

Hospital Clínicoquirúrgico " Hermanos Ameijeiras"

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3: PESCADOS DE CARNE AZUL Y CONCENTRADOS DE ACEITES DE PESCADO. LO BUENO Y LO MALO

Dr. Alfredo Nasiff-Hadad¹ y Dr. Erardo Meriño-Ibarra²

RESUMEN

Se hizo una revisión del efecto beneficioso y perjudicial de los ácidos grasos omega-3 en sujetos que padecen de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias y sus efectos sobre la hemostasia y otros órganos y sistemas. Se concluyó que la ingestión de pescados de carne azul 2 o 3 veces por semana, es una recomendación dietética para toda la población y que el consumo de aceites de pescado en dosis moderadas (hasta 3 g al día), es beneficioso para los diabéticos, hipertensos e hipertriglicéridémicos como tratamiento coadyuvante, que además disminuye la agregación plaquetaria y reduce la síntesis de mediadores químicos de la inflamación. Dosis elevadas de aceites de pescado pueden resultar perjudiciales sobre el control glucémico, la hipertensión arterial en personas susceptibles y los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

DeCS: ACIDOS GRASOS OMEGA-3; DIABETES MELLITUS; HIPERTENSION; HIPERLIPIDEMIA; ACEITES DE PESCADO; DIETETICA.

Las grasas constituyen uno de los componentes más importantes del reino animal y vegetal. Dentro del reino animal se les encuentra formando grandes vacuolas en el citoplasma de las células adiposas localizadas en el tejido subcutáneo y visceral, y en el reino vegetal, en las semillas y flores de numerosas plantas.

En el hombre sirven como fuentes de energía y se distribuyen en 3 regiones del cuerpo; la gluteofemoral, la subcutánea y la intrabdominal, esta última caracteriza a la obesidad como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.¹⁻³

Las grasas están compuestas por monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos y estos a su vez están constituidos por una molécula de glicerol a la que se unen 1, 2 o 3 ácidos grasos (AG). Los fosfolípidos y los ésteres del colesterol también contienen AG.

Los AG son un grupo de compuestos orgánicos formados por una cadena hidrocarbonada y un grupo carboxílico que son los que les confieren las propiedades físico-químicas a las grasas.

Los AG presentes en los seres vivos poseen en su mayoría un número par de átomos de carbono y se clasifican en: saturados, cuando no tienen dobles enlaces e insaturados, cuando tienen dobles enlaces, estos últimos pueden ser monoinsaturados o poliinsaturados, según presenten uno o varios dobles enlaces.

Clasificación de los AG saturados, según el número de átomos de carbono⁴

Ácidos grasos	Número de átomos de carbono
· De cadena corta	Entre 4 y 6
· De cadena media	Entre 8 y 10

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

² Especialista del Grado en Medicina Interna.

- De cadena larga Entre 12 y 18
- De cadena muy larga Entre 20 y 24

ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

Los AG insaturados pueden ser clasificados de varias maneras. La de mayor utilidad por su significación patogénica en la aterosclerosis es aquella que los agrupa por el número del carbono donde se ubica el primer doble enlace, antecedido por la letra griega omega (ω). Así se identifican los AG omega-9 ($\omega 9$) como el oleico presente en grasas vegetales y animales, los omega-6 ($\omega 6$), cuyo principal representante es el linoleico presente en los aceites vegetales, y los omega-3 ($\omega 3$) cuyo AG principal es el α -linolénico presente en los aceites marinos y en algunos aceites vegetales.⁵

Los AG insaturados pueden ser *cis* o *trans*, en dependencia de la configuración espacial que adoptan. La forma *cis* se produce cuando los 2 carbonos del doble enlace se sitúan espacialmente del mismo lado y los *trans* cuando los carbonos están situados en dirección opuesta.⁶

Los AG *trans* se conforman como consecuencia del calentamiento o la hidrogenación de los AG y ostentan el mismo poder aterogénico que los AG saturados. Las margarinas obtenidas por hidrogenación de aceites vegetales o marinos pueden contener AG *trans*, condición que debe aparecer en las etiquetas de los envases de estos productos. Los AG *cis* no son aterogénicos.⁷

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

El ácido α -linolénico ($\omega 3$) no puede obtenerse de la dieta, pero de él derivan los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) que se encuentran en los pescados de aguas profundas llamados pescados de carne azul.⁸ Las especies más ricas en AG $\omega 3$ (EPA/DHA) por cada 100 g de pescado crudo son:⁹ sardina - 3,3 g; macarela -2,5; arenque- 1,7; anchoa- 1,4; salmón- 1,4 y sable -1,4.

