

PROTOS **HIPERTRIGLICERIDEMIAS**

Coordinador
Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08

CAPÍTULO VI

Efectos metabólicos y cardiovasculares de los ácidos grasos ω -3

EMILIO ROS

*Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.
Madrid.*

INTRODUCCIÓN

En la década de 1970, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían unas tasas muy bajas de morbilidad cardiovascular, un perfil lipídico peculiar, con cifras notablemente más bajas de triglicéridos y un colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) más alto, y una menor tendencia a la trombosis que daneses apareados por sexo y edad, a pesar de que la dieta esquimal era mucho más alta en grasa que la danesa¹. Sin embargo, la dieta esquimal también era peculiar, porque la mayor parte de esta grasa procedía del consumo de pescado y mamíferos marinos, fuentes importantes de ácidos grasos (AG) ω -3 o n-3, con lo que se estableció por primera vez el nexo entre estos AG de cadena larga muy poliinsaturados y la protección cardiovascular.

En los últimos 30 años, se han acumulado múltiples y sólidas evidencias científicas sobre el beneficio cardiovascular y metabólico

de la ingesta de pescado, suplementos de aceites de pescado o concentrados de AG ω -3 con pureza farmacológica, como el Omacor®, que proceden tanto de estudios epidemiológicos como de ensayos clínicos, y han sido revisados con detalle en publicaciones recientes²⁻⁶. A continuación discutiremos brevemente estas evidencias, haciendo especial hincapié en el efecto hipotrigliceridemiante.

ÁCIDOS GRASOS ω -3 Y TRIGLICÉRIDOS

El primer estudio clínico que demostró el notable efecto hipotrigliceridemiante de la ingesta de aceite de pescado rico en AG ω -3 (aceite de salmón) en pacientes con hipertrigliceridemia grave se publicó hace más de 20 años⁷. Desde entonces se han realizado numerosos estudios confirmando que la ingesta de AG ω -3 marinos (principalmente, ácidos eicosapentaenoico [EPA] y docosahexaenoico [DHA]) con pescado azul, aceite de pescado o cápsulas de aceite concentrado de pescado, tiene la capacidad de reducir la trigliceridemia, y éste es uno de sus efectos biológicos más estudiados y mejor conocidos (revisado en refs. 8-11).

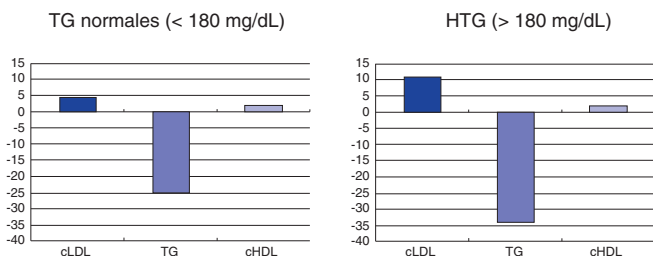
Efectos lipídicos de los ácidos grasos ω -3

Efectos sobre los lípidos en ayunas

En una detallada revisión de 65 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo publicada hace 10 años, Harris⁸ concluyó que la ingesta de un promedio de 3-4 g de AG ω -3 de origen marino reducía las cifras de triglicéridos basales entre el 25 y el 35%, lo cual se asociaba a aumentos del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de un 5 a un 10% y del

colesterol HDL de un 1 a un 3%. La dosis mínima que inducía una reducción significativa de triglicéridos era de 1,5 g/día, existía una relación dosis-respuesta y la eficacia era mayor en los individuos con hipertrigliceridemia que en los normolipidémicos (**fig. 1**). Una reciente revisión sistemática de 37 estudios clíni-

Figura 1. Resumen de los resultados de un metaanálisis de 65 estudios aleatorizados de los efectos de los ácidos grasos ω -3 sobre el perfil lipídico



TG: triglicéridos. Adaptado de Harris WS⁹.

