Chulalongkorn Medical Journal

Volume 34
Issue 6 *June 1990*

Article 9

6-1-1990

ไขมันจากปลาทะเล

สมชาย พัฒนอางกูล

อรณี ตั้งเพ่า

วิทยา ศรีดามา

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

พัฒนอางกูล, สมชาย; ตั้งเพ่า, อรณี; and ศรีดามา, วิทยา (1990) "ไขมันจากปลาทะเล," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 34: Iss. 6, Article 9.
DOI: https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.34.6.9
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol34/iss6/9

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ไขมันจากปลาทะเล

This review article is available in Chulalongkorn Medical Journal: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol34/iss6/9

บทฟื้นฟูวิชาการ

ไขมันจากปลาทะเล

สมชาย พัฒนอางกูล*
อรณี ตั้งเผ่า** วิทยา ศรีดามา*

Pattanaungkul S, Tangphao O, Sridama V. Marine fish oils. Chula Med J 1990 Jun; 34(6) : 473-480

A population consuming large amounts of marine fishes has a lower prevalence of coronary heart diseases. Marine fish oils may account for the antiatherosclerotic property. The important component in marine fish oil is omega-3 fatty acid, which has a structure similar to arachidonic acid, and its substitution in red blood cells leads to more flexibility of red cell deformability. Omega-3 fatty acid also competes in enzymatic reactions, leading to alterations in production of prostacycline, thromboxane and leukotrienes. Alterations of these enzymatic reactions cause less vasoconstrictive effect, decrement of platelet aggregation, anticoagulant and antiinflammatory effect as well as a decrement of lipid levels. Therefore, marine fish oil has a potential benefit in preventing atherosclerosis. It is appropriate to recommend the substitution of marine fish for other kinds of meat in the diet of individuals who have risk of developing atherosclerosis. However, long term studies of these potential benefits and side effects are necessary.

Reprint request : Pattanaungkul S, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.
Received for publicaiton. April 17, 1990.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การนำไขมันจากปลามาใช้ในการรักษาโรคนั้นได้มีมานานในรูปของน้ำมันตับปลาซึ่งใช้เป็นยาเสริมไวตามิน เอ และดี[1] การศึกษาทางระบาดวิทยาในชาวเอสกิโม[2-5] ชาวเกาะในประเทศญี่ปุ่น[6-7] และประชากรซึ่งบริโภคปลาทะเลเป็นประจำในประเทศอื่น ๆ พบว่า มีอุบัติการของโรคหลอดเลือด และหัวใจต่ำกว่าประชากรที่ไม่บริโภคปลาทะเล นอกจากนั้น ยังพบว่าชาวเอสกิโม มีอุบัติการณ์ของโรคเบาหวาน, หอบหืด, psoriasis, และโรคกลุ่ม autoimmune ต่ำอีกด้วย[5] ผลการศึกษาเหล่านี้ ทำให้มีการศึกษาต่อมา จนกระทั่งทราบว่าไขมันจากปลาทะเลมีกรดไขมัน fatty acid ชนิด omega-3 ซึ่งอาจนำมาใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ ได้[11]

1. โครงสร้างของกรดไขมันชนิด omega-3

กรดไขมันชนิด omega-3 เป็น polyunsaturated fatty acid ที่มี double bond อันแรกอยู่ที่ carbon ที่ 3 ได้แก่ eicosapentaenoic acid และ docosahexaenoic acid ซึ่งทั้ง 2 ตัวนี้ มีโครงสร้างคล้ายกับ arachidonic acid ซึ่งเป็น omega-6 fatty acid ซึ่งมี double bond อันแรกอยู่ที่ carbon ตัวที่ 6 นับจาก methyl end[12] ไขมันจากปลายังประกอบไปด้วยกรดไขมันชนิดอิ่มตัว และชนิด monounsaturated ด้วยเช่นกัน[13]

