

OMEGA-3

a jejich vliv na dlouhověkost
a prevenci civilizačních onemocnění

Komplexní přehled evidence • Meta-analýzy & RCT

Verze 1.10 | 2026-03-30 | Deep Research

KLÍČOVÁ TÉMATA

Omega-3 mastné kyseliny

EPA

DHA

ALA

Rybí olej

Kardiovaskulární zdraví

Komplexní přehled evidence o omega-3 a jeho/jejím vlivu na dlouhověkost a prevenci civilizačních onemocnění. Přehled vychází ze 74 zdrojů, včetně meta-analýz a RCT studií.

Obsah

1. Přehled a bioaktivní látky
2. Molekulární mechanismy účinku
3. Evidence podle zdravotní oblasti
4. Dávkování a forma užívání
5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce
6. Limity současné evidence
7. Závěr a praktická doporučení
8. GRADE hodnocení
9. Použitá literatura

1. Přehled a bioaktivní látky

Omega-3 mastné kyseliny nepředstavují jednu homogenní intervenci, ale skupinu chemicky i biologicky odlišných polynenasycených mastných kyselin. Klinicky nejdůležitější jsou kyselina eikosapentaenová (EPA), kyselina dokosaheptaenová (DHA) a kyselina alfa-linolenová (ALA). EPA a DHA jsou dlouhořetězcové omega-3 mastné kyseliny převážně z mořských zdrojů, zatímco ALA je rostlinný prekurzor, který se u člověka jen omezeně elonuje a desaturuje na EPA a ještě méně na DHA. ALA proto nelze považovat za funkční ekvivalent EPA/DHA [Yuan et al., 2022; Lane et al., 2022].

Z farmakokinetického hlediska se EPA a DHA vstřebávají jako dietní lipidy, jsou transportovány v chylomikronech a postupně se inkorporují do membrán fosfolipidů, lipoproteinů a erytrocytů. Dosažená tkáňová expozice závisí na formě přípravku, dávce, obsahu tuku v jídle i výchozím stavu pacienta. Biodostupnost se mezi formulacemi liší a přímá klinická superiorita krilového oleje nad standardním rybím olejem nebyla prokázána na tvrdých endpotech [Ulven et al., 2015].

Pro interpretaci klinických studií je zásadní, že čistá EPA (icosapent ethyl) a směsi EPA+DHA nejsou zaměnitelné formulace. Rozdíly mezi outcome studiemi proto nelze vysvětlit pouze dávkou [Bhatt et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Hilleman et al., 2016]. Prakticky to znamená, že účinky je nutné hodnotit podle konkrétní formy, dávky a klinického kontextu, nikoli pod společným označením „omega-3“. Nejspolehlivější praktický efekt je snížení triglyceridů; menší příznivý signál existuje i pro infarkt myokardu a kardiovaskulární mortalitu, ale ne pro celkovou mortalitu ani pro široce definované kardiovaskulární příhody.

2. Molekulární mechanismy účinku

Mechanistická plausibilita omega-3 je silná, ale translace do klinických outcome je nerovnoměrná. Nejlépe podložené jsou účinky na lipidový metabolismus a zánětlivé mediátory; výrazně slabší je klinická translace do prevence demence, rakoviny nebo „dlouhověkosti“ [Oh et al., 2010; Chiang et al., 2020; Serhan et al., 2022].

Podsekcce	Signalizační dráhy / receptory	Cílové molekuly	In vitro / in vivo / humánní evidence	Kritická interpretace
Protizánětlivá	FFAR4/GPR120, NF-κB, JNK, PPAR-γ	TNF-α, IL-6, CRP, adhezivní molekuly	GPR120 byl popsán jako receptor omega-3 se silným protizánětlivým a inzulinsenzitizujícím efektem [Oh et al., 2010]. Umbrella meta-analýza ukázala pokles CRP, TNF-α a IL-6, ale s vysokou heterogenitou [Kavani et al., 2022]	Mechanismus je věrohodný, ale velikost humánního efektu je malá až střední a nekonzistentní

Podsekcce	Signalizační dráhy / receptory	Cílové molekuly	In vitro / in vivo / humánní evidence	Kritická interpretace
Antioxidační / pro-resoluční	Nrf2/Keap1, COX/LOX substrátový „shift“, resolviny/protectiny /maresiny	SPM, oxidativní lipidové mediátory	SPM síť je dobře popsána preklinicky i translačně [Chiang et al., 2020 ; Serhan et al., 2022]	Klinická korelace se survival nebo tvrdými endpointy zatím slabá
Kardiovaskulární	PPAR- α , SREBP-1c, membránová excitabilita kardiomyocytů	VLDL produkce, triglyceridy, srdeční frekvence, krevní tlak	Meta-analýzy ukazují pokles triglyceridů, malé snížení srdeční frekvence a krevního tlaku [Yang et al., 2022 ; Hidayat et al., 2018 ; Zhang et al., 2022]	Klinicky robustní je pouze hypolipidemický efekt; antiarytmický „class effect“ nebyl potvrzen
Metabolická / hepatální	PPAR- α , AMPK, potlačení de novo lipogeneze	TAG, ALT, AST, jaterní tuk	Meta-analýzy v NAFLD ukazují zlepšení enzymů a TAG [Yan et al., 2018 ; Guo et al., 2018]	Histologická reverze NASH/fibrózy zůstává neprokázaná
Neuroprotektivní / retinální	Membránová fluidita, synaptická signalizace, neurozáněť	DHA v neuronálních a retinálních membránách	Biologická role DHA v CNS a sítnici je nepochybná, ale velké RCT nepřinesly funkční benefit v kognici ani AMD [Chew et al., 2015 ; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group et al., 2013]	Silná biologická plausibilita sama o sobě nestačí

Z klinického hlediska je nejdůležitější závěr tento: mechanisticky jsou omega-3 „aktivní“, ale mechanistická aktivita se nepromítá uniformně do všech nemocí ani všech formulací. Formulace EPA \neq formulace EPA+DHA \neq ALA [[Bhatt et al., 2019](#); [Nicholls et al., 2020](#); [Yuan et al., 2022](#)].

3. Evidence podle zdravotní oblasti

3.1 Kardiovaskulární systém

Pro běžné směsné dlouhořetězcové mořské omega-3 (EPA+DHA) je RCT evidence konzistentní s malým nebo žádným vlivem na široké kardiovaskulární outcome. Nejlépe doloženým efektem v této oblasti zůstává pokles triglyceridů, zatímco na hlavních klinických endpointech se u směsi EPA+DHA konzistentní přínos nepotvrdil.

Směsi EPA+DHA v RCT

Cochrane review uvádí RR 0,96 pro kardiovaskulární příhody a RR 0,97 pro celkovou mortalitu. Stejným směrem vynívají i velké studie ASCEND (RR 0,97), VITAL (HR 0,92), STRENGTH (HR 0,99) a OMEMI (HR 1,08), které byly na hlavních kardiovaskulárních endpointech nulové [[Abdelhamid et al., 2020](#); [ASCEND Study Collaborative Group et al., 2018](#); [Manson et al., 2019](#); [Nicholls et al., 2020](#); [Kalstad et al., 2021](#)].

