

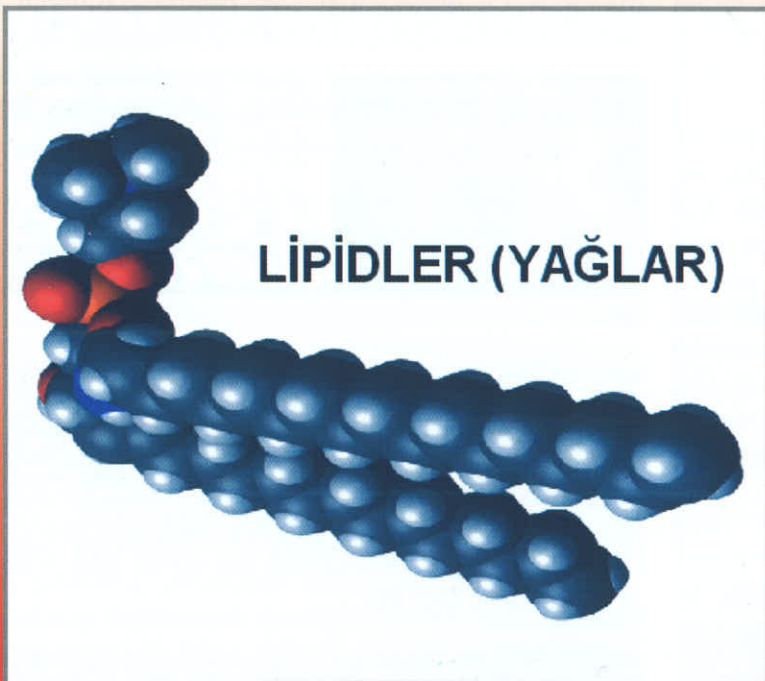
YAŞAM İKSİRLERİ: 'OMEGA YAĞ ASİTLERİ'

Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU



Bilimsel çalışmalar, sağlıklı bir yaşamın ve düzenli bir metabolizmanın en önemli bileşenlerinden birisinde 'yağlar' olduğunu göstermiştir. Yağların bir sınıfı olan 'Yağ Asitleri' içerisinde vücut için esansiyel olan 'Omega Yağ Asitleri' günümüzde pek çok bilim adamının yanı sıra ilaç sanayi üretici ve çalışanları ile basın ve halkımızın da ilgisini çekmektedir.

Dergimizin bu sayısında günümüzde hem halk arasında, hem de ilaç sanayinde son yapılan preparatlar ile yaygın olarak kullanılan ve 'omega yağ asitleri' diye bilinen moleküllerin yapı ve fonksiyonları hakkında bir yazıyı kaleme aldık. Yazımızın ilk bölümünde yağları ve yağ asitlerinin kimyasal yapılarını birazda teknik bir dilde ele alırken ikinci bölümde omega yağ asitlerini tanıtmayı amaçladık. Bu yazımızın eczacılara, tüm sağlık sektörü çalışanlarına ve değerli halkımıza yararlı olmasını temenni ediyorum. Sağlıklı bir yaşam dilekleriyle...



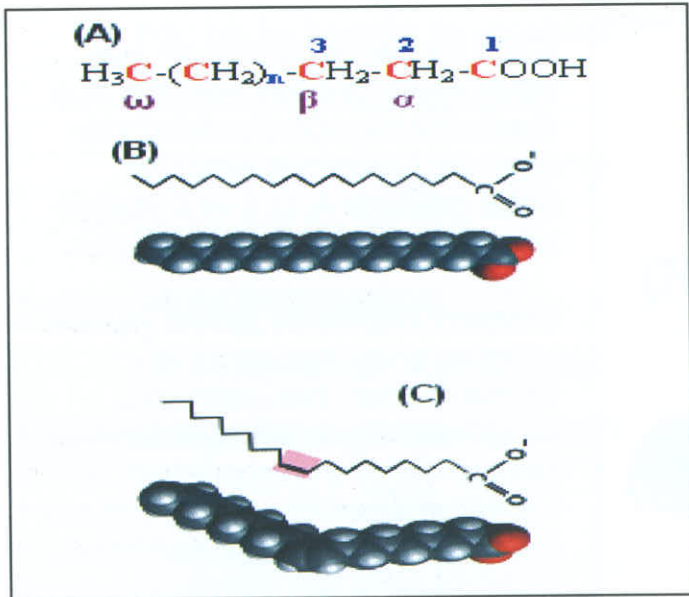
Bütün hücrelerde bulunan ve suda çözünmeyen (apolar) moleküller olup diyetin önemli yapıtaşlarıdır. Yüksek enerji değerlerine sahiptirler. Doğal gıdalarda A, D, E ve K vitaminleri yağda çözünmüş olarak bulunur.