ปลาแต่ละชนิดมีปริมาณกรดไขมันชนิด omega-3 แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) โดยพบว่าจะมีมากในปลา Herring, Mackerel, Salmon และ Tuna[14] นอกจากนั้น ยังพบในสัตว์น้ำทะเลอื่น ๆ ด้วย เช่น กุ้ง แมวน้ำ เป็นต้น[2,14] กรดไขมันชนิด omega-3 จัดเป็นกรดไขมันชนิด essential เนื่องจากร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์เองได้[15] กรดไขมันชนิด omega-3 จากอาหารจะไปสะสมอยู่บริเวณสมอง จอตา อัณฑะ และรก[12,16] การรับประทานอาหารที่ไม่มีกรดไขมันชนิด omega-3 เป็นเวลานาน ๆ ทำให้การเรียนรู้ และการมองเห็นเลวลง[17-18]

Table 1. Omega-3 fatty acids in 224 gm of several kinds of fish.[13]

Fish	mg
Herring	3200
Salmon	2400
Bluefish	2400
Tuna	1000
Cod	600
Shrimp	600
Flounder	400
Swordfish	400

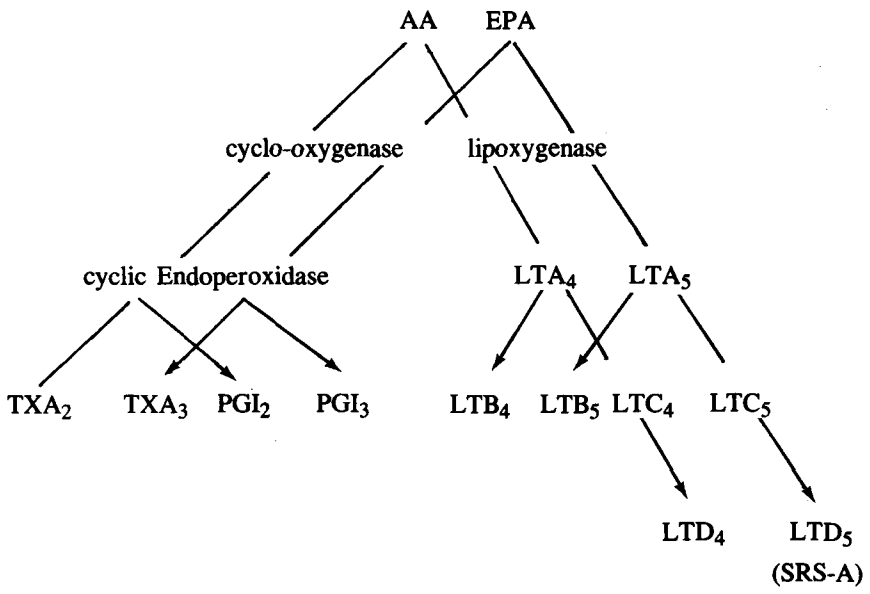
2. กลไกการออกฤทธิ์ของกรดไขมันชนิด omega-3

2.1 การเปลี่ยนแปลงต่อระบบเอ็นไซม์ cyclo-oxygenase และ lipoxygenase (รูปที่ 1) ตามปกติ arachidonic acid จะถูกย่อยโดยเอ็นไซม์ cyclo-oxygenase ทำให้เปลี่ยนไปเป็น thromboxane A_2 และ prostaglandin I_2 และถูกย่อยโดยเอ็นไซม์ lipoxygenase ไปเป็น leukotriene B_4 leukotriene C_4 และ leukotriene D_4 ซึ่งสารต่าง ๆ เหล่านี้มีผลต่อเกล็ดเลือด และเส้นเลือดดังนี้ คือ

ก. thromboxane A_2 มีฤทธิ์ทำให้เกิด aggregation ของเกล็ดเลือด และมีการหดตัวของเส้นเลือด[19]

ข. prostaglandin I_2 มีฤทธิ์เป็น anticoaglulant และขยายตัวของเส้นเลือด[20]

ค. leukotriene C_4 และ leukotriene D_4 และ E_4 (หรืออีกชื่อว่า slow reacting substance of anaphylaxis) มีฤทธิ์เพิ่ม vascular permeability และทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ[21] มีผลทำให้เกิด chemotaxis[22] และ degranulation ของ neutrophil