Čistá EPA jako výjimka

Důležitou výjimkou je čistá EPA. REDUCE-IT s icosapent ethylem 4 g/den snížila primární endpoint na HR 0,75 a JELIS ukázala 19 % relativní redukci koronárních příhod. Tyto výsledky ale nelze přenášet na OTC rybí olej ani na směsi EPA+DHA; rozdíl mezi REDUCE-IT a STRENGTH podporuje závěr, že nejde o efekt celé třídy [[Bhatt et al., 2019](#); [Yokoyama et al., 2007](#); [Nicholls et al., 2020](#)].

Triglyceridy a lipidy

Nejconsistentnějším kardiometabolickým efektem je pokles triglyceridů. V dávkově závislé meta-analýze činil při 2 g/den EPA+DHA $-42,61$ mg/dl a při 3 g/den $-68,90$ mg/dl. DHA současně zvyšovala LDL přibližně o $+7,23$ mg/dl, zatímco EPA takový efekt neměla [[Wang et al., 2023](#); [Wei et al., 2011](#)].

Bezpečnost

Bezpečnostně je relevantní fibrilace síní. Meta-analýza 7 RCT ukázala HR 1,25 a při dávkách > 1 g/den HR 1,49; stejný signál byl vidět i v REDUCE-IT, STRENGTH a OMEMI [[Gencer et al., 2021](#); [Bhatt et al., 2019](#); [Nicholls et al., 2020](#); [Kalstad et al., 2021](#)].

3.2 Metabolické zdraví a diabetes mellitus 2. typu

3.2.1 Glykemická kontrola a inzulínová senzitivita

Nejkonzervativnější závěr pro glykemii zůstává neutrální. Pokud omega-3 nějaký glykemický přínos mají, je pravděpodobně nanejvýš triviální.

Nejrozsáhlejší přehled 83 RCT neukázal žádný vliv na vznik diabetu 2. typu (RR 1,00) ani klinicky významné zlepšení HbA1c (MD $-0,02$ %); lačná glykemie se naopak mírně zvýšila o $+0,04$ mmol/l [[Brown et al., 2019](#)]. Menší a heterogennější meta-analýzy sice popsaly malé snížení HbA1c přibližně o $-0,19$ % až $-0,27$ %, ale tento signál je slabší než výsledek největšího BMJ/Cochrane-affilovaného přehledu a je rozumné jej chápat spíše jako marginální [[O'Mahoney et al., 2018](#); [Xiao et al., 2022](#)].

3.2.2 Lipidový profil

Pro lipidový profil je efekt konzistentnější než pro glykemii. U pacientů s DM2 se nejspolehlivěji opakuje pokles triglyceridů, zatímco glykemické ukazatele zůstávají většinou beze změny.

V meta-analýze u diabetu 2. typu triglyceridy klesaly přibližně o $-0,24$ mmol/l, zatímco HbA1c, lačná glykemie a postprandiální glykemie se významněji neměnily [Chen et al., 2015]. V praktické rovině tedy metabolický efekt omega-3 u DM2 stojí více na úpravě triglyceridů než na zlepšení glykemické kontroly.

3.2.3 Nealkoholická tuková choroba jater (NAFLD/NASH)

U NAFLD/NASH je evidence příznivější pro biochemické ukazatele než pro histologické cíle. Zlepšení jaterních enzymů a steatózy je doloženo lépe než zlepšení fibrózy nebo jasný klinický efekt.

Zastřešující přehled ukázal pokles ALT o $-6,72$ IU/l, AST o $-3,73$ IU/l, GGT o $-4,20$ IU/l a zlepšení jaterní steatózy o $-5,16$ [Musazadeh et al., 2023]. Naproti tomu studie WELCOME ani RCT u diabetiků s NASH nepřinesly přesvědčivý důkaz zlepšení fibrózy ani klinicky silného efektu [Scorletti et al., 2014; Dasarathy et al., 2015]. Praktická interpretace je proto opatrná: signál je příznivější pro laboratorní a zobrazovací parametry než pro tvrdší histologické cíle.

3.2.4 Prevence diabetu 2. typu

Pro prevenci DM2 data nepodporují ochranný efekt suplementace EPA+DHA. Příznivé asociace biomarkerů zůstávají observační a samy o sobě neprokazují kauzální prevenci.

Kohortová meta-analýza ukázala pro příjem EPA+DHA RR 1,04 na 250 mg/den, tedy bez přesvědčivého protektivního efektu [Wu et al., 2012]. Pooled biomarkerová analýza sice popsala příznivější asociace vyšších hladin mořských omega-3 s nižším rizikem DM2, ale jde o observační signál, nikoli o randomizovaný důkaz prevence [Qian et al., 2021].

3.3 Mozek a duševní zdraví

3.3.1 Deprese

U deprese se opakovaně objevuje statistický signál, ale jeho klinický význam zůstává sporný a pravděpodobně malý. Nejkonzervativnější Cochrane review ukázala SMD $-0,40$, což odpovídá přibližně 2,5 bodu na HDRS-17 a pravděpodobně zůstává pod hranicí minimálně klinicky důležité změny; jistota evidence byla velmi nízká a mezi studiemi byla vysoká heterogenita [Appleton et al., 2021].

Další meta-analýzy ukazují stejný směr, ale ne jednotně velký efekt. Liao et al. popsali celkový SMD $-0,28$ a lepší výsledky u přípravků s převahou EPA nad DHA [Liao et al., 2019]. Grosso et al. uvádějí vyšší efekt u pacientů s diagnózou MDD než u symptomatických pacientů bez diagnózy MDD a lepší výsledky u EPA-predominantních přípravků i při adjuvantním podání [Grosso et al., 2014]. Podobně Kelaiditis et al. zaznamenali lepší výsledky u formulací s EPA ≥ 60 % a při dávce 1-2 g/den, zároveň však s velmi vysokou heterogenitou a možným publikačním zkreslením [Kelaiditis et al., 2023]. Mocking et al. po zohlednění publikačního biasu také našli přetrvávající efekt, ale opět při vysoké heterogenitě [Mocking et al., 2016].

Prakticky to znamená, že případný přínos se týká spíše EPA-predominantních formulací a zůstává malý až klinicky hraniční. Ani nejvyšší reportovaný efekt nepřekračuje klinickou významnost jednoznačně a průměrný efekt z Cochrane přehledu zůstává pod hranicí MID; u osob s mírnými depresivními symptomy navíc efekt prokázán nebyl a případný přínos se může týkat spíše těžší deprese [[Appleton et al., 2021](#); [Grosso et al., 2014](#)].