cos⁹ analiza los efectos lipídicos de dosis variables de AG ω -3 y confirma los efectos de reducción importante de la trigliceridemia en ayunas y aumentos discretos del cHDL y cLDL (**tabla 1**). De nuevo, se constata que la eficacia en la reducción de triglicéridos es dependiente de la dosis y mayor cuanto más elevada es la trigliceridemia inicial. En otro trabajo reciente¹⁰, se revisa la eficacia hipotrigliceridemiante de Omacor[®] (preparado de aceites de pescado con pureza farmacológica, conteniendo EPA 465 mg, DHA 375 mg y otros AG ω -3 60 mg, un total de 0,9 g de AG ω -3 por cápsula) observada en 12 estudios clínicos controlados con placebo efectuados en un total de 1.443 pacientes con hipertrigliceridemia moderada o grave, a los que se adminis-

Tabla 1. Cambios absolutos lipídicos y del control glucémico con ácidos grasos ω -3. Metaanálisis de estudios clínicos publicados hasta abril de 2003

Variables	N.º estudios (pacientes)	Dosis EPA y/o DHA	Cambio (IC del 95%)	P
Lípidos, mg/dl	37 (8000)	0,8 a 5,4 g		
Triglicéridos			-27 (-33 a -20)	<0,001
cHDL			1,6 (0,8 a 2,3)	<0,001
cLDL			6 (3 a 8)	<0,001
Control glucémico	28 (1700)	0,6 a 4,6 g		
Glucemia, mg/dl			3 (-0,2 a 6)	NS
HbA1c, %			0,1 (-0,01 a 0,2)	NS

Adaptada de Balk et al⁹.

tró el preparado en dosis de 4-6 g/día durante períodos de tiempo variables. Los resultados muestran reducciones consistentes de los triglicéridos basales entre el 19% y un 47%, con los consabidos leves aumentos del cHDL y cLDL y una mayor respuesta cuando la trigliceridemia basal es más alta. La respuesta lipídica a los AG ω -3 es similar en pacientes diabéticos que en individuos no diabéticos¹², por lo que la dislipidemia característica del síndrome metabólico y la diabetes también es una de sus dianas terapéuticas.

Efectos sobre la lipemia posprandial

El consumo de AG ω -3 también tiene un claro efecto beneficioso sobre la lipemia posprandial, el estado metabólico habitual de los humanos durante el día, que se caracteriza por un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático, y es un importante factor de riesgo aterogénico¹³. Al prolongarse el tiempo de residencia de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la circulación, se favore-

ce el intercambio de lípidos entre las lipoproteínas ricas en colesterol y en triglicéridos: las LDL y HDL pierden colesterol, que es transferido a las VLDL a cambio de triglicéridos. Esto tiene varias consecuencias adversas¹⁴:

1. Las LDL se enriquecen en triglicéridos, lo cual las hace un buen sustrato para la lipasa hepática, que los hidroliza dando lugar a la formación de LDL “densas y pequeñas”, con un aumento relativo del contenido de apolipoproteína B respecto al de colesterol; estas LDL anómalas penetran fácilmente en la pared arterial y son fácilmente oxidables, por lo que son captadas por los macrófagos y son, en definitiva, más aterogénicas que las LDL “normales”.
2. Las HDL también pierden colesterol y adquieren triglicéridos, que son hidrolizados por la lipasa hepática, con reducción de HDL₂, las partículas eficientes en el transporte reverso del colesterol, y aumento de HDL₃, partículas pequeñas y pobres en colesterol con escasa capacidad antiaterogénica.
3. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos que han adquirido colesterol de más por el aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan bien por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial. Otras consecuencias de una lipemia posprandial exagerada son la activación de procesos oxidativos, inflamatorios y protrombóticos¹³, que se asocian a disfunción endotelial, la lesión vascular inicial de la aterosclerosis¹⁵.