Los concentrados de aceites de pescado con mayor contenido en EPA/DHA por cada 100g de aceite

son: promega- 44,2 g; MaxEPA-29,4; aceite de salmón -19,9; aceite de hígado de bacalao - 18,5 y aceite de arenque -11,4.⁹

El consumo de pescados de carne azul disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica.¹⁰ *Dyerberg* fue el primero en reportar esta asociación tras sus observaciones de los esquimales, quienes ingieren en promedio 7 g/d de EPA, mientras los daneses consumen menos de 0,1 g/d. La prevalencia de cardiopatía isquémica en los esquimales es la quinta parte de la de los daneses.^{8,11}

Desde entonces se ha recomendado incrementar el uso de pescado en la dieta en sustitución de las carnes rojas. Sin embargo, la multiplicidad de cambios producidos por los AG $\omega 3$ en el metabolismo lipídico y glucídico, en las funciones de las membranas celulares, en los mecanismos trombogénicos y en la respuesta inmune e inflamatoria¹² han hecho necesario revisar el balance beneficio-perjuicio que estas sustancias pudieran provocar y establecer recomendaciones dentro de las estrategias propuestas para reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA DIABETES

La relación entre diabetes mellitus y aceites de pescado fue señalada por *Sagild* y otros¹³ y por *Kromann* y otros,¹⁴ quienes observaron en los esquimales una menor incidencia de cardiopatía isquémica y diabetes que en la población danesa. Por otra parte, han suscitado gran interés los efectos de los AG $\omega 3$ en los diabéticos porque esta enfermedad se asocia frecuentemente a dislipidemias y a un mayor riesgo de aterosclerosis, con frecuencia se prescriben los ácidos grasos $\omega 3$ en la diabetes y las dislipidemias.

Se han reportado múltiples investigaciones en diabéticos y no diabéticos, en las cuales se ha evaluado el efecto que los AG $\omega 3$ producen sobre la glucemia. Aunque no todos los resultados concuerdan, existe en la actualidad suficiente información para hacer algunas consideraciones.

Glauber y otros¹⁵ reportan en 6 hombres de edad media con diabetes tipo 2, efectos deletéreos sobre el control glucémico después de 1 mes de la adminis-

tración suplementaria de 5,5g de AG ω -3 en forma de aceite de pescado concentrado (MaxEpa). Resultados similares han sido reportados por *Friday* y otros.¹⁶ En un estudio comparativo con gliburide en diabéticos tipo 2, los 8g diarios de AG ω -3 durante 4sem incrementaron significativamente la glucemia en ayunas.¹⁷ En un interesante meta-análisis de 26 estudios publicados entre los años 1984 y 1993, *Friedberg* y otros,¹⁸ encuentran en diabéticos tipo 1 disminución significativa de la glucemia en ayunas, mientras en diabéticos tipo 2, una ligera elevación estadísticamente no significativa. Estos autores estiman que en las revisiones del tema se tiende a exagerar los efectos adversos de la administración de aceites de pescado sobre el control glucémico. En este meta-análisis se recogen ensayos muy variables en número de pacientes, duración del tratamiento y dosis diaria de EPA/DHA. Estos resultados han sido confirmados en 2 recientes ensayos aleatorizados, a doble ciegas y controlado con grupo placebo.^{19,20}