3.3.2 Kognice a demence

Pro prevenci kognitivního poklesu ani pro léčbu Alzheimerovy choroby nepřinášejí dosavadní RCT přesvědčivý důkaz přínosu omega-3 suplementace. Celkový obraz je převážně negativní a jednotlivé pozitivní nálezy zůstávají izolované [[Sydenham et al., 2012](#); [Andrieu et al., 2017](#); [Chew et al., 2015](#); [Burckhardt et al., 2016](#)].

V prevenci kognitivního poklesu nenašla Cochrane review klinicky významný efekt na MMSE (MD -0,07) [[Sydenham et al., 2012](#)]. Stejně nulové byly i velké RCT: studie MAPT neukázala efekt na tříletou změnu kognitivního kompozitu a AREDS2 neprokázala efekt na roční změnu kompozitního skóre [[Andrieu et al., 2017](#); [Chew et al., 2015](#)]. U mírné až střední Alzheimerovy choroby Cochrane review nenašla přesvědčivý benefit ani pro ADAS-Cog, ani pro MMSE [[Burckhardt et al., 2016](#)].

Studie MIDAS s 900 mg DHA denně u zdravých starších osob ukázala zlepšení v testu vizuoprostorové paměti a ve verbální rozpoznávací paměti, nikoli však v pracovní paměti ani v exekutivních funkcích [[Yurko-Mauro et al., 2010](#)]. Tento jednotlivý pozitivní nález ale nepřevážil nad celkově nulovým obrazem RCT dat.

Observační studie sice spojují vyšší konzumaci ryb s nižším rizikem Alzheimerovy choroby a demence, ale tento vztah nelze automaticky převést na doporučení suplementace. Wu et al. popsali nižší riziko Alzheimerovy choroby při vyšším příjmu ryb, nikoli však přesvědčivý vztah pro dlouholetězcové omega-3 samotné, a Talebi et al. uvádějí obdobný směr výsledků při vyšší konzumaci ryb; i zde zůstává možnost healthy-user bias [[Wu et al., 2015](#); [Talebi et al., 2023](#)].

3.4 Záněť a imunitní odpověď

Meta-analýzy podporují mírný protizánětlivý efekt na biomarkery, nikoli však silný klinický účinek. Efekt se v dostupných datech týká především CRP, IL-6 a TNF-alfa, ale praktický význam těchto laboratorních změn zůstává omezený.

Zastřešující meta-analýza 32 meta-analýz potvrdila pokles CRP, TNF-alfa a IL-6. Souhrnné odhady činily SMD -0,40 pro CRP, -0,23 pro TNF-alfa a -0,22 pro IL-6. Jistotu evidence však snižuje vysoká heterogenita, zejména pro CRP ($I^2 = 89,5 \%$) [[Kavyani et al., 2022](#)].

Podobný směr ukázala i starší meta-analýza 68 RCT (N = 4 601), která popsala pokles CRP, IL-6 a TNF-alfa; největší efekt byl pozorován u autoimunitních onemocnění [[Li et al., 2014](#)].

- **CRP u chronických nezánettivých onemocnění:** WMD -0,20 (95 % CI: -0,28 až -0,12; $p < 0,001$).
- **IL-6:** WMD -0,22 (95 % CI: -0,38 až -0,06; $p = 0,008$).

- **CRP u zdravých:** WMD $-0,18$ (95 % CI: $-0,28$ až $-0,08$; $p = 0,001$).
- **TNF-alfa u zdravých:** WMD $-0,12$ (95 % CI: $-0,16$ až $-0,07$; $p < 0,001$).
- **Největší efekt u autoimunitních onemocnění:** CRP WMD $-0,54$ (95 % CI: $-0,72$ až $-0,35$).

Celkově tedy jde spíše o laboratorní než klinický signál a zůstává nejasné, do jaké míry se tyto změny promítají do tvrdých klinických outcome.

3.5 Oční zdraví

3.5.1 Syndrom suchého oka

U syndromu suchého oka je evidence smíšená, ale nejkvalitnější data vyznívají spíše negativně. Celkový obraz proto zůstává nejednoznačný.

Ve studii DREAM, multicentrické RCT u 535 pacientů, vedlo 3 000 mg/den rybího omega-3 po 12 měsících ke změně OSDI o $-13,9$ bodu oproti $-12,5$ bodu při olivovém oleji; rozdíl činil $-1,9$ (95 % CI: $-5,0$ až $1,1$; $p = 0,21$). Signifikantní rozdíl nebyl ani v barvení spojivky, korneálním barvení, slzném filmu nebo Schirmerově testu [[Dry Eye Assessment and Management Study Research Group et al., 2018](#)].

Cochrane review 34 RCT (N = 4 314) popsala jen malý až nulový efekt na symptomy a zlepšení Schirmerova testu o $+0,68$ mm/5 min, které autoři nepovažovali za klinicky významné [[Downie et al., 2019](#)]. Některé meta-analýzy naopak hlásily zlepšení symptomů i ukazatelů slzného filmu, ale vzhledem k heterogenitě studií a rozporu s DREAM nelze tvrdit robustní klinický benefit; rozpor pravděpodobně souvisí s různou etiologií suchého oka, použitými škálami a kvalitou studií [[Giannaccare et al., 2019](#); [Wang et al., 2023](#)].

3.5.2 Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD)

U věkem podmíněné makulární degenerace je obraz konzistentnější a evidence vyznívá negativně. Přidání DHA+EPA k základní formuli AREDS ve studii AREDS2 dále nesnížilo riziko progresu do pokročilé VPMD [[Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group et al., 2013](#)].

V multicentrické RCT s 4 203 pacienty ve věku 50–85 let vedlo podávání DHA 350 mg + EPA 650 mg denně po mediánu 5 let k HR 0,97 pro progresi do pokročilé VPMD (98,7 % CI: $0,82$ – $1,16$; $p = 0,70$). Pro tuto indikaci tedy současná data nepodporují přidaný klinický přínos nad rámec základní formule AREDS [[Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group et al., 2013](#)].

3.6 Onkologická a celková mortalita

3.6.1 Nádorová onemocnění

Randomizovaná evidence nepodporuje tvrzení, že suplementace omega-3 snižuje riziko nádorových onemocnění. Pokud nějaký efekt existuje, dostupná intervenční data jej neukazují jako klinicky přesvědčivý.

Ve studii VITAL nebylo prokázáno snížení celkového invazivního nádoru ani úmrtnosti na nádorové onemocnění; stejně tak nebyl signifikantní přínos u nádorů prsu, prostaty nebo kolorekta [[Manson et al., 2019](#)]. Ve stejném směru vyznívá i metaanalýza 47 RCT, která neukázala relevantní efekt na diagnózu nádoru (RR 1,02) ani na nádorovou mortalitu (RR 0,97). U nádoru prostaty byl popsán pouze nesignifikantní trend k mírnému zvýšení rizika [[Hanson et al., 2020](#)].

