

Hiperlipidemi Tedavisinde Omega-3 Yağ Asitinin (Balık Yağı) Etkinliği

Yusuf ÖZKAN^{a1}, Süleyman Serdar KOCA²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, inme gibi ateroskleroz temelli hastalıklar önde gelen morbidite ve mortalite sebepleridir. Hiperlipidemi aterosklerotik hastalıkların majör risk faktörlerindedir ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin lipit profili, inflamasyon, kan basıncı üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranlarını azalttığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada omega-3 yağ asidinin lipit profili üzerine etkisini atorvastatin ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 41 hiperlipidemik hasta alındı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı, birinci grup; 3x500 mg balık yağı (n=20), ikinci grup; 20 mg/gün atorvastatin (n=21) ile tedavi edildi. Çalışma 3 ay sürdü. Tedavinin başlangıcında ve üçüncü aylarında serum lipit düzeylerine bakıldı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: 3 aylık tedavi sonrasında balık yağı ile total kolesterolde %19,2, LDL-kolesterolde %21,2, trigliseridde %28,7, atorvastatin tedavisi ile total kolesterolde %29,8, LDL-kolesterolde %26,8 ve trigliseridde %25,9 gerileme saptanmış olup her iki tedavinin etkisi bakımından istatistiksel fark bulunamadı. Atorvastatin HDL düzeylerini etkilemezken balık yağı tedavisi ile HDL düzeyinin arttığı gözlemlendi. Her iki grubun tedavi sonucunda balık yağı grubunda daha fazla olmak üzere kan basınçları anlamlı olarak geriledi.

Sonuç: Omega-3 yağ asidi, trigliserid başta olmak üzere total kolesterol, LDL düzeylerini azaltmakta HDL düzeylerini de artırmaktadır. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Hiperlipidemi, balık yağı, atorvastatin

ABSTRACT

The Efficiency of Omega-3 Fatty Acid (Fish Oil) in Hyperlipidemia Treatment

Objectives: Such atherosclerosis-based diseases like coronary artery disease, myocardial infarction, and stroke are leading causes of morbidity and mortality. Hyperlipidemia is among the major risk factors for atherosclerotic diseases and results in accelerated atherosclerosis. Omega-3 fatty acids were reported to favorable effects on lipid profile, inflammation and blood pressure and to reduce rates of mortality associated with cardiovascular diseases. In this study we aimed to examine the effect of omega-3 fatty acid on lipid profile by comparing it with atorvastatin.

Materials and Methods: The study registered 41 hyperlipidemic patients. The patients were randomized to two groups: the first group (n=20) was treated with 3 x 500 mg fish oil and the second group (n=21) with 20 mg/day atorvastatin. Serum lipid levels were examined and compared at the beginning of the treatment and in the third month.

Results: It was observed that fish oil reduced total cholesterol by 19.2%, LDL by 21.2% and triglyceride by 21.2%, while atorvastatin treatment led to a decrease of 29.8% in total cholesterol, 26.8% in LDL and 25.9% in triglyceride. There was no statistically significant difference between the decreases in serum lipid levels of the groups. Although atorvastatin treatment did not change HDL levels, fish oil treatment brought about an increase in HDL levels. Blood pressures significantly decreased as a result of the treatment in both groups, but the increase in the fish oil group was more pronounced.

Conclusion: Fish oil decreases total cholesterol, LDL and particularly triglyceride, levels, while increasing HDL levels. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Hyperlipidemia, fish oil, atorvastatin.

Aterosklerozun, kardiyovasküler hastalık (KVH)'lara sekonder mortalite ve morbiditenin artışında önemli bir role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (1-5). Ateroskleroz (AS) tüm Dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkinlerde başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir (5). AS' un eskiden zannedildiği gibi yaşla ortaya çıkan kaçınılmaz bir fenomen olmadığı (2,5), hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi bazı risk faktörlerinin tetiklediği, çocukluk yaşlarda başlayan kompleks inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir (1-5). Deneysel ve klinik çalışmalar AS'

un değiştirilebilir majör nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu ortaya koymuştur (5).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar Grönland Eskimolarında tüm ölümlerin % 3,5'nin iskemik kalp hastalığı nedeniyle olduğunu ortaya koymuştur, oysa batılı toplumlarda bu oran yaklaşık olarak on kat daha fazladır. Eskimoların bol miktarda deniz ürünü tüketiyor olması ve bunların da omega-3 (eikosapentaenoik aside ve dokosaheksaenoik aside) olarak bilinen çoklu doymamış yağ asidi içermesi, dikkatleri omega-3 (balık yağı) üzerine çekmiştir (6).