De modo notable, la hiperlipidemia posprandial es especialmente sensible al consumo de AG ω -3, con reducciones importantes en dosis más bajas que las habitualmente utilizadas para demostrar una disminución de la trigliceridemia en ayunas^{16,17}. La mejoría de la lipemia posprandial justifica en parte porque el consumo de AG ω -

3 se asocia a una clara mejoría de la disfunción endotelial, tanto en estudios crónicos como agudos, tras la ingesta de una sola comida rica en AG ω -3^{18,19}.

Mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante

La reducción de los triglicéridos circulantes tiene lugar por inhibición de la síntesis y/o secreción a la sangre de las VLDL, aceleración de su catabolismo por estimulación de la actividad LPL, o una combinación de ambos efectos. En estudios cinéticos con VLDL radiomarcadas, se ha demostrado que los AG ω -3 reducen la síntesis de VLDL²⁰. Ya que las VLDL y los quilomicrones compiten por el mismo mecanismo de deslipidación dependiente de la actividad LPL, es obvio que la disminución de VLDL promoverá el catabolismo de quilomicrones, reduciendo así la respuesta lipídica posprandial²¹. Además, los AG ω -3 incrementan la actividad de la LPL²¹ y promueven la expresión de su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en tejido adiposo²². Por tanto, el efecto hipotrigliceridemiante de los AG ω -3 depende de un mecanismo mixto, de menor entrada a la circulación y mayor aclaramiento de VLDL.

¿Cuál es el mecanismo molecular de estos efectos? Existen numerosas evidencias experimentales de que los AG ω -3 son potentes activadores y represores de la expresión de factores de transcripción de múltiples genes^{23,24}. En roedores, la administración de agentes hipotrigliceridemiante clásicos, como los fibratos, induce la proliferación de peroxisomas en los hepatocitos, por lo que también se les conoce con el nombre genérico de proliferadores peroxisómicos. El primer receptor nuclear activado por proliferadores peroxisómicos (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR), el PPAR α (NR1C1) se identificó a finales de la década de los ochenta²⁵. Posteriormente se han identificado los receptores PPAR β/δ (NR1C2) y PPAR γ

(NR1C3). Los PPAR son receptores nucleares que se caracterizan por actuar en forma de heterodímeros con el receptor del ácido 9 *cis*-retinoico, unirse al ADN por un elemento de respuesta a PPAR con una secuencia fija e interactuar con proteínas correpresoras y coactivadoras de la expresión génica. Aparte de los fibratos, los ligandos mejor conocidos de los PPAR son los AG poliinsaturados, prostaglandinas y tiazolidinedionas. Es importante subrayar que no todos los ligandos de los PPAR reclutan por igual el mismo conjunto de proteínas coactivadoras, de modo que, aunque existen efectos comunes, cada ligando individual puede presentar efectos diferenciados del resto²⁶.

El efecto inhibitorio de la síntesis de triglicéridos y secreción de VLDL de los AG ω -3 es atribuible a dos mecanismos distintos de regulación de transcripción génica^{23,24}: estimulación de la oxidación de los AG en los hepatocitos, mediada por PPAR α , e inhibición de la síntesis de AG, que no depende de la activación del PPAR α , sino de cambios en la composición lipídica de regiones especializadas de las membranas celulares, que alteran sus propiedades biofísicas y determinan una redistribución del colesterol de estos microdominios de membrana hacia el citosol, con efectos reguladores del metabolismo de los AG²⁷. Por otra parte, la aceleración del aclaramiento de triglicéridos por estimulación de la actividad LPL sí sería mediada por PPAR α y es un mecanismo compartido con los fibratos^{23,24}. Por lo tanto, la reducción de triglicéridos por los AG ω -3 se produce por un mecanismo molecular compartido en parte con el de los fibratos, pero que no es exactamente el mismo, de lo cual se deduce que la asociación de ambos principios activos tiene un efecto hipotrigliceridemiante complementario.

