

Peran Omega 3 Terhadap Kesehatan Kardiovaskuler: Suatu Tinjauan Pustaka

Role of Omega-3 Acids in Cardiovascular Health: A Literature Review

Sidhi Laksono^{1*}, Cliffian Hosanna²

¹² Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Indonesia
Jl. Limau II No.2, RT.3/RW.3, Kramat Pela, Kec. Kby. Baru
Email: sidhilaksono@uhamka.ac.id.

Abstrak

Pendahuluan: Penyakit kardiovaskuler (PKV) merupakan penyebab mortalitas tertinggi dan merupakan penyebab 27% kematian diseluruh dunia dengan pada 2020. AHA menganjurkan pola diet Mediterania dan memakan ikan 2-3 porsi setiap minggunya untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat PKV. Salah satu zat utama yang diketahui berperan untuk pengurangan morbiditas dan mortalitas PKV merupakan Omega-3. Tetapi masih belum tercapai konsensus mengenai peran Omega-3 dalam Kardiovaskuler. **Metode:** Kami melakukan kajian literatur dengan melakukan penelusuran artikel yang membahas tentang Omega-3 dan kardiovaskular pada PubMed dengan kata kunci “Omega-3 Fatty Acids” AND “Cardiovascular”. **Hasil:** Sebanyak 6 jurnal memenuhi kriteria pengkajian. **Diskusi:** Bhatt et al, menemukan bahwa pemberian icosapent ethyl dapat mengurangi mortalitas karena CVD, infark miokard non-fatal, stroke non-fatal dan unstable angina sebesar 25%. Tetapi penelitian lain dari Bowman et al, Kalstad et al, Manson et al, Nicholls et al, dan Roncaglioni et al. tidak menyimpulkan hasil yang serupa dimana pemberian omega-3 tidak memberikan efek yang signifikan terhadap terjadinya PKV. Hal ini kemungkinan karena populasi pasien dari jurnal yang di telaah telah mendapatkan dosis omega-3 yang kurang, atau efek dari omega-3 dapat tersamarkan oleh obat-obatan yang telah diterima untuk penyakit komorbidnya. **Kesimpulan:** Perlu dilakukan RCT lebih lanjut dengan dosis Omega-3 yang lebih tinggi untuk mengetahui secara jelas peran dari omega-3 dalam kardiovaskular. Tetapi konsumsi Omega-3 masih disarankan karena Omega-3 dosis tinggi tampaknya aman dan dapat menurunkan kejadian PKV berdasarkan meta-analysis dari Bernasconi et al.

Kata kunci: Kardiovaskular, Asam Lemak Omega-3; CVD; Literature Review

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in the world, with 27% of deaths in 2020 attributable to CVD. American Heart Association recommends adopting Mediterranean diet and eating 2-3 servings of fish to increase cardiovascular health and decrease morbidity and mortality caused by CVDs. This effect is thought to be attributed to Omega-3 content in those diets. But, conclusive evidence about the role of Omega-3 in cardiovascular disease hasn't been reached. This paper aims to discuss further on to the topic of effects of Omega-3 on cardiovascular health. **Method:** Searching PubMed using keywords “Omega-3 Fatty Acids” AND “Cardiovascular”, and filtering relevant journals. **Results:** A literature review will be made from 6 choosen RCTs that fulfill all the criteria. **Discussion:** Bhatt et al concludes that supplementation of icosapent ethyl decreases CVD mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke and unstable angina by 25%. But other RCTs fail to demonstrate said effects. Studies by Bowman et al, Kalstad et al, Manson et al, Nicholls et al, and Roncaglioni et al. concludes that supplementation of omega-3 fatty acid does not produce a significant change in CVD. These different findings across different studies may be caused by different doses of Omega-3 given, different baseline characteristics of patients and medications that masks the effects of Omega-3. **Conclusion:** Further studies are needed to determine the effects of omega-3 in CVD, but consumption of omega-3 appears to be safe and shows a slight reduction in CVD events based on a recent meta-analysis by Bernasconi et al.