* TX = thromboxane, PG = Prostaglandin
LT = leukotriene, SRS-A = slow reacting substance of anaphylaxis

Figure 1. Oxidative metabolism of arachidonic acid (AA) and eicosapentaenoic acid (EPA) by cyclo-oxygenase and lipoxygenase pathways.*[12]

เนื่องจาก eicosapentaenoic acid มีโครงสร้างคล้าย arachidonic acid มาก จึงแย่งทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ cyclo-oxygenase[3,23] แทน arachidonic acid และถูกเปลี่ยนไปเป็น thromboxane A_3 และ prostaglandin I_3 แทนที่ thrombaxane A_2 และ prostaglandin I_2 และแย่งทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ lipoxygenase ทำให้เกิด leukotriene B_5, leukotriene C_5 และ leukotriene D_5 แทนที่ leukotriene B_4, leukotriene C_4 และ leukotriene D_4 ตามลำดับ

Thromboxane A_3 มีฤทธิ์ต่อการหดตัวของเส้นเลือด และผลต่อการ aggregation ของเกร็ดเลือดน้อยกว่า thromboxane A_2 มาก[23-24] ในขณะที่ prostaglandin I_3 มีฤทธิ์ anticoagulant และมีฤทธิ์ต่อการขยายตัวของเส้นเลือดเท่าเดิม[20] จึงเป็นผลให้ความดันโลหิตลดลง[25-27] แต่ยังมีฤทธิ์ anticoagulant เนื่องจาก leukotriene B_5 มีฤทธิ์ทางด้าน chemotaxis ประมาณ 1-10% ของ leukotriene B_4 จึงทำให้มีฤทธิ์ antiinflammatory ส่วน leukotriene C_5 และ leukotriene D_5 มีคุณสมบัติไม่ต่างจาก leukotriene C_4 และ leukotriene D_4[28]

Docosahexanoic acid ทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ lipoxygenase ไม่ดีเท่า arachidonic acid[29-30] แต่อาจถูกเปลี่ยนเป็น eicosapentaenoic acid ได้[31]

2.2 ลด whole blood viscosity[32-33] โดย eicosapentaenoic acid และ docosahexaenoic acid ไปแทนที่ arachidonic acid ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกันในผนังของเม็ดเลือดแดง

2.3 eicosapentaenoic acid มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ lipoprotein ในเลือด โดยการลดการสร้างและเพิ่มการทำลาย VLDL (very low density lipoprotein[34-35] และลด LDL (low density lipoprotein) โดยลดการสร้าง apolipoprotein[12] เป็นผลให้ระดับ cholesterol และ triglyceride ลดลง[36-43] แต่มีบางรายงานพบว่า LDL-cholesterol ไม่ลดลง หรือกลับเพิ่มขึ้นภายหลังการให้ omega-3 fatty acid[44-48] ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน เนื่องจากความแตกต่างของปริมาณ omega-3 fatty acid ที่ใช้ ถ้าใช้ขนาดสูง (5-20 กรัม) จะมีการลดลงทั้ง VLDL และ LDL-cholesterol การลดลงของ LDL-cholesterol นี้ อาจเป็นผลจากการบริโภคกรดไขมัน omega-3 เพิ่มขึ้นแทนที่การบริโภคกรดไขมันอิ่มตัว ซึ่งมีปริมาณลดลง[11,13] ถ้าให้

ในขนาดต่ำ (3-10 กรัม) จะยังคงมีผลลด VLDL-cholesterol แต่ผลต่อ LDL-cholesterol ไม่แน่นอน อาจกลับเพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากมีการเปลี่ยน VLDL ไปเป็น LDL cholesterol เพิ่มขึ้น[11,13] ผลต่อ VLDL-cholesterol เด่นชัดมาก แม้จะให้ยาในขนาดเพียง 1.8 กรัม และมีผลลดลงในคนปกติเช่นกัน[49-51] ผลของ fatty acid นี้ ต่อ HDL-cholesterol ในรายงาน ส่วนใหญ่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง[34-36,40,45-56,52] มีเพียงบางรายที่พบว่ามีระดับ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น[27,43,48]