^a Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Özkan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ELAZIĞ
Tel:0 424 2333555 e-mail: dryusufozkan@hotmail.com

Araştırmalar, omega-3 yağ asidi içeren balık yağlarının; AS ve endotel disfonksiyonu üzerine yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca yüksek kan trigliserid (TG) düzeyini düşürdüğü, LDL kolesterol boyutunu artırdığı, AS' da rol alan adhezyon moleküllerinin ve sitokinlerin üretimini azalttığı ortaya konulmuştur (6-8).

Potent lipit düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan atorvastatin hiperlipidemide primer ve sekonder koruma amacıyla kullanılmakta ve KVH'lara bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (9). Statin grubu antihiperlipidemiklere ek olarak omega-3 yağ asidinin tedaviye eklenmesi kan lipit düzeylerinde anlamlı olarak ek fayda sağladığı tespit edilmiştir (10-13). Ancak atorvastatin ile omega 3 yağ asidinin hiperlipidemi tedavisinde etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların sayısı fazla değildir (14,15).

Biz bu çalışmada; balık yağı tedavisinin plazma lipit seviyelerine etkisini atorvastatin tedavisinin etkisi ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2003-Haziran 2004 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi İç Hastalıkları polikliniğine müracaat eden, total kolesterol (TK) ve TG seviyeleri 200 mg/dl ve üzerindeki asemptomatik 41 kombine hiperlipidemik olgu çalışmaya alındı. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözel olarak izinleri alındı. Anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ağırlıkları ve vücut kitle indeksleri (VKİ) ölçülüp kaydedildi. Sekonder lipit bozukluklarına sebep olabilecek patolojiye

sahip; KVH, diabetes mellitus ve renal yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular; yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadan randomize iki gruba ayrıldı; birinci grup (n=20; 10 erkek, 10 kadın ve ortalama yaşları 48,5±9,25 yıl olan) 3 x 500 mg balık yağı, ikinci grup (n=21; 11 erkek, 10 kadın ve ortalama yaşları 49,2±10,23 yıl olan) 20 mg/gün atorvastatin ile tedavi edildi.

Olguların, tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında en az 8 en fazla 14 saat açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden; TK, TG, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyeleri Randox kitleri kullanılarak Olympus AU 600 otoanalizöründe (Olympus Optical Co., Japan) rutin klinik yöntemlerle çalışıldı.

Elde edilen veriler SPSS 11 paket programına yüklendi. Gruplar arası farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde Wilcoxon-Ranks testi kullanıldı. P değeri <0.05 olan veriler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

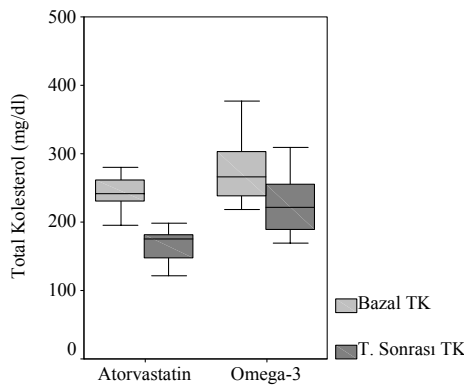
Balık yağı ile tedavi edilen grupta TK, TG, LDL kolesterol düzeyinde anlamlı azalma, HDL-kolesterol düzeyinde ise anlamlı artış meydana geldi. (p<0.05). Atorvastatin grubunda TK, TG, LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma olurken (p<0.05), HDL-kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit edildi. (Tablo.1, Şekil 1, 2, 3, 4).

Tablo. 1 Omega-3 ve Atorvastatin tedavileri öncesi ve sonrası veriler.

