

Óleos de peixe e aterosclerose

José Manuel Silva*, José Brito**, Pedro Figueiredo***, Ávila Costa****, Políbio Serra e Silva*****

Resumo

Estudos epidemiológicos demonstram uma significativa correlação inversa entre o consumo de peixe e a doença aterosclerótica. Fração importante dos óleos de peixe, os ácidos gordos omega 3, particularmente o ácido eicosapentanóico, parecem ser os mediadores dessa acção, que seria consequência de vários efeitos metabólicos, nomeadamente: 1) actividade hipolipemiante, diminuindo a síntese de triglicérides; 2) antiagregante plaquetar, devido à síntese de tromboxano A₂ em detrimento do A₂; 3) antiinflamatória, pela diminuição da síntese de leucotrieno B₄, um potente agente quimiotático de neutrófilos e monócitos, e aumento da síntese de leucotrieno B₅; 4) antitrombótica, reduzindo os níveis de PAI-1 e fibrinogénio; 5) melhoria da perfusão dos tecidos. O consumo de concentrados de óleos de peixe parece ser praticamente inócuo, com a hipotética excepção dos diabéticos, na medida em que poderá piorar o controlo glicémico.

Palavras chave: óleos de peixe, ácidos gordos omega 3, ácido eicosapentanóico, aterosclerose.

Abstract

Epidemiological studies show a significant inverse correlation between fish consumption and atherosclerotic disease. Important fraction of fish oil, polyunsaturated Ω -3 fatty acids may be the mediators of this effect, particularly eicosapentanoic acid, mainly through their hypolipidaemic, antiinflammatory antiaggregatory, and antithrombotic action, and by increasing tissue perfusion. Fish oil concentrates are almost entirely harmless, with the only hypothetical exception of diabetes, as they may worsen glycaemic control.

* Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

** Interno do Internato Complementar de Pneumologia

*** Interno do Internato Complementar de Gastroenterologia

**** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

***** Prof. Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra
Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Key words: fish oil, polyunsaturated Ω -3 fatty acids, eicosapentanoic acid, atherosclerosis

Introdução

Apesar de uma esperança de vida média de 60 anos, os esquimós têm uma taxa de mortalidade por doença coronária isquémica (DCI) de apenas 3,5%. Mas não só têm uma muito menor incidência de enfarte do miocárdio e diabetes, como também de tirototoxicose, asma brônquica, esclerose múltipla e psoríase. Ainda que a sua dieta seja muito rica em gorduras e apresentem valores médios de colesterol total à volta de 228 mg/dl¹, a análise efectuada mostrou que grande parte da gordura e calorias eram devidas ao consumo de peixes gordos e mamíferos marinhos, ricos em ácidos gordos omega 3 (AGO 3), de que os esquimós consomem 5 a 10 g/dia, aos quais foi, em grande parte, atribuída a responsabilidade pela baixa incidência de DCI. No Japão, onde o consumo de peixe per capita é de 100 g/dia, também se verifica uma baixa incidência de doença coronária e a relação inversa entre DCI e consumo de peixe parece ser dose-dependente². Porém, outros estudos já realizados não têm sido unânimes^{2,3}, pelo que persistem algumas dúvidas quanto ao real papel do peixe na prevenção da DCI.

Os principais AGO 3 são os ácidos alfa-linolénico (C18:3, W-3), eicosapentanóico (C20:5, W-3) e docosaheptanoico (C22:6, W-3) [C18 traduz a existência de 18 átomos de carbono na molécula, 3 quer dizer que há três duplas ligações e W-3 indica a localização da primeira dupla ligação no terceiro átomo de carbono a partir da extremidade metil do ácido gordo]. Tal como o ácido linoléico (C18:2, W-6), também o ácido alfa-linolénico, que se encontra em alguns óleos vegetais e folhas verdes, é um ácido gordo essencial. Os peixes gordos das águas frias, como a cavala, o arenque e o salmão, são particularmente ricos em AGO 3, sintetizados pelo fitoplâncton e zooplâncton⁴. Porém, a ingestão de doses significativas destes ácidos gordos, a partir das suas fontes naturais, é dificultada pelo facto de a fervura e o processamento dos alimentos destruir quantidades apreciáveis dos AGO 3 presentes⁵.