Observační literatura je méně jednotná a spíše site-specific než obecně protinádorová. Umbrella review našla jen slabou evidenci pro asociaci s nižším rizikem nádorů jater a prsu, přičemž žádná metaanalýza nedosáhla úrovně přesvědčivé nebo vysoce sugestivní evidence [[Lee et al., 2020](#)]. U karcinomu prsu byla v metaanalýze prospektivních kohort popsána inverzní asociace RR 0,86 a naznačena i dávková závislost [[Zheng et al., 2013](#)]. Rozpor mezi kohortami a RCT může souviset s reziduálním konfundíngem, delším expozičním oknem a rozdíly mezi konzumací ryb a suplementací.

3.6.2 Celková mortalita

Pro celkovou mortalitu vyznívá randomizovaná evidence převážně neutrálně. Observační biomarkerové kohorty jsou příznivější, ale jejich interpretaci omezuje možnost reziduálního konfundingu.

Cochrane review ukázala pro celkovou mortalitu nesignifikantní výsledek (RR 0,98), takže RCT data nepodporují jednoznačný efekt na prodloužení života. Naproti tomu observační data z FORCE Consortium a Framingham ukazují u osob s nejvyššími hladinami omega-3 o 15–35 % nižší riziko celkové mortality [[Harris et al., 2021](#)].

Metaanalýzy Khan et al. (2021) a Bernasconi et al. (2021) současně ukazují malé, ale signifikantní snížení kardiovaskulární mortality v rozmezí RR 0,91–0,93. Celkově tak zůstává evidence příznivější pro kardiovaskulární než pro celkovou mortalitu a silná tvrzení o delším přežití na základě suplementace omega-3 současná RCT evidence nepodporuje [[Khan et al., 2021](#); [Bernasconi et al., 2021](#)].

3.7 Svaly a kosti

Evidence pro svaly a kostní zdraví je slabší a heterogennější než u triglyceridů nebo specifické KV prevence.

Svaly. U starších osob byl popsán malý nárůst svalové hmoty o 0,33 kg a zlepšení Timed Up and Go o 0,30 s. Novější meta-analýza ale neprokázala signifikantní efekt na sílu stisku a vykazovala extrémní heterogenitu [[Huang et al., 2020](#); [Timraz et al., 2023](#)].

Kosti. Meta-analýza 19 RCT nenašla signifikantní efekt na kostní minerální denzitu ani většinu markerů kostního obratu. Tvrzení o spolehlivém přínosu pro kost či sarkopenii proto současná evidence nepodporuje [[Gao et al., 2023](#); [Abdelhamid et al., 2019](#)].

4. Dávkování a forma užívání

Cíl	Nejlépe podložená dávka / forma	Praktická interpretace
Snížení triglyceridů	2–4 g/den EPA+DHA nebo přednostně preskripční preparát	Efekt na TG je konzistentní; u formulací s DHA může LDL-cholesterol stoupat [Yang et al., 2022]
Snížení reziduálního KV rizika u statin-léčených pacientů se zvýšenými TG	Icosapent ethyl 4 g/den	Jde o jediný režim s robustním outcome benefitem; nelze jej nahrazovat běžným rybím olejem [Bhatt et al., 2019 ; Huang et al., 2023]
Mírné snížení krevního tlaku	Přibližně 2–3 g/den EPA+DHA	Očekávaný efekt je malý, v řádu jednotek mmHg [Zhang et al., 2022]
Depresivní symptomatika jako adjuvans	EPA-dominantní formulace, obvykle 1–2 g/den	Evidence je nejistá; efekt zůstává pod hranicí jasné klinické významnosti [Appleton et al., 2021 ; Kelaiditis et al., 2023]
NAFLD / metabolické markery	1–3 g/den v RCT, někdy více	Lze očekávat spíše biochemický než prokázaný histologický benefit [Yan et al., 2018 ; Guo et al., 2018]
Kognice, demence, AMD, prevence rakoviny	Žádná dávka nemá přesvědčivě prokázaný benefit	Suplementaci pouze za tímto účelem evidence nepodporuje [Sydenham et al., 2012 ; Burckhardt et al., 2016 ; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group et al., 2013 ; Manson et al., 2019]

Forma užívání

- Je vhodné rozlišovat preskripční formulace a běžné doplňky. Klinická outcome data se opírají o konkrétní preparáty, nikoli o abstraktní „omega-3“ jako třídu [[Bhatt et al., 2019](#); [Nicholls et al., 2020](#); [Hilleman et al., 2016](#)].
- U rostlinných zdrojů ALA je limitací nízká konverze na DHA/EPA [[Lane et al., 2022](#); [Yuan et al., 2022](#)].
- Nasycovací schéma není pro omega-3 podloženo; standardní „nasycovací fáze“ zde nemá oporu v outcome datech.
- U vyšších dávek je praktické dělit denní dávku do 2 podání a užívat s jídlem kvůli gastrointestinální toleranci.

5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce

Nežádoucí účinky

Nejčastější jsou mírné gastrointestinální obtíže: reflux, rybí pachut, dysgeuzie, průjem a dyskomfort. V souhrnné bezpečnostní meta-analýze 90 RCT byly u omega-3 vyšší odds průjmu (OR 1,257; P = 0,010), dysgeuzie (OR 3,478; P < 0,001) a „bleeding tendency“ (OR

1,260; $P = 0,025$), ale bez prokázaného nárůstu jasně definovaných závažných nežádoucích účinků [[Chang et al., 2023](#)]. Velké outcome studie současně ukazují, že absolutní nárůst krvácení je malý a většina závažných krvácivých endpointů se celkově nezvyšuje [[Javaid et al., 2024](#)].

Absolutní kontraindikace

Stav	Mechanismus	Klinické riziko	Praktický postup
Prokázaná hypersenzitivita na konkrétní přípravek nebo jeho pomocné látky	Imunologická reakce na složku přípravku	Od kopřivky po anafylaxi	Přípravek nepodávat; zvážit alternativní formulaci (např. algální místo rybí), pokud je indikace reálná

Zvýšená opatrnost

Stav	Mechanismus	Klinické riziko	Praktický postup
Anamnéza fibrilace síní nebo vysoké riziko fibrilace síní	U vysokých dávek omega-3, zejména čisté EPA, byl opakovaně pozorován vyšší výskyt AF	Palpitace, hospitalizace, potřeba antiarytmické léčby	U vysokodávkované léčby monitorovat rytmus a symptomy; nejde o absolutní kontraindikaci, ale o reálné riziko [Bhatt et al., 2019 ; Kalstad et al., 2021 ; Yan et al., 2024]
Aktivní krvácení, recentní hemoragická příhoda, současná intenzivní antitrombotická léčba	Farmakodynamické zesílení antiagregačního efektu	Mírné až střední zvýšení krvácivosti; u vysokodávkované EPA absolutní nárůst malý, ale přítomný	Není to absolutní kontraindikace pro běžné dávky, ale vyžaduje individuální zhodnocení a klinické sledování [Javaid et al., 2024]
Výrazná malabsorpce tuků, závažné pankreatobiliární onemocnění	Snížené vstřebávání lipidových formulací	Nedosažení terapeutické expozice	Preferovat preskripční, standardizované přípravky; klinicky hodnotit odpověď, případně biomarkery
Těžká dyslipidemie nebo velmi vysoké triglyceridy samoléčbou OTC preparáty	Riziko poddávkování a záměny formulací	Neadekvátní léčba, falešný pocit bezpečí	Uvažovat preskripční léčbu, ne OTC substituci [Hilleman et al., 2016]

