

Effetti degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione delle aritmie atriali

Francesco Biscione, Alessandro Totteri, Antonio De Vita, Francesco Lo Bianco, Giuliano Altamura

Cardiologia-UTIC, Ospedale San Giacomo, Roma

Key words:
Atrial fibrillation;
Fatty acids.

Background. The effects of omega-3 fatty acids on membrane stabilization are well known. Reduction of ventricular arrhythmias and sudden death has been reported; fewer data exist regarding the effects on atrial arrhythmias. The object of this report is to evaluate the reduction of atrial arrhythmia-fibrillation after treatment with omega-3, in patients with dual-chamber pacemakers.

Methods. We have examined 40 patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmia recorded at the periodic pacemaker controls. At the study entry, all patients were treated with omega-3 (1 g/die); no changes in the device programming and in the previous pharmacological therapy were allowed. The devices were interrogated after 4 months of treatment to evaluate the number of episodes and the burden of atrial tachyarrhythmia. At this time, the treatment was discontinued and the patients were re-evaluated 4 months later.

Results. Two patients discontinued the treatment complaining of adverse gastroenteric effects. The episodes of atrial tachyarrhythmia in the pre-treatment period resulted 444 ± 1161 , and the burden 3.89% of time; in the treatment period resulted respectively 181 ± 436 (-59%, $p = 0.037$) and 1.06% (-67%, $p = 0.029$). After drug withdrawal, the episodes of atrial tachyarrhythmia raised to 552 ± 1717 ($p = 0.065$) and the burden to 2.69% ($p = 0.003$).

Conclusions. Our data suggest a powerful effect of omega-3 fatty acids in the reduction of atrial tachyarrhythmia-fibrillation in these patients, without significant adverse effects.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (1): 53-59)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 15 novembre 2004; nuova stesura l'11 gennaio 2005; accettato il 12 gennaio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Biscione

Via Giuseppe Lazzati, 185

00166 Roma

E-mail:

francesco.biscione@

poste.it

Introduzione

Gli acidi grassi polinsaturi della serie n-3, chiamati anche omega-3, sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento di pazienti con ipertrigliceridemia o sopravvissuti ad infarto miocardico. Le prime dimostrazioni dell'effetto benefico degli acidi grassi derivano dall'osservazione che l'aumento del consumo di pesce (e quindi dell'assunzione di acidi grassi omega-3), ad esempio nelle popolazioni eschimesi, comporta riduzione degli eventi cardiovascolari¹. I meccanismi alla base di questi benefici sono stati identificati inizialmente nella prevenzione della progressione dell'aterosclerosi, per miglioramento dell'assetto lipidico, effetto antiaggregante, antitrombotico ed antinfiammatorio²⁻⁴; successivamente, studi clinici e sperimentali hanno evidenziato che gli acidi grassi omega-3 migliorano la pressione arteriosa, il tono vascolare e l'emodinamica⁵⁻⁸, essendo anche in grado di ridurre l'ipertrofia miocardica e di migliorare la funzione cardiaca sistolica e diastolica^{5,9-11}.

Tutto ciò contribuisce a spiegare le osservazioni dei ricercatori dello studio

DART (Diet and Reinfarction Trial)¹² per cui un maggior consumo di pesce comporta la riduzione di mortalità totale del 29% in pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico, e quelle del gruppo GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)¹³, che in 11 324 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico hanno rilevato come la somministrazione giornaliera di 850 mg di acidi grassi omega-3 riduca la mortalità totale del 20% e quella improvvisa del 45% in un follow-up di 3.5 anni.

Un simile effetto sulla morte improvvisa ha fatto ipotizzare anche un'azione antiaritmica diretta degli acidi grassi omega-3, che è stata dimostrata in evidenze di laboratorio sia su animali che su miocardiociti. Su miocardiociti in coltura, ad esempio, l'aggiunta di acidi grassi comporta un aumento della soglia di fibrillazione o addirittura l'impossibilità di induzione dell'aritmia¹⁴⁻¹⁶. Tale effetto antiaritmico si esplica attraverso una modulazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e di quelli del calcio di tipo L, che comporta diminuzione dell'eccitabilità e allungamento del periodo refrattario¹⁷.