A ingestão de peixe ou concentrados de óleos de peixe resulta na incorporação de AGO 3 nas membranas celulares, dando origem a múltiplas acções em vários processos bioquímicos e celulares que podem participar do desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica e a sua complicação major, a trombose⁶.

Muitos destes efeitos são atribuídos ao ácido eicosapentanóico⁷, enquanto que o ácido docosaheptanoico, acumulando-se nos fosfolípidos e podendo ser lentamente transformado em eicosapentanóico, funcionaria essencialmente como reservatório deste último, se bem que também seja metabolicamente activo⁷. A acumulação de AGO 3 nos tecidos, nomeadamente no coração, rim, fígado e

tecidos adiposo e muscular, está associada a uma diminuição recíproca de AGO 6, essencialmente do ácido araquidónico, mas também de ácidos gordos saturados, como o láurico e mirístico, nas membranas celulares⁸. Provavelmente as AGO 3 e AGO 6 competirão nas suas actividades biológicas, pelo que a proporção relativa de cada uma na dieta será um factor determinante dos respectivos efeitos.

Apesar do grande número de estudos, permanece alguma confusão quanto aos efeitos dos concentrados de AGO 3 no perfil lipídico². O consenso geral possível é o de que, em doses elevadas, os AGO 3 são essencialmente hipotrigliceridémias, talvez por diminuição da síntese e secreção hepática de VLDL⁹, secundária à estimulação da oxidação e metabolização mitocondrial dos ácidos gordos livres⁷, reduzindo em 20 a 40% a trigliceridemia em jejum em indivíduos normais e hiperlipidémicos¹⁰. Não parece haver estimulação da lipoproteína lipase⁵.

Poderá haver uma ligeira diminuição do colesterol total à custa do colesterol das VLDL, mas o colesterol das LDL poderá aumentar, sobretudo nos tipos IIb e IV da classificação de Fredrickson/OMS. O C-HDL pode elevar-se até 5 a 10%, se bem que os resultados sejam inconsistentes, provavelmente por reflectir essencialmente a sua relação inversa com os triglicéridos. Em relação às apoproteínas, pode dar-se um ligeiro aumento da Apo AI, paralelo ao aumento do C-HDL, enquanto que os efeitos opostos sobre as LDL e LDL poderão equilibrar a variação da apo B100. Não terão qualquer efeito significativo sobre a Lp(a)⁹. Os AGO 3 têm a capacidade de evitar hipertrigliceridemia induzida pelos hidratos de carbono¹¹ e de reduzir a lipémia pós-prandial¹⁰. A hiperquilomicronemia (tipoV) também parece responder bem aos AGO 3⁵.

O ácido eicosapentanoico, com o mesmo número de átomos de carbono do ácido araquidónico, incorpora-se na membrana plaquetar e é transformado em tromboxano A₃ (estruturalmente análogo ao tromboxano A₂) e, nas células endoteliais, em prostaglandina I₃ (análoga da prostaciclina); enquanto o primeiro é desprovido de actividade agonista plaquetar e vasoconstritora, a segunda mantém as potentes propriedades vasodilatadores e antagonistas plaquetares da prostaciclina^{12, 13, 14}, reduzindo assim a agregação plaquetar e prolongando o tempo de sangria em 20 a 40%.

Os leucotrienos, produzidos a partir do ácido araquidónico, contribuem para a resposta inflamatória aguda durante o enfarte do miocárdio². A incorporação do ácido eicosapentanoico nos fosfolípidos da membrana dos neutrófilos e monócitos leva à diminuição da síntese de leucotrieno B₄, um potente agente quimiotático de neutrófilos e monócitos, e ao aumento da síntese de leucotrieno B₅, biologicamente menos activo que o primeiro, reduzindo a resposta inflamatória. Ao diminuírem a actividade quimiotática dos monócitos circulantes¹⁵, os AGO 3

poderão, eventualmente, inibir a acumulação de macrófagos na íntima, interferindo com os mecanismos patogénicos da aterosclerose.