Eslandrit y otros reportan en 28 individuos hipertriglicéridémicos no diabéticos sometidos a *by-pass* coronario, menor reducción de la glucemia en ayunas en el grupo tratado con 3,4 g/d de AG ω -3 durante 6 meses, que en el grupo control.²¹ En otro ensayo efectuado en sujetos no diabéticos con hiperlipidemia combinada, tratados con 3,4 g/d no se afectó la glucemia, la insulinemia ni la proinsulinemia en ayunas en relación con los valores basales.²²

El efecto de los AG ω -3 en la insulinorresistencia fue evaluado por *Rivellese* y otros,²³ quienes reportan no deterioro del control glucémico ni mejoría de la resistencia a la insulina en diabéticos tipo 2 que recibieron 2,7 g/d de EPA/DHA; *Berry*²⁴ concuerda con eso y añade que neutraliza la hipertrigliceridemia, la hipertensión y la ganancia de peso asociadas a este síndrome. Resultados similares obtienen *Fasching* y otros con la administración diaria de 3,8/2,5 g de EPA/DHA.²⁵ Dos estudios recientes corroboran estos resultados.^{26,27} Los AG ω -3 no modifican la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, pero inhiben la gluotroxisis^{15,28} y la secreción de insulina¹⁰ y aumentan la producción hepática de glucosa.^{15,28} También se ha señalado que los aceites de pescado pueden aliviar los efectos negativos que producen los productos finales de la glucosilación avanzada sobre

la relajación del endotelio, mediada por el óxido nítrico.²¹

La administración de concentrados de aceites de pescado (EPA/DHA) como suplemento dietético en los diabéticos dependerá de la dosis diaria del mismo,^{5,29} se ha señalado que dosis elevadas (7,5 g/d) elevan la glucosa en ayunas mientras dosis bajas (4g/d) no la modifican,^{5,29} mientras hay quienes proponen su uso sólo en diabéticos con hipertrigliceridemia.²⁴ La Asociación Americana de Diabetes³⁰ recomienda que el concentrado de aceite de pescado en la dieta de los pacientes diabéticos con severa hipertrigliceridemia debe hacerse con supervisión médica y dietética y no debe establecerse como una recomendación a diabéticos en general.

En resumen, el consumo de pescado fresco se recomienda en la preparación de una dieta antiaterogénica, tanto en diabéticos como en no diabéticos y no deben extrapolarse sus beneficios a la administración de concentrados de EPA/DHA, estos estarán indicados preferiblemente en diabéticos hipertriglicéridémicos, sin estar formalmente excluidos de sus beneficios los diabéticos no hipertriglicéridémicos, en dosis no mayores de 3 g diarios¹⁸ y bajo control de la glucemia en ayunas.^{31,32}

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Desde los estudios de *Kinsell* y otros, *Keys* y otros y *Ahrens* y otros³³ se conoce la influencia que el tipo de grasa de la dieta produce sobre el otrosterol plasmático, no así sobre las lipoproteínas. Sin embargo, el efecto de los AG ω -3 sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas adquirió relevancia a partir de los trabajos de *Dyerberg* en los esquimales a quienes encontró niveles de otrosterol y triglicéridos del 20 y 60%, respectivamente menores que en los daneses, y lo relacionó con la marcada diferencia en el consumo dietético de pescado.^{8,11}

Los AG ω -3 disminuyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y los triglicéridos del plasma^{21,34} tanto en sujetos normales³⁵ como en los hipertriglicéridémicos^{21,34} y suprimen la lipemia posprandial representada por los quilomicrones remanentes,³⁴ tanto para las dietas ricas en grasa como

para las ricas en carbohidratos,³⁶ consideradas aterogénicas. Los efectos sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) son variables. La HDLc generalmente no cambia.³⁴ Este efecto es dosis dependiente en relación con los TG y con las VLDLc.⁵ Se han reportado incrementos de la HDL a expensas de la fracción HDL₂.³⁷

La reducción de la hipertrigliceridemia será mayor, cuanto mayor sea el nivel basal de triglicéridos,^{34,38} tanto cuando se administran dosis bajas de AG ω -3 durante largo tiempo como cuando se ofrece una dosis única muy alta.³⁸ Por otra parte se ha reportado reducción de lipoproteína(a) [Lp(a)] en pacientes sometidos a dieta rica en AG ω -3 durante 6 meses.^{39,40}