3. ประโยชน์ของ omega-3 fatty acid

3.1 เป็นผลต่อต้านการเกิด atherosclerosis โดยลดระดับโฆเลสเตอรอล, ไตรกรีเซอไรด์ (VLDL และ LDL cholesterol) และลดความดันโลหิต

3.2 มีผลเป็น anti-thrombotic โดยลดการ aggregation ของเกล็ดเลือด ทำให้ bleeding time ยาวขึ้น[25,50,51,53-55] มีรายงานว่า มีจำนวนเกล็ดเลือดลดต่ำลง[25,51,56] แต่การลดลงจะเป็นชั่วคราว และไม่มีความสำคัญทางคลินิก นอกจากนั้นการเพิ่มความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดง และลด viscosity ของเลือด[33] เป็นผลให้การนำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ดีขึ้น ซึ่งอาจมีประโยชน์[57-58] ในภาวะ atherosclerosis เช่นกัน

3.3 มีผลเป็น antiinflammatory ทำให้มีผู้นำมาใช้รักษาโรคทาง autoimmune disease มีผู้รายงานว่า ทำให้อาการของโรคดีขึ้นใน psoriasis,[59-61] atopic dermatitis[12] และ rheumatoid arthritis[63-65] แต่ผลไม่แน่นอนในโรคหอบหืด[66-67]

3.4 โรคเบาหวานเป็นโรคที่มีอุบัติการของ coronary artery disease และไขมันในโลหิตสูงมากกว่าปกติ[68] จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า อุบัติการของโรคเบาหวานในกลุ่มประชากรที่บริโภคปลาเป็นประจำต่ำกว่าปกติ[7][69-71] ทำให้มีความเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงการสร้าง leukotrienes และ prostaglandin จาก omega-3 fatty acid อาจมีผลต่อการหลั่งอินสุลินจากตับอ่อน และนำมาใช้รักษาเบาหวานได้[72] อย่างไรก็ตามผลการรักษาในผู้ป่วยเบาหวานพบว่าระดับน้ำตาลในเลือด และ glycosylated hemoglobin สูงขึ้น[73-75] เป็นผลจากการเพิ่ม hepaic glucose production และลดการหลั่ง insulin จาก pancrease[73,75] ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นกับขนาดที่ใช้ ถ้าใช้ขนาดต่ำ (4 กรัม/วัน) ไม่มีผลต่อการควบคุมเบาหวาน และระดับน้ำตาลจะสูงขึ้นถ้าใช้ในขนาดสูง (7.5 กรัม/วัน)[75]

ขนาดของยาที่ใช้ 2-4 กรัม จะเป็น antiinflammatory และ antithrombotic ได้ผล 2-4 อาทิตย์ ส่วน lipid lowering effect ใช้ขนาดสูงกว่า 4-24 กรัม/วัน และใช้เวลา 1-4 อาทิตย์ในการทำให้เกิดผล

4. ผลข้างเคียงของ omega-3 fatty acid

ผลข้างเคียงนั้น ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้ผลข้างเคียงจะมากขึ้น เมื่อใช้ยาในขนาดสูง ได้แก่

5.1 การเพิ่ม LDL cholesterol และ LDL/HDL ratio[44-48]

5.2 การเพิ่ม fasting plasma glucose และ glycosylated hemoglobin[75-75]

5.3 การที่มี bleeding time ยาวขึ้น อาจทำให้มีอุบัติการของ hemorrhagic stroke สูงขึ้น[5] และอาจเกิดปัญหาเลือดออกมาก ถ้าเกิดอุบัติเหตุ และมีบาดแผล[11]

5.4 อาจเกิด vitamin E deficiency[76]

5.5 ในกรณีที่บริโภคน้ำมันตับปลามาก ๆ อาจเกิดอาการเป็นพิษจากไวตามินเอ และดีได้[77]

5.6 การบริโภคไขมันจากปลามาก ๆ โดยไม่ลดไขมันจากแหล่งอื่นลง อาจทำให้อ้วน[11]