Além dos efeitos já referidos, os AGO 3 poderão ainda inibir a produção pelas células endoteliais de PDGF (platelet-derived growth factor)¹⁶, factor de crescimento com papel relevante na hiperplasia das células musculares lisas e fibroblastos nas placas de ateroma, estimular a produção de EDRF (endothelium-derived relaxing factor) pelo endotélio lesado^{17, 18, 19}, diminuir as concentrações de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)²⁰, melhorando a actividade fibrinolítica, diminuir os níveis de fibrinogénio^{21, 22}, recentemente considerado pela Sociedade Europeia de Aterosclerose como factor de risco de DCI²³, reduzir a resposta vasoespástica às catecolaminas, ácido araquidónico, vasopressina e angiotensina II^{24, 25}, aumentar a deformabilidade dos glóbulos vermelhos, reduzindo a viscosidade do sangue²⁶, e baixar a pressão arterial^{25, 27, 28}, um efeito que poderá ser parcialmente independente do endotélio²⁵. Todavia, permanece ainda alguma polémica quanto a estes efeitos já que se têm obtido alguns resultados contraditórios, havendo estudos que, nomeadamente, não encontram alteração dos valores do fibrinogénio, PAI-1, viscosidade do plasma⁹ e tensão arterial²⁹. As diferenças na composição em ácidos gordos e colesterol dos suplementos de óleo de peixe usados nos diversos estudos, as doses e a duração da administração podem influenciar os resultados obtidos^{8, 30}.

É óbvio que, perante este vasto espectro de acção, os óleos de peixe possam ter uma sensível acção anti-aterogénica, talvez até em maior parte pelos efeitos não lipídicos do que pelas alterações na ficha lipídica. Efectivamente, um recente estudo ultrassonográfico em esquimós demonstrou que a baixa incidência de doença cardíaca isquémica nesta população parece não poder ser atribuída a doença aterosclerótica menos severa e, em muitos dos estudos que demonstraram um efeito benéfico dos óleos de peixe na DCI, não se constataram modificações significativas dos níveis de colesterol. Considerando que existem trombos locais em mais de 90% dos doentes com enfarte agudo do miocárdio, é evidente que os efeitos dos AGO 3 na produção de eicosanóides poderão ser mais significativos que as alterações no perfil lipídico⁴. Também no Lyon Diet Heart Study, em que a instituição de uma dieta mediterrânica típica, rica em ácido alfa-linolénico, permitiu uma redução de 60% na mortalidade total, ao fim de 27 meses de follow-up, o rápido efeito protector e a similaridade do perfil lipídico entre o grupo experimental e o grupo controlo, sugerem que o efeito protector possa ter sido obtido através de alterações na trombo-génese e arritmogénese³¹.

Diversos estudos em porcos, cães e macacos parecem confirmar o papel protector dos óleos de peixe². Estudos de oclusão coronária experimental demonstraram

enfartes mais pequenos, menos arritmias e menos mortes súbitas nos animais tratados com AGO 3^{32,33}. Já os resultados com coelhos, ratos e codornizes são discordantes². Em humanos, na reestenose pós-angioplastia coronária, também se verificam aparentes dissonâncias, talvez pelas diferentes doses de AGO 3 utilizadas. Dehmer et al, 1988, obtiveram uma redução significativa da percentagem de doentes com reestenose, de 46% (grupo com placebo) para 19% (grupo com 3,2 g/dia de AGO 3), enquanto Grigg et al, 1989, não encontraram diferenças significativas com 1,8 g/dia de AGO 3 vs placebo. Porém, uma meta-análise recente suporta a hipótese de que os AGO 3 reduzem efectivamente a taxa de reestenose pós-angioplastia coronária, num efeito que parece ser dose-dependente, defendendo os autores o recurso a uma dose diária de 4 a 5 gramas³⁶. Num importante ensaio de prevenção secundária com várias combinações dietéticas (DART trial), em doentes com enfarte do miocárdio, verificou-se uma diminuição da mortalidade total em 29% no grupo aconselhado a aumentar o consumo de peixe (o correspondente a uma média de 300 g de peixe gordo por semana, cerca de 2,5 g, de AGO 3)³⁷. Estudos necróticos revelaram uma correlação inversa entre o conteúdo do tecido adiposo em ácido docosahexanóico e a extensão da aterosclerose coronária³⁸. A mortalidade total, a mortalidade por DCI e a mortalidade por doença cardiovascular estão inversamente correlacionadas com o consumo de peixe em homens (n=6250) do estudo MRFIT, após 10,5 anos de follow-up³⁹. Durante os vinte anos de seguimento da população de Zutphen, que participou no seven countries study, a mortalidade coronária reduziu-se em mais de 50% nos indivíduos que consumiram 30g de peixe por dia⁴⁰. Os AGO 3 proporcionaram resultados prometedores na prevenção ou atraso na progressão das complicações microvasculares da diabetes^{41,42}.

