

De rol van omega-3-vetzuren in de behandeling van dyslipidemie

Th.F. Veneman

Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie, december 2004, jaargang 2, nr. 4, pg. 123-126

Correspondentieadres: Dr.Th.F. Veneman, internist-intensivist-vasculair geneeskundige, Afdeling Interne geneeskunde Twenteborg Ziekenhuis, Postbus 7600, 7600 SZ Almelo

Introductie

In de strijd tegen cardiovasculaire ziektes speelt bestrijding van dyslipidemie, al dan niet als onderdeel van het metabool syndroom, een belangrijke rol.¹ De prevalentie van het metabool syndroom, bestaande uit het "dodelijke viertal" centrale obesitas, hypertensie, dyslipidemie en glucose-intolerantie, neemt wereldwijd grootse vormen aan. In de westerse wereld lijdt ongeveer 25% van de volwassen bevolking aan het metabool syndroom.²

Diverse studies, waaronder de Heart Protection Study en de ASCOT Studie, hebben aangetoond dat verlaging van het LDL-cholesterol tot een afname van het cardiovasculaire risico leidt, en dat verbeteringen van de diverse andere onderdelen van het vetspectrum een verlaging van de kans op (recidief) cardiovasculaire incidenten lijken te geven.^{3,4} Statines spelen in de strijd tegen dyslipidemie een prominente rol. In de strijd tegen het metabool syndroom wordt in toenemende mate belang gehecht aan de invloed van leefstijl-maatregelen, waaronder het bewerkstelligen van gewichtsreductie, toename van lichaamsbeweging en specifieke dieetmaatregelen.⁵ Met name afname van calorie-inname in het algemeen, en vermindering van inname van verzadigde en transverzadigde vetzuren in het bijzonder spelen een belangrijke rol. Verhoogde inname van vis, rijk aan de lange-keten meervoudig onverzadigde omega-3-vetzuren, eicosapentaenoïne zuur (EPA) en docosahexaenoïne zuur (DPA), leidt tot een afname van de plasma triglyceriden concentratie, afname van de postprandiale hyperlipidemie en een toename van HDL-cholesterol bij patiënten met het metabool syndroom.⁶ Daarnaast leiden leef- stijlmaatregelen tot afname van insulineresistentie, en tot een afname van hypertensie, vetzucht, en glucose-intolerantie.⁵

Recente klinische studies hebben aangetoond dat omega-3-vetzuren in belangrijke mate het overlijdensrisiko na een doorgemaakt myocardiinfarct kunnen verlagen.⁷ Omega-3-vetzuren lijken vergelijkbaar effectief aan statines met betrekking tot secundaire preventie.⁷ Dit artikel geeft een overzicht van de huidige stand van zaken betreffende de rol van omega3-vetzuren in de behandeling van dyslipidemie.

Klinische studies

De belangstelling voor omega-3-vetzuren ontstond eind jaren 70 door de observatie dat onder de Inuit eskimo's opvallend weinig cardiovasculaire ziektes voorkwamen, hetgeen werd verklaard door hun voedingsgewoonten.⁸ Ofschoon zij een hoge vetinname hadden, bleek hun voeding met name hoge concentraties omega-3-vetzuren te bevatten, afkomstig van zeevis en zee-zoogdieren.⁹

Diverse observationele studies uit andere delen van de wereld toonden aan dat omega-3-vetzuren het risico van plotse hartoedood wel verlaagden, maar het risico van niet-fatale myocardiinfarcten niet.¹⁰ Andere studies rapporteerden daarentegen geen relatie tussen totale visinname of consumptie van vetarme vis en cardiovasculaire mortaliteit, maar wel een omgekeerd evenredige en dosis-afhankelijke relatie tussen consumptie van vette vis en cardiovasculaire mortaliteit.¹¹

Recent liet de prospectieve Physicians Heart Study onder 20.000 gezonde Amerikaanse artsen zien dat het relatieve risico van plotse hartdood met 50% afnam met de consumptie van 1 visportie per week, en met 80-90% bij die personen met de hoogste omega-3-vetzuur concentraties in het serum, hoewel tevoren was gerapporteerd dat noch visconsumptie noch serum concentraties van omega-3-vetzuren waren geassocieerd aan het ontstaan van een myocardinfarct.¹² De Nurses Health Study toonde eveneens een sterke associatie tussen visconsumptie en een afname van overlijden tengevolge van kransvatlijden.¹³

Samenvattend is uit diverse observationele studies aannemelijk geworden dat visconsumptie voornamelijk de mortaliteit door kransvatlijden, en met name plotse hartdood reduceert, maar geen invloed heeft op het ontstaan van niet-fatale hartinfarcten.