Görevleri: Hücrelerde zarların yapısına katılmak; enerji depolamak ve taşımak; bakteri, bitki yaprakları, böcek kabukları ve omurgalı derilerini kaplayan hücrelerin çeperlerinin koruyucu bileşeni olmak; sinir dokuda elektriksel yalıtkan olarak davranmak; organizmalarda bazı vitaminleri taşımak ve bazı hormonları yapmak, ... (1-4).

YAĞ ASİTLERİ: Lipitlerin temel yapısal elemanlarıdır. Üç mol yağ asidi-bir mol gliserol ile birleşerek nötral yağları yaparlar (yağların depolanma şekli). Diğer yandan yapısında yağ bulunan çeşitli bileşiklerin (fosfolipidler, glikolipidler, kolesterol esterleri, bazı mumsu bileşikler gibi) yapısına katılırlar. Günümüze kadar 100 den fazla yağ asidi olduğu belirlenmiştir. Yağ asitleri, uzun bir karbon zinciri ve molekül sonunda da bir karboksil grubu içerirler (R-COOH). Yağ asitleri, karbon zinciri içerisinde çift bağ içeriyorsa 'doymamış' çift bağ içermiyorsa 'doymuş' olarak adlandırılır. Yağ asitleri zincir uzunluğu, çift bağların yeri ve sayısı ile birbirlerinden ayrılırlar ve karbon zincirinin isminin sonuna 'oik' eki getirilerek (örneğin, oktadekanoik asit, oleik asit) sistematik olarak isimlendirilir. Diğer yandan her yağ asidinin bir de geleneksel ismi vardır.

Yağ asitleri isimlendirilirken karboksil grubu (-COOH)'ndaki karbondan başlanır. Karboksil grubu karbonu, 1. karbon; karboksil karbonunun yanındaki karbon, 2. (α-karbonu); diğer karbon, 3. (β-karbonu); en sondaki karbon ise omega (ω)-karbonu olarak isimlendirilir.

Yağ asitlerinde çift bağların yeri ▲ simgesi üzerine yazılarak belirtilir. Örneğin, ▲9 demek 'yağ asidinin 1 nolu karbonundan başlanarak sayıldığında 9 ve 10 nolu karbonlar arasında çift bağ var' anlamına gelir. Diğer yandan yağ asitlerindeki çift bağların yeri ω-karbonundan başlanarak ta gösterilebilir. Örneğin, ω-3 demek 'ω-karbon atomundan başlanarak sayıldığında 3. karbon üzerinde çift bağ var' demektir (1, 5-7).



Şekil.1. (A)Yağ asitlerinin genel formülü ve karbonların isimlendirilmesi; (B) Bir yağ asidinin şematik görünümü; (C) Yağ asidi üzerindeki çift bağın görünümü (9).

Yüksek yapılı bitki ve hayvanlardaki lipitlerin yapısında yer alan yağ asitlerinin hemen hepsi çift sayıda karbon ihtiva eder ve karbon sayıları 14-22 arasındadır. En bol olanları 16 ve 18 karbon sayısına sahip olanlardır. Eri-me noktaları çift bağ sayısı arttıkça azalır ve zincir uzadıkça artar. Çift bağ içermeyen yağ asitlerini bol miktarda bulunduran lipitler katı yağları (örn. Tereyağı), çift bağ içeren yağ asitlerini bol miktarda bulunduran lipitler ise sıvı yağları (örn. Zeytinyağı) oluştururlar. Yüksek organizmalarda en çok bulunan doymuş yağ asitleri palmitik ve stearik asitler; en çok bulunan doymamış yağ asitleri de oleik, linoleik, linolenik ve araşidonik asitlerdir (1-4).