Recientemente se ha demostrado, en un modelo de cultivo de células hepáticas murinas incubado con AG poliinsaturados con y

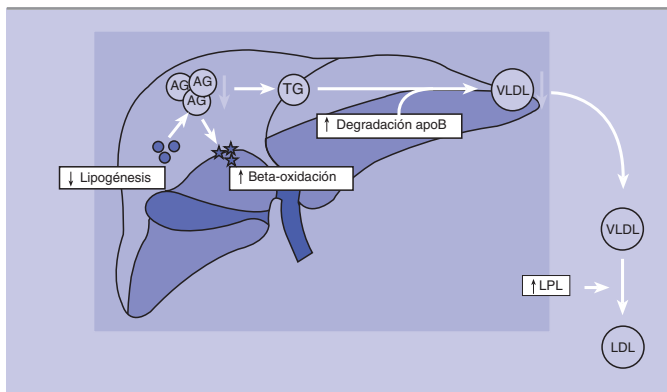
sin antioxidantes, un nuevo e interesante mecanismo por el que los AG ω -3 inhiben la secreción hepática de VLDL: la activación de la proteólisis intracelular de la apo B, un efecto que es mediado por la oxidación de estos AG muy poliinsaturados e inhibido por la administración de antioxidantes²⁸. El aumento de la disponibilidad celular de apo-B para la secreción de VLDL sería un efecto deletéreo de los antioxidantes que podría explicar en parte porque su administración en estudios clínicos puede asociarse a cambios adversos del perfil lipídico y no tiene efectos de protección cardiovascular²⁹. La activación de PPAR α por derivados oxidados de los AG ω -3 también activa su capacidad de transrepresión, inhibiendo así la actividad de factores de transcripción proinflamatorios, como el NF κ B³⁰. En la **figura 2** se esquematizan los mecanismos del efecto hipotrigliceridemiante de los AG ω -3.

En resumen, numerosas evidencias de estudios experimentales sugieren que los AG ω -3 actúan a modo de interruptores generales en numerosos procesos del metabolismo celular relacionados con el metabolismo lipídico y energético y la inflamación.

Seguridad

Para un tratamiento eficaz de la hipertrigliceridemia, se necesitan dosis de 2-4 g/día, que sólo pueden obtenerse a partir de suplementos o fármacos⁸⁻¹⁰, aunque en un estudio clínico reciente se consiguieron efectos similares con dosis más bajas, de sólo 1,5 g de DHA³¹. Hay que tener en cuenta que el contenido en AG ω -3 de los suplementos pueden variar considerablemente y desviarse de las cantidades indicadas en el etiquetado, lo cual no ocurre en preparados de pureza farmacológica del tipo del Omacor^{®32}. La American Heart Association² recomienda que estas dosis supra-fisiológicas se tomen bajo supervisión médica porque su potencial antitrombótico puede conducir a problemas de sangrado en

Figura 2. Esquema de los mecanismos hipotrigliceridémiantes de los ácidos grasos ω -3



La disminución de la producción hepática de VLDL depende en parte de una menor disponibilidad de sustrato para la síntesis de triglicéridos (TG) debida, por un lado, a la reducción de la síntesis de ácidos grasos (AG) y, por otro, a una mayor betaoxidación mitocondrial de los mismos. Un tercer factor que contribuye a la menor producción de VLDL es una menor disponibilidad de apo B-100 para su ensamblaje, debido a una aceleración de la degradación intracelular de la proteína. Además, se acelera el catabolismo de las VLDL circulantes gracias a un aumento de la actividad lipoproteína lipasa (LPL), lo cual puede conducir a un aumento de las LDL circulantes, cuya composición se normaliza, por lo que son menos aterogénicas.

individuos susceptibles. Sin embargo, existen escasas evidencias de que esto ocurra, incluso en pacientes que están bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes³³.

El pescado graso y los aceites derivados pueden estar contaminados con mercurio y otros tóxicos⁴, excepto en el caso de los concentrados de alta calidad que han sido previamente purificados, como el Omacor^{®32}. Es importante que los preparados de AG ω -3 contengan antioxidantes, sobre todo vitamina E, dada la susceptibilidad a la peroxidación de estos AG muy poliinsaturados.

