

Propriedades antiinflamatórias da farinha de linhaça em pacientes obesos

Anti-inflammatory properties of flaxseed flour in obese patients

Propriedades anti-inflamatórias de la harina de linaza en pacientes obesos

Joel Faintuch¹, Vanessa D. Schmidt¹, Lilian M. Horie¹, Hermes V. Barbeiro¹, Denise F. Barbeiro¹, Francisco G. Soriano¹, Ivan Cecconello¹

Resumo

Introdução: Pacientes obesos freqüentemente exibem ativação crônica assintomática da resposta de fase aguda, com conseqüências metabólicas e cardiovasculares potencialmente adversas. Com o objetivo de investigar os efeitos da suplementação de ácidos graxos omega-3, um estudo prospectivo randomizado duplo-cego tipo crossover com farinha de linhaça dourada foi desenhado. **Métodos:** Pacientes ambulatoriais candidatos à cirurgia bariátrica (n=40) foram rastreados clínica e bioquimicamente, e os resultados para os 13 primeiros são aqui mostrados. A idade era de 40,8 ± 11,6 anos (82,4% mulheres) e o índice de massa corporal/IMC era de 50,8 ± 6,6 kg/m². Farinha de linhaça dourada Linolive, CISBRA, Brasil, na quantidade de 30 g/dia (5 g de ácido alfa linolênico /omega-3), e igual oferta de placebo (farinha de mandioca) foram administrados durante 2 semanas cada. As variáveis incluíram investigação bioquímica geral, proteína C reativa (PCR) e seroamilóide A (SAA). **Resultados:** Todos pacientes completaram o protocolo e nenhuma intolerância foi registrada. O peso corporal e os índices bioquímicos gerais permaneceram estáveis. A PCR e SAA iniciais encontravam-se elevadas, respectivamente 13,8 ± 7,1 e 15,6 ± 3,8 mg/L. Os valores correspondentes após a suplementação foram de 8,2 ± 1,5 e 7,5 ± 2,6 mg/L (p<0.05 e p< 0.01, respectivamente), versus nenhuma modificação no período controle. A análise de regressão linear revelou correlação significativa entre PCR e SAA iniciais e contagem de leucócitos (r=0,612 e r=0,428, p< 0.01 e p<0.05, respectivamente), assim como com colesterol total, triglicérides e outras frações lipídicas (p<0.05). **Conclusões:** 1) As proteínas da fase aguda estavam anormalmente elevadas nesta população; 2) Demonstrou-se redução significativa após suplementação de curta duração; 3) O tratamento foi cômodo, seguro e de baixo custo; 4) Seguimento dos pacientes para aferição de benefícios clínicos está sendo efetuado. (Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(4):273-7)

UNITERMOS: obesidade; inflamação; ácidos graxos omega-3; ácido alfa-linolênico; farinha de linhaça dourada.

Abstract

Introduction: Obese patients frequently display asymptomatic chronic activation of the acute phase response, with potentially adverse metabolic and cardiovascular consequences. Aiming to investigate the effects of omega-3 supplementation, a prospective randomized double-blind crossover study with flaxseed flour was designed. **Methods:** Outpatient bariatric candidates (n=40) were clinically and biochemically screened, and results for the first 13 patients are shown. Age was 40.8 ± 11.6 years (82.4% females) and body mass index (BMI) was 50.8 ± 6.6 kg/m². Flaxseed flour (Farinha de linhaça dourada Linolive, CISBRA, Brazil) in the amount of 30 g/day (5 g of alpha linolenic acid/omega-3) and an equal dose of placebo (manioc flour) were administered for 2 weeks each. Variables included general biochemical investigation, C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA). **Results:** All patients completed the protocol and no intolerance was registered. Body weight and general biochemical indices remained stable. Initial CRP and SAA were elevated, respectively 13.8 ± 7.1 and 15.6 ± 3.8 mg/L. Corresponding findings after supplementation were 8.2 ± 1.5 and 7.5 ± 2.6 mg/L (p<0.05 and p< 0.01, respectively), versus no change in the control period. Linear regression analysis indicated significant correlation between initial CRP and SAA and white cell count (r= 0.612 and r= 0.428, p< 0.01 and p<0.05 respectively), as well as with total cholesterol, triglycerides and other lipid fractions (p<0.05). **Conclusions:** 1) Acute phase proteins were abnormally high in the studied population; 2) Significant reduction could be demonstrated after short-term supplementation; 3) Treatment was convenient, safe and inexpensive; 4) Follow-up studies to assess clinical benefits are going on. (Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(4):273-7)

KEYWORDS: obesity; inflammation; omega-3 fatty acids; alpha-linolenic acid; flaxseed flour.