El mecanismo por el cual los AG ω -3 reducen la hipertrigliceridemia es múltiple: la reducción de la síntesis hepática de TG,^{34,41} incremento de su aclaramiento plasmático³⁴ y a través de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR).^{42,43} La ligera elevación de las LDL con AG ω -3 parece estar relacionado con la más rápida convertibilidad de las VLDLc a LDLc, lo que ha sido probado en cerdos pequeños, pero no en seres humanos.³⁴ Aparentemente, los AG ω -3 producen una partícula de VLDL más pequeña que es más susceptible de convertirse en LDLc.³⁴ No se conoce el mecanismo por el cual ocurre la reducción o no modificación de las HDLc³⁸ y se sugiere que en parte depende de la dosis, la reducción es mayor a dosis mayores.⁴⁴

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los efectos de los AG ω -3 en pacientes hipertensos han sido estudiados en varios ensayos clínicos⁴⁵⁻⁴⁹ en los que se han observado reducciones de la presión arterial, tanto la sistólica^{45,47,48} como la diastólica^{47,48} y la presión arterial media,⁴⁹ se han utilizado tanto concentrados de EPA/DHA⁴⁵⁻⁴⁸ en dosis entre 3 y 4g diarios como con raciones de pescado,⁴⁹ en períodos que oscilaron entre 4 sem y 1 año. Se han administrado dosis más altas (6,6g/d) sin observarse efectos sobre el diámetro luminal y el porcentaje de estenosis medido por angiografía coronaria.³²

Aunque los AG ω -3 reducen la presión arterial moderada, en ocasiones sólo asociados a cambios en el estilo de vida,⁵⁰ se ha señalado que en algunos individuos aumenta el riesgo de apoplejía por hipertensión arterial por el consumo de aceites de pescado concentrados, provocado por una respuesta vasopresora exagerada mediada por catecolaminas.⁵¹

En los meta-análisis de *Apple* y otros⁵² y *Morris* y otros,⁵³ en los que se agruparon 17 y 31 ensayos, respectivamente, estos autores concluyeron que el suplemento dietético con AG ω -3 tiene un efecto hipotensor en pacientes hipertensos. Ellos encontraron que la reducción de la tensión arterial puede ser en el orden de -3/-1,5 (TAS/TAD), en uno de ellos observaron un efecto dosis-respuesta con reducciones de -1,3/-0,7 con dosis < 3g/d, -2,9/-1,6 con dosis de 3,3-7g/d y -8,1/-5,8 con dosis de 15g/d.⁵³

Se ha sugerido que el aceite de pescado produce incremento de la *compliance* arterial y de la respuesta de los barorreceptores, además de una mayor producción de eicosanoides vasodilatadores y antiagregantes.⁵⁴

Los AG ω -3, contenidos en los concentrados de aceites de pescado, pueden usarse en dosis menores de 3g diarios como terapéutica coadyuvante a los fármacos hipotensores para reducir los niveles de presión arterial en personas hipertensas. Aunque el incremento dietético del pescado de carne azul supera estos beneficios.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA HEMOSTASIA

Un estudio que involucró más de 15 000 participantes, evaluó el efecto de los ω 3 sobre varios factores hemostáticos y encontró una relación inversa entre el consumo y el fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand y asociación positiva con la proteína C reactiva,⁵⁵ sin embargo, en otro estudio de 120 pacientes con claudicación intermitente seguidos por 2 años no se encontró diferencia entre los grupos que usaron ω 3 y placebo con respecto a la viscosidad plasmática, hematócrito, fibrinógeno, dímero D y factor de Von Willebrand.⁵⁶ El efecto mejor demostrado de los ω 3 en la hemostasia, es como

ta rica en ω 3 modula la respuesta vascular y plaquetaria ante daños bioquímicos o físicos y disminuye la agregación de estas últimas por varios mecanismos: modulación de la síntesis de prostaglandina plaquetaria, inhibición de la respuesta proliferativa vascular mediada por macrófagos o citoquinas e incrementa la actividad del factor relajante del endotelio, todo esto básicamente por la sustitución de ácido araquidónico por EPA y DHA en los fosfolípidos de membrana.⁵⁷