Un presunto efecto adverso de las dosis altas de AG ω -3 que ha sido motivo de controversia es el aumento del 5-10% del cLDL que suele asociarse al descenso de triglicéridos (**fig. 1**). Sin embargo, existe una relación inversa entre la concentración sérica de triglicéridos y el tamaño de las LDL, de modo que cuando se reduce la trigliceridemia se generan LDL grandes y ricas en colesterol, que son menos aterogénicas que las LDL densas y pequeñas asociadas a la hipertrigliceridemia¹⁴. Por lo tanto, el aumento de cLDL asociado a la remisión de una hipertrigliceridemia indica que las VLDL se transforman más eficientemente en LDL de composición normal. Se trata de un fenómeno que se ha comprobado en estudios clínicos con AG ω -3³⁴ y que se observa también cuando los triglicéridos se reducen con dieta o con fibratos, por lo que en absoluto debe ser un motivo de preocupación.

Con respecto a la seguridad de los AG ω -3 en la diabetes, la reciente revisión sistemática de 28 estudios clínicos en pacientes diabéticos concluye que su administración a dosis medias de 3 g/día aumenta discretamente la glucemia, pero no tiene ningún efecto sobre las concentraciones de hemoglobina glucosilada, indicando que las dosis altas de AG ω -3 no empeoran el control metabólico de la diabetes⁹. Estos datos confirman que los efectos beneficiosos de los AG ω -3 sobre los triglicéridos son similares en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Tratamiento combinado con otros fármacos hipolipidemiantes

Como se ha comentado, existe una indicación terapéutica de los AG ω -3 en la hipertrigliceridemia, en dosis efectivas de entre 2 y 4 g/día. Si bien el tratamiento más frecuente de la hipertrigliceridemia son los fibratos, si éstos se sustituyen por AG ω -3 puede esperarse una eficacia similar en la regulación

lipídica, como lo demuestra un reciente estudio clínico que comparó gemfibrozilo (1.200 mg/día) con Omacor[®] (4 g/día) en pacientes con hipertrigliceridemia primaria grave³⁵. Una indicación clara de los AG ω -3 es el síndrome de quilomicronemia, con triglicéridos > 1.000 mg/dl y alto riesgo de pancreatitis aguda, con frecuencia difícil de controlar y resistente a los fibratos. Varios estudios han demostrado que los AG ω -3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de los triglicéridos cercanas al 50% en estos pacientes, con lo que se minimiza el riesgo de pancreatitis³⁶. La experiencia del autor en pacientes con hipertrigliceridemia grave o síndrome de quilomicronemia tratados pero no controlados con fibratos es que estas dosis de AG ω -3 son muy eficaces y causan una reducción adicional de los triglicéridos de un 50% sin ningún efecto secundario, lo que confirma la complementariedad de estos dos principios activos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia y sus distintos mecanismos de acción, a pesar de que ambos son activadores del PPAR α ³⁷.

Dada la frecuencia en aumento del síndrome metabólico, hay una demanda clara de tratamientos efectivos para la dislipidemia asociada, sea hipertrigliceridemia aislada o hiperlipidemia combinada. Por su elevado riesgo, muchos de estos pacientes requieren tratamiento con estatinas para alcanzar las cifras diana de cLDL, pero su efecto sobre los triglicéridos es limitado, por lo que con frecuencia debe asociarse un agente hipotrigliceridemiante. La elección de un fibrato para tratamiento combinado con estatinas aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, mientras que los AG ω -3 están prácticamente desprovistos de interacciones y efectos adversos. La eficacia del tratamiento combinado estatinas-AG ω -3 se ha examinado en varios estudios, que han demostrado con claridad tanto sus efectos aditivos como su inocuidad^{38,39}.