¹Departamento de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas, LIM 51, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Hospital das Clínicas - Avenida Enéas de Carvalho Aguiar 255 - 9º andar - ICHC Sala 9077 - São Paulo, SP 05403-900.

Submissão: 6 de setembro de 2006

Aceito para publicação: 10 de novembro de 2006

Resumen

Introducción: Pacientes obesos frecuentemente presentan activación crónica asintomática de la respuesta de fase aguda, con efectos metabólicos y cardiovasculares potencialmente adversos. Con el objetivo de investigar los resultados de la suplementación de ácidos grasos omega-3, un estudio prospectivo randomizado doble-ciego tipo crossover fue realizado. **Métodos:** Pacientes ambulatoriales candidatos a cirugía bariátrica (n= 40) fueron examinados clínica y bioquímicamente, y los hallazgos de los 13 primeros son mostrados. La edad fue de $40,8 \pm 11,6$ años (82,4% mujeres) y el índice de masa corporal/IMC fue de $50,8 \pm 6,6$ kg/m². Harina de linaza dorada (Linolive, CISBRA, Brasil) en la cantidad de 30 g/día (5 g de ácido alfa-linolénico/omega-3), e igual prescripción de placebo (harina de manioca) fueron suministrados por 2 semanas cada una. Las variables involucraron investigación bioquímica general, proteína C reactiva (PCR) y serum amiloideo A (SAA). **Resultados** – Todos pacientes completaron el protocolo y ninguna intolerancia fue registrada. El peso corporal y los índices bioquímicos generales mantuvieron se estables. La PCR y SAA iniciales estaban elevadas, en respectivamente $13,8 \pm 7,1$ y $15,6 \pm 3,8$ mg/L. Los valores correspondientes después de la suplementación fueron de $8,2 \pm 1,5$ y $7,5 \pm 2,6$ mg/L ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente), versus ningún cambio en el período control. La análisis de regresión lineal reveló correlación significativa entre PCR y SAA iniciales y número de leucocitos ($r = 0,612$ e $r = 0,428$, $p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente), asimismo con colesterol total, triglicéridos y otras fracciones lipídicas ($p < 0,05$). **Conclusiones:** 1) Las proteínas de fase aguda estaban elevadas en la población estudiada; 2) Reducción significativa pudo ser demostrada después de suplementación de corto plazo; 3) El tratamiento fue conveniente, seguro y de bajo costo; 4) Estudios de seguimiento para averiguar beneficios clínicos van a continuar. (Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(4):273-7)

UNITÉRMINOS: obesidad; inflamación; ácidos grasos omega-3; ácido alfa-linolénico; harina de linaza dorada.

Introdução

A inflamação é uma das doenças do século, tendo sido reconhecida em dezenas de circunstâncias, das doenças infecciosas e reumáticas às falências orgânicas (renal, hepática, cardíaca, pulmonar), das cardiopatias à cirurgia e ao trauma, e da obesidade e velhice ao câncer, e das alergias às moléstias neurológicas¹.

De fato a dosagem universal da proteína C reativa, o marcador mais tradicional desta entidade, já foi proposta não somente para entidades infecciosas e casos críticos, como até como triagem ambulatorial para distinguir enfermidades significativas daquelas triviais².