Keywords: Cardiovascular; Omega-3 Fatty Acid; CVD; Literature Review

* Corresponding Author: Sidhi Laksono, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka

E-mail : sidhilaksono@uhamka.ac.id

Doi : 10.35451/jkg.v7i1.2239

Received : Juli 27, 2024. Accepted: October 30, 2024. Published: October 31, 2024

Copyright (c) 2024 Sidhi Laksono. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (CVD) antara lain mengacu pada *coronary artery disease (CAD)* atau yang biasa disebut Penyakit Jantung Koroner (PJK), *cerebrovascular disease*, *peripheral artery disease (PAD)* dan *atherosclerosis*. [1] Berdasarkan data dari *American Heart Association (AHA)* tahun 2020, prevalensi CVD pada dewasa ≥ 20 tahun sekitar 48,6% atau sejumlah 127,9 juta jiwa dan meningkat seiring dengan usia. Diperkirakan 19.05 juta jiwa meninggal karena CVD pada tahun 2020 di seluruh dunia, ini merupakan peningkatan 18.71% sejak tahun 2010. CVD merupakan penyebab mortalitas tertinggi dengan 27% kematian di seluruh dunia dapat disebabkan oleh CVD. [2] Dimana CVD merupakan penyebab kematian untuk 1 dari 3 orang di amerika dan 1 dari 4 orang di Eropa. [3]

Pola diet Mediterania merupakan salah satu dari pola diet yang kardio-protektif dan telah terbukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular. Diet mediterania ini menekankan konsumsi buah segar dan sayur, biji-bijian utuh, kacang (kenari, almond, atau hazelnut), dan ikan yang kaya akan lemak sebagai makanan utama, dengan tambahan lemak dari minyak zaitun. Selain itu, konsumsi daging merah seperti daging sapi dapat dikurangi. [4] Pemilihan ikan sebagai sumber protein karena ditemukan bahwa terdapat penurunan dari semua penyebab mortalitas, CVD, PJK, infark miokard, stroke, dan gagal jantung dibandingkan diet rendah ikan. Ini dikaitkan karena tingginya kadar lemak omega-3 pada ikan. [5,6]

Terdapat berbagai macam diet tradisional seperti diet rendah garam untuk kesehatan kardiovaskular yang telah dibuktikan oleh berbagai penelitian. [7] Ada juga diet-diet yang tidak berpengaruh terhadap kesehatan kardiovaskular secara keseluruhan. [8] Konsensus mengenai peran omega-3 pada sistem kardiovaskular masih belum tercapai, masih terdapat banyak kontroversi terkait efek kardio-protektif dari omega-3. Oleh karena itu, tujuan dari kajian literatur ini adalah untuk mengevaluasi dan mengklarifikasi secara objektif pengetahuan mengenai peran omega 3 terhadap kardiovaskuler dan melakukan penilaian kritis terhadap gagasan dan pengetahuan yang telah ada.

