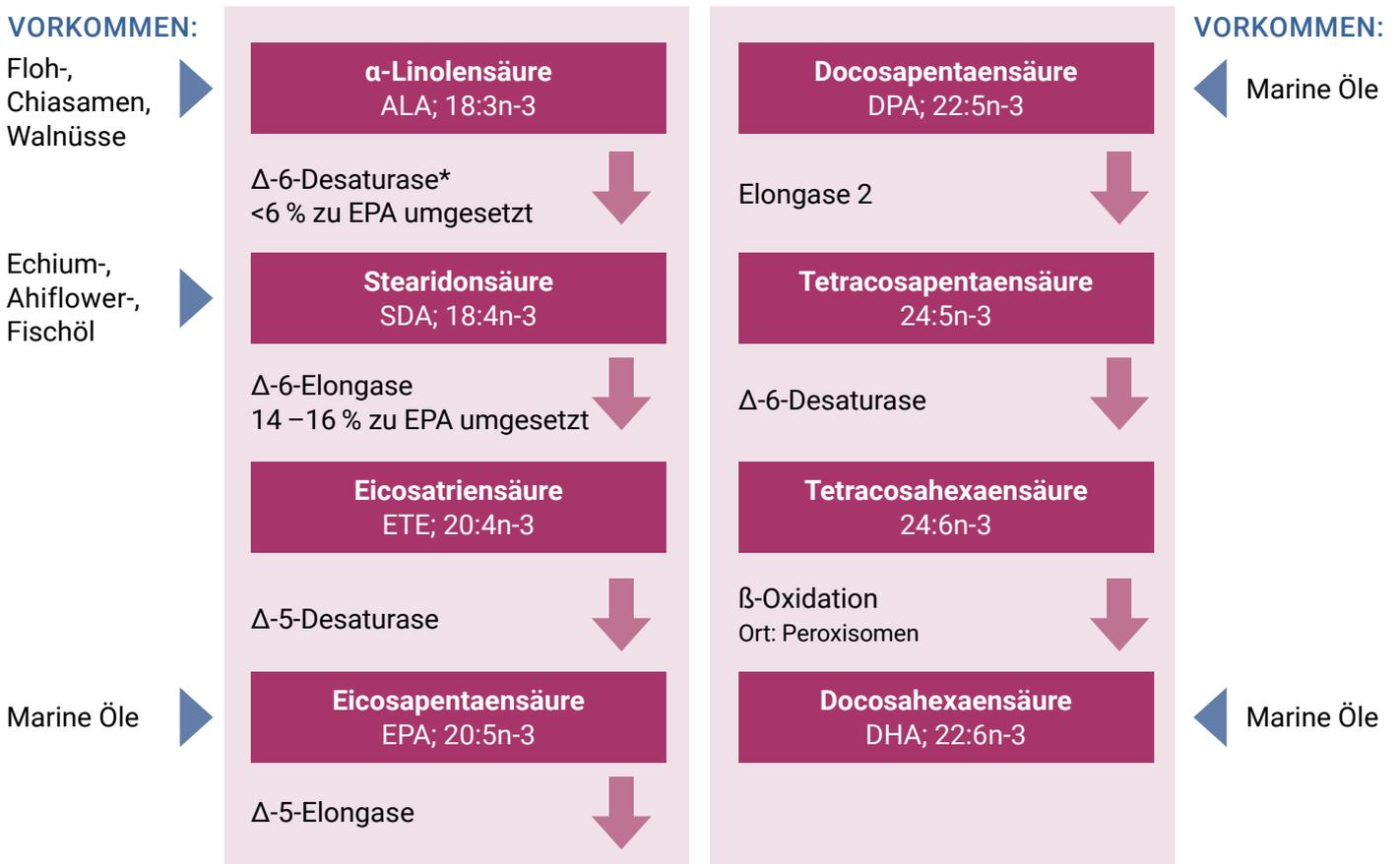
Vorkommen in Lebensmitteln, Zufuhrempfehlungen und Versorgung

EPA und DHA selbst finden sich in relevanten Mengen praktisch nur in fettreichen Kaltwasserfischen wie Makrele (~ 3,1 g pro 100 g), Lachs (~ 1,8 g EPA + DHA pro 100 g), Sardinen (~ 1,6 g EPA + DHA pro 100 g) und Hering (~ 1,2 g EPA + DHA pro 100 g) [5, 6]. Die Gehalte variieren je nach Herkunftsregion, Wachstum und Lebensbedingungen der Fische [3, 7].