Note-se que a inflamação clássica, conhecida desde Galeno no Império Romano, consistia da tríade dor, calor, rubor e tumor. De fato estes sinais cardinais eram seguramente conspícuos nos legionários ou gladiadores após agressões por lanças, flechas ou espadas, mas não necessariamente na atualidade. Os enfermos modernos somente exibem distúrbios identificáveis mediante anamnese e exame físico quando sofreram politrauma ou cirurgias abertas, na vigência de certas moléstias infecciosas e ósteo-articulares, e em poucas outras situações.

Na grande maioria das oportunidades ocorre a microinflamação, configurada por uma síndrome eminentemente bioquímica, com pouca ou nenhuma sintomatologia, e caracterizada por elevação das proteínas da fase aguda, citocinas pró-inflamatórias, leucócitos no sangue periférico e alguns outros marcadores. Não obstante, os desdobramentos fisiopatológicos e prognósticos são freqüentemente sérios, abrangentes e de longo fôlego^{3,4}.

Em poucos âmbitos tem esta inflamação sistêmica merecido mais atenção que no da obesidade e síndrome metabólica, não só porque aqui se lida com centenas de milhões de casos de risco, mas também por conta do seu impacto sobre diabetes e moléstias cardiovasculares, causas prioritárias de morbidade, hospitalização e mortalidade em todas as partes do mundo³.

O valor profilático e terapêutico de alimentos funcionais neste contexto começa a ser reconhecido, despertando interesse dentre outros os antioxidantes e componentes diversos da dieta vegetariana⁴. As experiências clínicas mais consistentes, no entanto, dizem respeito aos ácidos graxos poli-insaturados da família omega-3, cujas propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras são reiteradas há várias décadas⁵⁻⁶.

No presente estudo, um grupo de pacientes obesos assintomáticos, porém com sinais laboratoriais de inflamação recebeu uma suplementação de farinha de linhaça com elevado teor de ácido alfa-linolénico (ALA). Os objetivos foram averiguar a tolerância e a resposta terapêutica proporcionada por tal alimento de características funcionais.

Métodos

População: Pacientes morbidamente obesos candidatos à cirurgia bariátrica foram recrutados para este estudo.

Crítérios de inclusão: Homens ou mulheres de 18-65 anos, índice de massa corporal/IMC > 40 kg/m² ou >35 kg/m² com comorbidades, ambulatoriais e ingerindo dieta voluntária, consentimento informado;

Crítérios de exclusão: Choque, coma, falências orgânicas, síndrome da resposta inflamatória sistêmica/SIRS, tabagismo, febre ou focos infecciosos, câncer com ou sem quimio/radioterapia, moléstias inflamatórias (reumatológicas, gastrintestinais ou outras), transplantes de órgãos ou enfermidades imunológicas, trauma, cirurgia ou hospitalização nos últimos 30 dias, uso de antiinflamatórios esteroidais ou não, antibióticos ou agentes imunomoduladores, e recusa para participar no estudo.

Desenho experimental

Este estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego tipo crossover. Os pacientes foram vistos em quatro oportunidades:

Tempo 0- Recrutamento, consentimento informado, avali-

ação inicial.

Tempo 1- Randomização, exames gerais, suplementação das duas primeiras semanas.

Tempo 2- Avaliação clínica, exames de seguimento, segunda suplementação.

Tempo 3- Avaliação e exames finais, caso encerrado.

Grupos

Treze pacientes que completaram a investigação constituem a presente casuística, que é dividida em fase ALA (n=13) e fase Placebo (n=13).

Rotina dietética

O suplemento oferecido constituiu-se de Farinha de linhaça dourada (Linolive, CISBRA, São Paulo) na quantidade de 30 g/dia (116 kcal, contendo 5 g de ácido alfa-linolênico/ALA), ao lado de Placebo (Farinha de mandioca torrada 30 g/dia, 60 kcal), com um intervalo (wash-out) de 24 h. Os doentes foram instruídos a ingerir estas substâncias misturadas com líquidos (suco, leite, sopa) ou refeições prontas (arroz, feijão, peixe, carne) sem assar, ferver ou fritar o suplemento.

Todos pacientes receberam as duas preparações, sendo que oito foram randomizados para receber a linhaça no primeiro período, e cinco para iniciar o protocolo com a mandioca.