2. METODE

Desain Penelitian

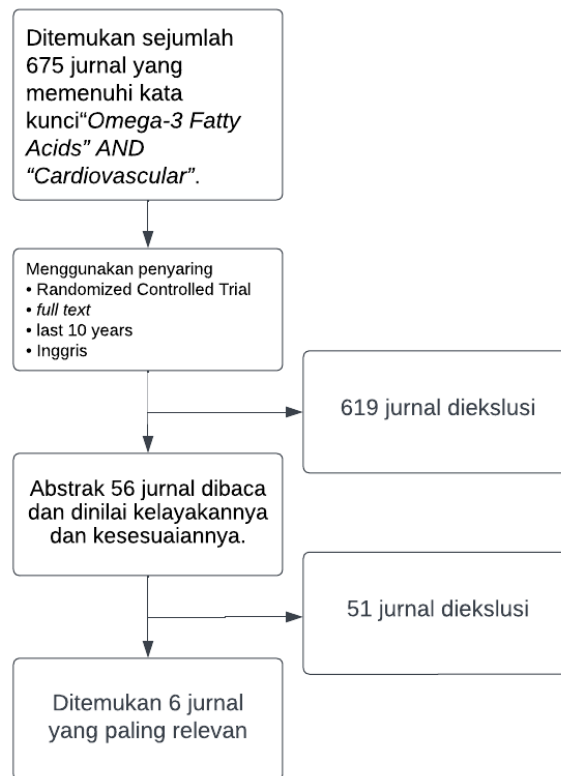
Desain penelitian yang terpilih merupakan jenis kajian literatur (*literature review*). Jenis penelitian ini merupakan penulisan akademik yang bertujuan untuk mengevaluasi dan mengklarifikasi secara objektif pengetahuan mengenai peran omega 3 terhadap kardiovaskuler dan melakukan penilaian kritis terhadap gagasan dan pengetahuan yang tertulis pada literatur tersebut.

Sumber Data

Data diambil dari PubMed pada Maret 2024, mencari artikel yang membahas tentang asam lemak Omega-3 dan efeknya terhadap sistem kardiovaskular menggunakan kata kunci "Omega-3 Fatty Acids" AND "Cardiovascular". Menggunakan penyaring untuk mencari studi Randomized Controlled Trial (RCT) pada populasi pasien dewasa dengan free full text yang diterbitkan dalam bahasa inggris 10 tahun terakhir.

Analisis Data

Ditemukan 675 jurnal penelitian yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Sebanyak 619 dari jurnal yang ditemukan dieksklusi karena tidak sesuai dengan tema penelitian. Abstrak 56 jurnal yang telah lolos proses penyaringan dibaca dan dinilai kelayakannya dan kesesuaiannya. Terdapat 6 jurnal RCT dengan populasi pasien dewasa dengan free full text yang tersedia, diterbitkan dalam bahasa inggris 10 tahun terakhir.



Gambar 1. Diagram Alur Review Jurnal

3. HASIL

Hasil pencarian terdapat 6 jurnal yang paling relevan terhadap topik penelitian. Detail tentang masing-masing penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Bhatt et al memberikan *icosapent ethyl* yang merupakan formulasi EPA. Pasien dengan riwayat CVD atau pasien diabetes dengan TG lebih dari 135–499 mg/dL dan *low density lipoprotein* (LDL) 41–100 mg/dL diberikan 4g/hari dan dipantau selama waktu rata-rata 4,9 tahun. Dapat terlihat penurunan 25% dari *primary endpoint* seperti mortalitas karena CVD, infark miokard yang tidak menyebabkan kematian, stroke yang tidak menyebabkan kematian atau *Unstable angina*. [9] Tetapi, penelitian lain tidak dapat mereplikasi penelitian hasil tersebut. Selain penelitian yang dilakukan *bhatt et al.* penelitian lain tidak menunjukkan efek yang signifikan dari Omega-3. Studi *Bowman et al.* dalam penelitian ASCEND memberikan 1 g EPA + DHA /hari pada populasi pasien diatas usia 40 tahun dengan diabetes tanpa CVD. Dengan hasil akhir, tidak ada perbedaan signifikan dari infark miokard yang tidak menyebabkan kematian, stroke yang tidak menyebabkan kematian. [10]

Kalstad et al. dalam trial OMEMI memberikan EPA 930 mg + DHA 660 mg pada pasien usia 70-82 tahun dengan riwayat infark miokard 2-8 minggu terakhir. Hasil penelitian tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dari gejala maupun mortalitas karena CVD pada pasien usia lanjut dengan riwayat infark miokard yang mengkonsumsi EPA 930 mg + DHA 660 mg dibandingkan placebo (*corn oil; 56% linoleic acid, 32% oleic acid, 10% palmitic acid*). [11]