En resumen, los AG ω -3 son una alternativa muy eficaz e inocua a los fibratos para la reducción de los triglicéridos, en monoterapia en la hipertrigliceridemia aislada o en combinación con estatinas en la hiperlipidemia combinada. Además, los fibratos y los AG ω -3 tienen efectos complementarios, por lo que su asociación terapéutica proporciona una herramienta muy útil en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave.

PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR LOS ÁCIDOS GRASOS ω -3

La investigación epidemiológica, clínica y experimental sobre los AG ω -3 y la protección cardiovascular ha avanzado considerablemente desde las pioneras observaciones en los esquimales hace más de 30 años. Desde entonces, ha habido una plétora de estudios epidemiológicos que han confirmado la asociación entre el consumo de pescado y la reducción del riesgo cardiovascular, sobre todo de la enfermedad cardíaca coronaria mortal^{12-4,6,40}; se ha comprobado que la protección cardiovascular se asocia al enriquecimiento del plasma, hematíes y/o tejido adiposo en EPA y DHA, traduciendo un mayor consumo de pescado o suplementos de AG ω -3⁴¹; la administración de dosis altas de EPA y DHA a diversos modelos animales ha demostrado un claro efecto protector del desarrollo de aterosclerosis experimental³; y se han llevado a cabo 2 importantes estudios de intervención en pacientes con infarto de miocardio previo, uno en el que se aconsejó el consumo de pescado azul en comparación con otras 2 intervenciones nutricionales durante 2 años (Diet and Reinfarction Trial, DART)⁴², y otro en el que se administraron 0,885 g diarios de EPA + DHA (GISSI-Prevenzione)⁴³ en comparación con placebo, vitamina E o AG ω -3 más vitamina E durante 3,5 años. Ambos estudios demostraron una reducción variable de muerte total, muerte cardiovascular y reinfarcto no mortal en los grupos de

intervención con pescado y/o AG ω -3, siendo atribuible la mayor parte del beneficio a la disminución de muerte súbita cardíaca. Destaca de los resultados del estudio GISSI que la reducción de riesgo por los AG ω -3 se manifestó ya a los 6 meses del inicio del tratamiento⁴⁴. Los resultados de estos 2 estudios apoyan el papel terapéutico de los AG ω -3 en dosis de 1 g/día en el tratamiento de los pacientes que han sobrevivido un episodio de cardiopatía isquémica y no son consumidores habituales de pescado².

En un reciente metaanálisis de estudios epidemiológicos y clínicos⁴, Mozaffarian y Rimm observaron que un consumo modesto de pescado, de 1-2 raciones/semana, especialmente de pescado azul, reducía el riesgo de muerte coronaria un 36% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 20-50; $p < 0,001$) y la mortalidad por cualquier causa un 17% (IC del 95%: 0-32; $p = 0,046$). Con consumos de hasta 250 mg/día de EPA + DHA, el riesgo de muerte coronaria se redujo un 14,6% (IC del 95%: 8-21) por cada 100 mg/día, con una reducción del riesgo total del 36% (IC del 95%: 20-50). Para consumos mayores, la reducción adicional del riesgo fue escasa (0,0% de modificación por cada 100 mg/día; IC del 95%: -0,9% a +0,8%), indicando que existe un dintel de consumo diario de AG ω -3 a partir del cual no se obtiene un beneficio en cuanto a mortalidad, a diferencia del efecto reductor de triglicéridos, que aumenta con la dosis como ya se ha comentado.

Las abundantes evidencias científicas sobre los AG ω -3 indican que sus efectos de reducción del riesgo cardiovascular se deben en gran parte a la inhibición de arritmias y a sus propiedades antitrombóticas, con una contribución notable de otros efectos antiaterogénicos, como son la reducción de los triglicéridos, presión arterial, inflamación y crecimiento de la placa aterosclerótica⁴⁵, que las necesidades de espacio nos impiden comentar con más detalle. Si bien aún quedan muchas preguntas por responder sobre sus mecanismos de acción, la magnitud del beneficio car-

diovascular que se puede conseguir y el potencial de influenciar favorablemente otras enfermedades, está claro que actualmente podemos utilizar los AG ω -3 como agentes totalmente inocuos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en particular y del riesgo cardiovascular en general.