Métodos clínicos e laboratoriais

Procedeu-se a uma anamnese e avaliação do prontuário do paciente, com ênfase nas comorbidades, hospitalizações, e doenças que constituíam critérios de exclusão.

Avaliação nutricional: Peso, altura, IMC;

Provas bioquímicas: Hemoglobina (HB), leucócitos, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides, glicemia e albumina;

Hormônios: insulina e leptina;

Marcadores inflamatórios e imunológicos: Proteína C reativa (PCR), seroamilóide A (SAA), fibronectina, complemento C3 e complemento C4;

Queixas gastrointestinais: Náuseas, vômitos, azia, cólicas, diarreia;

Considerações éticas: Este protocolo foi aprovado pela Comissão Ética do Hospital das Clínicas (CapPesq).

Testes estatísticos: Os dados são apresentados como média \pm DP. Os achados entre os grupos foram comparados pela Análise de Variância ou pelo teste de Kruskal-Wallis. Empregou-se também a regressão linear (Pearson) para correlacionar os marcadores inflamatórios com variáveis de metabolismo glicídico e lipídico, sempre adotando a significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A idade dos enfermos, de $40,8 \pm 11,6$ anos e a predominância do sexo feminino (82,4%), são características de obesos que procuram tratamento especializado. Seu elevado índice de massa corporal/IMC ($50,8 \pm 6,6$ kg/m²) também assinala enfermidade avançada⁷.

Na presente experiência todos os pacientes toleraram bem os suplementos, sem queixas gastrointestinais ou de outra natureza, e o peso corporal manteve-se estável com escassas oscilações, devido ao valor calórico pouco expressivo dos nutrientes.

Os exames laboratoriais gerais estão expostos na Tabela 1. Percebe-se que os valores médios são geralmente normais, porém em alguns casos no limite superior, ou ultrapassando um pouco a faixa aceitável, especialmente para a glicemia e os triglicérides. Não houve oscilações significativas, com exceção dos leucócitos que diminuíram no período ALA sem lograr confirmação estatística.

Os marcadores inflamatórios podem ser acompanhados na Tabela 2. Destaca-se a queda evidente da PCR e do SAA no período ALA, sem alterações na etapa de controle. A fibronectina, outra proteína da fase aguda, analogamente tendeu a diminuir, porém a comprovação estatística não foi atingida (Tabela 2).

Tendo-se em vista que a microinflamação da obesidade é classicamente atribuída à própria massa gorda e tem sido associada à síndrome metabólica, diabetes e cardiopatias (Kahn), os valores iniciais de PCR e SAA forem correlacionados com o lipidograma e glicemia, com resultados significativos (Tabela 3). Foi forte a associação tam-

Tabela 1 - Testes bioquímicos e hormonais

Determinação	ALA		Placebo	
	Inicial	Final	Inicial	Final
HB (g/dL)	12,9 \pm 2,4	13,4 \pm 0,8	13,0 \pm 1,5	12,8 \pm 1,6
Leuco (10 ³ /mm ³)	8,3 \pm 1,7	7,6 \pm 1,7	7,7 \pm 1,3	7,8 \pm 2,3
Col.total (mg/dL)	197,5 \pm 43,6	189,2 \pm 30,5	190,4 \pm 26,1	185,3 \pm 32,4
HDL (mg/dL)	55,7 \pm 16,4	53,6 \pm 22,0	56,9 \pm 17,5	53,1 \pm 12,7
LDL (mg/dL)	99,6 \pm 18,8	100,3 \pm 27,6	103,4 \pm 25,9	108,2 \pm 22,0
VLDL (mg/dL)	30,7 \pm 13,8	33,6 \pm 12,2	31,3 \pm 15,4	33,0 \pm 14,9
Trig. (mg/dL)	176,7 \pm 21,0	172,1 \pm 36,2	175,6 \pm 39,7	171,2 \pm 26,3
Glicemia (mg/dL)	100,4 \pm 16,1	93,7 \pm 7,9	93,6 \pm 16,5	94,8 \pm 10,7
Alb. (g/dL)	4,1 \pm 0,6	3,9 \pm 0,5	4,0 \pm 0,4	3,9 \pm 0,6
Ins. (¼U/mL)	23,1 \pm 12,9	17,5 \pm 10,0	19,4 \pm 11,3	20,1 \pm 11,9
Leptina (ng/mL)	28,2 \pm 14,8	27,1 \pm 17,6	26,3 \pm 11,8	29,7 \pm 17,4