Per quanto riguarda gli studi sull'uomo, oltre alle evidenze di un aumento della variabilità della frequenza cardiaca indotta dall'assunzione di acidi grassi¹⁸, Sellmayer et al.¹⁹ hanno dimostrato la riduzione del 48% del numero di extrasistoli ventricolari ottenuta in 79 pazienti con extrasistolia ventricolare frequente. Allo stesso modo, Singh et al.²⁰ hanno riportato che, in pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico, la somministrazione di acidi grassi omega-3 riduce gli eventi cardiaci e le aritmie ventricolari. Successivamente, diversi studi clinici hanno confermato un effetto favorevole sulla prevenzione della morte improvvisa e delle aritmie ventricolari²¹⁻²³.

Al contrario, esistono scarse evidenze di un effetto favorevole sulle aritmie atriali. Un solo studio di Jahangiri et al.¹⁶ ha riportato un effetto antiaritmico in colture di miociti atriali di ratto. È di recente pubblicazione lo studio osservazionale di Mozaffarian et al.²⁴ che su una popolazione di 4815 persone di età > 65 anni, in un follow-up di 12 anni, hanno riscontrato una riduzione del 28-31% dell'incidenza di fibrillazione atriale fra i soggetti con regolare assunzione di pesce nella dieta.

Sulla base di questi dati, abbiamo disegnato un protocollo per valutare l'effetto della somministrazione di acidi grassi omega-3 nella prevenzione delle tachiaritmie atriali (TA).

Materiali e metodi

Il nostro obiettivo è stato quello di selezionare una popolazione di pazienti con un elevato numero di episodi di TA facilmente identificabili e quantificabili. A tale scopo, abbiamo esaminato 40 pazienti portatori di pacemaker bicamerale che, ai periodici controlli, presentavano episodi di TA registrati nella memoria elettronica dei dispositivi. Lo studio è stato concepito come un follow-up longitudinale "off-on-off", in cui ogni paziente fosse il controllo di se stesso in un primo periodo di 4 mesi di assenza di trattamento, poi durante il trattamento con acidi grassi omega-3 per 4 mesi, infine per i 4 mesi successivi alla sospensione del trattamento.

Allo scopo di evitare possibili fattori di confusione, abbiamo arruolato nello studio solo i pazienti con pacemaker impiantato da almeno 1 anno, con sistema bipolare di rilevazione dei segnali e potenziale atriale durante il ritmo sinusale maggiore di 2 mV.

Il motivo di impianto del pacemaker era stato un blocco atrioventricolare per 14 pazienti, malattia seno-atriale bradicardica per 8 pazienti, sindrome bradi-tachicardica per 16 pazienti e scompenso cardiaco con stimolazione biventricolare per 2 pazienti. Le patologie cardiache correlate risultavano la cardiopatia ipertensiva per 24 pazienti, l'insufficienza mitralica per 28, una coronaropatia per 16. I dispositivi impiantati erano i seguenti: Medtronic, serie Sigma, Kappa, In-Sync, Gem o Marquis; Ela Medical, serie Brio o Talent; Biotronik, serie Philos. Tutti i pacemaker erano programmati in

modo DDD/DDDr con frequenza cardiaca minima di stimolazione compresa fra 70 e 85 b/min; i pazienti risultavano, inoltre, in terapia farmacologica con ACE-inibitori in 32 casi, sartani in 6, betabloccanti in 15, statine in 23, propafenone in 2, flecainide in 2, amiodarone in 7. Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento nello studio erano in classe funzionale NYHA I o II.

All'arruolamento, sono state registrate le TA verificatesi nei 4 mesi precedenti e conservate nella memoria del pacemaker: in particolare, i parametri esaminati sono stati: a) il numero degli episodi di alta frequenza atriale (> 180 b/min per almeno 8 battiti); b) il carico totale di aritmia atriale, espresso in percentuale rispetto all'intero intervallo di tempo trascorso; c) il grado di stimolazione atriale, in percentuale rispetto al totale dell'attività elettrica dell'atrio; d) il numero totale di extrasistoli atriali ed e) il numero totale di extrasistoli ventricolari.