Bibliografía

1. Dyerberg J, Jorgensen KA. Marine oils and thrombogenesis. *Progr Lipid Res.* 1982;21:255-69.
2. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, ω -3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
3. Schmidt EB, Arnesen H, de Caterina R, Rasmussen LH, Kristensen SD. Marine ω -3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb Res* 2005;115: 163-70.
4. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health. Evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-99.
5. Calder PC. ω -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-19S.
6. Hu F. Evidencias epidemiológicas y clínicas de protección cardiovascular por el consumo de ácidos grasos ω -3. *Med Clin Monografías* 2007;8:20-4.
7. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985;312:1210-6.
8. Harris WS. ω -3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (Supl):1645S-54S.
9. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of ω -3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
10. Bays H. Clinical overview of Omacor®: a concentrated formulation of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98 (Supl):71i-6i.
11. Ros E. Papel de los ácidos grasos ω -3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. *Med Clin Monografías* 2007;8:15-9.

12. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000;23:1407-15.
13. Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:437-44.
14. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000;86 (Supl):L5-L10.
15. Ros E. Disfunción del endotelio y su relación con los factores de riesgo cardiovascular. En *Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias*. Pallarés C, Pintó X, eds. Barcelona: Exter, 2007. p. 131-44.
16. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1988;82:1884-93.
17. Park Y, Harris WS. ω -3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44:455-63.
18. West SG. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:446-55.
19. Sanderson P, Olthof M, Grimble RF, Calder PC, Griffin BA, de Roos NM, et al. Dietary lipids and vascular function: UK Food Standards Agency workshop report. *Br J Nutr* 2004;91:491-500.
20. Harris WS, Connor WE, Illingworth RD, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549-58.
21. Park Y, Harris WS. ω -3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44:455-63.
22. Khan S, Miniham AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM, Griffin BA. Dietary long-chain ω -3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 2002;43:979-85.
23. Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005;135:2503-6.
24. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. ω -3 Fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl):1520S-5S.
25. Isseman I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-50.

26. Vázquez M, Laguna JC. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinol Nutr* 2000;47:301-10.
27. Ma DWL, Seo J, Switzer KC, Fan YY, McMurray DN, Lupton JR, Chapkin RS. ω -3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004;15:700-6.
28. Pan M, Cederbaum AI, Zhang Y-L, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004;113:1277-87.
29. Krauss RM. Hold the antioxidants and improve plasma lipids? *J Clin Invest* 2004;113:1253-5.
30. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized ω -3 fatty acids inhibit NFkB activation via a PPAR α -dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1621-7.
31. Maki KC, Van Elswyk ME, McCarthy D, Hess SP, Veith PE, Bell M, et al. Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Nutr* 2005;24:189-99.
32. Brunton S, Collins N. Differentiating prescription ω -3-acid ethyl esters (P-OM3) from dietary-supplement ω -3 fatty acids. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1139-45.
33. Harris WS. Expert opinion. ω -3 fatty acids and bleeding - Cause for concern? *Am J Cardiol* 2007;99(6A):S44-S6.
34. Griffin BA. The effect of ω -3 fatty acids on low density lipoprotein sub-fractions. *Lipids* 2001;36(Supl.):S91-7.
35. Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated ω -3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000;153:129-38.
36. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor[®] in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
37. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos ω -3. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:52D-61D.
38. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, France M. An ω -3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered

- for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001;85:544-8.
39. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al; COMBination of prescription ω -3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription ω -3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
 40. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.
 41. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Review. Tissue n ω 3 and n ω 6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007;193:1-10.
 42. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
 43. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
 44. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
 45. Calder PC. Review. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (London)* 2004;107:1-11.