Kontrovers diskutiert wird nach wie vor die Frage, ob die Aufnahme von ALA über die Ernährung ausreichend ist, oder ob aufgrund der geringen endogenen Bildung von EPA und DHA diese beiden FS auch direkt über Nahrungsergänzungsmitteln zugeführt werden müssen.



Abbildung 2: Vorkommen und Metabolismus der Omega-3-Fettsäuren



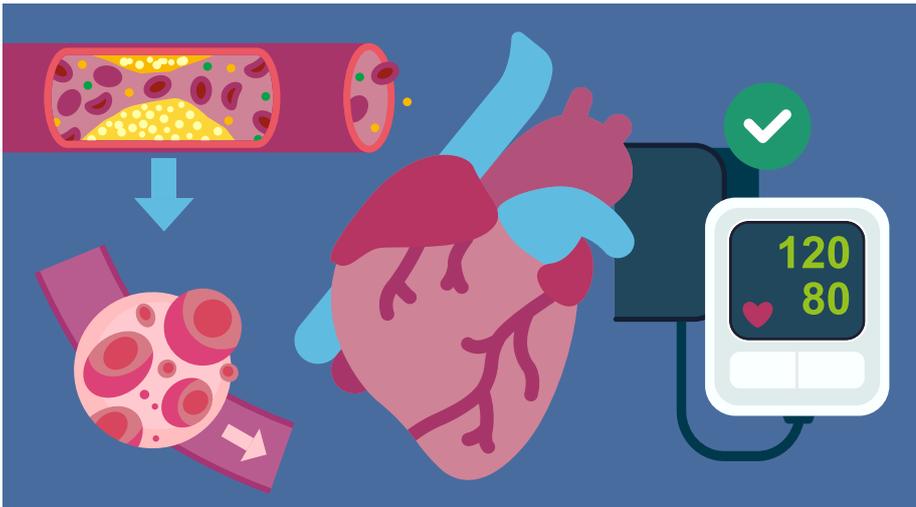
* Geschwindigkeitsbestimmender Schritt. Falls nicht anders angegeben: Ort der Katalysierung ist das Endoplasmatische Retikulum
 Quelle: eigene Darstellung

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) spricht bislang keine explizite Empfehlung für die Zufuhr von EPA und DHA für die Allgemeinbevölkerung aus und schätzt eine ALA-Aufnahme von 0,5 Energieprozent (bei 2.200 kcal ~ 1,2 g) als ausreichend ein. Bei den lebensmittelbezogenen Ernährungsempfehlungen empfiehlt die DGE, zwei Portionen Fisch pro Woche zu verzehren, davon eine Portion (70 g) fettreichen Fisch. Allerdings ist der Fischverzehr in den westlichen Industrienationen vergleichsweise gering [8, 9], in Deutschland liegt er laut den Daten der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) im Mittel bei 13–15 g pro Tag. Andere Fachgesellschaften geben eine gesonderte Zufuhrempfehlung für EPA und DHA an, wobei die Werte sehr variabel sind und zwischen 140 mg pro Tag bis 500 mg pro Tag liegen [3, 10]. Um eine erhöhte

Aufnahme von EPA und DHA zu erreichen, stehen inzwischen verschiedene Alternativen in Form von Nahrungsergänzungsmitteln mit pflanzlichen und marinen Ölen zur Verfügung, beispielsweise mit Fisch-, Krill- und Algenöl [11, 12]. Dies erlaubt es auch Personen, die sich vegan oder vegetarisch ernähren oder die die Empfehlungen zum Fischverzehr nicht erreichen, eine ausreichende Versorgung mit n-3-FS sicherzustellen.