Interventie-studies naar de invloed van visolie op regressie van kransvatlijden of preventie van restenose na CABG tonen tegenstrijdige resultaten.^{14, 15} Nadere analyse is noodzakelijk om een afdoende inzicht te verkrijgen in de genoemde discrepanties.

Harde eindpunten

Theoretische bespiegelingen over mogelijke werkingsmechanismen en effecten van nieuwe medicamenten zijn interessant, maar uiteindelijk is voor de medicus practicus van belang hoe de invloed op harde eindpunten is. Een drietal grote klinische studies betreffende secundaire preventie met omega-3-vetzuren werden in de afgelopen jaren uitgevoerd.¹⁶⁻¹⁸

In 1989 werd de DART studie gepubliceerd.¹⁶ Ruim 2000 patiënten werden na een doorgemaakt myocardinfarct gerandomiseerd in verschillende dieetgroepen met als gemeenschappelijk doel de verzadigde vetinname te reduceren; groep 1 kreeg een vetarm dieet, groep 2 kreeg 18 gram vezels per dag en groep 3 kreeg 200-400 gram vette vis per dag. Na 2 jaar werd een afname van 28% in totale mortaliteit, maar niet van niet-fataal myocardinfarct gevonden, in groep 3. De verklaring voor de discrepantie tussen dodelijke en niet-dodelijke incidenten was dat omega-3-vetzuren een afname geven van dodelijke aritmieën.

De Lyon Heart Study uit 1994 verdeelde patiënten na een myocardinfarct in 2 groepen¹⁷; groep 1 kreeg een Cretenzisch Mediterraan dieet met margarine die een hoge dosis omega-3-vetzuren bevatte en groep 2 kreeg een regulier dieetadvies. Na 2 jaar werd een relatieve risicoreductie van 76% gezien op herhaling van myocardinfarcten in groep 1.

Ook de GISSI-Prevention Trial uit 1999 was een secundaire preventie studie.¹⁸ Ruim 11.000 post-myocardinfarct patiënten werden gerandomiseerd naar wel of geen toevoeging van omega-3-vetzuren aan het dieet. Na 3,5 jaar werd een afname van 20% gezien in totale sterfte, 30% afname in cardiovasculaire sterfte, en 45% afname van plotse hartdood in de groep die omega-3-vetzuren kreeg toegevoegd. Opvallend was dat afname van plotse hartdood al binnen een maand waarneembaar werd. De verklaring hiervoor is dat een van de effecten van omega-3-vetzuren het tegengaan van ritmestoornissen is, een effect dat kort na de start van therapie al merkbaar wordt en waardoor fatale hartritmestoornissen afnemen. Verder bleek dat door de lage dosering van omega-3-vetzuren (Omacor) het vetspectrum van de deelnemers niet was gewijzigd.

De invloed van omega-3-vetzuren in het kader van primaire preventie is ook bestudeerd.^{19,20} Met name het anti-aritmogene effect van omega-3-vetzuren op het myocard krijgt de laatste tijd veel aandacht, en wordt als verklaring aangevoerd voor de sterke reductie van plotse hartdood.²⁰ De lange-termijn Paris Prospective Study waarin 5000 Parijse mannen zonder kransvatlijden werden geïncludeerd, rapporteerde recent dat de plasma concentratie van vrije vetzuren (non-esterified

fatty acids, NEFA) een onafhankelijke risicofactor is voor plotse hartdood, maar niet voor een fataal myocardinfarct.¹⁹ Daar omega-3 vetzuren een afname geven van NEFA, zou dit een mogelijke verklaring voor de gunstige invloed kunnen zijn.