Na maioria dos estudos efectuados com suplementos de óleos de peixe as doses administradas variaram entre 2 e 7 g/dia. Alguns dos efeitos bioquímicos e celulares dos AGO 3 são dose-dependentes, não se sabendo ainda qual a dose diária óptima⁴³. Os concentrados de óleos de peixe não devem conter demasiadas vitaminas A e D, para prevenir uma hipervitaminose. Por exemplo, apesar de ser uma fonte de AGO 3 facilmente disponível, as doses de óleo de fígado de bacalhau necessárias para desencadear os efeitos biológicos benéficos destes ácidos gordos envolvem o risco de intoxicação vitamínica⁵. Além disso, devem possuir uma alta concentração de AGO 3, evitando o excesso de outros ácidos gordos e colesterol, e necessitam de ser enriquecidos em antioxidantes, devido à

sua sensibilidade à oxidação⁴³ e a poderem, eventualmente, aumentar a labilidade oxidativa das LDL⁴⁴.

Sem dúvida, os estudos epidemiológicos e experimentais já realizados sugerem maioritariamente que a ingestão de peixe, até porque habitualmente substitui o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas, protege contra a DCI, tal como se verificou com a rápida e substancial diminuição da incidência e mortalidade por enfarte do miocárdio na Noruega, durante a II Guerra Mundial, devido à abrupta substituição na dieta da carne pelo peixe³. Mas são necessários mais ensaios clínicos prospectivos que estabeleçam definitivamente o papel dos concentrados de óleos de peixe na prevenção primária e secundária da DCI.

O consumo de concentrados de óleos de peixe parece ser praticamente inócuo, estando os efeitos secundários limitados a uma diminuição em 5 a 10% do número de plaquetas, porventura até benéfica, que só raramente tem significado clínico⁴⁵ e a intolerância gastrointestinal ligeira e pouco frequente, com meteorismo e diarreia²⁹. O seu uso em diabéticos não está estabelecido, na medida em que poderá piorar o controlo glicémico⁴⁶, num efeito que poderá ser dose-dependente e que se torna aparente para posologias superiores a 7g/dia⁴².

A grande preocupação actual relativa ao consumo de peixe começa a residir na possibilidade da sua contaminação por metais-pesados e toxinas orgânicas. Por exemplo, o peixe pescado em águas contaminadas pode ser uma importante fonte de contaminação humana com dioxinas⁴⁷, o mais potente tóxico conhecido para o homem e que é produzido por centrais de incineração de lixo e fábricas de papel e herbicidas. Eventualmente, uma alimentação que inclua maior quantidade de vegetais e sementes como as beldroegas, a linhaça, a colza, a soja e a noz, ricas em ácido alfa-linolénico, que pode ser alongado e dessaturado em ácido eicosapentanóico e docosahexanóico, poderá fornecer um suplemento dietético suficiente de AGO 3⁴⁸.