Der Versorgungsstatus mit EPA und DHA lässt sich anhand des Omega-3-Index erfassen. Dieser entspricht dem relativen Anteil in Prozent beider FS im Vergleich zu den Gesamtfettsäuren in der Membran der Erythrocyten und repräsentiert damit die Versorgung in den letzten 3 bis 4 Monaten [13]. Der Omega-3-Index wurde ursprünglich zur Risikostratifizierung der kardiovaskulären Mortalität durch

den plötzlichen Herztod basierend auf den Arbeiten von Harris und von Schacky entwickelt [13]. Das niedrigste Risiko für eine kardiovaskuläre Sterblichkeit liegt nach diesen Daten bei einem Omega-3-Index von 8–11 % [16], das höchste Risiko besteht bei einem Omega-3-Index von weniger als 4 % [16]. Der Verzehr von mindestens drei Portionen Fisch pro Woche in Verbindung mit der Einnahme eines EPA + DHA-Präparats erhöht die Wahrscheinlichkeit, einen wünschenswerten Omega-3-Index zu erreichen, deutlich [14]. Daten zur weltweiten Versorgung mit EPA und DHA zeigen, dass in Ländern mit traditionell niedrigem Fischverzehr, zu denen auch Deutschland gehört, eine niedrige Zufuhr an EPA und DHA, gemessen an einem Omega-3-Index von 4–6 %, zu verzeichnen ist [15].



Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren für die kardiovaskuläre Gesundheit

Die Essentialität der n-3-FS beruht u. a. auf ihrer Funktion als Strukturbestandteil in Biomembranen. Der relative Anteil von n-3-FS in Biomembranen im Vergleich zu anderen FS beeinflusst die Membranfluidität, die Funktion von Ionenkanälen und damit die Reaktion auf externe Stimuli und Stressoren [16]. Die sehr langkettigen n-3-FS EPA und DHA sind funktionell die maßgeblichen Akteure für die kardiovaskuläre Gesundheit. EPA und DHA dienen als Vorstufe für die Synthese von Eicosanoiden (Gewebe-mediatoren), die an einer Reihe von

physiologischen Prozessen der Signalübertragung, der Zellentwicklung, aber auch der Entzündungsregulation beteiligt sind. Je nach Grundstruktur der zugrundeliegenden FS [ALA, Arachidonsäure (AA; 20:4n-6), EPA] entstehen Eicosanoide mit teilweise entgegengesetzten physiologischen Wirkungen, wobei die aus EPA gebildeten Mediatoren gesundheitlich vorteilhafte Wirkungen bieten. Welche Bedeutung die verschiedenen Wirkungen von EPA und DHA für die kardiovaskuläre Gesundheit besitzen, zeigt Tabelle 1.

Wissenschaftliche Studienlage

Seit den 1970-er Jahren haben zahlreiche Studien den Einfluss von n-3-FS auf die Herzgesundheit untersucht. So konnten Beobachtungsstudien früh populationsspezifische Unterschiede in dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen feststellen.

Beobachtungsstudien

Die ersten Erkenntnisse zur kardiovaskulären Bedeutung von n-3-FS basieren auf den Arbeiten von Bang und Dyerberg. Sie beobachteten bereits 1972 bei Personen mit einer traditionellen Ernährung auf Grönland, die unter anderem durch den regelmäßigen Verzehr von fettem Fisch gekennzeichnet war, niedrigere Cholesterin- und Triglycerid-Werte sowie eine geringere Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zur dänischen Bevölkerung auf dem Festland [23]. Auch wenn diese Studien methodische Schwächen aufweisen und kritisiert wurden, konnten prospektive Kohortenstudien bestätigen, dass die Aufnahme von EPA und DHA mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert ist.