Siscovick et al. toonden in een retrospectief bevolkingsonderzoek bij personen zonder kransvatlijden een reductie van 50% in plotse hartdood bij die mensen die 1-2 vette vissen per week consumeerden, maar geen verschil in niet-fatale myocardinfarcten.²¹

Werkingsmechanismen

Het mechanisme van de triglyceridenverlagende werking van omega-3-vetzuren is complex, en bestaat primair door veranderingen van het VLDL ('very-low-density-lipoprotein') metabolisme, zonder beïnvloeding van het metabolisme van de chylomicronen-remnants.²² Een toename van vetzuuroxidatie met tegelijkertijd afname van mobilisatie van vetzuren uit vetweefsel leidt tot verminderde beschikbaarheid van triglyceriden, onder andere in de lever, hetgeen resulteert in een afname van de VLDL productie.²³ Bovendien zijn de nieuwe VLDL partikels kleiner en rijker aan cholesterol. Omega-3-vetzuren geven eveneens een afname van de productie van apolipoproteïne B (apoB), zonder de afbraak ervan te beïnvloeden.²⁴ Omega-3-vetzuren veranderen de lipolyse van VLDL niet, maar verlagen wel de activiteit van het enzym 'cholesteryl ester transfer proteïne' (CETP), waardoor onder andere minder 'small-dense' LDL ('low-density-lipoprotein') wordt gevormd.²⁵ Door de afname van triglyceriden wordt met name in de slagaderwand de plaquestabiliteit gunstig beïnvloed.²⁴ Een toename van de triglyceridenconcentratie met 1 mmol/l is geassocieerd met een grotere kans op een myocardinfarct van 14% bij mannen en 37% bij vrouwen.^{17,18} Bovendien gaat een triglyceridenconcentratie van groter dan 1,5 mmol/l gepaard met de aanwezigheid van meer atherogene 'small,dense' LDL partikels.¹⁷

In enkele studies is een gering LDL-verhogend effect gezien van omega-3-vetzuren, met name bij personen met een normaal vetspectrum en in hypertriglyceridemische patiënten met een laag LDL-cholesterol.²⁶ Deze toename berust waarschijnlijk op het cholesterolverrijkte VLDL, hetgeen snel wordt omgezet in LDL. Studies hebben aangetoond dat het relatief gunstige LDL-subfracties betreft, niet het atherogene 'small dense' LDL.²⁶ Ook het HDL cholesterol stijgt in het algemeen bij gebruik van omega-3-vetzuren.^{17,25}

Samenvattend betekent de combinatie van minder atherogeen LDL, afname van triglyceriden en een toename van HDL-cholesterol een gunstige verschuiving van het vetspectrum.

Pleiotrope effecten

Van statines is een aantal pleiotrope effecten beschreven, die hun invloed hebben op diverse metabole processen.²⁷ Zij dragen daardoor mogelijk bij aan de cardioprotectieve effecten, apart van hun invloed op het vetspectrum.

Ook van omega-3-vetzuren zijn pleiotrope effecten beschreven. Naast beïnvloeding van de myocardcontractiliteit hebben omega-3-vetzuren antithrombotische, anti-inflammatoire, en vasoactieve invloeden.²⁸⁻³⁰ Ook bloeddrukverlagende effecten zijn beschreven bij zowel normotensieve en hypertensieve patiënten. Mogelijk komen deze tot stand door beïnvloeding van vasoactieve peptiden afkomstig uit het endotheel.²⁸ Een belangrijke werking die momenteel veel aandacht krijgt is het feit dat omega3-vetzuren tot een afname van hartritmestoornissen leiden, waardoor een afname wordt gezien van plotse hartdood als gevolg van ventrikelfibrilleren en andere aritmieën.^{17,20} Het werkingsmechanisme van de anti-aritmogene eigenschappen is uitvoerig en met name dierexperimenteel bestudeerd.³¹ Er bestaat een toename van de elektrische

stabiliteit van de cardiale myocyten, door toename van de polarisatie van de membraanpotentiaal, middels beïnvloeding van natrium-, kalium-, en calciumkanalen.³² Daardoor is een grotere depolarisatie stimulus nodig voor een actiepotentiaal, waardoor de refractaire periode wordt verlengd. Verder verlagen omega-3-vetzuren de variabiliteit van de hartfrequentie, een maat voor de beïnvloeding van de vagus op het hart, hetgeen een voorspeller is van mortaliteit en aritmieën volgend op een hartinfarct.³² Klinisch betekenen deze veranderingen beperking van de infarctgrootte, en afname van overlijden door de postinfarctaritmieën.^{17,20}

Bijwerkingen

Van statines zijn de bijwerkingen bekend en deze worden soms breed uitgemeten.³³ Met name rhabdomyolyse is de meest gevreesde bijwerking. Verder behoren overgevoelighedsreacties van de huid en trombocytopenie tot de bijwerkingen. Toch kan gesteld worden dat in het licht van de vele miljoenen patiënten die statines gebruiken de bijwerkingen zeldzaam zijn, en meestal mild en omkeerbaar van aard.³³

