

# Acidi Grassi Poli-Insaturi Omega-3 e Fibrillazione Atriale

*Paolo Terranova †, Alberto Lomuscio \**

† Cardiologo, Assegnista di Ricerca e Dottorando in Fisiopatologia Cardiovascolare (XXIII° Ciclo), Divisione e Cattedra di Cardiologia, Azienda Ospedaliera “S. Paolo” – Polo Universitario, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell’Università degli Studi di Milano

\* Cardiologo, Dirigente Medico di 1° Livello, Divisione e Cattedra di Cardiologia, Azienda Ospedaliera “S. Paolo” – Polo Universitario, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell’Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la Corrispondenza:

Dott. Paolo A. Terranova, Dott. A. Lomuscio  
Divisione e Cattedra di Cardiologia  
Azienda Ospedaliera “S. Paolo” – Polo Universitario  
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria  
Università degli Studi di Milano

## ***Introduzione***

Le aritmie cardiache sono, come è ben noto, la causa più importante di mortalità e morbilità tra i pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico. Questi eventi difatti rappresentano tra il 50% e il 60% della mortalità per tutte le cause in questo gruppo di soggetti con coronaropatia [1]. Le aritmie cardiache, peraltro, si osservano in diverse condizioni cardiovascolari, come ad esempio l’ischemia miocardica, acuta o cronica, le cardiomiopatie dilatative primitive o secondarie, la Sindrome del QT lungo e la Sindrome di Brugada, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, l’ipertensione arteriosa, le malattie polmonari croniche e sia durante che immediatamente dopo le procedure di rivascolarizzazione miocardica.

In alcuni sottogruppi selezionati di soggetti con cardiopatia, la supplementazione dietetica con Acidi Grassi Poli-Insaturi Omega-3 (n-3 PUFA) derivati dall’olio di pesce si è dimostrata essere un efficace strumento per la prevenzione e la riduzione degli eventi aritmici legati alla morte cardiaca improvvisa.

Nel 2003, sulla base di dati e delle evidenze disponibili in Letteratura [2-9], la Third Joint Task Force of European and Other Society on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice ha pubblicato una nuova versione delle Linee Guida [10] in cui inseriva gli n-3 PUFA come terapia standard nei pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico acuto. Tutto ciò, in particolare, grazie alla dimostrazione ottenuta dagli studi clinici controllati e randomizzati di una riduzione compresa tra il 29% e il 52% della mortalità correlata alla cardiopatia di base e di una riduzione della mortalità correlata agli eventi di morte cardiaca improvvisa variabile dal 45% all’81% [11-13].

Molto recentemente, tutto ciò è stato messo in discussione e parzialmente ridimensionato dall’osservazione di dati contrastanti in alcuni sottogruppi di pazienti con cardiopatia ischemica cronica, in soggetti portatori di cardioverter-defibrillatori automatici impiantabili e in soggetti con aritmie sopraventricolari, così come in alcuni modelli sperimentali appositamente disegnati per valutare i diversi meccanismi d’azione di questi composti per la prevenzione delle aritmie cardiache.

## ***Struttura Chimica e Metabolismo degli n-3 PUFA***

Gli acidi grassi poli-insaturi omega-3 sono caratterizzati dall'averne un'ampia varietà di effetti metabolici che dipendono fondamentalmente dalla loro struttura chimica e dalle loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. Queste azioni sono determinate principalmente dalla lunghezza della catena dei vari n-3 PUFA, dal numero e dalla posizione dei doppi legami e dalla stereoisomeria di questi doppi legami.

Gli acidi grassi n-6 nutrizionalmente importanti – l'Acido Linoleico (LA, 18 atomi di carbonio con 2 doppi legami) e l'Acido Arachidonico (20 atomi di carbonio con 4 doppi legami) – differiscono notevolmente dal punto di vista di farmacocinetica e di farmacodinamica dalle loro controparti costituite dagli acidi grassi n-3 – l'Acido  $\alpha$ -Linoleico (ALA, 18 atomi di carbonio e 3 doppi legami) e l'Acido Eicosapentaenoico (EPA, 20 atomi di carbonio e 5 doppi legami). Differiscono inoltre per quanto riguarda il loro impatto sui livelli dei lipidi plasmatici nel loro insieme e soprattutto delle rispettive quote delle varie lipoproteine, sui livelli e sulle variazioni della pressione arteriosa, e differiscono nelle azioni su diversi composti e marcatori biochimici particolarmente evidenti in determinate condizioni di patologia cardiovascolare, come ad esempio sulle variazioni del quadro glicemico e sulla resistenza insulinica in questi pazienti, su diversi fattori della coagulazione e su diversi componenti della risposta infiammatoria.