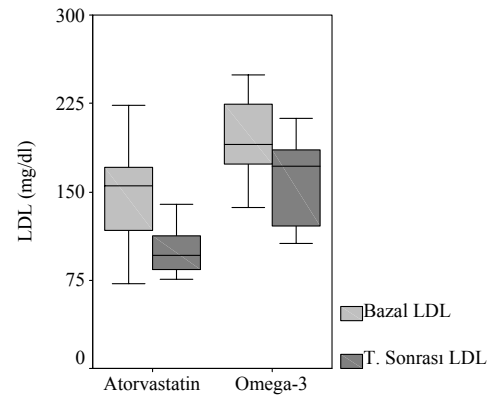
	Atorvastatin (n=21)			Balık yağı (n=20)		
	T. öncesi	T. sonrası	% Değişim	T. öncesi	T. sonrası	% Değişim
VKİ (Kg/m ²)	27,7±2,2	26,2±3,7	↓5.4	26,2±3,8	26,1±2,1	↓0.4
Ağırlık (Kg)	78±12	76±11	↓2.5	79±11	80±12	↑1.2
SKB (mmHg)	128±18	117±12*	↓8.9	132±14	112±10*	↓15.1
DKB (mmHg)	84±11	75±7*	↓10.7	85±8	72±5*	↓15.3
Glukoz (mg/dL)	111,3±25	102,7±25,7*	↓8.1	96±15	97±12	↑1.1
TK (mg/dL)	242,8±31,8	169,3±29,6*	↓29.8	245,4±46,1	183,2±42,6*	↓19.2
HDL (mg/dL)	48,6±26	47,2±17	↓2.8	46±14	52,8±12,4*	↑14.7
LDL (mg/dL)	163±45	127±38*	↓26.8	179±57	147,5±36,9*	↓21.2
TG (mg/dL)	302±184	194±99*	↓25.9	295±159	213±107*	↓28.7

VKİ; vücut kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, TK; total kolesterol, TG; trigliserid.

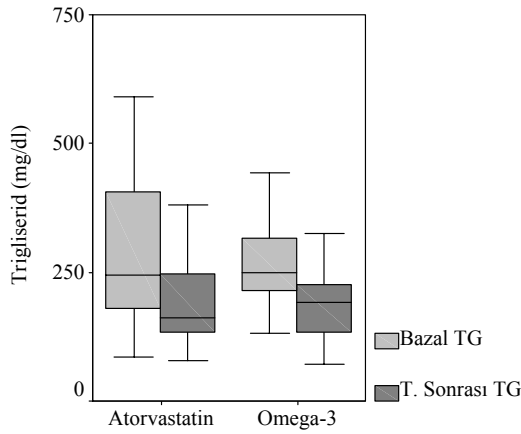
*: Tedavi öncesine göre P değeri <0.05.



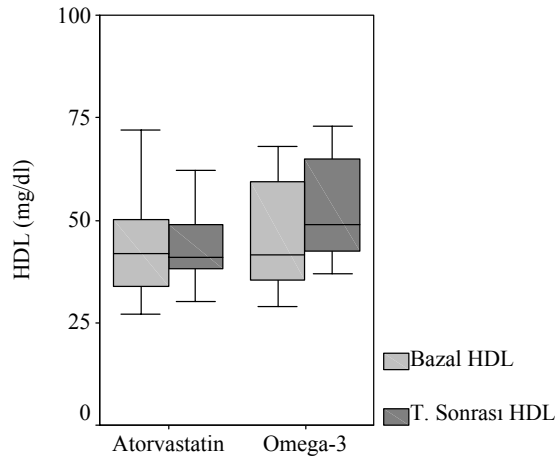
Şekil 1. Omega-3 ve Atorvastatin tedavisi sonrasında TK değerleri.



Şekil 2. Omega-3 ve Atorvastatin tedavisi sonrasında LDL kolesterol değerleri.



Şekil 3. Omega-3 ve Atorvastatin tedavisi sonrasında TG değerleri.



Şekil 4. Omega-3 ve Atorvastatin tedavisi sonrasında HDL kolesterol değerleri.

Balık yağı ile TK'de %19,2, LDL' de %21,2, TG' de %28,7 atorvastatin tedavisi ile TK'de %29,8, LDL' de %26,8 ve TG' de %25,9 gerileme meydana geldi. Tedavinin etkinliği açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$).