Van omega-3-vetzuren zijn slechts zeer geringe bijwerkingen beschreven. Met name zijn geringe gastro-intestinale bijwerkingen zoals zuurbranden, vissmaak, en diarree beschreven.³⁴ Gesuggereerd is dat toediening van hoge doses Omacor een oxidatieve stressfactor zouden betekenen. Nordoy et al hebben echter aangetoond dat zelfs hoge doses geconcentreerde omega-3-vetzuren in combinatie met vitamine E geen toename van oxidatie gaven.²⁷ Er is zorg geweest over mogelijke verslechtering van de glycemische controle bij diabetes patiënten. Inmiddels is deze zorg weggenomen; grote studies hebben geen negatieve invloed van omega-3-vetzuren op de metabole controle van diabetes laten zien.³⁴

Plaatsbepaling van omega-3-vetzuren

Diverse lipidenregulerende middelen zijn momenteel beschikbaar. Statines hebben overtuigend aangetoond dat het cardiovasculaire risico verminderd wordt, en dienen derhalve als eerste keus behandeling te worden toegepast.^{3,4} Echter de invloed van statines op hypertriglyceridemie en op laag HDL-cholesterol is zeer beperkt, waardoor onder statine therapie hypertriglyceridemie kan blijven bestaan.^{3,4} Daarnaast zal een deel van de patiënten behandeling met een statine niet verdragen.

Ook fibraten spelen een belangrijke rol. Zij geven met name een daling van het triglyceridengehalte, maar kunnen tegelijkertijd tot een toename van LDL-cholesterol en van apolipoproteïne B leiden.³⁵⁻³⁷ Een aantal studies heeft een afname van cardiovasculaire incidenten aangetoond bij patiënten met bekend coronarialijden en een laag totaal cholesterol.³⁵⁻³⁷ In de VA-HIT studie is aangetoond dat het ontstaan van nieuwe cardiovasculaire incidenten sterk afnam tijdens behandeling met gemfibrozil, bij patiënten met insulineresistentie met of zonder diabetes, door toename van HDL-cholesterol en afname van de triglyceridenconcentratie, bij een onveranderd LDL-cholesterol.³⁶ Eenzelfde resultaat werd gezien in een dubbelblinde studie van dezelfde groep bij 2531 mannen met coronarialijden en HDLcholesterol < 1.0 mmol/l en LDL-cholesterol < 3.6 mmol/l. Het aantal niet fatale myocardiinfarcten nam onder gemfibrozil sterk af.³⁷

Vanzelfsprekend is een combinatie van de genoemde medicamenten een optie, maar zowel de veiligheid als effectiviteit van die combinatie blijft vooralsnog onduidelijk.²⁷ In die gevallen kan respectievelijk vervanging of toevoeging van omega-3-vetzuren van nut zijn. Omega-3-vetzuren zorgen voor een integrale verbetering van het vetspectrum.^{12,16-18}

Mede in het licht van de steeds aangescherpte streefwaarden neemt de combinatie van een statine met omega-3-vetzuren in belang toe. De bewijskracht van omega-3-vetzuren al dan niet in combinatie met statines richt zich vooralsnog op secundaire preventie, met name voor gebruik na een doorgemaakt

myocardinfarct, waarbij afname van plotse hartdood en hartritmestoornissen zijn bewezen.⁷ Een van de eerste studies die de invloed van een combinatie van statines met omega-3-vetzuren bestudeerde bij patiënten met dyslipidemie toonde een synergistische werking op verlaging van triglyceriden.³⁸ Diverse andere studies hebben later de invloed van combinatietherapie op het vetspectrum onderzocht.^{27, 28} Nordoy et al. onderzochten de invloed van 4 gram Omacor per dag, toegevoegd aan behandeling met 20 mg simvastatine bij patiënten met dyslipidemie. 41 patiënten werden gedurende 5 weken behandeld met simvastatine.²⁷ Simvastatine gaf zoals verwacht een afname van het totaal cholesterol, triglyceriden, apoB, apoE, en toename van HDL-cholesterol. Toevoeging van gemiddeld ruim 4 gram omega-3- vetzuren gaf een verdere afname van totaal cholesterol, triglyceriden en apoE. Van belang was verder dat de postprandiale hypertriglyceridemie veel lager was met de combinatie van simvastatine en omacor ten opzichte van simvastatine met placebo.