Inoltre, a completamento di quanto già descritto, anche l'Acido Docosaesaenoico (DHA), un n-3 PUFA con 22 atomi di carbonio e 6 doppi legami, porta un contributo sostanziale all'attività biologica globale degli acidi grassi n-3, anche se in realtà per questo composto non è stata descritta alcuna controparte tra gli acidi grassi polinsaturi n-6 dotata di qualche significativa attività biologica.

Tutti gli acidi grassi  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 hanno in realtà molti effetti metabolici. Entrambi i tipi di acidi grassi polinsaturi sono i substrati naturali per la costituzione di diversi mediatori lipidici dei segnali cellulari, ad es. per diversi ormoni, e delle membrane cellulari. Peraltro è stato descritto come gli acidi grassi a catena più lunga (20 e 22 atomi di carbonio, ossia l'Acido Arachidonico o AA, EPA e DHA) siano in realtà biologicamente molto più attivi dei corrispettivi a 18 atomi di carbonio (LA e ALA). Dati recenti sembrerebbero dimostrare che questi ultimi servirebbero prevalentemente come composti base per sintetizzare le controparti biologicamente più attive.

Gli acidi grassi  $\omega$ -3, nella loro funzione di costituenti della membrana cellulare incrementano la fluidità della membrana stessa, determinando così diverse azioni a livello di fisiologia cellulare di base, modulando ad es. la pinocitosi, la funzione di diversi canali ionici, la reazione della cellula alla stimolazione da parte degli eicosanoidi e la regolazione dell'espressione genica [14].

Dati recenti hanno mostrato come gli acidi grassi  $\omega$ -3 parrebbero avere una funzione protettiva nei confronti degli eventi aritmici e di quelli infiammatori e un importante effetto antitrombotico, mentre gli acidi grassi  $\omega$ -6 proteggerebbero il sistema cardiovascolare attraverso un cambiamento e un riequilibrio delle quote di lipoproteine e di lipidi circolanti e grazie a variazioni nella loro conformazione sterica [15].

## ***Fibrillazione Atriale, Aritmie Sopraventricolari e Acidi Grassi $\omega$ -3***

Dati recenti confermano come la fibrillazione atriale sia e continui ad essere il più frequente disturbo del ritmo cardiaco nella nostra popolazione, sia come frequenza di nuove presentazioni sia come entità e durata dell'aritmia nei soggetti già noti per essere affetti da questo disturbo [16, 17]. Nonostante i notevoli sforzi della ricerca e l'applicazione in clinica di un'ampia varietà di approcci sia farmacologici che non farmacologici, oltre 2 milioni di persone solo negli Stati Uniti d'America sperimentano quotidianamente gli effetti di questa aritmia sopraventricolare. Diversi fattori di rischio cardiovascolare sono stati descritti e proposti nella genesi di questo evento aritmico, ad es. la presenza di coronaropatia, di ipertensione o di una costante infiammazione sub-clinica. Peraltro

buona parte di questi fattori di rischio sono attualmente in rapido e graduale aumento a causa del progressivo invecchiamento della nostra popolazione [17].

In aggiunta al rimodellamento elettrico, ben descritto da diversi Autori e sul quale non ritorneremo in questa sede, diversi fattori strutturali sono stati ampiamente descritti per il loro fondamentale contributo all'insorgere e al perpetuarsi degli episodi di fibrillazione atriale. La ridotta espressione dei canali ionici del calcio di tipo L (L-type  $Ca_{2+}$  Channels) è ritenuto essere il principale fenomeno responsabile sia del rimodellamento elettrico che di quello strutturale durante fibrillazione atriale.

La perdita della contrazione atriale [18] determina la rapida comparsa di una dilatazione atriale e di un marcato cambiamento dello stress di parete a livello atriale. Queste variazioni favoriscono la comparsa di diverse modificazioni strutturali, in primis alla fibrosi che porta all'inosotropia elettrica della conduzione intra-atriale [19], cosa quest'ultima che contribuisce al perpetrarsi della fibrillazione atriale [20]. Studi in modelli animali con dilatazione atriale hanno evidenziato un incremento nell'inducibilità e nella probabilità di persistenza della fibrillazione atriale una volta innescata [21–24].