A tutti i pazienti è stata prescritta una dose giornaliera di 1 g di acidi grassi polinsaturi in monosomministrazione (acido eicosapentanoico e docosaesanoico in quantità non inferiore a 850 mg ed in rapporto fra loro di 0.9-1.5), "on top" rispetto alla rimanente terapia. Ogni modifica dell'ulteriore terapia farmacologica o dei parametri di programmazione del pacemaker costituiva motivo di esclusione dallo studio.

Al follow-up a 4 mesi, tutti i dispositivi sono stati interrogati per la valutazione dei parametri sopra riportati. Il trattamento con acidi grassi è stato sospeso per i successivi 4 mesi, dopo i quali sono stati nuovamente esaminati i dati riguardo al numero di episodi di TA ed al carico totale di aritmia.

Non sono stati valutati gli effetti metabolici del trattamento.

Analisi statistica. L'analisi statistica dei dati è stata eseguita con il test t di Student per dati accoppiati ad una coda, secondo il criterio dell'"intention to treat".

Risultati

I pazienti arruolati nello studio sono stati 46; 6 pazienti sono usciti dall'analisi in seguito a variazioni della terapia farmacologica o dei parametri di stimolazione.

I dati relativi a ciascun paziente analizzato sono riportati nella tabella I. Dei 40 pazienti esaminati, 2 hanno precocemente interrotto il trattamento lamentando effetti avversi: in un caso per la comparsa di dolori addominali e diarrea (paziente 9), in un altro caso per una fastidiosa alitosi (paziente 38). Questi pazienti sono stati comunque inclusi nell'analisi, secondo il criterio dell'"intention to treat". Un paziente (paziente 14), affetto da valvulopatia mitralica in peggioramento clinico, ha mostrato un progressivo aumento del numero di episodi di TA e del carico totale di TA sia durante il periodo di trattamento che nel periodo di sospensione dello stesso. Un ulteriore paziente (paziente 35) ha mo-

Tabella I. Episodi e carico di tachiaritmie atriali per ogni paziente prima del trattamento con acidi grassi omega-3 (n-3), durante il trattamento e dopo la sua sospensione.

Paziente	Pre-trattamento		Trattamento		Differenza (%)	Sospensione	
	Episodi (n=)	Carico (%)	Episodi (n=)	Carico (%)		Episodi (n=)	Carico (%)
1	60	0.30	32	0.15	-50	78	0.32
2	148	1.20	5	0.02	-98.33	96	0.90
3	4	0.80	0	0	-100	13	1.10
4	2	0.02	1	0.01	-50.00	5	0.08
5	33	0.10	12	0	-99	202	0.10
6	4369	5.30	6	0	-99	9583	11
7	66	0.50	1	0	-98	7	0.03
8	40	0.20	14	0.05	-75.00	25	0.12
9	269	0.10	640	0.10	0.00	812	0.16
10	510	15.20	294	3.10	-73	413	12.60
11	145	0.40	88	0.20	-50	306	0.60
12	3904	66.30	1671	9.50	-85.70		
13	10	1.00	3	0.30	-70	13	1.45
14	549	2.80	879	3.80	16	1126	5.20
15	1	0.10	0	0	-100	3	0
16	3	3.30	0	0.00	-100	6	2.60
17	23	2.10	19	0.20	-97	41	3.30
18	46	0.10	4	0.01	-90	41	0.10
19	68	0.20	0	0.00	-100	49	0.06
20	406	0.02	13	0.01	-50	218	0.03
21	43	4.60	21	0.60	-86	57	2.50
22	206	3.50	22	0.20	-83.50		
23	320	14	403	6	-56	697	26%
24	5	1.60	0	0.00	-100	9	1.10%
25	17	0.10	0	0.00	-100	48	0.06%
26	454	6.30	321	4.10	-33		
27	13	0.05	0	0.00	-100	26	0.05
28	55	0.03	30	0.02	-33	80	0.10
29	57	0.02	3	0.01	-50.00	122	0.04
30	3	0.02	1	0.01	-50.00	8	0.01
31	6	0.02	2	0.01	-50.00	12	0.03
32	301	14.80	151	8.30	-42	333	16.20
33	22	0.02	16	0.01	-50	48	0.04
34	17	0.01	0	0.00	-100	102	0.32
35	535	1.00	541	1.00	0.00	1036	3
36	6	0.60	2	0.20	-66	12	0.98
37	4953	5.90	2020	2.95	-50	4643	5.10
38	21	1	20	1	0	31	1.20
39	76	1.00	24	0.48	-52.00	115	1.51
40	8	1.00	1	0.10	-95	11	1.30