Omega (ω) Yağ Asitleri

Memeliler doymuş yağ asitlerini ve tek çift bağlı doymamış yağ asitlerini sentezleyebilirken birden fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerini sentezleyemezler. Oleik asit (omega-9) ve araşidonik asit (omega-6) vücutta sentezlenebilirken linoleik asit (omega-6) ve linolenik asit (omega-3) birden fazla çift bağa sahip olduğu için memeliler sentezleyemezler. Bu yüzden linoleik asit ve linolenik asitler 'esansiyel yağ asitleri' olup diyetle dışarıdan alınmak zorundadırlar. Diğer yandan diyetle dışarıdan alınan linoleik (LA) ve linolenik (ALA) asit birçok diğer yağ asitlerinin sentezlenmesi için ön madde olarak görev yapar. Eğer diyetle araşidonik asit (AA)'in öncül maddesi olan LA bulunmuyorsa veya olması gerekenden daha az ise AA'te esansiyel yağ asidi sınıfına girer. Bu açıdan bakıldığında omega-yağ asitlerinin sahip olduğu ünün anlamı daha iyi anlaşılmaktadır (1,2,4,8-10).

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri vücut tarafından sentezlenemez bu yüzden dışarıdan alınmak zorundadır.

Diyet ile alınan LA ve ALA vücut içerisinde ilk olarak enzimler tarafından omega-6 ve omega-3 metabolitlerine dönüştürülür. LA, eikozanoidlerin sentezlendiği ön molekül olan araşidonik aside dönüştürülürken ALA, daha da uzatılmak suretiyle eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) elde edilmesinde kullanılır (10-19).

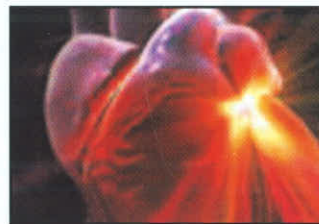
Omega-3 Yağ Asitleri: Vücut için esansiyel olup diyetle



alınmak zorundadırlar. Diyet ile alınan ALA, vücutta DHA ve EPA'ya dönüştürülürken EPA ve DHA münferit olarak farklı kaynaklardan elde edilebilir (10-19). Besinler ve günlük ilave yiyeceklerdeki EPA ve DHA en çok yağlı balık, balık ürünleri, deniz ürünleri ve çeşitli mantar yağlarında bulunurken ALA soya ve kanola yağları ile ceviz ve keten tohumlarında bulunur (4,20,21).

ALA, EPA ve DHA'nın enerji kaynağı olma ve hücre zarı yapısına girmenin yanı sıra pek çok hastalık üzerine pozitif etkileri gösterilmiştir:

- * Bağışıklığın ayarlanmasında etkilidirler, organların korumasına yardımcı olurlar ve anoreksiya'yı azaltırlar (16,17)
- * Klinik kardiyovasküler hastalıkların oluşmasını, ilerlemesini ve bu hastalıklardan kaynaklanan ölümleri azaltırlar (20,22-39)
- * Hipertansiyonu, plazma kolesterol ve trigliserit seviyelerini düzeltirler (22,23,39,40)
- * Tümörlerin oluşumunu ve gelişimini engellerler (12,13,15,16,29,41-48)
- * Antienflamatuvar etki gösterirler (16,17)
- * Depresyona karşı tedavi edici etkileri vardır (49,50)
- * Sistik fibrozis üzerinde olumlu etkileri vardır (51-54)
- * Bazı mikroorganizmaları yok ederler (55)
- * Romatoid artritli hastalarda faydalı sonuçları vardır (56,57)
- * Tip I ve Tip II diyabette olumlu etkileri vardır (58-60)



Omega-6 Yağ Asitleri: Bu gruba giren yağ asitleri lino- leik asit (LA) ve araşidonik asit (AA)'lerdir. AA'ler vü- cutta LA'lardan türetilir. LA ise esansiyel olup dışardan alınması gerekir. LA eksikliğinde AA'nın yetersizliği söz konusu olabilir ve AA'nında dışardan vücuda alınması zorunlu hale gelir. LA, yağda pişirilmiş ve 'fast-food' türü gıdalarda, sebzelerde ve tohum yağlarında ve ticari olarak fırınlanmak suretiyle pişirilen hazır gıdalarda bulunur (11). Mısır, safran, ayçiçeği ve soya yağları gibi bitkisel yağlardaki yağ asitlerinin % 50-80'i LA' dan yapılıdır (10,21). Diğer yandan AA'nın en önemli