Tabelle 1: Physiologische Bedeutung von EPA und DHA für die kardiovaskuläre Gesundheit

Funktionsbereich	Physiologische Bedeutung
Fettstoffwechsel	Aufrechterhaltung eines normalen Triglycerid- und Cholesterinspiegels im Blut [6, 17], in hohen Dosierungen Senkung der Triglyceride
Entzündung	Regulation und Termination der Entzündung [1, 18]
Gefäßgesundheit	<ul style="list-style-type: none"> • Senkung des Blutdrucks [6, 19] • Positiver Einfluss auf die Endothelfunktion und die Steifigkeit der Gefäße [6, 20] • Geringere Bildung von atherosklerotischen Plaques in der Gefäßwand [6] • Positiver Einfluss auf die Gefäßarchitektur (verminderte Kollagenformation, Stabilisierung von Plaques) [18]
Fließeigenschaften des Blutes	Reduktion der Thrombozytenaggregation [6]
Herzfunktion	Einfluss auf Variabilität der Herzfrequenz und Herzarrhythmien [6, 21, 22]

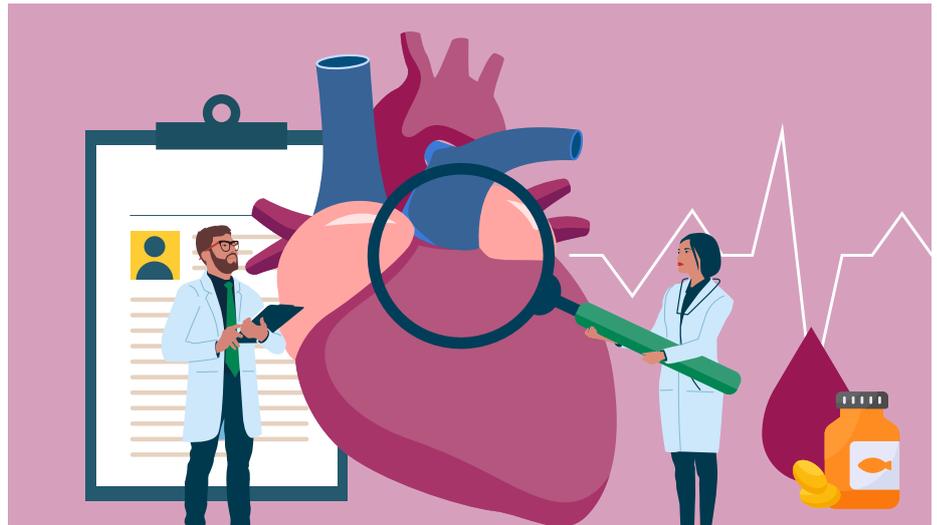
Auch neuere Metaanalysen zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Konzentrationen an n-3-PUFA und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [24 – 27].

Interventionsstudien

Die in Beobachtungsstudien gefundenen Zusammenhänge konnten in Interventionsstudien nur teilweise bestätigt werden [28, 29], was unter anderem darin liegt, dass die Studien hinsichtlich der Versuchsbedingungen sehr unterschiedlich waren. Unterschiede ergaben sich zudem im Nutzen von EPA und DHA in der Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Primärprävention

Die Primärprävention umfasst Maßnahmen, die darauf abzielen, das Entstehen von Krankheiten bei Gesunden zu verhindern. Es liegen mehrere groß angelegte Interventionsstudien zur Supplementierung von EPA und DHA vor, deren Ergebnisse heterogen ausfallen. Während einige Studien keine signifikante Risikoreduktion für primäre kardiovaskuläre Ereignisse zeigten [30 – 34], führte eine hochdosierte Gabe von 4 g EPA pro Tag [35] zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 25%. Die Ergebnisse der Studien sind nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichbar. Ursächlich hierfür ist beispielsweise das unterschiedliche Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den untersuchten Populationen [32, 33]. Treten Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Interventionszeitraum insgesamt selten auf, kann ein möglicher Nutzen der zusätzlichen Gabe von EPA und DHA statistisch kaum herausgearbeitet werden. Auf Populationsebene ergeben sich zudem Unterschiede im Fischverzehr und Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer vor der Intervention [32], die das Ergebnis beeinflussen. So sind bei einem Untersuchungskollektiv



mit zahlreichen Risikofaktoren und einem initial niedrigen Fischverzehr stärkere Effekte zu erwarten als in einer gesunden Gruppe mit hohem Verzehr von fettreichem Fisch. Darüber hinaus wurden sehr unterschiedliche Dosierungen an EPA und DHA eingesetzt [35, 36]. Insgesamt konnte ein primärpräventiver Nutzen von EPA und DHA nur auf Ebene von Einzelstudien mit teils hohen Dosierungen aufgezeigt werden.