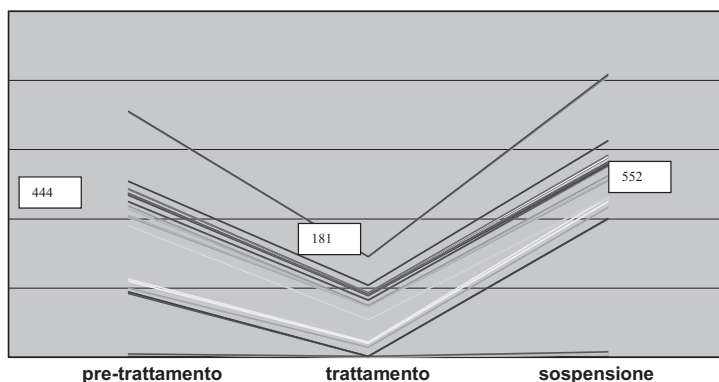
strato un effetto neutro del trattamento, peggiorando tuttavia sia nel numero di episodi che nel carico di TA dopo la sospensione del farmaco. In tutti gli altri casi, l'assunzione del farmaco ha provocato una riduzione (in media del 67%) del carico di TA (variabile fra il 33 e il 100%), senza provocare eventi avversi significativi; dopo la sospensione della terapia, si è assistito ad un nuovo incremento del carico aritmico e del numero di episodi di TA (Figg. 1 e 2).

Nell'intera popolazione, il numero di episodi di TA nei 4 mesi precedenti il trattamento è risultato di 444 ± 1161 , ed il carico totale di TA del 3.89% del tempo; nei 4 mesi di trattamento con acidi grassi omega-3, il numero medio di episodi di TA è sceso a 181 ± 436 (-59%, $p = 0.037$), ed il carico di TA a 1.06% (-67%, $p = 0.029$); dopo la sospensione dell'assunzione degli acidi

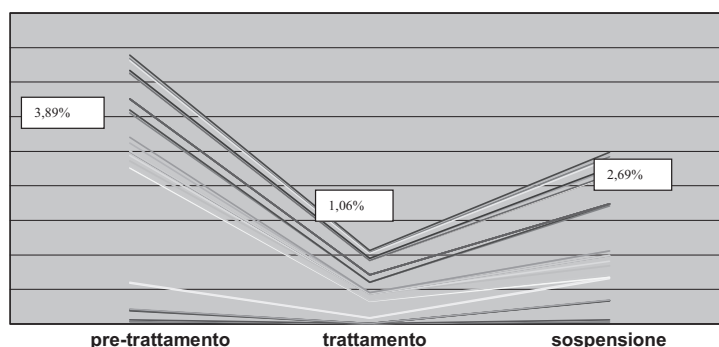
grassi, i valori sono stati rispettivamente di 552 ± 1717 ($p = 0.065$ rispetto alla terapia) e di 2.69% ($p = 0.003$).

L'analisi statistica è stata ripetuta dopo aver escluso i pazienti con soli episodi di aritmie non sostenute, cioè di durata < 30 s (6 soggetti); anche in questo caso, il trattamento con acidi grassi omega-3 ha ridotto il numero di episodi di TA da 483 ± 1255 a 177 ± 459 ($p = 0.034$) ed il carico di TA dal 4.54% del tempo totale all'1.21% ($p = 0.028$); dopo la sospensione del trattamento, i rispettivi valori sono stati di 584 ± 1871 ($p = 0.079$ rispetto al periodo di trattamento) e di 3.10% ($p = 0.004$).