Manson et al. memberikan 1 g (EPA-460 mg + DHA-380 mg) kapsul minyak ikan pada pasien lebih dari 50 tahun, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan untuk *major cardiovascular events* (MACEs) seperti kematian akibat infark miokard, stroke maupun mortalitas kardiovaskular. [12] Sementara, *Nicholls et al.* dalam trial STRENGTH

memberikan kombinasi EPA + DHA (4 g/hari) pada pasien dewasa dengan resiko kardiovaskular tinggi, hipertriglisieridemia dan tingkat *High Density Lipoprotein* tubuh yang rendah yang telah diberikan pengobatan dengan Statin. Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap MACEs.[13] *Roncaglioni et al.* memberikan 1g asam lemak omega-3 dengan ratio EPA dan DHA antara 0.9:1 dan 1.5:1, pada pasien dengan resiko kardiovaskular tinggi atau bukti dari penyakit arterosklerosis, mereka menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok intervensi dan kelompok placebo.[14]

Tabel 1. Detail penelitian RCT tentang efek omega-3 terhadap penyakit kardiovaskular 10 tahun terakhir.

Sumber	Lokasi	Partisipan	Tipe dan Dosis Omega-3	Durasi Pemberian, thn	Perbandingan Omega-3/ Kontrol	Titik akhir penelitian	Design Penelitian
Bhatt et al.[8]	Global	CVD atau dengan diabetes dan faktor risiko lainnya	Icosapent ethyl 4 g/hari vs mineral oil sebagai kontrol	4.9	4,089/4,090	Mortalitas PKV, Infark Miokard, Stroke, dan Tindakan revaskularisasi coroner	Multicenter, Triple-blind RCTs
Bowman et al.[9]	UK	Diabetes melitus tetapi tanpa CVD	EPA + DHA (1 g/hari) vs. kapsul minyak zaitun	7.4	7,740/7,740	Infark miokard non-fatal atau stroke, tindakan revaskularisasi	Single center, Quadruple-blind RCTs
Kalstad et al.[10]	Norway	Infark miokard dalam 2-3 minggu terakhir	EPA 930 mg + DHA 660 mg vs. minyak jagung	2	505/509	Mortalitas (semua sebab), Infark miokard non-fatal, stroke, tindakan revaskularisasi	Multicenter, Triple-blind RCTs
Manson et al.[11]	Amerika Serikat	Tanpa keganasan, stroke atau tindakan resvaskularisasi	1 g kapsul minyak ikan (EPA-460 mg, DHA-380 mg) vs. placebo	5.3	12,933/12,938	Infark miokard, stroke, dan Mortalitas PKV	Single center, Triple-blind RCTs
Nicholls et al.[12]	Global	Pasien dewasa dengan risiko tinggi CVD.	Kombinasi EPA + DHA (4 g/hari) vs. minyak jagung	3.2	6,539/6,539	Mortalitas PKV, Infark non-fatal, stroke non-fatal, tindakan revaskularisasi	Multicenter, Triple-blind RCTs
Roncaglioni et al.[13]	Itali	Faktor risiko kardiovaskular tetapi tanpa infark miokard	n-3 fatty acid (1 g/hari) vs placebo (minyak zaitun)	5	6,244/6,269	Mortalitas (semua sebab), Infark non-fatal, stroke non-fatal, mortalitas PKV	Single center, Quadruple-blind RCTs