Valores de referência : HB: Homens > 13 g/dL, Mulheres > 12 g/dL; Leucócitos totais: 4- 10 X 10³/mm³; Colesterol total: <200 mg/dL; HDL-colesterol: Homens > 55 mg/dL, Mulheres > 65 mg/dL; LDL-colesterol: < 130 mg/dL; VLDL-colesterol: < 40 mg/dL; Triglicérides: <150 mg/dL; Glicemia: < 100 mg/dL; Albumina: 4,0 - 5,0 g/dL; Insulina: < 25,0 ¼U/mL; Leptina: Homens 0,7- 30,0 ng/mL, Mulheres 5,0 - 24,0 ng/mL

Tabela 2 - Testes inflamatórios e imunológicos

Variável	ALA		Placebo	
	Inicial	Final	Inicial	Final
PCR (mg/L)	13,8 ± 7,1	8,2 ± 1,5*	11,4 ± 6,7	12,4 ± 4,5
SAA (mg/L)	15,6 ± 3,8	7,5 ± 2,6*	13,8 ± 8,1	12,9 ± 10,0
Fib. (mg/dL)	461,2 ± 54,7	433,0 ± 78,6	451,8 ± 36,2	441,4 ± 51,5
C3 (mg/dL)	132,9 ± 49,2	148,5 ± 40,8	137,6 ± 21,3	146,9 ± 64,2
C4 (mg/dL)	36,3 ± 7,9	32,2 ± 10,5	33,0 ± 5,6	32,7 ± 11,1

(*) P<0,05 em relação ao valor inicial;

Valores de referência: PCR: < 5mg/L; SAA: < 6.4 mg/L; Fibronectina: 200- 500 mg/L; Complemento C3: 90- 180 mg/ dL; Complemento C4 : 10- 40 mg/dL

Tabela 3 - Correlações lineares da proteína C reativa e do seroamilóide A

Dosagem inicial	PCR	SAA
Glicemia		r= 0.889 (P<0.001)
Colesterol total	r= 0.422 (P< 0.02)	r= 0.316 (P< 0.05)
Triglicérides	r= 0.466 (P< 0.01)	r= 0.871 (P< 0.001)
HDL		r= - 0.375 (P< 0.05)
LDL	r= 0.502 (P<0,01)	
Leucócitos totais	r= 0.612 (P< 0.005)	r= 0.428 (P< 0.02)

bém com contagem de leucócitos nesta análise, enaltecendo o valor do leucograma como indicador inflamatório nesta população, o que já se poderia suspeitar pelos achados não significativos, porém sugestivos da Tabela 1.

Discussão

Os atuais conhecimentos sobre as propriedades antiinflamatórias, anti-trombogênicas e imunomoduladoras dos ácidos graxos omega-3 datam preponderantemente da década de 1970, quando a dieta dos Esquimós da Groenlândia e de outras regiões no extremo norte do planeta começou a ser cientificamente escrutinada. Hoje ironicamente a globalização (e também o efeito-estufa) alcançou as zonas polares e até estes povos, hoje intitulados de Inuit, já padecem de síndrome metabólica e de coronariopatias. Entretanto seus índices ainda são baixos, e os ácidos graxos poliinsaturados de origem marinha continuam desempenhando um papel claramente protetor⁸.

Há muito se sabe também que os vegetais fornecem importante precursor desta família, nominalmente o ácido alfa-linolênico, entretanto o mesmo foi fracamente valorizado porque se julgava incerta sua conversão no fígado em ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), as substâncias ativas.

Mais recentemente ficou demonstrado que sua desaturação e alongamento até EPA ocorre perfeitamente no adulto e na criança maior, revelando-se duvidosa apenas em lactentes e prematuros. Entretanto, por não se tratar de fenômeno quantitativo, é requerida uma ingestão dietética maior de ALA que de EPA para um mesmo resultado^{6,9} (Tabela 4).