Un recente studio di Ninio et al. [25] è stato effettuato su tre gruppi di conigli nutriti rispettivamente con mangime standard (gruppo 1), con mangime arricchito con olio derivato dal tonno (gruppo 2, 26% DHA e 6% EPA) o con mangime supplementato con olio di semi di girasole (gruppo 3). Veniva quindi indotta, mediante stimolazione elettrica ad elevata frequenza, la comparsa di una fibrillazione atriale sostenuta ( $>1'$ ) e venivano registrati i periodi refrattari atriale alle diverse pressioni. Un incremento della pressione atriale determinava una riduzione dei periodi refrattari atriali e quindi una maggiore propensione allo sviluppo di episodi di tachiaritmia sopraventricolare. Una pressione atriale più elevata era richiesta nel gruppo supplementato con olio di pesce per indurre una fibrillazione atriale rispetto ai gruppi allevati con mangime standard o arricchito con olio di semi di girasole. Anche i valori di refrattarietà atriale si riducevano in misura minore come risposta all'incremento di pressione atriale nei soggetti supplementari con acidi grassi omega-3 rispetto ai controlli. Dopo 12 settimane i conigli gli Autori del lavoro hanno dosato i livelli plasmatici di acidi grassi  $\omega-3$ , notando che i valori dei tre gruppi non differivano tanto nel valore totale dei PUFA presenti ma differivano in maniera significativa quando venivano scorporati nei loro costituenti ( $p < 0,001$ ). Ninio e coll. suggerivano quindi che l'incorporazione nella dieta di acidi grassi  $\omega-3$  fosse ciò che determinava nel tessuto atriale la minore suscettibilità all'insorgere di episodi di fibrillazione atriale indotta da un'alterazione dello stress di parete.

Un interessante studio pubblicato recentemente da Da Cunha e coll. [26] ha valutato la possibilità di ridurre il rimodellamento elettrico dell'atrio mediante il trattamento con acidi grassi  $\omega-3$ . Questi Autori avevano utilizzato un modello canino di aritmia sopraventricolare indotta da pacing dopo infusione di soluzione salina, acidi grassi  $\omega-3$  e acidi grassi  $\omega-6$ . I periodi refrattari atriali destri venivano misurati durante pacing striale rapido (400 cicli/minuto) e alla fine di ciascuna fase dello studio si cercava di indurre una qualche forma di tachiaritmia sopraventricolare. Dai dati ottenuti, gli Autori concludevano che gli acidi grassi  $\omega-3$  riducevano in maniera significativa l'accorciamento dei periodi refrattari atriali effettivi nei cani che avevano ricevuto gli acidi grassi  $\omega-3$ , rispetto ad entrambi i gruppi di controllo ( $p < 0.05$ ).

Un'altro contributo molto recente è stato effettuato da Brower e coll. [27]. In questo caso, gli Autori hanno revisionato i dati dello Studio Rotterdam, uno studio prospettico di coorte, prendendo in considerazione l'introito giornaliero di acidi grassi  $\omega-3$  con la dieta e correlando questo dato con gli episodi di fibrillazione atriale di nuova insorgenza. La frequenza di assunzione degli acidi grassi  $\omega-3$  con la dieta era stata valutata utilizzando un questionario semiquantitativo di valutazione nutrizionale sull'utilizzo di certi alimenti. L'incidenza di episodi di fibrillazione atriale era valutata mediante un accurata visita durante i vari follow-up dello studio. Durante il periodo di follow-up, morirono 799 pazienti (15,4%), di cui 233 (4,5%) per cause cardiovascolari. Durante un periodo medio di follow-up di  $6,4 \pm 1,6$  anni, 312 pazienti svilupparono un episodio di fibrillazione atriale. Sorprendentemente, dall'analisi dei dati dello studio si evinceva che una marcata assunzione di

acidi grassi  $\omega$ -3 (EPA e DHA) non sembrava essere protettiva nei confronti del rischio di sviluppare una fibrillazione atriale di nuova insorgenza (rischio relativo 1,18; intervallo di confidenza al 95%: 0.88–1.57). Inoltre, non vi era alcuna significativa associazione o differenza tra il consumo di più di 20 g/d di pesce e l'assenza di questo consumo (rischio relativo 1,17; intervallo di confidenza al 95%: 0.87–1.57). Gli Autori pertanto concludevano che non avevano notato alcuna associazione tra l'assunzione di acidi grassi  $\omega$ -3 (EPA e DHA) con la dieta e una riduzione nell'incidenza di episodi di fibrillazione atriale di recente riscontro.