5.7 นอกจากนี้ ฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน อาจทำให้ติดเชื้อ และอาจเกิดมะเร็งได้ง่ายขึ้น[78]

5.8 การบริโภคน้ำมันตับปลาขนาดสูงในหญิงมีครรภ์ อาจมี teratogenic effect ต่อทารกในครรภ์จากฤทธิ์ของไวตามินเอ[79-80]

สรุป

ไขมันจากปลาทะเลมีกรดไขมันชนิด omega-3 ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย arachidonic acid กรดไขมันนี้ จึงไปแทนที่ arachidonic acid ในผนังของเม็ดเลือดแดง ทำให้ลด whole blood viscosity กรดไขมัน omega-3 นี้ ไปแย่งทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ cyclo-oxygenase และ lipoxygenase ทำให้การสร้าง prostacycline, thromboxane และ leukotriene เปลี่ยนไป ซึ่งเป็นผลให้การหดตัวของเส้นเลือดน้อยลง เป็นผลทำให้ความดันต่ำลง การเกิด aggregation ของเกล็ดเลือดน้อยลง มีฤทธิ์เป็น anticoagulant และ antiinflammatory นอกจากนั้นยังมีผลต่อระดับไขมัน ทำให้ระดับไขมันในเลือดลดลง

ดังนั้น ไขมันจากปลาทะเล จึงมีผลดีในการป้องกันการเกิดภาวะ atherosclerosis โดยลดระดับไขมันในเลือด

ลดความดันโลหิต นอกจากนั้น ยังมีฤทธิ์เป็น antithrombotic และ antiinflammatory อีกด้วย อย่างไรก็ตามต้องติดตามการศึกษาผลดังกล่าวในระยะยาว รวมทั้งโรคแทรกซ้อนจากการใช้ยา เช่น ภาวะเป็นพิษจากไวตามินเอ และดี ผลต่อโรคเบาหวาน ภาวะเลือดออกง่าย และการกดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น

การใช้กรดไขมัน omega-3 ชนิดผลิตเป็นเม็ด ยังมีราคาแพง และต้องรับประทานจำนวนมาก จึงควรติดตามผลการใช้ยาดังกล่าวไปก่อน จากความรู้ในปัจจุบัน เนื่องจากไขมันจากปลาทะเล อาจมีประโยชน์มากมาย โดยเฉพาะเกี่ยวกับด้าน atherosclerosis อาจแนะนำการบริโภคปลาทะเลเพิ่มขึ้นทดแทน อาหารเนื้อสัตว์อื่น ๆ แก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงในการเกิดภาวะดังกล่าวสูง