kaynaklarını hayvansal yağlar ve fıstık yağı oluşturur (4). LA eksikliğinde doğrudan AA ekliliğine bağlı pek çok olumsuzluk meydana gelir. Özellikle; prostaglan- dinler, tromboksanlar, prostasiklinler ve lökotrienlerin sentezi azalırken (1,2,4) damarların ve kasların kasılma ve gevşemelerindeki aksaklıklar başta olmak üzere or- ganizmada her şey altüst olabilir. Diğer yandan LA'nın güçlü tümör yapıcı etkiye sahip olduğu (11,44,62), enflamasyona neden olduğu (17) ve diyabeti olumlu etkilediği (59,60) literatürlerde kaydedilmiştir.



Omega-3/Omega-6 Oranı: Bazı enzimler vücuda alı- nan hem omega-3 hem de omega-6 yağ asitlerinin metabolizması üzerine etkilidir. Bu yüzden onların ürettiği eikozanoidlerin konsantrasyonu ve tipi değişir (17). Her iki yağ asidinin karşılıklı ve yarışmalı bir şekil- de birbirine ters etkilere sahip olduğu anlaşılmaktadır. Omega-3'ler enflamasyonu ve tümör oluşumunu en- gellerken omega-6'lar zit etkilere sahiptir. Bu durum omega-3/omega-6 oranının büyük olmasını gözler önüne sermektedir. Diğer yandan tek taraflı olarak omega-3 alınımının teşvik edilmesi sakıncalı olmakla birlikte omega-6'larda organizmalar için mutlak ge- reklidir. Bu konuda literatürlerde çok farklı oranlar önerilmiştir. Araştırmalarımız sonucunda vardığımız kanaat omega-3/omega-6 oranının en az 1/1 olması gerektiğidir. Bu oran omega-3'ler lehine artırılabilir fakat omega-6'lar lehine artırılmamalıdır diye düşünüyö- rüz.

Nelere Dikkat Etmeliyiz: Omega yağ asitlerinin hakkın- da yukarıda belirttiğimiz üzere organizmalar üzerinde çok sayıda olumlu etkileri söz konusudur. Diğer yan- dan pek çok otorite kullanılacak doz hakkında birbi- rinden farklı miktarlar önermişlerdir. Bu yağ asitleri ile tek yönlü beslenme hücrelerimiz için olumsuz etkiler oluşturabilir. Her ne kadar faydalı olsa bile oksijenin olduğu her yerde oksidasyon problemi vardır ve yağ asitleri kolayca oksidasyona uğrayabilir ve hücrelerin zar yapısına katılan yağ asitleri hücreyi lipid peroksidasyon gibi ciddi problemlerle karşı karşıya bırakabilir (17). Bu yüzden bu yağlar tüketilirken antioksidant içeriği yüksek olan besinler (biber, marul, roka gibi ye- şil yapraklılar; kayısı, şeftali, domates gibi turuncu-kır- mızı renkli gıdalar ile zeytinyağı, soya yağı gibi bitkisel sıvı yağlar antioksidant içerik açısından zengindir) ile birlikte kullanmaya özen gösterilmelidir.

Bir Öneri: Omega yağ asitleri yaşamımız için vazgeçilmez besinlerdir. Doğal ve düzenli bir beslenme ile omega yağ asitlerini yeterince alabiliriz. Fakat balık tüketiminin çok yoğun olduğu ülkelerde yukarıda bahsedilen hastalık frekansları oldukça düşük bulunmuştur (63-67). Bizim önerimiz mümkün olduğu kadar taze balık yenilmesidir. Tabii ki yanında bol miktarda antioksidant içeren havuç, marul, roka, yeşil soğan, yeşil sivri biber içeren zeytinyağlı ve bol limon sıkılmış bir salata ile birlikte...