La correlazione tra acidi grassi  $\omega$ -3 assunti con la dieta e incidenza di fibrillazione atriale è stata valutata anche da Mozaffarian e coll. [28] su 4815 pazienti con un'età di almeno 65 anni. In questi soggetti gli Autori valutarono, in basale (tra il 1989 e il 1990!), il consumo di tonno o di pesce bollito o affumicato ma non di pesce fritto o di sandwich di pesce nei pazienti oggetto dello studio e lo correlarono con i livelli plasmatici degli acidi grassi  $\omega$ -3. L'incidenza degli episodi di fibrillazione atriale era stata valutata in basale alla dimissione dall'Ospedale durante la fase di randomizzazione e annualmente mediante un elettrocardiogramma standard al controllo del follow-up. Durante i 12 anni di follow-up, vennero diagnosticati 980 casi di fibrillazione atriale. All'analisi multivariata, il consumo di tonno o di pesce bollito o affumicato era inversamente proporzionale all'incidenza di episodi di fibrillazione atriale, con una riduzione del rischio relativo progressivamente tanto maggiore quanto più elevata era l'assunzione quotidiana di tonno, pesce bollito o affumicato. Questo effetto tendeva a perdurare anche dopo aver aggiustato il campione per i principali fattori potenzialmente confondenti, come ad esempio l'infarto miocardico o lo scompenso cardiaco congestizio. Al contrario, l'assunzione di pesce fritto o di sandwich di pesce non si associava a una riduzione del rischio di comparsa e di incidenza di fibrillazione atriale. È peraltro vero, come evidenziato da diversi Autori, che due limiti di questo studio sono (i) che la valutazione dei livelli plasmatici degli acidi grassi  $\omega$ -3 era stata fatta solo in basale e che tali valori erano stati considerati stabili per tutta la durata del follow-up (12 anni), e che (ii) la valutazione dell'incidenza degli episodi di fibrillazione atriale solo annualmente mediante un elettrocardiogramma standard al controllo del follow-up avrebbe potuto non far evidenziare episodi tachiaritmici asintomatici o di breve durata.

Nel Danish Diet, Cancer and Health Study [29], uno studio prospettico di coorte con 47949 pazienti arruolati (età media: 56 anni), veniva esaminata l'associazione tra l'assunzione con la dieta di acidi grassi  $\omega$ -3 e il rischio di fibrillazione o flutter atriale. Il consumo di acidi grassi  $\omega$ -3 era stato stimato mediante un dettagliato questionario alimentare semi-quantitativo. I pazienti venivano seguiti, per quanto riguarda l'incidenza di fibrillazione a flutter atriale, dal Danish National Registry of Patients e dal Danish Civil Registration System. Durante il follow-up, durato in media 5,7 anni, 556 pazienti andarono incontro ad almeno un episodio di fibrillazione o di flutter atriale (374 maschi e 182 donne). Utilizzando il quintile più basso di n-3 PUFA come riferimento, i rischi relativi non corretti degli altri quintili 2, 3, 4 e 5 erano rispettivamente 0.93, 1.11, 1.10 e 1.44 (trend della  $p = 0.001$ ). I rischi corretti erano invece 0.86, 1.08, 1.01 e 1.34 (trend della  $p = 0.006$ ). Frost e Vestergaard concludevano pertanto che il consumo regolare di acidi grassi  $\omega$ -3 non era associato a una significativa riduzione del rischio di fibrillazione o flutter atriale, sebbene non escludessero a priori la presenza non voluta di ulteriori residui fattori confondenti, non ulteriormente evidenziabili a causa di eventuali possibili carenze di informazione sulle compresse di olio di pesce.

Uno studio molto interessante effettuato nel 2005 da Calò e coll. [30] valutava l'efficacia della somministrazione pre-operatoria e post-operatoria di acidi grassi  $\omega$ -3 nella prevenzione dell'innesco di nuovi episodi di fibrillazione atriale in pazienti sottoposti a intervento di rivascularizzazione miocardica mediante by-pass aortocoronarico (CABG). Come è ben noto, la fibrillazione atriale nell'immediato decorso post-operatorio è una complicanza abbastanza comune delle procedure chirurgiche di rivascularizzazione miocardica [31]. 160 soggetti erano stati randomizzati in maniera prospettica in due gruppi: (i) un primo gruppo di controllo (81 soggetti, di cui 13 donne, con un'età media di  $64.9 \pm 9.1$  anni) e (ii) un gruppo trattato con 2 g/die di acidi grassi  $\omega$ -3 (79 soggetti, di cui 11 donne, con un'età media di  $66.2 \pm 8.0$ ) iniziati almeno 5 giorni prima