Důležité negativní závěry k „specifickým kontraindikacím“

Pro myasthenia gravis, AV blok nebo jiné poruchy převodu neexistuje přímá klinická evidence, že by omega-3 představovaly absolutní kontraindikaci. Pro těžké renální selhání také není prokázána specifická toxicita omega-3; praktický problém je spíše polyfarmakoterapie a krvácivé riziko komorbidního pacienta. Omega-3 nejsou iontově aktivní látka typu polyvalentního kationtu, a proto se od nich neočekávají chelatační interakce s levothyroxinem, tetracykliny, fluorochinolony nebo bisfosfonáty.

Tabulka lékových interakcí

Lék / skupina	Co mění co	Mechanismus / důkaz	Praktický postup
Antikoagulancia a antiagregancia	Omega-3 mohou mírně zesílit krvácivost; druhá strana interakce prakticky nemění hladinu omega-3	Farmakodynamická interakce; celkově RR krvácení 1,09 (0,91-1,31), P = 0,34, ale u vysokodávkované čisté EPA relativní riziko krvácení vyšší a absolutně asi +0,6 % [Javaid et al., 2024]	Časový odstup nedává smysl; sledovat krvácivé projevy a u warfarinu po nasazení/vysazení kontrolovat INR podle lokálního protokolu
Antiarytmika / pacienti s anamnézou AF	Omega-3 nezvyšují hladinu antiarytmik, ale mohou zvýšit pravděpodobnost AF	Outcome data z velkých RCT a meta-analýz [Bhatt et al., 2019 ; Yan et al., 2024]	Nejde o absorpční interakci; sledovat rytmus a symptomy
Antihypertenziva	Omega-3 mohou aditivně snižovat tlak	Farmakodynamická adice; typicky malé snížení TK o 2-3/1-2 mmHg [Zhang et al., 2022 ; Wang et al., 2024]	Bez nutnosti časového odstupu; zvažovat při symptomatické hypotenzii
Antidiabetika / inzulin	Omega-3 obvykle významně nemění biologickou dostupnost antidiabetik; glykemický efekt je malý	Metabolický efekt je skromný, nejde o silnou PK interakci [Xiao et al., 2022]	Bez nutnosti časového odstupu; monitorace glykémie podle běžné praxe
Orlistat, sekvestranty žlučových kyselin	Tyto léky mohou snížit vstřebávání lipidů, a tím i omega-3	Jde o racionální absorpční úvahu, ale přímá klinická evidence je omezená	Oddělit alespoň 2-4 h; konkrétní doporučení ověřit dle SPC
Levothyroxin, tetracykliny, fluorchinolony, bisfosfonáty	Omega-3 prakticky nemění jejich absorpci chelací	Omega-3 oleje nejsou polyvalentní kationty	Specifický časový odstup není nutný
Jídlo s nízkým obsahem tuku / malabsorpce	Může snížit vstřebání omega-3 formulace	Lipidová absorpce je závislá na přítomnosti tuku a integritě vstřebávání	Preferovat užití s jídlem; u malabsorpce zvažovat klinické přehodnocení formy

6. Limity současné evidence

Největší síla evidence je u kardiovaskulárních outcome studií a u triglyceridů; největší slabina je u neurokognice, deprese, suchého oka, zánětlivých biomarkerů a muskuloskeletálních outcome. Velké kardiovaskulární RCT jsou většinou metodologicky silné a odpovídají nízkému riziku zkreslení podle RoB 2, ale i zde existují legitimní otázky: REDUCE-IT používal minerální olej jako placebo, JELIS byl open-label, a placebo v různých studiích nebyla biologicky identická [[Bhatt et al., 2019](#); [Yokoyama et al., 2007](#); [Nicholls et al., 2020](#)].

U menších RCT a meta-analýz je heterogenita často kritická. V depresi byly $I^2 = 73,36\%$ [[Mocking et al., 2016](#)] a 86-88 % [[Kelaiditis et al., 2023](#)], při současných známkách publikačního biasu [[Appleton et al., 2021](#)]. U diabetu dosáhla heterogenita $I^2 = 88\%$ pro fasting glucose a 90 % pro inzulinovou rezistenci [[Delpino et al., 2022](#)]. U zánětlivých

markerů byla heterogenita velmi vysoká, například $I^2 = 89,5 \%$ pro CRP v umbrella meta-analýze [[Kavvani et al., 2022](#)], a CRP navíc vykazovalo small-study/publication bias [[Custodero et al., 2018](#)]. U suchého oka Cochrane review upozornila, že heterogenita byla pro některé outcome příliš vysoká na pooling a více než polovina studií měla vysoké riziko biasu [[Downie et al., 2019](#)].

Observační evidence je zásadně limitována confoundingem. Vyšší příjem ryb nebo vyšší biomarkery omega-3 často korelují s lepším socioekonomickým statusem, nižším kouřením, vyšší fyzickou aktivitou a celkově zdravějším stravovacím vzorcem. To zvláště komplikuje interpretaci dat o mortalitě, demenci a rakovině [[Jiang et al., 2022](#); [Naghshi et al., 2021](#); [Wu et al., 2015](#)]. Chybí také dostatek RCT, které by stratifikovaly podle výchozího omega-3 statusu nebo podle formulace EPA vs. DHA s ověřením dosažené biologické expozice.

Klíčové mezery zůstávají v přímém hodnocení dlouhověkosti, ve validovaných surrogate markerů biologického stárnutí a v dlouhodobých studiích u zdravých osob. Mini-meta-analýza telomer je zajímavá, ale pro klinické závěry zcela nedostatečná [[Ali et al., 2022](#)].

7. Závěr a praktická doporučení

Nejspolehlivější a prakticky nejvýznamnější účinek omega-3 je snížení triglyceridů, přičemž efekt roste s dávkou. Ostatní příznivé účinky jsou menší a selektivní: důkazy podporují jen mírné snížení rizika infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality. V užší klinické oblasti se jako příznivý jeví také vliv na jaterní enzymy u nealkoholické tukové choroby jater a příznivý směr vykazují i některé zánětlivé markery, zejména interleukin 6 a TNF-alfa.