Na realidade este é uma exigência facilmente atendida. O omega-3 vegetal, principalmente em forma da farinha de linhaça dourada aqui utilizada, que é sua fonte mais abundante, (Tabela 5), é muito mais acessível e econômico. E ele não se ressent de gosto e odor tão penetrantes como o óleo de peixe, que muitos indivíduos rejeitam,

Tabela 4 - Conversão do ácido alfa-linolênico em ácido eicosapentaenóico⁶

Passo	Enzima	Molécula
Início		Ácido alfa linolênico (18:3n-3)
(1)	Delta-6 desaturase	18:4n-3
(2)	Elongase	20:4n-3
(3)	Delta-5 desaturase	20:5n-3
Final		Ácido eicosapentaenóico (20:5n-3)

Tabela 5 - Teor médios de ácido alfa-linolênico nos alimentos^{6,9}

Fonte	Porcentual da fração lipídica
Linhaça dourada	56%
Amoras e framboesas silvestres*	36%
Nozes	14%
Canola	10%
Soja	6%

(*) Note-se que estas amoras são escassas e somente disponíveis em algumas regiões⁹

impondo-se complexos procedimentos industriais para a desodorização e mascaramento do sabor.

Na presente experiência, que prossegue diante dos resultados encorajadores já documentados, houve adesão e tolerância perfeitamente satisfatórias. Efetivamente comprovou-se a baixa dos marcadores inflamatórios que embora clinicamente inaparentes, sinalizam complicações metabólicas e cardiovasculares futuras, com conseqüente aumento de mortalidade^{3,4,6,8,10}.

Uma questão que já se afigura no horizonte é sobre a estratégia para consolidação e ampliação dos benefícios alcançados. Evidentemente em toda enfermidade crônica como obesidade, diabetes, cardiopatia ou síndrome metabólica, uma vez suspensa a terapêutica o retrocesso à situação inicial tende a suceder, sendo imprescindível estabelecer esquemas de reposição de longo curso.

Embora este seja um desafio, as características da farinha de linhaça dourada como alimento a posicionam melhor neste respeito que os agentes farmacológicos, sob todos os prismas incluindo custo, disponibilidade e tolerância. Contam-se já com estudos de suplementação de 12 semanas com 60 g de óleo de linhaça/ 36 g de ALA (equivalentes a 216 g de farinha de linhaça dourada por dia), com perfeita tolerância e sem efeitos adversos¹¹.

Conclusões

1) As proteínas da fase aguda estavam anormalmente ele-

- vadas nesta população.
- 2) Demonstrou-se redução significativa após suplementação de curta duração.
 - 3) O tratamento foi cômodo, seguro e de baixo custo.
 - 4) O seguimento dos pacientes para aferição de benefícios clínicos está sendo efetuado.

Referências bibliográficas

1. Ferrer E. Emerging Therapeutic Strategies for Chronic Inflammatory Diseases *Drug News Perspect* 2006; 19(6): 353.
2. Takemura Y, Ishida H, Saitoh H, Kure H, Kakoi H, Ebisawa K, et al. Economic consequence of immediate testing for C-reactive protein and leukocyte count in new outpatients with acute infection. *Clin Chim Acta.* 2005 ; 360:114-21.
3. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Acute-Phase Serum Amyloid A: An Inflammatory Adipokine and Potential Link between Obesity and Its Metabolic Complications. *PloS Med* 2006; 3(6):287.
4. Sebekova K, Boor P, Valachovikova M, Blazicek P, Parrak V, Babinska K et al. Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 858-868.
5. James MJ, Gibson RA, Cleland LG: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:343-348.
6. Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PR Dietary intake and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2003; 38: 391-398.
7. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health* 2005; 64: 396- 408.
8. Bere E. Wild berries: a good source of omega-3. *Eur J Clin Nutr* 2006; 9.
9. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006 ; 55:2357-64.
10. Young GS, Conquer JA, Thomas R. Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45:549-58.