dell'intervento elettivo di CABG e proseguiti fino alla dimissione dall'ospedale. In questo studio, l'obiettivo primario era lo sviluppo di fibrillazione atriale nella fase post-operatoria e quello secondario era la valutazione della durata del ricovero ospedaliero dopo l'intervento chirurgico. Nel decorso post-operatorio, avevano sviluppato una fibrillazione atriale 27 pazienti (33.3%) del gruppo di controllo e solo 12 pazienti (15.2%) nel gruppo trattato ( $p < 0.001$ ). Tra i due gruppi di soggetti rivascolarizzati, non vi erano state significative differenze nell'incidenza di complicanze non fatali nel decorso postoperatorio e anche gli indici di mortalità erano sostanzialmente sovrapponibili (1.3% nel gruppo trattato e 2,5% nel gruppo di controllo;  $p = 0.981$ ). Inoltre, nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica per via chirurgica e trattati farmacologicamente con acidi grassi  $\omega-3$ , il decorso post-operatorio era più rapido e l'ospedalizzazione più breve dei controlli ( $7.3 \pm 2.1$  e  $8.2 \pm 2.6$  giorni rispettivamente;  $p = 0.017$ ). In conclusione, questo è stato il primo studio che ha mostrato come la somministrazione di acidi grassi  $\omega-3$  durante la degenza, in pazienti ricoverati per delle procedure di rivascolarizzazione miocardica per via chirurgica, sostanzialmente riduce l'incidenza di eventi di fibrillazione atriale nel decorso post-operatorio del 54.4%.

### **Conclusioni**

Diversi studi hanno mostrato quindi come i complessi meccanismi d'azione degli acidi grassi  $\omega-3$  possano avere un rilevante effetto anti-aritmico, in particolare quelli sui canali ionici e sulla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche, che sono probabilmente i due meccanismi più rilevanti. Peraltro, una concomitante riduzione nei fattori di rischio come ad es. l'aterosclerosi coronarica, l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia sicuramente giocano un ruolo protettivo importante nella prevenzione degli episodi di fibrillazione atriale. Peraltro, come abbiamo visto, i dati sulle aritmie sopraventricolari sono abbastanza contraddittori. Nuovi studi [32–35] sono peraltro attualmente in corso al fine di ottenere una migliore comprensione delle proprietà anti-aritmiche degli acidi grassi  $\omega-3$  sia in modelli sperimentali che clinici. Questi studi valuteranno sia eventi aritmici definiti "hard" (ad es. la morte cardiaca improvvisa, gli episodi di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare, le recidive di fibrillazione atriale) che una serie di parametri derivati (ad es. la T-Wave Alternans, l'Heart Rate Variability, il Signal – Averaged ECG, la T-Wave Variability).

### **Bibliografia**

1. Lee, K.W.; Hamaad, A.; MacFadyen, R.J.; Lip, G.Y. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2004, 6, 371
2. Marchiali, R.; Barzi, F.; Bomba, E.; Chieffo, C.; Di Gregorio, D.; Di Mascio, R.; Franzosi, M.G.; Geraci, E.; Levatesi, G.; Maggioni, A.P. *Circulation*, 2002, 105, 1897.
3. Singh, R.B.; Niaz, M.A.; Sharma, J.P.; Kumar, R.; Rastogi, V.; Moshiri, M. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1997, 11, 485.
4. Albert, C.M.; Campos, H.; Stampfer, M.J.; Ridker, P.M.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Ma, J. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1113.
5. Lemaitre, R.N.; King, I.B.; Mozaffarian, D.; Kuller, L.H.; Tracy, R.P.; Siscovick, D.S. *Am J Clin. Nutr.*, 2003, 77, 319.
6. Burr, M.L.; Fehily, A.M.; Gilbert, J.F.; Rogers, S.; Holliday, R.M.; Sweetnam, P.M.; Elwood, P.C.; Deadman, N.M. *Lancet*, 1989, 2, 757.
7. Mozaffarian, D.; Lemaitre, R.N.; Kuller, L.H.; Burke, G.L.; Tracy, R.P.; Siscovick, D.S. *Circulation*, 2003, 107, 1372.
8. Siscovick, D.S.; Raghunathan, T.E.; King, I.; Weinmann, S.; Wicklund, K.G.; Albright, J.; Bovbjerg, V.; Arbogast, P.; Smith, H.; Kushi, L.H. *JAMA*, 1995, 274, 1363.
9. De Lorgeril, M.; Salen, P.; Martin, J.L.; Monjaud, I.; Delaye, J.; Mamelle, N. *Circulation*, 1999, 99, 779.