1. Keha E, Küfrevioğlu Ö, 2000. Biyokimya, Aktif Yayınevi-2. Baskı, Erzurum.
2. Champe PC, Harvey RA, 1997. Biyokimya, Lippincott's Illustrated Review Serisinden Çeviri, Nobel Tip Kitabevi, İstanbul.
3. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM, 2000. Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
4. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, 1996. Harper'ın Biyokimyası-N Dikmen ve T Özgünen Çevirisi, Barış Kitabevi, 24. Baskı, İstanbul.
5. Kelley DS, 2001. Modulation of Human Immune and Inflammatory Responses by Dietary Fatty Acids. *Nutrition*, 17:669-673.
6. Gibney MJ, Hunter B. The effects of short- and long-term supplementation with fish oil on the incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:255.
7. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Differences exist in the relationships between dietary linoleic and α -linolenic acids and their respective long-chain metabolites. *Am J Clin Nutr* 1995;61:320.
8. Simopoulos AP. (1991) Omega-3 fatty acids in health and disease and n growth and development. *Review. Am J Clin Nutr* 54(3), 438-63.
9. Nelson DL, Cox MM, 2004. Lehninger Principles of Biochemistry. W. H. Freeman & Company- Fourth Edition.
10. Nettleton JA., 1995. Omega-3 Fatty Acids and Health. Chapman and Hall, New York.
11. Jude S, Roger S, Martel E, Besson P, Richard S, Bougnoux P, Champeroux P, Le Guennec JY, 2006. Dietary long-chain omega-3 fatty acids of marine origin: A comparison of their protective effects on coronary heart disease and breast cancers. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 90: 299-325.
12. Bougnoux, P., 1999. N-3 polyunsaturated fatty acids and cancer. *Curr. Op. Clin. Nutr. Metab. Care* 2, 121-126.
13. Rose, D., Connolly, J., 1999. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol. Ther.* 83, 217-244.
14. Harper CR, Jacobson TA, 2005. Usefulness of Omega-3 Fatty Acids and the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol.*, 96: 1521-1529.
15. Rosenberg IH, 2002. Fish—food to calm the heart. *N Engl J Med*, 346:1102-3.
16. Koch T, Heler AR, 2005. Benefits of α -3 fatty acids in parenteral nutrition. *Clinical Nutrition Supplements*; 1: 17-24.
17. Kelley DS, 2001. Modulation of Human Immune and Inflammatory Responses by Dietary Fatty Acids. *Nutrition*, 17:669-673.
18. Gibney MJ, Hunter B. The effects of short- and long-term supplementation with fish oil on the incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:255.
19. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Differences exist in the relationships between dietary linoleic and α -linolenic acids and their respective long-chain metabolites. *Am J Clin Nutr* 1995;61:320.
20. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Chew P, Lau J, 2006. Effects of omega-3 fatty acids on coronary stenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance. *Atherosclerosis*, 184: 237-246.
21. Calder, P., 2001. The scientific basis for fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. In: Ransley, J.K., Donnelly, J.K., Read, N.W. (Eds.), *Food and Nutritional Supplements: Their Role in Health and Disease*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 175-197.
22. Wang C, Chung M, Lichtenstein A, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 94. Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0022. AHRQ Publication No. 04-E009-2.94. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
23. Balk E, Chung M, Lichtenstein A, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 93. Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidencebased Practice Center, under Contract No. 290-02-0022. AHRQ Publication No. 04-E010-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
24. Bang, H., Dyerberg, J., Hojorne, N., 1976. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.* 200 (1-2), 69-73.
25. Buell, P., 1973. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J. Natl. Cancer Inst.* 51 (5), 1479-1483.
26. Kagawa, Y., Nishizawa, M., Suzuki, M., Miyatake, T., Hamamoto, T., Goto, K., Motonaga, E., Izumikawa, H., Hirata, H., Ebihara, A., 1982. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 28, 441-453.
27. Kromhout, D., Bosschiet, E., de Lezenne Coulander, C., 1985. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 1205-1209.
28. Wynder, E., Rose, D., Cohen, L., 1986. Diet and breast cancer in causation and therapy. *Cancer* 58, 1808-1813.
29. Debies, M., Welch, D., 2002. Genetic basis of human breast cancer metastasis. *J. Mammary Gland Biol.* 6, 441-451.
30. Matthan NR, Jordan TH, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lau J, 2005. A systematic review and meta-analysis of the impact of α -3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. *Metabolism Clinical and Experimental* 54: 1557- 1565.

31. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454 - 9.
32. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lipids* 2001;36:S119- 26.
33. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485 - 91.
34. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi V, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455 - 61.
35. Harper CR, Jacobson TA, 2005. Usefulness of Omega-3 Fatty Acids and the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol.*, 96: 1521-1529.
36. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:447.
37. de Deckere EAM. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. In: Wilson T, Temple NJ, eds. *Nutritional health: strategies for disease prevention*. Totowa, NJ: Humana Press, 2001:195.
38. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinforcement trial (DART). *Lancet* 1989;2:757.
39. Simopoulos AP. (1991) Omega-3 fatty acids in health and disease and n growth and development. *Review. Am J Clin Nutr* 54(3), 438-63
40. Ahrens EH, Blankenhorn DH, Salatas TT, Effect on human serum lipids of substituting plant for animal fat in the diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 86, 872-8 (1954).
41. Jatoi A, 2005. Fish oil, lean tissue, and cancer: is there a role for eicosapentaenoic acid in treating the cancer anorexia/weight loss syndrome? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 55: 37-43.
42. Bougnoux, P., 1999. N-3 polyunsaturated fatty acids and cancer. *Curr. Op. Clin. Nutr. Metab. Care* 2, 121-126.
43. Rose, D., Connolly, J., 1999. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol. Ther.* 83, 217-244.
44. Sasaki, T., Kobayashi, Y., Shimizu, J., Wada, M., In'nami, S., Kanke, Y., Takita, T., 1998. Effects of dietary n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acid ratio on mammary carcinogenesis in rats. *Nutr. Cancer* 30, 137-143.
45. Senzaki, H., Iwamoto, S., Ogura, E., Kiyozuka, Y., Arita, S., Kurebayashi, J., Takada, H., Hioki, K., Tsubura, A., 1998. Dietary effects of fatty acids on growth and metastasis of KPL-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Anticancer Res.* 18, 1621-1627.
46. Hubbard, N., Lim, D., Erickson, K., 1998. Alteration of murine mammary tumorigenesis by dietary enrichment with n-3 fatty acids in fish oil. *Cancer Lett.* 124, 1-7.
47. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:914.
48. Corey EJ, Shih C, Cashman JR. Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:3581- 4.
49. Sontrop J and Campbell MK, 2006. N-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique. *Preventive Medicine* 42: 4 - 13.
50. Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan PW, Shoaf SE, Vaughan MR, Rawlings R, Salem Jr N, 1998. A replication study of violent and nonviolent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. *Biol. Psychiatry*, 44: 243-249.
51. De Visia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with N-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in patients with cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:52 -7.
52. Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalisation of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:111 - 3.
53. Lawrence R, Sorell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenic role for leukotriene B4. *Lancet* 1993;342:465- 9.
54. Beckles Willson N, Elliot TM, Everard ML. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Library* 2003;2.
55. Thompson L, Spiller RC. Impact of polyunsaturated fatty acids on human colonic bacterial metabolism: an in vitro and in vivo study. *Br J Nutr.* 74(5), 733-41, 1995.
56. Kremer JM. Clinical studies of omega-3 fatty acid supplementation in patients who have rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17:391-402.
57. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta P, Cardiel MH, 1998. Omega-3 Fatty Acids in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vo127, No 6 (June), 1998: pp 366-370.
58. Nettleton JA, Katz R, 2005. n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Type 2 Diabetes: A Review. *J Am Diet Assoc.*, 105:428-440.
59. Mohan LK, Das UN, 2001. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition* 17: 126-151.
60. Suresh Y, Das UN, 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus: effect of α -3 fatty acids. *Nutrition* 19: 213-228.
61. McGregor, J.A., Allen, K.G.D., Mary, A.H., Reece, M., Wheeler, M., French, J.I., Morrison, J., 2001. The omega-3 story: nutritional prevention of preterm birth and other adverse pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 56, S1- S13.
62. Cohen, L., Chen-Backlund, J., Sepkovic, D., Sugie, S., 1993. Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumour promotion. *Lipids* 28 (5), 449-456.
63. Bang, H., Dyerberg, J., Hojorne, N., 1976. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.* 200 (1-2), 69-73.
64. Buell, P., 1973. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J. Natl. Cancer Inst.* 51 (5), 1479-1483.
65. Kagawa, Y., Nishizawa, M., Suzuki, M., Miyatake, T., Hamamoto, T., Goto, K., Motonaga, E., Izumikawa, H., Hirata, H., Ebihara, A., 1982. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 28, 441-453.
66. Kromhout, D., Bosschiet, E., de Lezenne Coulander, C., 1985. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 1205-1209.
67. Wynder, E., Rose, D., Cohen, L., 1986. Diet and breast cancer in causation and therapy. *Cancer* 58, 1808-1813.