Considerando os efeitos metabólicos positivos da introdução de peixe na dieta⁴⁹, terão as doses terapêuticas de óleos de peixe, que já se encontram comercializados em Portugal, em doses baixas, como suplementos dietéticos, consequências mensuráveis numa população consumidora de quantidades significativas de peixe e produtos vegetais como é a população portuguesa? É a resposta a esta pergunta que iremos procurar obter num estudo duplo cego em doentes com hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista em que o nosso serviço se encontra a colaborar.

Bibliografia

1. Bang H O Coronary heart disease and Q-3: epidemiological aspects Em: Fish oil and blood-vessel wall interactions, Eds. PM Vanhoutte, Ph Douste-Blazy. John Libbey Eurotext, Paris 1991; pp: 109-116.
2. Israel DH, Gorlin R Fish oils in the prevention of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 174-185.
3. Burr ML Fish and ischaemic heart disease Em: Nutrition and fitness in health and disease, Simopoulos AP (ed.), World Rev Nutr Diet, Basel, Karger 1993; 72: 49-60.
4. Nordoy A Is there a rational use for n-3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine? *Drugs* 1991; 42 (3): 331-342.
5. Davidson MH, Bums JH, Subbiah PV, Conn ME, Drennan KB Marine il capsule therapy for the tratment of hyperlipidemia *Arch Intern Med* 1991; 151: 1732-1740.
6. Leaf A, Weber PC Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549-557.
7. Willumscn N, Hexeberg S, Skorve J, Lundquist M, Berge RK Docosahexaenoic acid shows no triglyceride-lowering effects but increases the peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *J Lipid Res* 1993; 34: 13-22.
8. Otten W, Wirth C, Iazzo PA, Eichinger HM. A high omega 3 fatty acid diet alters fatty acid composition of heart, liver, kidney, adipose tissue and skeletal muscle in swine. *Ann Nutr Metab* 1993; 37: 134-141.
9. Schmidt EB n-3 polyunsaturated fatty acids and ischaemic heart disease. *Curr Op Lipidol* 1993; 4: 27-33.
10. Harris WS, Muzio F. Fish oil reduces postprandial triglyceride concentrations without accelerating lipidemulsion removal rates. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 68-74.
11. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29: 1451-1460.
12. Von Schacky C, Fishér S, Weber PC. Long term effects of dietary omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in man. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626-1631.
13. Knapp HR, Reilly IAG, Alessandrini P, Fitzgerald GA. In-vivo indexes on platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 937-942
14. Fisher S, Weber PC. Prostaglandin 13 is formed in-vivo in man after dietary eicosapentanoic acid. *Nature* 1984; 307: 165-168.
15. Schmidt EB, Pederson JO, Jersild C, Ditzel J, Grunnet N, Dyerberg J. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, haemostasis, neutrophil and monocyte chemotaxis in insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med (suppl)* 1989; 225: 201-206.
16. Fox PL, DiCorleto PE. Fish oil inhibit endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein. *Science* 1988; 241: 453-456.
17. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary cod-liver oil improves endothelium dependent responses in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 1989; 78: 1421-1430
18. Fleishauer FJ, Lee TC, Nelsson U, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1990; 82 (suppl III): III 468 (abstr.)
19. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Dietary fish oil augments nitric oxide production or release in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 33-38.
20. Mehta J, Lawson D, Saldeen T. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) intake. *Am Heart J* 1988; 116: 1201-1206.
21. Hostmark AT, Bjerkedal T, Kierulf P, Flaten H, Ulshagen K. Fish oil and plasma fibrinogen *Br Med J* 1988; 297: 180-181.
22. Radack K, Deck C, Huster G. Dietary supplementation with low-dose fish-oil lowers fibrinogen levels: a randomized, double-blind controlled study. *Ann Intern Med* 1989; 111: 757-758.
23. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the international task force for the prevention of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113-156.
24. Lorentz R, Spengler V, Fischer S, Duhn J, Weber PC. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the Western diet with cod liver oil. *Circulation* 1983; 67: 504-511.
25. Engler MB, Engler MM, Ursell PC. Vasorelaxant properties of n-3 polyunsaturated fatty acids in aortas from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J Cardiovascular Risk*. 1994; 1(1): 75-80.
26. Ernst E. Effects of n-3 fatty acids on blood rheology. *Journal of Internal Medicine* 1989; 225 (suppl 1): 129-132.
27. Bønaa KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentanoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension: a population-based intervention trial from the Tromso Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
28. Moms MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-533.
29. Lofgren RP, Wilt TJ, Nichol KL, Crespin L, Pluhar R, Eckfeldt J. The effect of fish oil supplements on blood pressure. *Am J Public Health* 1993; 83: 267-269
30. Nozaki S, Kubo M, Takemura K, Matsuzawa Y, Tarui S. Effects of purified eicosapentanoic acid ethyl ester (EPA) on lipoprotein composition. *Circulation* 1990; 82. (suppl III): III 477 (abstr.)
31. Lorigeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343; (8911): 1454-1459.
32. Hock CE, Holahan MA, Reibel DK. Effect of dietary fish oil on myocardial phospholipids and myocardial ischemic damage. *Am J Physiol* 1987; 252: 554-560.
33. Matsukura T, Miyagawa M, Satoh K, Mineo S, Yanagisawa A, Ishikawa K. Effect of dietary fish oil on infarct size in feline myocardial ischemia. *Circulation* 1990; 82 (suppl III): III 39 (abstr.)
34. Dehmer GJ, Popma JJ, Van Den Berg EK, Eichhom FJ, Prewilt JB, Campbell WB, Jennings L, Willerson JT, Schmitz JA. Reduction of the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 319: 733-740.
35. Grigg LE, Kay TWH, Valentine PA, Larkings R, Flower DJ, Manolas EG, O'Dea K, Sinclair AJ, Hopper JL, Hunt D. Determinants of restenosis and lack of effect of dietary supplementation with eicosapentanoic acid on the incidence of coronary