Durante il periodo di trattamento con acidi grassi, è risultata maggiore la quota di ritmo atriale indotto dal pacemaker (dal 75.94 all'83.36% del totale dell'attività atriale, $p = 0.009$); si è inoltre verificata una tendenza alla riduzione del numero di extrasistoli atriali (da una



A



B

Figura 1. A: numero di episodi di tachiaritmia atriale per ogni paziente prima del trattamento con omega-3, durante il trattamento e dopo la sua sospensione. Nei riquadri, il valore medio. B: carico di tachiaritmia atriale per ogni paziente prima del trattamento con omega-3, durante il trattamento e dopo la sua sospensione. Nei riquadri, il valore medio.

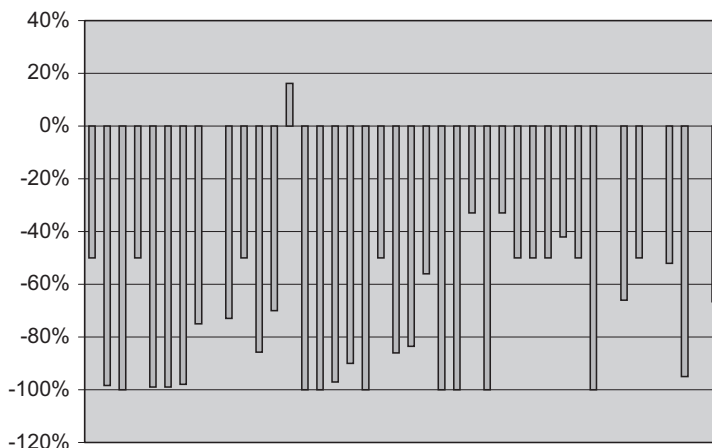


Figura 2. Riduzione del carico di tachiaritmia atriale per ogni paziente durante il trattamento con omega-3. L'ultima colonna rappresenta il valore medio (-67%).

media di 265 662 per paziente nei 4 mesi precedenti il trattamento a 102 356 durante il trattamento, $p = 0.021$) e ventricolari (da 91 140 a 77 408 in media per pazienti, $p = 0.24$).

Sebbene non sia stata eseguita una misurazione della variazione della qualità di vita durante il periodo di assunzione degli acidi grassi, è stata evidenziata una chia-

ra tendenza alla riduzione dei sintomi di palpitazione e di dispnea nella maggior parte dei pazienti esaminati.

Sia durante il periodo di trattamento che dopo la sospensione del farmaco, non si sono rilevate variazioni significative della soglia di stimolazione atriale e ventricolare né della misura dei potenziali intracavitari rilevati dal pacemaker.

Discussione

Le evidenze sperimentali e cliniche dell'effetto antiaritmico degli acidi grassi polinsaturi (omega-3) sono ormai comuni in letteratura. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare se esista un parallelo effetto benefico anche sulle aritmie atriali, ed in particolare sui parossismi di fibrillazione atriale. A tale riguardo, abbiamo scelto di valutare una particolare categoria di pazienti, e cioè quelli portatori di pacemaker bicamerale, che presentassero episodi di TA ai periodici controlli della memoria dei dispositivi. I motivi di questa scelta sono molteplici.

Il primo argomento preso in considerazione è stato che per la valutazione del carico di fibrillazione atriale non ci si possa basare solo sulle recidive sintomatiche, atteso che le ricorrenze asintomatiche sono di gran lunga più numerose di quelle manifeste, in rapporto di 12:1 secondo Page et al.²⁵. Anche volendo considerare solo gli episodi sintomatici, la quantificazione del carico aritmico sarebbe necessariamente poco accurata.

In secondo luogo, la popolazione esaminata ci ha dato la possibilità di raccogliere dati su un gran numero di episodi di TA in un periodo di tempo relativamente breve.