References

1. Sanders TA. Influence of fish oil supplements on man. Proc Nutr Soc 1985 Sep; 44(3): 391-7
2. Sinclair HM. The diet of Canadian Indians and Eskimos. Proc Nutr Soc 1963; 12: 69-82
3. Dyerberg J, Bang HO, Stofferson E, Moncada S, Vane JR. Eicosapantaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? Lancet 1978 Jul 15; 2(8081): 117-9
4. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic West Coast Eskimos. Acta Med Scand 1972 Jul-Aug; 192: 85-94
5. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Acta Med Scand 1980; 208(5): 401-6
6. Hirai A, Hamazaki T, Terano T, Nishikawa T, Tamura Y, Kumagai A, Saijiki J. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. Lancet 1980 Nov 22; 2(8204): 1132-3
7. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, Miyatake T, Hamamoto T, Goto K, Montonaga E, Izumikawa H, Hirata H, Ebihara A. Eicosapolyenoic acids of serum lipid of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular disease. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1982; 28(4): 441-53
8. Kromhout D, Boschicter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1985 May 9; 312(19): 1205-9
9. Shekelle RB, Missell LV, Paul O, Shryock AM, Stamber J. Fish consumption and mortality from coronary heart disease (letter).N Engl J Med 1985 Sep 26; 313(13): 820
10. Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, Pedersen NL. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. Br Med J (Clin Res) 1986 Aug; 293 (6544): 426
11. Yetiv JZ. Clinical applications of fish oils. JAMA 1988 Aug 5; 260(5): 665-70
12. Von Schaky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acid. Ann Intern Med 1987 Dec; 107(6): 890-9
13. Gibson RA. The effect of diets containing fish and fish oils on disease risk factors in humans. Aust NZ J Med 1988 Aug; 18(5): 713-22
14. Hepburn FN, Exler J, Weihrauch JL. Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. J Am Diet Assoc 1986 Jun; 86(6): 788-93
15. Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE, Illingworth DR. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. Arteriosclerosis. 1982 Mar-Apr; 2(2): 87-113
16. Crawford MA, Hassam AG, Williams G, Whitehouse WL. Essential fatty acids and fetal brain growth. Lancet 1976 Feb 28: I(7957): 452-3
17. Neuringer M, Conner WE, Van Petten C, Barstad L. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. J Clin Invest 1984; Jan; 73(1): 272-6
18. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A care of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. Am J Clin Nutr 1982 Mar; 35(3): 617-23
19. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides. A new concept conerning the mode of action and release of prostaglandins. Proc Natl Acad Sci USA 1974 Oct; 71(10): 3824-8
20. Fischer S, Weber PC. Prostaglandin I_3 is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. Nautre 1984 Jan 12: 307(594): 165-8
21. Lee TH. Benefits from oily fish. May help in coronary artery disease and several inflammatory conditions, Br Med J (Clin Res) 1988 Dec 3; 297(61): 1421-2

22. Samuelsson B. Leukotrienes : Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science 1983 May 6; 220(4597) : 568-75
23. Needleman P, Raz A, Minkes MS, Ferrondelli JA, Sprecher H. Triene prostaglandins : prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. Proc Natl Acad Sci USA 1979 Feb; 76(2): 944-8
24. Whitaker MO, Wyche A, Fitzpatrick F. Triene prostaglandin D_3 and eicosapentaenoic acid as potential antithrombotic substances. Proc Natl Acad Sci USA 1979 Nov; 76(11): 5919-23
25. Lorenz R, Spengler U, Fischer S, Duhm J, Weber PC. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the western diet with cod liver oil. Circulation 1983 Mar; 67(3): 504-11
26. Singer P, Jaeger W, Wirth M, Voigt S, Naumann E, Zimonthkowski S, Hajdu I, Gvedicke W. Lipid and blood pressure lowering effect of mackerel diet in man. Atherosclerosis 1983 Oct; 49(1): 99-108
27. Singer P, Wirth M, Godicke W, Heine H. Blood pressure lowering effect of eicosapentaenoic acid-rich diet in normotensive and hyperlipemic subjects. Experientia 1985 Apr 15; 41(4): 462-4
28. Lee TH, Austen KF. Arachidonic acid metabolism by the 5-lipoxygenase pathway, and the effect of alternative dietary fatty acids. Adv Immunology 1986; 39: 145-75
29. Corey EJ, Shih C, Cashman JR. Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA 1983 Jun; 80(12): 3581-4
30. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ. Lewis RA, Austen KF. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. N Engl J Med 1985 May 9; 312(19): 1217-24
31. Schlenk H, Sand DM, Gellerman JL. Retroconversion of docosahexaenoic acid in rat. Biochem Biophys Acta 1969; 187: 201-7
32. Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y, Kumagan A. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. Atherosclerosis 1983 Mar; 46(3): 321-31
33. Woodcock BE, Smith E, Lambert WH, Jones WM, Galloway JH, Greaves M, Preston EF. Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. Br Med J (Clin Res) 1984 Feb 25; 288(6417): 592-4
34. Illingworth DR, Harris WS, Conner WE. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acid acids in humans. Arteriosclerosis 1984 Apr-May; 4(2): 270-5
35. Nestel PJ. Fish oil attenuates the cholesterol induced rise in lipoprotein cholesterol. Am J Clin Nutr 1986 May; 43(5): 752-7
36. Bronsgeest-Schoute HC, VanGent CM, Luten JB, Ruiter A. The effect of various intakes of W-3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. Am J Clin Nutr 1981 Sep; 34(9): 1752-7
37. Sander TAB, Sullivan DR, Reeve J, Thompson GR. Triglyceride lowering effect of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridemia. Arteriosclerosis 1985 Sep-Oct; 5(5): 459-65
38. Harris WS, Connor WE, McMurry MP. The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats : Salmon oils versus vegatable oils. Metabolism 1983 Feb; 32(2): 179-84
39. Harris WS, Connor WE, Inkcles SB, Illingworth DR. Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate -induced hypertriglyceridemia. Metabolism 1984 Nov; 33(11): 1016-9
40. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, Connor S, Wong S, Boston R. Suppression by diets rich in fish oils of very low density lipoprotein production in man. J Clin Invest 1984 Jul; 74(1): 82-9
41. Philipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. N Engl J Med 1985 May 9; 312(19): 1210-66
42. Saynor R, Verel D, Gillout T. The long term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. Atherosclerosis 1984 Jan; 50(1): 3-10
43. Simons LA, Hickie JB, Balasubremaniam S. On the effects of dietary n-3 fatty acids (MaxEpa) in plasma lipids and lipoprotein in patients with hyperlipidaemia. Atherosclerosis 1985 Jan; 54(1): 75-88
44. Lavie CJ, Gau GT. Marine omega-3 fatty acids and atherosclerosis (letter) Ann Intern Med 1988 Mar; 108(3): 484