- artery restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 665-672.
36. Gapiński JP, VanRuiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1595-1601.
 37. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetman PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: the reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
 38. Seidelin KN, Myrup B, Fischer-Hansen B. n-3 fatty acids in adipose tissue and coronary artery disease are inversely related. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1117-1119.
 39. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1992; 200: 177-182.
 40. Lorenz R. Q-3 fatty acid and risk of atherosclerosis. Em: Fish oil and blood-vessel wall interactions, Eds. PM Vanhoutte, Ph Douste-Blazy. John Libbey Eurotext, Paris 1991; pp: 133-139.
 41. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Holmer G, Deckert T. Partial normalisation by dietary cod-liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-dependent diabetes and albuminuria. *N Engl J Med* 1989; 321: 1572-1577.
 42. Berthezene F. Q-3 fatty acid and diabetes mellitus" Em: "Fish oil and blood-vessel wall interactions, Eds. PM Vanhoutte, Ph Douste-Blazy. - John Libbey Eurotext, Paris 1991; pp:129-131.
 43. Kristensen SD, De Caterina R, Schmidt EB, Endres S. Fish oil and ischaemic heart disease. *Br Med J* 1993; 70: 212-214.
 44. Suzukawa M, Abbey M, Nestel PJ. Effect of fish oil fatty acids on LDL size, oxidizability and uptake by macrophages. *Atherosclerosis* 1994; 109: 73.
 45. Goodnight SH, Fisher M, Fitzgerald GA, Levine P. Assessment of therapeutic use of dietary fish oil in atherosclerotic vascular disease and thrombosis. *Chest* 1989; 95 (suppl 2) 19S-25S.
 46. Glauber H, Wallace P, Griver K, Bretchel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 108: 663-668.
 47. Svensson BG, Nilsson A, Hansson M, Rappe C, Akesson B, Skerfving S. Exposure to dioxins and dibenzofurans through the consumption of fish. *N Engl J Med* 1991; 324: 8-12.
 48. McKeigue P. Diets for secondary prevention of coronary heart disease: can linoleic acid substitute for oily fish. *Lancet* 1994; 343 (8911): 1445.
 49. Ozerova IN, Shuvaeca TI, Kalinkina OM, Perova NV, Oganov RC. Long-term intake of fish-enriched diet in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1994; 109: 72.