Sekundärprävention

Studien zur Sekundärprävention untersuchen den Nutzen von EPA und DHA bei Patienten mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ziel ist es dabei, das Fortschreiten der Erkrankung und die Zahl der Todesfälle zu verringern. Tatsächlich führte die Gabe von EPA und DHA in der Mehrzahl der Studien zu einer geringeren Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen [29, 35 – 37]. Dabei war die relative Risikoreduktion sehr unterschiedlich (10 – 25%). Auch hier ist ein Vergleich der Studienergebnisse aufgrund von Heterogenitäten im Studiendesign, insbesondere in der gewählten Dosierung und Beobachtungszeit sowie in der gewählten Population, nur bedingt möglich. Erschwert wird die Bewertung der Studien, weil die Gabe von EPA und DHA zur Sekundärprävention häufig in Kombination mit

unterschiedlichen medikamentösen Therapien durchgeführt wurde. Aufgrund der vorliegenden Daten empfiehlt die American Heart Association die Supplementierung von ~ 1 g EPA und DHA pro Tag zur Sekundärprävention [38].

Systematische Übersichtsarbeiten

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigen vielversprechende Ergebnisse abhängig von Art der Prävention (Primär- oder Sekundärprävention), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Vorhofflimmern und/oder kardiovaskuläre Todesfälle), Dosierung und Zusammensetzung [39 – 41]. Die erreichten Risikoreduktionen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren dosisabhängig (nachweisbar erst ab 1 g pro Tag n-3-PUFA) und unterschieden sich je nach EPA- und DHA-Zusammensetzung (vorwiegend EPA-Monopräparate mit Ethylester). Während einige Metanalysen auch einen positiven Einfluss [36, 42] auf das Risiko für Schlaganfälle aufzeigen, konnte dies in anderen Metaanalysen nicht bestätigt werden [30, 40]. Einzelne Übersichtsarbeiten berichteten ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern durch die Gabe von EPA und DHA [40, 41] (siehe Infobox, S. 6).

Zusammenfassung

Omega-3-Fettsäuren, insbesondere EPA und DHA, sind mit vielfältigen gesundheitlichen Vorteilen assoziiert. Dennoch erreicht ein erheblicher Teil der Bevölkerung nicht die für die kardiovaskuläre Gesundheit empfohlene Aufnahme. Ein unzureichender Versorgungszustand kann durch die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln verbessert werden. Dies ist insbesondere für Personen zu empfehlen, die kaum oder keinen Fisch verzehren. Die möglichen Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung von EPA und DHA sind gut beschrieben und Beobachtungsstudien liefern überwiegend überzeugende Zusammenhänge zur präventiven Bedeutung von EPA und DHA bei kardiovaskulären Erkrankungen. Interventionelle Studien konnten den Nutzen einer zusätzlichen Aufnahme von EPA und DHA bisher nicht konsistent

abbilden. Zukünftige Interventionsstudien sollten daher differenzierter auf Dosierung, Zusammensetzung sowie Charakteristika der Zielpopulation eingehen. Eine stärkere Berücksichtigung und konsequente Erfassung des Omega-3-Index als Langzeitstatusmarker kann wertvolle Erkenntnisse für individualisierte Empfehlungen liefern.



INFOBOX

OMEGA-3-FETTSÄUREN UND DAS RISIKO FÜR VORHOFFLIMMERN

Hintergrund: Ein Vorhofflimmern (atrial fibrillation, AF) ist durch schnelle, unkoordinierte elektrische Aktivierung des Vorhofmyokards gekennzeichnet und stellt die häufigste Form anhaltender Herzrhythmusstörungen dar. Es besteht eine deutliche Assoziation zwischen AF und Übergewicht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe und körperlicher Inaktivität. AF ist mit einem höheren Risiko für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod sowie mit einer höheren Gesamtmortalität verbunden [43, 44].