Ook de combinatie van 2 gram Omacor per dag met 10 mg atorvastatine is bestudeerd.³⁹ Atorvastatine leidde tot een afname van het totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, en apo B en E, terwijl het HDL-cholesterol toenam. Toevoeging van een lage dosis Omacor gaf een verdere toename van HDL, en een afname van de 'small-dense' LDLpartikels. Verder nam ook nu de postprandiale hypertriglyceridemie na een standaard vette maaltijd af onder de combinatietherapie.

Samenvattend leidt gebruik van omega-3-vetzuren tot een integrale verbetering van het vetspectrum, zeker in combinatie met statine-therapie. Beide middelen hebben een reeks aan pleiotrope effecten die het cardiovasculaire risicoprofiel gunstig kunnen beïnvloeden, zoals afname van de tromboseneiging, en de anti-inflammatoire effecten. Tot op heden is niet veel bekend over de relatieve bijdrage van de diverse effecten, en of ze dosis-afhankelijk zijn. Er bestaat derhalve grote behoefte aan klinische studies die bovengenoemde vragen kunnen beantwoorden. Gezien de verscherping van de richtlijnen kan combinatietherapie nuttig zijn, indien statines in monotherapie onvoldoende effectief is. Met name toepassing van visolie, bijvoorbeeld Omacor, leidt na een doorgemaakt myocardinfarct tot afname van sterfte.

Het gunstige effect van statines wordt gezien na een periode van 2-3 jaar, terwijl het effect van omega-3- vetzuren op de preventie van plotse hartdood al na 1 maand zichtbaar wordt.

Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om te zien of lange-termijn gebruik van omega-3-vetzuren uiteindelijk wel zal leiden tot afname van cardiovasculaire problemen waaronder het niet-fatale myocardinfarct. Ook is het van groot belang te weten of omega-3-vetzuren gunstige invloed hebben bij andere groepen patiënten zoals die met het metabool syndroom.

Referenties

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
3. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
4. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58
5. Knowler WC, Barret-Conner E, Fowler SE et al. Diabetes prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 1343-50
6. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 127-30.
7. Buchner HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
8. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
9. Sinclair HM. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis. *Lancet* 1978; ii: 117-9.
10. Marckmann P, Gronbaek N. Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90.

11. 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.
12. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM et al. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in US male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 387-94.
13. Hu FB, Bronner L, Willet WC et al. Fish and omega-3-fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
14. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.
15. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I et al. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. Coronary Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619-26.
16. 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; ii: 757-61.
17. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
18. GISSI-Prevention Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
19. Leaf A. Plasma nonesterified fatty acid concentration as a risk factor for sudden cardiac death. The Paris Prospective Study. *Circulation* 2001; 104: 744-5.
20. Albert C. Fish oil- an appetising alternative to anti-arrhythmic drugs? *Lancet* 2004; 363:1412-3.
21. 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.
22. Westphal S, Orth M, Ambrosch A et al. Postprandial chylomicrons and VLDLs in severe hypertriglyceridemia are lowered more effectively than are chylomicron remnants after treatment with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 914-20.
23. Hsu HC, Lee YT, Chen MF et al. Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients. *Am J Clin Nutr*; 2000; 71: 28-35.
24. Bhatnager D, Durrington P. Omega-3 fatty acids: their role in the prevention and treatment of atherosclerosis related risk factors and complications. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 305-14.
25. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 143: 285-97
26. Mori TA, Burke V, Puddey IB et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1085-94
27. Nordoy A, Bonna KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243: 163-70.
28. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW et al. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improves systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:265-70.
29. Archer SL, Green D, Chamberlain M et al. Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscl Thromb Vascl Biol* 1998; 18: 1119-23.
30. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscl Thromb Vascl Biol* 1999; 19: 1681-6.
31. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
32. Kang JX, Xiao YF, Leaf A. Free, long-chain, polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3997-4001.
33. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 543-59.
34. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diab Care* 1998; 21: 494-500.
35. Anon K. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIPS). *Circulation* 2000; 102: 21-7.
36. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL-cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diab Care* 2003; 26: 1513-7.
37. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 341: 410-8.
38. Tomli R, Rossi L, Carbonieri E, Francheschini L, Ceumin C, Ghebremariam K. Efficacy and tolerability of simvastatin and omega-3-fatty acid combination in patients with coronary disease, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. *Cardiologia* 1993; 38: 773-8.
39. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 544-8.