Her iki grubun tedavisi sonunda balık yağı grubunda daha fazla olmak üzere kan basınçlarında anlamlı gerileme gözlemlendi (her ikisi için; $p<0.05$). Glukoz üzerine atorvastatinin olumlu etkisi ($p<0.05$) bulunurken balık yağının olmadığı görüldü. Atorvastatin grubunda ağırlıkta azalma olurken balık yağı grubunda artma olduğu ama her ikisinin de istatistiksel anlam taşımadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Fazla miktarda balık (omega-3 yağ asitlerinden zengin) tüketen toplumlarda KVH'ların daha az oranlarda görüldüğü daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (16,17). Daviglus ve arkadaşlarının (18) bildirdiği, 30 yıl izlemli çalışmada balık tüketen erkeklerde tüketmeyen erkeklere göre KVH relatif riski 0,62 ve miyokard infarktüsüne bağlı ani olmayan ölüm relatif riski 0,33 olduğu ortaya konulmuştur. Zhang ve arkadaşları (19) yaptıkları 36 ülkeyi içine alan ekolojik

çalışmalarında, balık tüketiminin KVH'lar ve inmeye bağlı mortalite oranlarını ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarını azalttığını bildirmişlerdir. Mizushima ve arkadaşları (20) KVH ilişkili olaylarının balık tüketimi ile azaldığını ve bu etkinin doz ile pozitif korale olduğunu ortaya koymuşlardır. 4 yılın üzerinde süren Lyon Kalp Çalışmasında omega-3'ten zengin diyetin KVH'lıklarda %47'lik bir azalmaya yol açtığı fakat inme üzerine etkilerinin olmadığı tespit edilmiştir (21).

Omega-3 yağ asidi karaciğerden; diasilgliserol asiltransferaz, yağ asidi sentetaz ve asil-coA karboksilaz enzimleri aktivitesini baskılayarak lipit sentezini azaltmaktadır (22). PPAR- α aktivitesini artırarak karaciğerde lipitlerin beta oksidasyonunu artırır (22). VLDL sekresyonunu azaltır ve şilomikron katabolizmasını artırır, sonucunda TG ve kolesterol seviyesini düşürür (22,23). Ek olarak omega-3 yağ asidinin daha aterojenik olan dens-küçük LDL yapısını büyüttüğü ve LDL düzeylerini etkilemeden aterojenik etkisini azalttığı, AS patogenezinde rol alan platelet derive büyüme faktör gibi sitokinlerin düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir (24,25).

Harris ve arkadaşları (26) balık yağının TG düzeylerini azalttığını, LDL düzeylerini artırdığını, HDL düzeylerini ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Wilt ve arkadaşları (27) kombine hiperlipidemisi olan erkeklerde balık yağı tedavisinin TG düzeylerinin anlamlı azalttığını ama TK ve LDL düzeylerinin sırasıyla %4,8 ve %9,1 oranında artırdığını bildirmişlerdir. Harris yaptığı çalışmada (28) 4 gr/gün balık yağının TG düzeylerini %25-30 azalttığını LDL düzeylerini %5-10, HDL düzeylerini %1-3 artırdığını bildirmiştir. Lewis ve arkadaşları (29) yaptıkları metanalizde omega-3 yağ asidinin TG, TK, VLDL ve LDL düzeylerini sırasıyla %29, %11,6, %30,2 ve %32,5 oranlarında azalttığını, HDL düzeylerini %10 oranında artırdığını bildirmişlerdir. Biz bu çalışmada balık yağının TG'yi daha belirgin olmak üzere, TK ve LDL düzeylerini azalttığını, HDL düzeyini ise artırdığını gözledik.

Diyabetik dislipidemide balık yağı kullanılan 26 çalışmanın yapılan metanalizinde, balık yağının; kan glukoz düzeyini hafif derecede artırdığı ama hemoglobin A1c düzeylerini etkilemediği ortaya konulmuştur (30). Biz de çalışmamızda balık yağının glukoz üzerine etkisinin olmadığını gözledik.