Einige epidemiologische Studien konnten zeigen, dass die Aufnahme von n-3-PUFA über die Ernährung invers mit dem Auftreten von AF assoziiert war oder keinen Einfluss zeigte [45 – 47]. Im Jahr 2023 informierte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Bezug auf einige Studien [48 – 50] über ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für AF bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit n-3-PUFA-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Risikoerhöhung durch die Einnahme von n-3-PUFA-haltigen Arzneimitteln ist jedoch nur eingeschränkt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar, da nur bei hohen Dosen (maximale Risikoerhöhung bei 4 g pro Tag) und gleichzeitigem Vorliegen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren eine Risikoerhöhung beobachtet wurde. Es gibt keine Belege dafür, dass der regelmäßige Verzehr von fettreichem Fisch und/oder die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln mit physiologischen Dosierungen an EPA + DHA von 600 bis 750 mg pro Tag das Risiko für das Auftreten von AF erhöht.

Literaturverzeichnis

- [1] Djuricic I, Calder PC. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health. Annual review of pharmacology and toxicology 2023; 63:383–406.
- [2] Yuan Q, Xie F, Huang W, Hu M, Yan Q, Chen Z et al. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology. Phytotherapy research PTR 2022; 36(1):164–88.
- [3] Prasad P, Anjali P, Sreedhar RV. Plant-based stearidonic acid as sustainable source of omega-3 fatty acid with functional outcomes on human health. Critical reviews in food science and nutrition 2021; 61(10):1725–37.
- [4] Sala-Vila A, Fleming J, Kris-Etherton P, Ros E. Impact of α -Linolenic Acid, the Vegetable ω -3 Fatty Acid, on Cardiovascular Disease and Cognition. Advances in nutrition (Bethesda, Md.) 2022; 13(5):1584–602.
- [5] Tomczyk M, Heileson JL, Babiarz M, Calder PC. Athletes Can Benefit from Increased Intake of EPA and DHA-Evaluating the Evidence. Nutrients 2023; 15(23).
- [6] Calder PC. Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. Euro J Lipid Sci & Tech 2014; 116(10):1280–300.
- [7] Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. The American journal of clinical nutrition 2006; 83(6 Suppl):1526S-1535S.
- [8] Great Britain. Advice on fish consumption: Benefits & risks. London: TSO; 2004.
- [9] Hilger J, Loerbroks A, Diehl K. Eating behaviour of university students in Germany: Dietary intake, barriers to healthy eating and changes in eating behaviour since the time of matriculation. Appetite 2017; 109:100–7.
- [10] Cetin I, Carlson SE, Burden C, da Fonseca EB, Di Renzo GC, Hadjipanayis A et al. Omega-3 fatty acid supply in pregnancy for risk reduction of preterm and early preterm birth. American journal of obstetrics & gynecology MFM 2024; 6(2):101251.
- [11] Cumberford G, Hebard A. Ahiflower oil: A novel non-GM plant-based omega-3+6 source. Lipid Technology 2015; 27(9): 207–10.
- [12] Calder PC. Very long-chain n-3 fatty acids and human health: fact, fiction and the future. The Proceedings of the Nutrition Society 2018; 77(1):52–72.
- [13] Schacky C von, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. Cardiovascular research 2007; 73(2):310–5.
- [14] Jackson KH, Polreis JM, Tintle NL, Kris-Etherton PM, Harris WS. Association of reported fish intake and supplementation status with the omega-3 index. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 2019; 142:4–10.
- [15] Schuchardt JP, Beinhorn P, Hu XF, Chan HM, Roke K, Bernasconi A et al. Omega-3 world map: 2024 update. Progress in lipid research 2024; 95:101286.
- [16] Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annual review of food science and technology 2018; 9:345–81.
- [17] Dempsey M, Rockwell MS, Wentz LM. The influence of dietary and supplemental omega-3 fatty acids on the omega-3 index: A scoping review. Frontiers in nutrition 2023; 10:1072653.
- [18] Calder PC. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. Molecular nutrition & food research 2012; 56(7):1073–80.
- [19] Miller PE, van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. American journal of hypertension 2014; 27(7):885–96.
- [20] Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. Prostaglandins & other lipid mediators 2018; 134:131–40.
- [21] Samuel M, Nattel S. Fish Oil Supplements May Increase the Risk for Atrial Fibrillation: What Does This Mean? Circulation 2021; 144(25):1991–4.
- [22] Barbarawi M, Lakshman H, Barbarawi O, Alabdouh A, Al Kasasbeh M, Djousse L et al. Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants. Contemporary clinical trials 2021; 107:106458.
- [23] Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta medica Scandinavica 1972; 192(1-2):85–94.
- [24] Harris WS. The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. Current cardiology reports 2010; 12(6):503–8.
- [25] Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine 2014; 160(6):398–406.
- [26] Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, Marklund M, Virtanen JK, Wennberg M et al. ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies. JAMA internal medicine 2016; 176(8):1155–66.
- [27] Chen H, Leng X, Liu S, Zeng Z, Huang F, Huang R et al. Association between dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids and all-cause and cardiovascular mortality among hypertensive adults: Results from NHANES 1999-2018. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2023; 42(12):2434–42.
- [28] Ballou M, Good RA, Day NK. Complement in graft versus host disease: IL Depletion of complement components during a systemic graft versus host reaction in the rat (38499). Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 1975; 148(1):170–6.
- [29] Tutor A, O'Keefe EL, Lavie CJ, Elagizi A, Milani R, O'Keefe J. Omega-3 fatty acids in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Progress in cardiovascular diseases 2024; 84:19–26.
- [30] Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 380(1):23–32.