10. De Backer, G.; Ambrosioni, E.; Borch-Johnsen, K.; Brotons, C.; Cifkova, R.; Dallongeville, J.; Ebrahim, S.; Faergeman, O.; Graham, I.; Mancina, G.; for the Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 1601.
11. Carroll, D.N.; Roth, M.T. *Ann. Pharmacother.*, 2002, 36, 1950.
12. De Caterina, R.; Madonna, R.; Zucchi, R.; La Rovere, M.T. *Am. Heart J.*, 2003, 146, 420.
13. Geelen, A.; Brouwer, I.A.; Zock, P.L.; Katan, M.B. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004, 15, 25.
14. Simopoulos A.P. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 560S.
15. Wijendran, V.; Hayes, K.C. *Ann. Rev. Nutr.*, 2004, 24, 597.
16. Fuster, V.; Ryden, L.E.; Asinger, R.W.; Cannon, D.S.; Crijs, H.J.; Frye, R.L.; Halperin, J.L.; Kay, G.N.; Klein, W.W.; Levy, S.; McNamara, R.L.; Prystowsky, E.N.; Wann, L.S.; Wyse, D.G.; Gibbons, R.J.; Antman, E.M.; Alpert, J.S.; Faxon, D.P.; Fuster, V.; Gregoratos, G.; Hiratzka, L.F.; Jacobs, A.K.; Russell, R.O.; Smith, S.C.; Klein, W.W.; Alonso-Garcia, A.; Blomstrom-Lundqvist, C.; De Backer, G.; Flather, M.; Hradec, J.; Oto, A.; Parkhomenko, A.; Silber, S.; Torbicki, A. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1231.
17. Le Heuzey, J.Y.; Paziand, O.; Piot, O.; Said, M.A.; Copie, X.; Lavergne, T.; Guize, L. *Am. Heart J.*, 2004, 147, 121.
18. Schotten, U.; Neuberger, H.R.; Allessie, M.A. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2003, 82, 151.
19. Boyden, P.A.; Hoffman, B.F. *Circ. Res.*, 1981, 49, 1319.
20. Allessie, M.A.; Ausma, J.; Schotten, U. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 54, 230.
21. Ravelli, F.; Allessie, M.A. *Circulation*, 1997, 96, 1686.
22. Wijffels, M.C.; Kirchhof, C.J.; Dorland, R.; Power, J.; Allessie, M.A. *Circulation*, 1997, 96, 3710.
23. Satoh, T.; Zipes, D.P. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1996, 7, 833.
24. Neuberger, H.R.; Schotten, U.; Verheule, S.; Eijssbouts, S.; Blaauw, Y.; Van, H.A.; Allessie, M.A. *Circulation*, 2005, 111, 30.
25. Ninio, D.M.; Murphy, K.J.; Howe, P.R.; Saint, D.A. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005, 16, 1189.
26. Da Cunha, D.N.Q.; Hamlin, R.L.; Billman, G.E.; Carnes, C.A. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 150, 281.
27. Brouwer, I.A.; Heeringa, J.; Geleijnse, J.M.; Zock, P.L.; Witteman, J.C.M. *Am. Heart J.*, 2006, 151, 857.
28. Mozaffarian, D.; Psaty, B.; Rimm, E. B.; Lemaitre, R. N.; Burke, G.L.; Lyles, M.F.; Lefkowitz, D.; Siscovick, D.S. *Circulation*, 2004, 110, 368.
29. Frost, L.; Vestergaard, P. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, 50.
30. Calò, L.; Bianconi, L.; Colivicchi, F.; Lamberti, F.; Loricchio, M.L.; De Ruvo, E.; Meo, A.; Pandori, C.; Staibano, M.; Santini, M. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 1723.
31. Gorenek, B. *Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias, Venice, Italy*, 2005, 137.
32. Christensen, J.H. *ClinicalTrials.gov* 2006, NCT00259025
33. Omacor Investigators. *ClinicalTrials.gov* 2006, NCT00402363
34. Luria, D.; Weisman, D. *ClinicalTrials.gov* 2006, NCT00290056
35. Carney, R.M. *ClinicalTrials.gov* 2006, NCT00116857