Omega-3 yağ asidinden türeyen üçüncü seri tromboksan daha az vazokonstriktif, prostoglandin ise daha güçlü vazorelaksandır (16). Omega-3 yağ asidi sonuçta damar tonusunu vazorelaksasyon lehine çevirmekte, kan basınçları ve trombosit agregasyonunu azaltmaktadır (16). Morris (31) ile Appel (32) ve arkadaşları omega-3 yağ asitlerinin hipotansif etkilerinin olduğunu ortaya koymuşlar ve bu etkilerin doza bağımlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu yayınlara uygun olarak balık yağı grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta kan basınçlarında gerileme saptadık.

Atorvastatin primer ve sekonder korunma amacı ile kullanılmasının KVH'lara bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı ortaya konulmuştur. Atorvastatin 10-80 mg dozunda LDL kolesterolü %41-61, hipertrigliseridemide TG düzeyini %43'e varan oranlarda azalttığı gösterilmiştir (2). Fogari ve arkadaşları (33) 12 haftalık 20 mg/gün atorvastatin tedavisinin TK'ü %29,1, LDL kolesterolü %38,1 azalttığını, HDL kolesterolü %7,6 artırdığını ama TG düzeyini etkilemediğini bildirmişlerdir. Paragh ve arkadaşları (34) 10 mg atorvastatin ile yaptıkları klinik çalışmada; TG, TK ve LDL düzeylerini azalttığını, HDL üzerine anlamlı etkisinin olmadığını ortaya

koymuşlardır. Atorvastatin bizim çalışma sonuçlarına bakıldığında da literatürlere uygun olarak TK, LDL, TG düzeylerini anlamlı azaltmış ama HDL düzeylerini ise anlamlı etki yapmamıştır.

Sonuç olarak; balık yağı TG başta olmak üzere TK, LDL-kolesterol düzeylerini azaltmakta HDL düzeylerini de artırmaktadır. Bu etkileri nedeni ile atorvastatin tedavisinin

KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1791-1796.
2. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 1-12.
3. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001; 37: 1053-1059.
4. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Intern Med.* 2001; 250: 105-120.
5. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
6. Dyerberg J, Bang HO. A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1982; 161: 7-13.
7. Hergenç G. Ateroskleroz biyokimyasal yaklaşım. Görpe U, İlerigelen B. Ateroskleroz el kitabı. Ateroskleroz derneği yayınları. 1. baskı. İstanbul 2002: 16-35.
8. Durrington PN, Illingworth R. Lipid-lowering drugs: who gets what? *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9: 289-294.
9. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 332-338.
10. Nordoy A, Bona KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med.* 1998; 243: 163-170.
11. Nordoy A, Bona KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 259-265.
12. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart.* 2001; 85: 544-548.
13. Calabresi L, Villa B, Canavesi M, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism.* 2004; 53: 153-158.
14. Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG. Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32: 429-436.
15. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem.* 2002; 48: 877-883.
16. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2002; 106: 2747-2757.
17. Dolecek TA, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 205-216.
18. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1046-53.
19. Zhang J, Sasaki S, Amano K, et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med.* 1999; 28: 520-529.
20. Mizushima S, Moriguchi EH, Ishikawa P, et al. Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil. *J Cardiovasc Risk.* 1997; 4: 191-199.
21. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99: 779-785.
22. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG, Mori TA. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes.* 2002 Aug; 51: 2377-2386.
23. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res.* 2003; 44: 455-463.
24. Suzukawa M, Abbey M, Howe PR, Nestel PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *Lipid Res.* 1995; 36: 473-484.
25. Fox PL, DiCorleto PE. Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein. *Science.* 1988; 241: 453-456.
26. Harris WS, Dujovne CA, Zucker M, Johnson B. Effects of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients. A placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1988; 109:465-470.
27. Wilt TJ, Lofgren RP, Nichol KL, et al. Fish oil supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolemia. Results of a randomized, placebo-controlled crossover study. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 900-905.
28. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 1645-1654.
29. Lewis A, Lookinland S, Beckstrand RL, Tiedeman ME. Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review. *Am Acad Nurse Pract.* 2004; 16: 384-395.
30. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 494-500.
31. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation.* 1993; 88: 523-533.

32. Appel LJ, Miller ER3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Intern Med. 1993; 153: 1429-1438.
33. Fogari R, Derosa G, Lazzari P, et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. Am J Hypertens. 2004; 17: 823-827.
34. Paragh G, Torocsik D, Seres I, et al. Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1321-1327.

Kabul Tarihi: 23.11.2005