45. Harris WS, Dujovne CA, Zucker M, Johnson B. Effect of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients: a placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1988 Sep 15; 109(6): 465-70
46. Wilt TJ, Lofgren RP, Nichol KL, Schorer AE, Crespin L, Downes D, Eckfeldt J. Fish oils supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolemia. Ann Intern Med 1989 Dec 1; 111(11): 900-5
47. Herold PM, Kinsella JE. Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease: a comparison of findings from animal and human feeding trials; Am J clin Nutr 1986 Apr; 43(4): 566-98
48. Green D, Barreres L, Borensztajn J, Kaplan P, Reddy N, Rovner R, Simon H. A double blind, placebo-controlled trials of fish oil concentrated (MaxEpa) in stroke patients. Stroke 1985 Jul-Aug; 16(4): 706-9
49. Sanders TA. Vickers M, Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil rich in eicosapentaenoic and docosahex-aenoic acids, in healthy young males. Clin Sci 1981 Sep; 61(3): 317-24
50. Sanders TA, Roshanai F. The influence of different type of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in health volunteers. Clin Sci 1983 Jan; 64(1): 91-9.
51. Saynor R, Verel D. Eicosapentaenoic acid, bleeding time, and serum lipids. Lancet 1982 Jul 31; 2(8292): 272
52. Fehily AM, Burr ML, Phillips KM, Deadman NM. The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein cancentrations. Am J clin Nutr 1983 Sep; 38(3): 349-51
53. Goodnight SH, Harris WS, Conner WE. The effect of dietary w-3 fatty acid on platelet composition and function in man : a prospective, controlled trial. Blood 1981 Nov; 58(5): 880-5
54. Gorlin R. The biological actions and potential clinical significance of dietary W-3 fatty acid. Arch Intern Med 1988 Sep; 148(9): 2043-8
55. Knapp HR, Reilly I, Alersandrini P, FitzGerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis. N Engl J Med 1986 Apr 10; 314(5): 937-42
56. Thorngren M, Gustafson A. Effect of 11-week increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids and platelet aggregation. Lancet 1981 Nov 28; 2(8257): 1190-4
57. Kobayashi S, Hirai A, Terano T, Hamazaki T, Tamura Y, Kumagai A. Reduction in blood viscosity by eicosapentaenoic acid (letter).Lancet 1981 Jul 25; 2(8239): 197
58. Kamada T, Yamashita T, Baba Y, Kai M, Setoyama S, Chuman Y, Otsuji S. Dietary sardine oil increases erythrocyte membrane fluidity in diabetic patients. Diabetes 1986 May; 35(5): 604-11
59. Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleehen SS. A double blind randomized placabo-controlled trial of fish oil in psoriasis. Lancet 1988 Feb 20; 1(8582): 378-80
60. Ziboh VA. Cohen KA, Ellis CN, Miller C, Hamilton TA, Kragballe K, Hydrick CR, Voorhees JJ. Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids. Modulation of clinical course of psoriatic subjects. Arch Dermatol 1986 Nov; 122(11): 1277-82
61. Ziboh VA. Implications of dietary oils and polyunsaturated fatty acid in the management of cutaneous disorders. Arch Dermatol 1989 Feb; 125(2): 241-5
62. Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe GEA, Rajka G, Drevon CA. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1987 Oct; 117(4): 463-9
63. Kremer JM, Bigauoette J, Michalak AV, Timchalk MA, Lininger L, Rynes RI, Huyck C, Zieminski J, Bartholomew LE. Effect of mainpulation of dietary fatty acids on clinical mainifastations of rheumatoid arthritis. Lancet 1985 Jan 26; 1(8422): 184-7
64. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew E, Bigaouette J, Timchalk M, Beelee D, Lininger L. Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1987 Apr; 106(4): 497-502
65. Cleland LG, French JK, Betts WH, Murrphy GA, Elliot MJ. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988 Oct; 15(10): 1471-5
66. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, House F, Eiser NM, Clark TS, Spur BW, Lee TH. Effect of dietary supplementation with fish oil lipid on mild bronchial asthma. Thorax 1988 Feb; 43(2): 84-92
67. Kirsch CM, Payan DG, Wong MY, Dohlman JG, Blake VA, Petri MA, Offenberger J, Goetzl EJ, Gold WM. Effect of eicosapentaenoic acid in asthma. Clin Allergy 1988 Mar; 18(2): 177-87