Stejně důležité je ale to, kde kvalitní důkazy jasný přínos nepotvrzují nebo ukazují riziko. Směsné doplňky EPA+DHA neprokazují prodloužení života ani snížení celkových kardiovaskulárních příhod, vysoké dávky směsi EPA+DHA nevedly ani ke snížení velkých kardiovaskulárních příhod a přínos se nepotvrdil ani u cévní mozkové příhody. Jasně nepříznivým výsledkem je zvýšení rizika fibrilace síní při vyšších dávkách, zejména nad 1 g denně. Kvalitní evidence také nepodporuje přínos pro prevenci nebo léčbu diabetu 2. typu, pro kognici u kognitivně zdravých starších lidí, pro léčbu Alzheimerovy demence, pro zpomalení progresu věkem podmíněné makulární degenerace ani pro celkový výskyt nádorových onemocnění.

V dalších oblastech je jistota důkazů nižší. U depresivních symptomů je sice patrný statistický signál, ale jeho klinický význam zůstává nejistý. Podobně nejisté jsou možné malé přínosy pro věkem podmíněný kognitivní pokles, svalovou hmotu a funkci nebo symptomy suchého oka. U C-reaktivního proteinu jsou výsledky příznivé, ale ne zcela konzistentní, inzulínová senzitivita vychází neutrálně a u kostní minerální denzity se přínos nepotvrdil. Observační data pro vyšší příjem kyseliny alfa-linolenové vypadají příznivě pro celkovou mortalitu, ale nejde o dost silný podklad pro obecné závěry o prodloužení života.

Prakticky tedy dává největší smysl čekat od omega-3 hlavně zlepšení triglyceridů a nanejvýš malé, dílčí přínosy v některých kardiovaskulárních situacích nebo u nealkoholické tukové choroby jater; nejde o univerzální prevenci chronických nemocí a u vyšších dávek je nutné

počítat s reálným nárůstem rizika fibrilace síní.

8. GRADE hodnocení

A - Silná evidence	B - Střední evidence	C - Omezená evidence	D - Slabá evidence	
KARDIOVASKULÁRNÍ ZDRAVÍ				
Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Snížení triglyceridů Zdroje: [23]	A	Příznivý	Vážený průměrný rozdíl (WMD) -42,6 mg/dL při 2 g/den; -68,9 mg/dL při 3 g/den (lineární závislost na dávce)	90 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 72 598
Riziko fibrilace síní při vysokodávkované omega-3 léčbě Zdroje: [25][62]	A	Nepříznivý	Hazard ratio (HR) 1,49 (1,04-2,15) při dávkách > 1 g/den; celkově hazard ratio (HR) 1,25 (1,07-1,46)	7 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 81 210
Celková úmrtnost při směsných doplňcích EPA+DHA Zdroje: [18]	A	Neutrální	Relativní riziko (RR) 0,97 (0,93-1,01)	Cochrane review: 45 randomizovaných kontrolovaných studií, n = 143 693
Kardiovaskulární příhody při směsných doplňcích EPA+DHA Zdroje: [18][69]	A	Neutrální	Relativní riziko (RR) 0,96 (0,92-1,01)	Cochrane review: 43 randomizovaných kontrolovaných studií, n = 140 482
Infarkt myokardu Zdroje: [70][71]	B	Mírně příznivý	Relativní riziko (RR) 0,87 (0,80-0,96)	40 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 135 267
Velké kardiovaskulární příhody při vysoké dávce směsi EPA+DHA Zdroje: [5]	A	Neutrální	Hazard ratio (HR) 0,99 (0,90-1,09)	1 Randomizovaná kontrolovaná studie, n = 13 078
Cévní mozková příhoda Zdroje: [18]	B	Nulový	Relativní riziko (RR) 1,02 (0,94-1,12)	Cochrane review: 31 randomizovaných kontrolovaných studií, n = 138 888
DIABETES				
Jaterní enzymy při nealkoholické tukové chorobě jater Zdroje: [30]	B	Příznivý	Alt -6,72 IU/L; ast -3,73 IU/L; ggt -4,20 IU/L (vše p < 0,01)	Zastřešující přehled 8 metaanalýz, n = 6 561
Inzulínová senzitivita Zdroje: [72]	C	Nulový	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) 0,08 (-0,11 až 0,28)	11 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 618
Prevence nebo léčba diabetu 2. typu Zdroje: [26]	A	Nulový	Relativní riziko (RR) 1,00 (0,85-1,17) pro diagnózu diabetu; glykovaný hemoglobin průměrný rozdíl (MD) -0,02 %	83 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 58 643

DEPRESE				
Depresivní symptomy Zdroje: [35]	D	Statistický signál, klinický význam nejistý	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) $-0,40$ ($-0,64$ až $-0,16$), přibližně 2,5 bodu na HDRS-17; pod minimálně klinicky významný rozdíl 3,0	33 Studií, n = 1 848 (placebo-kontrolovaný pooled outcome v cochrane review)
KOGNICE A NEUROLOGIE				
Kognice u zdravých starších osob s věkem podmíněným kognitivním poklesem Zdroje: [43]	D	Možný mírný přínos	Signifikantní zlepšení vizuoprostorové paměti v jednom randomizovaném kontrolovaném pokusu ($p = 0,03$)	1 Randomizovaná kontrolovaná studie, n = 485
Kognitivně zdraví starší dospělí Zdroje: [40]	B	Neutrální	Průměrný rozdíl (MD) $-0,07$ ($-0,25$ až $0,10$) v MMSE; pod minimálně klinicky významný rozdíl 1,4	2 Randomizované kontrolované studie, n = 3 221
Léčba alzheimerovy demence Zdroje: [42]	B	Neutrální	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) $-0,02$ ($-0,19$ až $0,15$)	3 Randomizované kontrolované studie, n = 566 pro pooled adas-cog outcome
ZÁNĚT A IMUNITNÍ ODPOVĚĎ				
Interleukin 6 a faktor nádorové nekrózy alfa Zdroje: [46]	B	Příznivý	Interleukin 6 vážený průměrný rozdíl (WMD) $-0,22$ ($p = 0,008$); faktor nádorové nekrózy alfa vážený průměrný rozdíl (WMD) $-0,12$ ($p < 0,001$)	68 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 4 601
C-reaktivní protein Zdroje: [10] [46]	C	Příznivý, ale heterogenní	Vážený průměrný rozdíl (WMD) $-0,20$ mg/l u chronických onemocnění; v umbrella přehledu standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) $-0,40$ s vysokou heterogenitou ($i^2 = 89,5\%$)	68 Randomizovaných kontrolovaných studií; umbrella přehled 32 metaanalýz
OČNÍ ZDRAVÍ				
Progrese věkem podmíněné makulární degenerace Zdroje: [17]	A	Neutrální	Hazard ratio (HR) 0,97 (98,7 % interval spolehlivosti (CI): 0,82-1,16)	1 Velká randomizovaná kontrolovaná studie, n = 4 203
Symptomy suchého oka Zdroje: [47] [48] [49] [50]	C	Smíšený	Průměrný rozdíl (MD) $-2,47$ jednotky skóre symptomů ($-5,14$ až $0,19$); klinický benefit zůstává nejistý	34 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 4 314; velká randomizované kontrolované studie DREAM, n = 535