Infine, i comuni metodi di monitoraggio elettrocardiografico hanno una sensibilità relativamente bassa nell'identificazione dei brevi parossismi di aritmie sopraventricolari, mentre le memorie computerizzate dei sistemi di elettrostimolazione cardiaca, soprattutto se utilizzano segnali bipolari, si sono dimostrate estremamente sensibili ed affidabili nella diagnosi delle ricorrenze di TA e tachiaritmie ventricolari²⁶. In particolare, Glotzer et al.²⁷ hanno evidenziato dai dati dello studio MOST (Mode Selection Trial) come gli episodi di TA registrati dai pacemaker risultino ben correlati con gli eventi di morte o ictus non fatale nel follow-up, essendo di fatto assimilabili a recidive di fibrillazione atriale.

Nel nostro studio, sono stati arruolati solo i pazienti con sistemi di rilevazione bipolare del segnale atriale, con potenziale minimo registrato durante il ritmo sinusale non inferiore a 2 mV, allo scopo di escludere gli artefatti da interferenze elettromagnetiche e di identificare correttamente anche i potenziali atriali ridotti in corso di fibrillazione.

È noto che l'elettrostimolazione cardiaca di per sé modifica la storia naturale dei pazienti con fibrillazione atriale, sia per l'effetto di prevenzione delle recidive nei pazienti con sindrome bradi-tachicardica²⁸, sia per un possibile effetto proaritmico dovuto all'azione meccanica dei cateteri sul miocardio atriale o alle conseguenze emodinamiche sull'atrio della stimolazione ventricolare destra²⁹. Per tale motivo, abbiamo arruolato nello studio solo pazienti portatori di pacemaker da almeno 1 anno, senza consentire alcuna variazione dei parametri di stimolazione atriale o ventricolare: in altre parole soggetti, con stabilità del substrato elettrico ed emodinamico.

Allo stesso modo, non sono state consentite variazioni della terapia farmacologica, in modo da considerare l'aggiunta degli acidi grassi "on top" rispetto al restante trattamento e da isolarne l'effetto sulle aritmie nel follow-up.

Per questi accorgimenti metodologici, è ragionevole attribuire l'effetto ottenuto alla terapia con acidi grassi.

Dai dati registrati appare che la somministrazione di acidi grassi omega-3 riduce in misura rilevante il numero di recidive aritmiche e del carico totale di tachiaritmia-fibrillazione atriale, effetto che scompare dopo la sospensione del trattamento.

Fra i pazienti esaminati, un soggetto affetto da valvulopatia mitralica in peggioramento clinico (paziente 14 della tabella I) non ha mostrato un effetto antiaritmico significativo nel periodo di trattamento; tuttavia, il notevole incremento del carico aritmico dopo la sospensione dell'assunzione di acidi grassi omega-3 lascia supporre anche in questo caso un possibile, seppur lieve, effetto benefico. Al contrario, il paziente 9 della tabella I è risultato del tutto "non responder" alla terapia. Gli altri due soggetti in cui non si è ottenuta una riduzione del carico aritmico sono stati, ovviamente, quelli che hanno precocemente sospeso l'assunzione del farmaco. In tutti gli altri pazienti, l'effetto antiaritmico è risultato di entità sorprendente, riducendo il carico di aritmia atriale da un minimo del 33% sino alla scomparsa completa di recidive. Tale effetto si è verificato, in modo non costante per tutti i pazienti, o per la riduzione del numero di episodi di TA o per la riduzione della durata dei singoli episodi o, più frequentemente, per entrambe.

Si potrebbe supporre che il trattamento con acidi grassi omega-3 produca una riduzione del voltaggio dei potenziali di fibrillazione atriale, in modo da indurre un'errata sottostima delle recidive di TA; si oppone a questa ipotesi il fatto che non sono state registrate variazioni della misura del potenziale atriale in ritmo sinusale, e che risulta diminuito anche il numero delle extrasistole ventricolari, che al contrario dovrebbe essere maggiore nel caso di un fenomeno di "undersensing" del segnale atriale.

Gli effetti avversi della terapia con acidi grassi sono stati di scarsa rilevanza clinica, anche se in 2 casi hanno condotto all'interruzione del trattamento, e sono completamente regrediti.