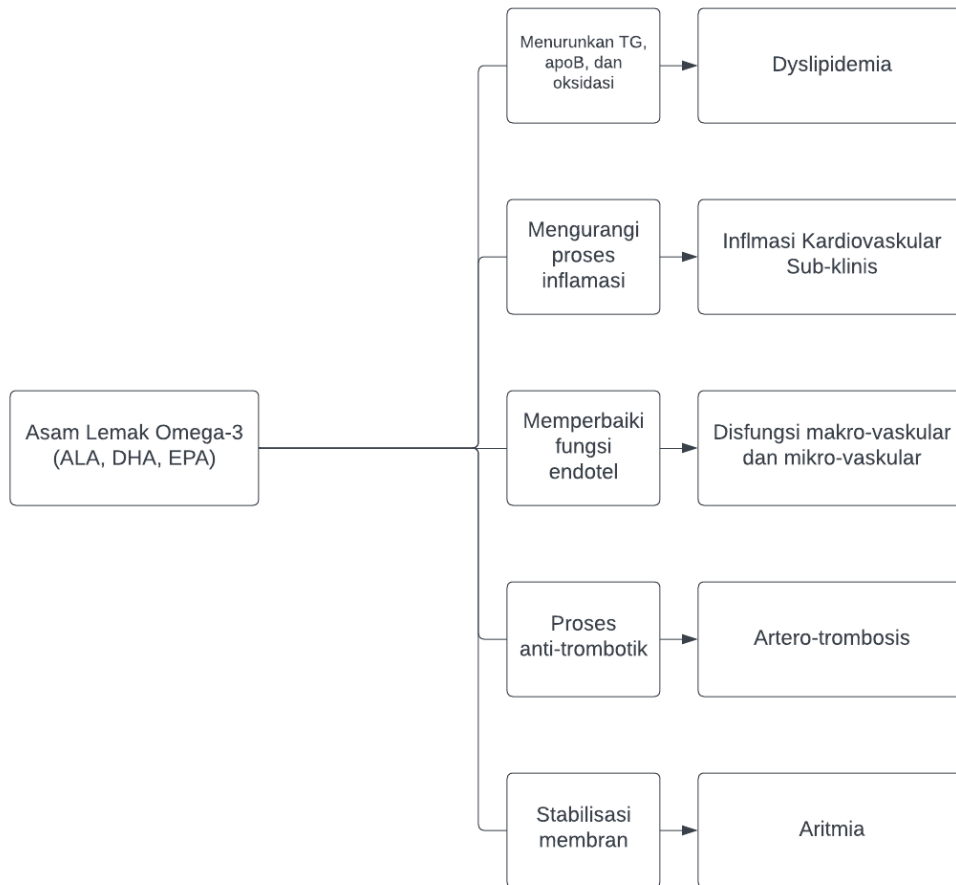
4. PEMBAHASAN

Asam lemak Omega-3 (asam lemak ω -3 atau asam lemak n-3), merupakan asam lemak tak jenuh ganda (PUFAs) dengan ikatan rangkap diantara karbon ke-3 dan ke-4 dari ujung methyl-nya. Terdapat 3 jenis asam lemak ω -3 yang penting untuk manusia, *α-linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid*

(DHA). Diantara ketiga asam lemak ω -3, ALA merupakan senyawa paling sederhana dan pendek, dengan panjang 18 karbon atom. ALA dapat ditulis sebagai C18:3n-3 karena ALA memiliki 18 atom karbon dan 3 ikatan rangkap dengan posisi ikatan rangkap terakhir berada di atom ke-3 dari ujung metil. Sementara, EPA dapat ditulis sebagai C20:5n-3 dan DHA sebagai C22:6n-3.[15]

Sumber utama ALA adalah tanaman sebagai contoh adalah minyak biji rami, kacang kedelai, dan minyak kanola. Dan sumber EPA dan DHA merupakan ikan, minyak ikan, dan minyak krill. Diketahui bahwa ikan dan krill bukanlah yang mensintesis EPA dan DHA, melainkan ganggang laut dan fitoplanktonlah yang mensintesis asam lemak ω -3. Ganggang laut dan fitoplankton dimakan oleh ikan-ikan tersebut sehingga kadar ω -3 pada ikan dan krill terakumulasi.[15]