ONKOLOGIE				
Celkový výskyt nádorových onemocnění Zdroje: [20] [51]	A	Nulový	Relativní riziko (RR) 1,02 (0,98–1,07) v meta-analýze randomizované kontrolované studie; ve VITAL hazard ratio (HR) 1,03 (0,93–1,13)	47 Randomizovaných kontrolovaných studií; VITAL randomizované kontrolované studie
DLOUHOVĚKOST				
Kardiovaskulární mortalita Zdroje: [71] [73]	B	Mírně příznivý	Relativní riziko (RR) 0,93 (0,88–0,98) dle khan; relativní riziko (RR) 0,93 (0,88–0,99) dle hu	38 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 149 051; podpůrně 13 randomizovaných kontrolovaných studií, n = 127 477
Celková mortalita při vyšším příjmu kyseliny alfa-linolenové Zdroje: [67] [74]	C	Příznivý	Relativní riziko (RR) 0,90 (0,83–0,97)	Meta-analýza prospektivních kohort; observační data s možností reziduálního konfundingu
SVALOVÁ HMOTA A SÍLA				
Svalová hmota a funkce u starších osob Zdroje: [55] [56]	D	Možný mírný přínos	Malý nárůst svalové hmoty o 0,33 kg a zlepšení timed up and go o 0,30 s; bez signifikantního efektu na sílu stisku v novější meta-analýze	Meta-analýzy u starších osob; vysoká heterogenita
KOSTI				
Kostní minerální denzita a markery kostního obratu Zdroje: [57] [58]	C	Nulový	Bez signifikantního efektu na kostní minerální denzitu ani většinu markerů kostního obratu	19 Randomizovaných kontrolovaných studií

9. Použitá literatura

- [1] Yuan Q, et al. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology. *Phytotherapy research* : PTR. 2022. PMID 34553434. DOI 10.1002/ptr.7295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34553434/>
- [2] Lane KE, et al. Bioavailability and conversion of plant based sources of omega-3 fatty acids - a scoping review to update supplementation options for vegetarians and vegans. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022. PMID 33576691. DOI 10.1080/10408398.2021.1880364.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576691/>
- [3] Ulven SM, et al. Comparison of bioavailability of krill oil versus fish oil and health effect. *Vascular health and risk management*. 2015. PMID 26357480. DOI 10.2147/vhrm.s85165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26357480/>
- [4] Bhatt DL, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine*. 2019. PMID 30415628. DOI 10.1056/nejmoa1812792.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/>
- [5] Nicholls SJ, 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. PMID 33190147. DOI 10.1001/jama.2020.22258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190147/>
- [6] Hilleman D, et al. Prescription Omega-3 Fatty Acid Products and Dietary Supplements Are Not Interchangeable. *Managed care (Langhorne, Pa.)*. 2016. PMID 26882630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26882630/>
- [7] Oh DY, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010. PMID 20813258. DOI 10.1016/j.cell.2010.07.041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813258/>
- [8] Chiang N, et al. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays in biochemistry*. 2020. PMID 32885825. DOI 10.1042/ebc20200018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885825/>
- [9] Serhan CN, et al. E-series resolvins metabolome, biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammation-resolution: Preparing SPMs for long COVID-19, human clinical trials, and targeted precision nutrition. *Seminars in immunology*. 2022. PMID 35227568. DOI 10.1016/j.smim.2022.101597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227568/>
- [10] Kavyani Z, et al. Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *International immunopharmacology*. 2022. PMID 35914448. DOI 10.1016/j.intimp.2022.109104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914448/>
- [11] Yang Y, et al. The effect of omega-3 fatty acids and its combination with statins on lipid profile in patients with hypertriglyceridemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in nutrition*. 2022. PMID 36313109. DOI 10.3389/fnut.2022.1039056.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313109/>
- [12] Hidayat K, et al. Effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on heart rate: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of clinical nutrition*. 2018. PMID 29284786. DOI 10.1038/s41430-017-0052-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284786/>
- [13] Zhang X, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2022. PMID 35647665. DOI 10.1161/jaha.121.025071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647665/>
- [14] Yan JH, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018. PMID 30212963. DOI 10.1097/md.00000000000012271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212963/>

- [15] Guo XF, et al. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2018. PMID 28161092. DOI 10.1016/j.clnu.2017.01.003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161092/>
- [16] Chew EY, et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015. PMID 26305649. DOI 10.1001/jama.2015.9677.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305649/>
- [17] Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013. PMID 23644932. DOI 10.1001/jama.2013.4997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644932/>
- [18] Abdelhamid AS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. PMID 32114706. DOI 10.1002/14651858.cd003177.pub5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114706/>
- [19] ASCEND Study Collaborative Group, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*. 2018. PMID 30146932. DOI 10.1056/nejmoa1804989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146932/>
- [20] Manson JE, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019. PMID 30415637. DOI 10.1056/nejmoa1811403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415637/>
- [21] Kalstad AA, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021. PMID 33191772. DOI 10.1161/circulationaha.120.052209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33191772/>
- [22] Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet (London, England)*. 2007. PMID 17398308. DOI 10.1016/s0140-6736(07)60527-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398308/>
- [23] Wang T, et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Intake and Dyslipidemia: A Continuous Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2023. PMID 37264945. DOI 10.1161/jaha.123.029512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37264945/>
- [24] Wei MY, et al. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Current atherosclerosis reports*. 2011. PMID 21975919. DOI 10.1007/s11883-011-0210-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975919/>
- [25] Gencer B, et al. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021. PMID 34612056. DOI 10.1161/circulationaha.121.055654.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34612056/>
- [26] Brown TJ, et al. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2019. PMID 31434641. DOI 10.1136/bmj.l4697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434641/>
- [27] O'Mahoney LL, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovascular diabetology*. 2018. PMID 29981570. DOI 10.1186/s12933-018-0740-x.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981570/>
- [28] Xiao Y, et al. The effects of omega-3 fatty acids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2022. PMID 35717726. DOI 10.1016/j.plefa.2022.102456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717726/>
- [29] Chen C, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Glucose Control and Lipid Levels in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2015. PMID 26431431. DOI 10.1371/journal.pone.0139565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431431/>