No hubo diferencias en la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) entre individuos que consumieron ω 3 y los que consumieron placebo, en un estudio realizado con 224 hombres de edad media no fumadores y saludables. En una revisión de 17 estudios que incluyeron 935 participantes, sólo en 2 de ellos se demostró aumento de la actividad del PAI-1 atribuible al suplemento de ω 3, por lo que no hay evidencias concluyentes de un efecto desfavorable al respecto.⁵⁸

Por tanto, con el suplemento parece haber una reducción de algunos factores hemostáticos y de la actividad protrombótica del plasma; sin embargo, se ha detectado un incremento de la actividad proinflamatoria expresada por aumento de las moléculas de adhesión e-selectina y la molécula de adhesión celular vascular-1, resultado del incremento de la peroxidación lipídica, así como también se ha comprobado incremento de la IL6 y TNF-alfa, lo cual aumenta la actividad proinflamatoria.⁵⁹ No se han encontrado efectos diferentes de los ω -3 sobre el factor VII⁶⁰ y la homocisteína⁶¹ entre grupos con ω -3 y placebo.

OTROS EFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

A los ácidos grasos ω -3 se les han atribuido efectos antiarrítmicos⁶² porque indicados a cardiópatas se

reduce el riesgo de paro cardíaco.⁸ Por otra parte, su consumo disminuye el riesgo de cáncer de mama y colon.⁶³ Se ha observado un incremento de la actividad de aminotransferasa sérica durante el suplemento de aceites de pescado⁶³ así como efecto antiinflamatorio de las vías aéreas.⁶⁴ Se relacionan con la aterosclerosis no sólo por las modificaciones que producen sobre las lipoproteínas del plasma, sino que lo hacen además mediante otros factores que intervienen en los cambios estructurales que ocurren en la pared arterial como en las citoquinas, los leucotrienos, los factores activadores y los relajantes, radicales libres y otros.⁶⁵

En conclusión, la ingestión de pescados de carne azul constituye una recomendación dietética tanto para la población general como para quienes padecen de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias. El consumo de concentrados de aceites de pescado que contienen hasta 3g diarios EPA/DHA, mejora la hipertrigliceridemia de los diabéticos y la de los no diabéticos y reduce la hipertensión arterial sistólica y diastólica en hipertensos. El consumo de altas concentraciones de EPA/DHA por un largo período puede conducir a hipervitaminosis A o D, así como elevar la glucemia en diabéticos, la presión arterial en hipertensos susceptibles y las LDLc. Adicionalmente, los AG ω -3 disminuyen la agregación plaquetaria y reducen la síntesis de mediadores químicos de la inflamación que intervienen en la formación de la placa de ateroma. Por tanto se recomienda primero, el consumo de pescados de carne azul 2 o 3 veces por semana en sustitución de alimentos que contienen grasas saturadas y la administración de concentrados de aceites de pescado pueden indicarse sólo a dosis bajas.

SUMMARY

A review was made on the beneficial and detrimental effect of omega-3 fatty acids in subjects with diabetes mellitus, arterial hypertension and dislipidaemias, as well as on their effects on homeostasis and other organs and systems. It was concluded that the intake of blue meat fish 2 or 3 times a week is a dietary recommendation for the whole population and that the consumption of fish oil at moderate doses (up to 3g a day) is beneficial for patients suffering from diabetes, arterial hypertension and hypertriglyceridemia as a coadjuvant treatment. It also

reduces platelet aggregation and the synthesis of the chemical mediators of inflammation. Elevated doses of fish oil may be harmful for glucemic control and arterial hypertension in sensitive persons and for the serum levels of low density lipoproteins (LDL) and high level lipoproteins (HDL).