ALA merupakan asam lemak esensial, yang berarti tubuh tidak dapat mensintesis ALA sehingga harus mendapatkannya dari diet. ALA dapat dikonversi menjadi EPA melalui proses elongasi (penambahan 2 atom karbon) dan desaturasi (penambahan ikatan rangkap). EPA akan melalui proses elongasi dan desaturasi dengan langkah terakhir yaitu beta-oksidasi untuk menghasilkan DHA.[16]



Gambar 2. Efek potensial dari Omega-3 terhadap kardiovaskular[14]

Studi tentang metabolisme ALA menunjukkan bahwa sekitar 8% dari ALA dikonversi menjadi EPA dan 0%-4% dikonversi menjadi DHA. Kemampuan wanita untuk menghasilkan EPA dan DHA lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria, hal ini dikaitkan oleh karena efek estrogen. Konversi EPA dan DHA yang rendah menjadikan PUFA rantai panjang ini asam lemak yang semi-esensial.[16]

Omega-3 memberikan efek kardioprotektif melalui beberapa mekanisme. Omega-3 memiliki efek menurunkan trigliserida (TG), anti-aritmia, anti-trombotik, relaksasi endotelial, penurunan tekanan darah, anti-arterosklerosis, anti-inflamasi dan anti-fibrotik.[17] Suplementasi Omega-3 atau suplemen minyak ikan telah terbukti menurunkan level TG secara *dose-dependent*. Dimana pemberian EPA sebanyak 3-4g/hari dapat menurunkan TG dalam darah sebanyak 20-50%. [18] Selain menurunkan TG, suplementasi Omega-3 juga menurunkan resiko infark miokard, insidensi dan total PJK dan total CVD. Penurunan resiko tersebut tampaknya semakin turun seiring dengan dosis suplementasi omega-3.[19]

Dari 6 penelitian RCT yang telah ditelaah, 5 diantaranya menyimpulkan bahwa omega-3 tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kematian karena penyakit kardiovaskular, kecuali penelitian yang dilakukan menggunakan dosis 1g EPA + DHA/hari. Penentuan dosis yang diberikan ini merupakan percobaan untuk menduplikat hasil trial GISSI-P yang menunjukkan penurunan signifikan dari resiko kardiovaskular setelah diberikan 1g EPA, akan tetapi populasi penelitian dari GISSI-P disarankan untuk mengkonsumsi pola diet Mediteranian.[20] Sehingga, intake dari asam lemak Omega-3 tidak terbatas dari suplemen yang diberikan dan ditambah dengan intake Omega-3 dari sumber makanan. Hal ini juga dapat dilihat pada trial JELIS dengan populasi orang Jepang.[21] Kemajuan terapi medis untuk PJK juga dapat menyamakan efektivitas dari suplmntasi asam lemak Omega-3. Sehingga, mungkin diperlukan dosis omega-3 yang lebih tinggi untuk mencapai dosis terapeutik pada negara-negara dengan intake omega-3 yang rendah.[22]

Menurut review yang diterbitkan oleh cochrane, konsumsi EPA dan DHA dapat mengurangi mortalitas karena PJK dengan (RR 0.90 dan 95% CI 0.91 – 1.00), dan penyakit PJK (RR 0.91, 95% CI 0.85 to 0.97).[23] Penelitian ini pun sesuai dengan Budoff et al, pada Trial EVAPORATE dimana terlihat reduksi *low attenuation plaque volume* sebesar 17% pada kelompok yang diberi intervensi dengan 4g EPA, *low attenuation plaque* merupakan faktor prediksi terkuat dari infark miokard.[24,25]