- [30] Musazadeh V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2023. PMID 36692292. DOI 10.1111/1440-1681.13750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36692292/>
- [31] Scorletti E, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014. PMID 25043514. DOI 10.1002/hep.27289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043514/>
- [32] Dasarathy S, et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015. PMID 24583757. DOI 10.1097/mcg.0000000000000099. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583757/>
- [33] Wu JH, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of nutrition*. 2012. PMID 22591895. DOI 10.1017/s0007114512001602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591895/>
- [34] Qian F, et al. n-3 Fatty Acid Biomarkers and Incident Type 2 Diabetes: An Individual Participant-Level Pooling Project of 20 Prospective Cohort Studies. *Diabetes care*. 2021. PMID 33658295. DOI 10.2337/dc20-2426. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658295/>
- [35] Appleton KM, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021. PMID 34817851. DOI 10.1002/14651858.cd004692.pub5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817851/>
- [36] Liao Y, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational psychiatry*. 2019. PMID 31383846. DOI 10.1038/s41398-019-0515-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383846/>
- [37] Grosso G, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2014. PMID 24805797. DOI 10.1371/journal.pone.0096905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24805797/>
- [38] Kelaiditis CF, et al. Effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on reducing anxiety and/or depression in adults; A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2023. PMID 37028202. DOI 10.1016/j.plefa.2023.102572. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37028202/>
- [39] Mocking RJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Translational psychiatry*. 2016. PMID 26978738. DOI 10.1038/tp.2016.29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978738/>
- [40] Sydenham E, et al. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. PMID 22696350. DOI 10.1002/14651858.cd005379.pub3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696350/>
- [41] Andrieu S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2017. PMID 28359749. DOI 10.1016/s1474-4422(17)30040-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359749/>
- [42] Burckhardt M, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. PMID 27063583. DOI 10.1002/14651858.cd009002.pub3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063583/>
- [43] Yurko-Mauro K, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2010. PMID 20434961. DOI 10.1016/j.jalz.2010.01.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434961/>
- [44] Wu S, et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015. PMID 25446949. DOI 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446949/>

- [45] Talebi S, et al. Association between animal protein sources and risk of neurodegenerative diseases: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2023. PMID 36647769. DOI 10.1093/nutrit/nuac114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36647769/>
- [46] Li K, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : a meta-analysis. *PloS one*. 2014. PMID 24505395. DOI 10.1371/journal.pone.0088103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505395/>
- [47] Dry Eye Assessment and Management Study Research Group, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *The New England journal of medicine*. 2018. PMID 29652551. DOI 10.1056/nejmoa1709691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652551/>
- [48] Downie LE, et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019. PMID 31847055. DOI 10.1002/14651858.cd011016.pub2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847055/>
- [49] Giannaccare G, et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea*. 2019. PMID 30702470. DOI 10.1097/ico.0000000000001884.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702470/>
- [50] Wang WX, et al. Efficacy of Omega-3 Intake in Managing Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical medicine*. 2023. PMID 38002640. DOI 10.3390/jcm12227026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002640/>
- [51] Hanson S, et al. Omega-3, omega-6 and total dietary polyunsaturated fat on cancer incidence: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *British journal of cancer*. 2020. PMID 32114592. DOI 10.1038/s41416-020-0761-6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114592/>
- [52] Lee KH, et al. Consumption of Fish and ω -3 Fatty Acids and Cancer Risk: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2020. PMID 32488249. DOI 10.1093/advances/nmaa055.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32488249/>
- [53] Zheng JS, et al. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013. PMID 23814120. DOI 10.1136/bmj.f3706.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814120/>
- [54] Harris WS, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. *Nature communications*. 2021. PMID 33888689. DOI 10.1038/s41467-021-22370-2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888689/>
- [55] Huang YH, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Muscle Mass, Muscle Strength and Muscle Performance among the Elderly: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020. PMID 33291698. DOI 10.3390/nu12123739.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291698/>
- [56] Timraz M, et al. The Effect of Long Chain n-3 Fatty Acid Supplementation on Muscle Strength in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023. PMID 37630768. DOI 10.3390/nu15163579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37630768/>
- [57] Gao J, et al. The Effects of n-3 PUFA Supplementation on Bone Metabolism Markers and Body Bone Mineral Density in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *Nutrients*. 2023. PMID 37375709. DOI 10.3390/nu15122806.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37375709/>
- [58] Abdelhamid A, et al. The Relationship Between Omega-3, Omega-6 and Total Polyunsaturated Fat and Musculoskeletal Health and Functional Status in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of RCTs. *Calcified tissue international*. 2019. PMID 31346665. DOI 10.1007/s00223-019-00584-3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346665/>
- [59] Huang L, et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2023. PMID 37121469. DOI 10.1016/j.advnut.2023.04.009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37121469/>

- [60] Chang JP, et al. Safety of Supplementation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.). 2023. PMID 37567449. DOI 10.1016/j.advnut.2023.08.003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37567449/>
- [61] Javaid M, et al. Bleeding Risk in Patients Receiving Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2024. PMID 38742535. DOI 10.1161/jaha.123.032390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38742535/>
- [62] Yan J, et al. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2024. PMID 36103100. DOI 10.1007/s10557-022-07379-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103100/>
- [63] Wang Y, et al. Does omega-3 PUFAs supplementation improve metabolic syndrome and related cardiovascular diseases? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2024. PMID 37222574. DOI 10.1080/10408398.2023.2212817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37222574/>
- [64] Delpino FM, et al. Omega-3 supplementation and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022. PMID 33480268. DOI 10.1080/10408398.2021.1875977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480268/>
- [65] Custodero C, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2018. PMID 29803716. DOI 10.1016/j.arr.2018.05.004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803716/>
- [66] Jiang H, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and mortality. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2022. PMID 35830775. DOI 10.1016/j.clnu.2022.06.034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35830775/>
- [67] Naghshi S, et al. Dietary intake and biomarkers of alpha linolenic acid and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ* (Clinical research ed.). 2021. PMID 34645650. DOI 10.1136/bmj.n2213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34645650/>
- [68] Ali S, et al. Effect of omega-3 fatty acids on the telomere length: A mini meta-analysis of clinical trials. *Biomolecular concepts*. 2022. PMID 35189049. DOI 10.1515/bmc-2021-0024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35189049/>
- [69] Aung T, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA cardiology*. 2018. PMID 29387889. DOI 10.1001/jamacardio.2017.5205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387889/>
- [70] Bernasconi AA, et al. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clinic proceedings*. 2021. PMID 32951855. DOI 10.1016/j.mayocp.2020.08.034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32951855/>
- [71] Hu Y, et al. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *Journal of the American Heart Association*. 2019. PMID 31567003. DOI 10.1161/jaha.119.013543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567003/>
- [72] Akinkuolie AO, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2011. PMID 21959352. DOI 10.1016/j.clnu.2011.08.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959352/>
- [73] Khan SU, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021. PMID 34505026. DOI 10.1016/j.eclinm.2021.100997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34505026/>
- [74] Chen LH, et al. Dietary Intake and Biomarkers of α -Linolenic Acid and Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Frontiers in nutrition*. 2021. PMID 34805241. DOI 10.3389/fnut.2021.743852. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805241/>