Subject headings: FATTY ACIDS, OMEGA-3; DIABETES MELLITUS; HYPERTENSION; HYPERLIPIDEMIA; FISH OILS; DIETETICS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azevedo A, Ramos E, von Hafe P, Barros H. Upper-body adiposity and risk of myocardial infarction. *J Cardio Risk* 1999;6(5):321-5.
2. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1808-12.
3. Morricono L, Ferrari M, Enrini R, Inglese L, Giardini D, Garancini P et al. The role of central fat distribution in coronary artery disease in obesity: comparison of non diabetic obese, diabetic obese, and normal weight subjects. *Int J Obesity* 1999;23:1129-35.
4. Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:41-5.
5. Norday A. Fish consumption and cardiovascular disease: A reappraisal. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1996;6:103-9.
6. Katan MB, Mensink RP. Isomeric fatty acids and serum lipoproteins. *Scand J Nutr* 1992;26(Suppl):46-8.
7. Miller M. Currents perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2000; 140: 232-40.
8. Dyerberg J, Bjerregaard P. Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland. Cited by: Nestel PJ: Effects of N-3 fatty acids on lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1990;10:149-67.
9. Connor WE. N-3 fatty acids: Effects on the plasma lipids and lipoproteins and on Neural Development. *Atherosclerosis Reviews* 1991;23:191-220.
10. Von Schacky C. N-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):224S-227S.
11. Dyerberg J. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1986;44:125-34.
12. Nestel PJ. Effects of N-3 fatty acids on lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1990;10:149-67.
13. Sagild U, Littauer J, Sand Jespersen C, Anderson S: Epidemiological studies in Greenland 1962-1964. I. Diabetes Mellitus in Eskimos. *Acta Med Scand* 1966;179:29-39.
14. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District. Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980;208:401-6.
15. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1988;108:663-8.
16. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:276-81.
17. Zambón S, Friday LE, Childs MT, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Effect of glyburide and ÷ 3 fatty acid dietary supplements on glucose and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1992;56:447-54.
18. Friedberg CE, Janssen MJFM, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in Diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21(4):494-500.
19. Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, Oppert JM, Otrosas C, Boussairi A et al. Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care* 1998;21:717-24.
20. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellese A, Paoletti R et al. One year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDLc without glycemic alterations. *Atherosclerosis* 1998;137:419-27.
21. Eritsland S, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. Long-term effects of n-e fatty acids on serum lipids and glycaemic control. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:273-80.
22. Grundt H, Nilsen DWT, Hetland O, Aarsland T, Baksaas I, Grande T et al. Improvement of serum lipids and blood pressure during intervention with n-3 fatty acids was not associated with changes in insulin levels in subjects with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1995;237:249-59.
23. Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, Di Marino L, Annuzzi G, Mancini M et al. Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 1996;19(11):1207-13.
24. Berry EM. Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1997;66(suppl):991S-997S.
25. Fasching P, Rotheris K, Waldhausl W, Rohac M, Osterrode W, Nowotny P et al. Metabolic effects of fish-oil supplementation in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40:583-9.
26. Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000;83 (suppl 1):91-6.
27. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWV Study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-9.
28. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, Storlien LH, Kraegen EW, Simons LA et al. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes* 1989;38:1314-9.
29. Malasanos TH, Stacpoole PW. Biological effects of w-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14(12):1160-79.
30. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:519-22.
31. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):197S-201S.
32. Angerer P, von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Current Opinion in Lipidology* 2000;11:57-63.
33. Norum KR. Dietary fat and blood lipids. *Scand J Nutr* 1992 (Suppl 26):30-7.

34. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66(Suppl): 1020S-1031S.
35. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989;30:785-807.
36. Harris WS, Connor WE, Inkeles SB, Illingworth DR. Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33:1016-9.
37. Nasiff-Hadad A, Pérez Caballero MD, Alvarez Batard G, Jiménez Paneque R, Pau Hidalgo X, de Pablo ME. Efecto de una dieta rica en jurel sobre los lípidos plasmáticos. *Rev Cubana Med* 1990; 29(1):12-20.
38. Svaneborg N, Moller JM, Schmidt EB, Varming K, Lervang HH, Dyerberg J. The acute effects of a single very high dose of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in Healthy subjects. *Lipids* 1994;29:145-7.
39. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Calli C, Casiglia E et al. Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1250-6.
40. Haglund O, Mehta JL, Saldeen T. Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and lipoprotein(a) in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:189-92.
41. Surette ME, Whelan J, Broughton KS, Kinsella JE. Evidence for mechanisms of the hypotriglyceridemic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1126:199-205.
42. Watanabe T, Okawa S, Itoga H, Imanaka T, Suga T. Involvement of calmodulin- and protein kinase C-related mechanism in an induction process of peroxisomal fatty acid oxidation-related enzymes by hypolipidemic peroxisome proliferators. *Biochim Biophys Acta* 1992;1135:84-90.
43. Kaikaus RM, Chan WK, Lysenico N. Induction of peroxisomal fatty acid β -oxidation and liver fatty acid-binding protein by peroxisome proliferates. *J Biol Chem* 1993;268:9593-9603.
44. Illingworth DR, Harris WS, Connor, WE. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in man. *Arteriosclerosis* 1984;4:270-5.
45. Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1995;123(12):911-8.
46. Russo C, Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Guarini P et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patient with mild essential hypertension. *J hypertens* 1995;13(12 Pt 2):1823-6.
47. Kriketos AD, Robertson RM, Sharp TA, Drougas H, Reed GW, Storlien LH et al. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001;19(10):1745-54.
48. Holm T, Andreassen AK, Aukrust P, Andersen K, Geiran OR, Kjekshus J et al. Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients. *Eur Heart J* 2001;22(5):428-36.
49. Pérez Caballero MD, Álvarez Batard G, Nasiff-Hadad A, Pau Hidalgo X, Jiménez Paneque R, Moraleza Castellanos N. Efecto de una dieta rica en jurel sobre la tensión arterial media. *Rev Cubana Med* 1989; 28(6): 632-47.
50. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin IJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998;32:710-7.
51. Kenny D. The paradoxical effects of dietary fish oil on blood pressure. *Medical Hypotheses* 1992;37:97-9.
52. Appel LJ, Milke ER, Seidler AJ. Does supplementation with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1993;153:1429-38.
53. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A metaanalysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-33.
54. Singh RB, Niaz MA. Genetic variation and nutrition in relation to coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001;22(5):428-36.
55. Carlson SE. Functional effects of increasing omega-3 fatty acid intake. *J Pediatr* 1997;131:173-5.
56. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, Jepson RG, Lowe GDO, Skinner ER et al. Randomized Controlled trial of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral artery disease. *Clin Nutr* 1998;17(6):265-71.
57. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(7):1681-6.
58. Hansen J, Grimsgaard S, Nordoy A, Bonna KH. Dietary supplementation with highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res* 2000;98 (2):123-32.
59. Archer SL, Green D, Chamberlain M, Dyer AR, Liu K. Association of dietary fish and n-3 fatty acids intake in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(7):1119-23.
60. Renaud SC. What is the epidemiologic evidence for the thrombogenic potential of dietary long-chain fatty acids? *Am J Clin Nutr* 1992;56(4)(Suppl):23-5.
61. Grundt H, Nilsen DW, Hetland O, Mansoor MA, Aarsland T, Woie L. Atherothrombogenic risk modulation by n-3 fatty acids was not associated with changes in homocysteine in subjects with combined hyperlipidaemia. *Thromb Haemost* 1999;81(4):561-5.
62. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):202S-207S.
63. Galli C, Butrum R. Dietary w3 fatty acids and cancer: An overview. *World Rev Nutr Diet Basel Karger* 1991;66:446-61.
64. Sharp DS, Rodríguez BL, Shahar E, Hwang LJ, Burchfiel CM. Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 983-7.
65. Drevon CA. Marine oils and their effects. *Scand J Nutr* 1992;26(Suppl):38-45.

Recibido: 18 de julio de 2002. Aprobado: 11 de octubre de 2002.

Dr. *Alfredo Nasiff-Hadad*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" San Lázaro No. 701, entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: nasiff@infomed.sld.cu