Bernasconi et al. melakukan meta-analysis dan meta-regresi terhadap semua RCT yang dilakukan sebelum agustus 2019 dan mendapatkan bahwa suplementasi omega-3 diasosiasikan dengan penurunan yang tidak signifikan dari kejadian CVD ((RR, 0.95; 95% CI, 0.90 to 1.00), dan penurunan signifikan dari kejadian PJK (RR 9% (95% CI, -16% or -3%)) dan infark miokard (RR 13% (-20%; -4%)).[26] Penambahan dosis Omega-3 sebanyak 1g/hari dapat menurunkan resiko sebanyak 9% dan juga penurunan signifikan untuk kematian akibat CVD, penurunan 35% untuk infark miokard fatal dan 9% untuk kematian karena PJK. Hasil ini didukung oleh meta-analisis yang dilakukan oleh Hu et al dan Khan et al.[19,27]

5. KESIMPULAN

Walaupun belum ditemukan titik temu untuk peran omega-3 dalam kardiovaskuler, dari bukti meta-analysis omega-3 dosis tinggi tampaknya aman dan dapat menurunkan kejadian CVD. Efek dari Omega-3 (EPA dan DHA) sepertinya berkorelasi secara proporsional terhadap dosis yang digunakan. Perlu dilakukan penelitian, terutama RCT dengan kualitas tinggi lebih terhadap peran omega 3 dalam kardiovaskuler. Sebaiknya penelitian dilakukan dengan dosis suplementasi omega-3 yang lebih tinggi dan diukur index omega-3 dari darah untuk memastikan efek dari omega-3 sebagai terapi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diucapkan kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Frančula-Zaninović S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14:153–63.
- [2] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):e93-e621.
- [3] Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, et al. Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. *Nutrients.* 2016;8(6):363.

- [4] Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *Am J Med.* 2015;128(3):229–38.
- [5] Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(23):e472–87.
- [6] Purwowiyoto SL, Trifena G. Diet dan Nutrisi Pasien Gagal Jantung: Tinjauan Mini Bagi Praktisi Klinis. *ARGIPA (Arsip Gizi dan Pangan).* 2021;6(2):111–21.
- [7] Panjaitan R, Reni Novia, Andreais Boffil Cholilluloh, Adelina Sri Dewi Karo-Karo, Edarni Zebua. Effects of Sodium Intake and Smoking Habits on the Blood Pressure of Coronary Heart Patients at Grandmed Lubuk Pakam Hospital. *J Kesmas & Gizi (JKG).* 2023;6(1):192–7.
- [8] Ginting WM, Sembiring IJ. Relationship between Vitamin B6 Intake and LDL Levels of CHD. *J Kesmas & Gizi (JKG)* 2019;1(2):45–7.
- [9] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(1):11–22.
- [10] Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J.* 2018;198:135.
- [11] Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2021;143(6):528–39.
- [12] Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n–3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;380(1):23–32.
- [13] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268.
- [14] n–3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(19):1800–8.
- [15] Drenjančević I, Pitha J. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids—Vascular and Cardiac Effects on the Cellular and Molecular Level (Narrative Review). *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2104.
- [16] Balta I, Stef L, Pet I, Iancu T, Stef D, Corcionivoschi N. Essential Fatty Acids as Biomedicines in Cardiac Health. *Biomedicines.* 2021;9(10):1466.
- [17] Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol.* 2016;67(1):22–7.
- [18] O’Keefe JH, Jacob D, Lavie CJ. Omega-3 Fatty Acid Therapy: The Tide Turns for a Fish Story. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):1–3.
- [19] Hu Y, Hu FB, Manson JAE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19):e013543.
- [20] Ng W, Tse HF, Lau CP. GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet.* 1999 Oct 30;354(9189):1555–6.
- [21] Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70(6):537–44.
- [22] Elagizi A, Lavie CJ, O’Keefe E, Marshall K, O’Keefe JH, Milani R V. An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients.* 2021;13(1):204.
- [23] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(7).
- [24] Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D’Souza MS, Cadet S, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation.* 2020;141(18):1452–62.
- [25] Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020;41(40):3925–32.
- [26] Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani R V, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:304–13.
- [27] Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *E Clin Med.* 2021;38:100997.