68. Goldberg RB. Lipid disorders in diabetes. Diabetes Care 1981 Sep-Oct; 4(5): 561-72
69. Mouratoff GJ, Carroll NV, Scott EM. Diabetes mellitus in Eskimos. JAMA 1967 Mar 27; 199: 107-12
70. Sagild U, Littauer J, Jespersenc S, Andcesen S. Epidemidogical studies in Greenland 1962-1964: I Diabetes Mellitus in Eskimos. Acta Med Scan 1966 Jan; 179(1): 29-39
71. Mouratoff GI, Carroll NV, Scott EM. Diabetes Mellitus in Athabaskan Indians in Alaska. Diabetes 1969 Jan; 18(1): 29-32
72. Robertson RP. Arachidonic acid metabolism, the endocrine pancreas, and diabetes mellitus. Pharmacol Ther 1984; 24(1): 91-106
73. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1988 May; 108(5): 663-8
74. Friday KE, Childs M, Tsunehara C, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinck JW. Omega-3 fatty acid supplementation has discordant effect on plasma glucose and lipoproteins in Type II diabetes. Diabetes 1987; 36 (suppl 1): 12A
75. Schectman G, Kaul S, Kissebah AH. Effect of fish oil concentrate on lipoprotein composition in NIDDM. Diabetes 1988 Nov; 37(11): 1567-73
76. Ruiter A, Jongbloed AW, Van Gent CM, Danse LHJC, Metz SHM. The influence of dietary mackeral oil on the condition of organs and on blood lipid composition in the young growing pig. Am J Clin Nutr 1978 Dec; 31(12): 2159-66
77. Baird MB, Hough JL. More on fish oil. N Engl J Med 1987 Mar 5; 316(10): 626
78. Lavie CJ, Squires RW, Gau FT. Preventive cardiology. What is the value of antiplatelet agents and fish oils? South Med J 1988 Sep; 81(9): 1145-50
79. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update : vitamin A congeners. Teratology 1986 Jun; 33(3): 355-64
80. Costas K, Davis R, Kim N, Stark AS, Thompson S, Vallet HL, Morse DL. Use of supplements containing high dose vitamin A- New York State, 1983-1984. JAMA 1987 March 13; 257(10): 1292-7