// Literaturverzeichnis

- [31] Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(16):1540–50.
- [32] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet (London, England)* 2007;369(9567):1090–8.
- [33] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(4):319–28.
- [34] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22):2268–80.
- [35] Sherratt SCR, Mason RP, Libby P, Steg PG, Bhatt DL. Do patients benefit from omega-3 fatty acids? *Cardiovascular research* 2024; 119(18):2884–901.
- [36] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(1):11–22.
- [37] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. 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 (London, England)* 2008; 372(9645):1223–30.
- [38] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JHY, Lichtenstein AH, Costello RB et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(15):e867-e884.
- [39] Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(19):e013543.
- [40] Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 38:100997.
- [41] Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovascular drugs and therapy* 2024; 38(4):799–817.
- [42] O'Keefe JH, Tintle NL, Harris WS, O'Keefe EL, Sala-Vila A, Attia J et al. Omega-3 Blood Levels and Stroke Risk: A Pooled and Harmonized Analysis of 183 291 Participants From 29 Prospective Studies. *Stroke* 2024;55(1):50–8.
- [43] Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, Lin D, Dixit S, Zado E et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2007; 18(1):9–14.
- [44] Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, Sellal JM, Olivier A, Villemin T et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *European journal of heart failure* 2016; 18(4): 394–401.
- [45] Qian F, Tintle N, Jensen PN, Lemaitre RN, Imamura F, Feldreich TR et al. Omega-3 Fatty Acid Biomarkers and Incident Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2023; 82(4):336–49.
- [46] Baumgartner P, Reiner MF, Wiencierz A, Coslovsky M, Bonetti NR, Filipovic MG et al. Omega-3 Fatty Acids and Heart Rhythm, Rate, and Variability in Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2023; 12(11):e027646.
- [47] Guardino ET, Li Y, Nguyen X-M, Wilson PWF, Gaziano JM, Cho K et al. Dietary ω -3 fatty acids and the incidence of atrial fibrillation in the Million Veteran Program. *The American journal of clinical nutrition* 2023; 118(2):406–11.
- [48] Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M et al. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2021; 7(4):e69-e70.
- [49] Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis? *European Journal of Preventive Cardiology* 2022; 29(Supplement_1).
- [50] Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2021; 144(25):1981–90.