In conclusione, i nostri dati concordano con quelli già esistenti in letteratura sull'effetto antiaritmico degli acidi grassi polinsaturi, e sembrano confermare l'ipotesi che esso sia significativo non solo per le aritmie ventricolari ma anche per quelle atriali. Il limite maggiore del nostro studio consiste nel fatto di non essere né randomizzato né confrontato con placebo; qualora si realizzasse un tale lavoro, si potrebbe considerare l'uso degli acidi grassi almeno come trattamento coadiuvante per la prevenzione delle recidive di aritmie atriali, con l'intento di potenziare l'efficacia dei convenzionali trattamenti clinici.

Riassunto

Razionale. Gli effetti degli acidi grassi sulla stabilizzazione delle membrane cellulari sono noti; è stata riportata la riduzione delle aritmie ventricolari e della morte improvvisa. Al contrario, esistono scarse evidenze di un effetto antiaritmico atriale. Scopo di questo studio è di valutare la riduzione di tachiaritmia-fibrillazione atriale ottenuta con la somministrazione di acidi grassi omega-3, in pazienti con pacemaker bicamerale.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato 40 pazienti con episodi di tachiaritmia atriale documentati ai periodici controlli del pacemaker. Ad ogni paziente è stata prescritta una dose di 1 g/die di acidi grassi omega-3; non sono state ammesse modifiche della programmazione del pacemaker o della restante terapia farmacologica. A 4 mesi è stato valutato il numero di episodi di tachiaritmia atriale ed il carico aritmico (in percentuale del tempo totale); a questo punto è stata interrotta la terapia con acidi grassi omega-3 ed i pazienti sono stati rivalutati dopo ulteriori 4 mesi.

Risultati. Due pazienti hanno sospeso il trattamento per eventi avversi di tipo gastroenterico. Il numero di episodi di tachiaritmia atriale pretrattamento è risultato in media di 444 ± 1161 , ed il carico di tachiaritmia atriale di 3.89%; nel periodo di trattamento rispettivamente di 181 ± 436 (-59%, $p = 0.037$) e di 1.06% (-67%, $p = 0.029$); dopo la sospensione del trattamento, gli episodi di tachiaritmia sono stati 552 ± 1717 ($p = 0.065$) ed il carico totale di 2.69% ($p = 0.003$).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che gli acidi grassi omega-3 possono avere un potente effetto di prevenzione delle recidive di tachiaritmia-fibrillazione atriale.

Parole chiave: Acidi grassi; Fibrillazione atriale.

Bibliografia

1. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980; 3: 1-22.
2. Kelly FJ. The metabolic role of n-3 polyunsaturated fatty acids: relationship to human disease. *Comp Biochem Physiol A* 1991; 98: 581-5.
3. Israel DH, Gorlin R. Fish oils in the prevention of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 174-85.
4. Zurier RB. Fatty acids, inflammation and immune responses. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 48: 57-62.
5. von Au D, Brandle M, Rupp H, Jacob R. Influence of a diet rich in fish oil on blood pressure, body weight and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 58: 97-9.
6. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-9.
7. Chin JP, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22-8.
8. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52-9.
9. Demaison L, Blet J, Sergiel JP, Gregoire S, Argaud D. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on contractile function of hearts isolated from sedentary and trained rats. *Reprod Nutr Dev* 2000; 40: 113-25.
10. Charnock JS, McLennan PL, Abeywardena MY. Dietary modulation of lipid metabolism and mechanical performance of the heart. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 19-25.
11. McLennan PL, Barnden LR, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fat modulation of left ventricular EF in the marmoset due to enhanced filling. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 871-7.
12. 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; 2: 757-61.
13. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
14. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models. *Lipids* 2001; 36 (Suppl): 111S-114S.
15. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 202S-207S.
16. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 33-41.
17. Leaf A. The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids* 2001; 36 (Suppl): S107-S110.
18. Christensen JH, Gustenhoff PP, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677-8.
19. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974-7.
20. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
21. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
22. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
23. Lemaitre RN, King I, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 319-25.
24. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-73.
25. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, et al, for the Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107: 1141-5.
26. Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al. The effect of atrial

- pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency. *J Am Coll Cardiol* 2003; 19: 103-9.
27. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al, for the MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107: 1646-9.
 28. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Effects of physiological pacing versus ventricular pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-62.
 29. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.