



Original/Otros

# Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud

Julio Sanhueza Catalán<sup>1</sup>, Samuel Durán Agüero<sup>2</sup> y Jairo Torres García<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Sebastián. <sup>3</sup>Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Chile.

## Resumen

La funcionalidad de la célula eucariota depende de la membrana celular, de la información genética y de la acción de los organelos con o sin membranas. Respecto a la funcionalidad de la membrana celular y de los organelos que la contienen, depende en primer lugar del tipo y la ubicación de los ácidos grasos en los fosfolípidos y del tipo de enzimas asociadas a ellas. Las enzimas que contienen permiten que los ácidos grasos sean metabolizados a especies nuevas que ejercen variadas funciones. Algunos ácidos grasos que contiene la membrana se identifican como ácidos grasos esenciales (AGE) que producen ciertos metabolitos que pueden ejercer efectos beneficiosos para la salud (por ejemplo, antiinflamatorios, neuroprotección, etc) y también se generan metabolitos que ejercen efectos negativos (por ejemplo, inflamatorios, promotores de necrosis, de ateromas, etc). Estos efectos negativos o beneficiosos dependen del tipo de ácidos grasos que se han consumido en la dieta, en especial, de la relación de ácidos grasos omega-6/omega-3. Así, cuanto más alta sea esta relación más negativo será su efecto, por lo tanto el reto de la alimentación actual es obtener mediante el consumo de alimentos relaciones más baja en estos ácidos grasos. La presente revisión tiene como objetivo presentar evidencias recientes sobre los efectos de algunos AGE y el papel de la dieta a la hora de mantener la salud.

(Nutr Hosp. 2015;32:1362-1375)

DOI:10.3305/nh.2015.32.3.9276

Palabras clave: Ácidos grasos esenciales. Ácido linoleico. Ácido alfa linoléico. Omega-3. Omega-6.

## Introducción

Los ácidos grasos son un conjunto amplio de moléculas con distintas características. Por ejemplo, los hay de cadena corta, de cadena larga, insaturados, saturados y una mezcla de lo anterior. Además, para el caso

## THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH

### Abstract

The functionality of the eukaryotic cell depends on the cell membrane, the genetic information and action of different organelles with or without the presence of membranes. The functionality of the cell membrane and organelles containing it depends primarily on the type and location of fatty acids in the phospholipids and the type of enzymes associated with them, this allows the fatty acids to be metabolized to new species that exert various functions. From this perspective, some essential fatty acids (EFAs) that produce metabolites that exert health benefits are identified, (for example antiinflammatory, neuroprotection, etc) and exert negative effects metabolites (eg inflammation, necrosis promoters, atheroma, etc.) are also generated. In general, these adverse or beneficial effects depend on the ratio of omega-6/omega-3 obtained in the diet. Thus, the higher this ratio is more negative effect; therefore the challenge of the current supply is obtained through food consumption, lower ratios in these fatty acids. The present review aims to present recent evidence on the effects of some AGEs, and the role of diet in maintaining health.

(Nutr Hosp. 2015;32:1362-1375)

DOI:10.3305/nh.2015.32.3.9276

Key words : Essential fatty acids. Linoleic acid. Alpha linolenic acid. Omega-3. Omega-6.

de los insaturados, la nomenclatura omega da cuenta del lugar, contando desde el grupo metilo, donde aparece el primer doble enlace. Esto permite clasificar a los ácidos grasos como omega-9, omega-6 y omega-3. Todos los ácidos grasos mencionados tienen efectos sobre el organismo: desde generar energía o modular una acción bioquímica como fisiológica del individuo. Entre otros componentes de la dieta, las cantidades relativas del conjunto de ácidos grasos modulan finalmente si la dieta consumida es saludable o perjudicial para la salud. Es interesante mencionar que además de aportar energía, también confieren mayor o menor fluidez, pueden actuar como segundos mensajeros y como resultados de su transformación metabólica, pueden

Correspondencia: Julio Sanhueza Catalán.  
E-mail: jsanhueza@inta.uchile.cl

Recibido: 17-V-2015.  
Aceptado: 1-VII-2015.

generar distintos mediadores<sup>1</sup> que conforman una serie de metabolitos que se pueden considerar bioactivos. Así los fosfolípidos de las membranas de distintos tejidos están constantemente en remodelación lo que permite a las membranas celulares contener ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la posición 2<sup>2</sup>. Al igual que las reacciones de elongación y desaturación y aciltransferasas que se encargan de esterificar AGEs a los fosfolípidos de membrana, por su parte, las fosfolipasas son las enzimas que se encargan de hidrolizarlos para generar distintos metabolitos con acciones específicas, aunque estas enzimas, pueden discriminar entre las longitudes de cadena y dobles enlaces, pero no si son estructuras omega-3 u omega-6<sup>2</sup>.

En la dieta se obtienen todos los ácidos grasos, desde saturados, insaturados, *trans*, de cadena corta, media, larga y muy larga. Aunque sin duda, los ácidos grasos poliinsaturados, y en especial los ácidos grasos omega 6 y omega 3, se consideran en la actualidad como los de mayor relevancia dado que además de aportar energía, se pueden biotransformar, generando componentes bioactivos con variadas acciones fisiológicas. Desde este punto de vista se considera que

el ácido linoleico (18:2 omega -6, LA) y el ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3 omega -3, ALA) son ácidos grasos esenciales (AGEs). Por ello, la deficiencia de AGEs es muy rara en los seres humanos<sup>3,4</sup>. La metabolización de LA produce al ácido graso  $\gamma$ -linoleico (GLA), al ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico (DGLA), al ácido araquidónico (AA). Mientras que la metabolización de ALA produce el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Adicionalmente, a partir de AA, EPA y DHA se producen compuesto como prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs), y leucotrienos (LT), lipoxinas (LXS), resolvinas (RVs), maresinas (Mar), neuroprotectinas (NPD) por citar algunos, como se observa en la figura 1. además, la dieta per se, puede ocasionar estados inflamatorios, por ejemplo, lipoproteínas cargadas de colesterol oxidados depositándose en el subendotelio vascular condición que permite la llegada de macrófagos los que se convierten en foam cells que lleva a formación de una lesión aterosclerótica<sup>5</sup>. También, los ácidos grasos libres que se observan en la obesidad y la diabetes tipo 2 conllevan a procesos inflamatorios tanto a células inmunes como no inmunes. Se ha descrito que la acumulación

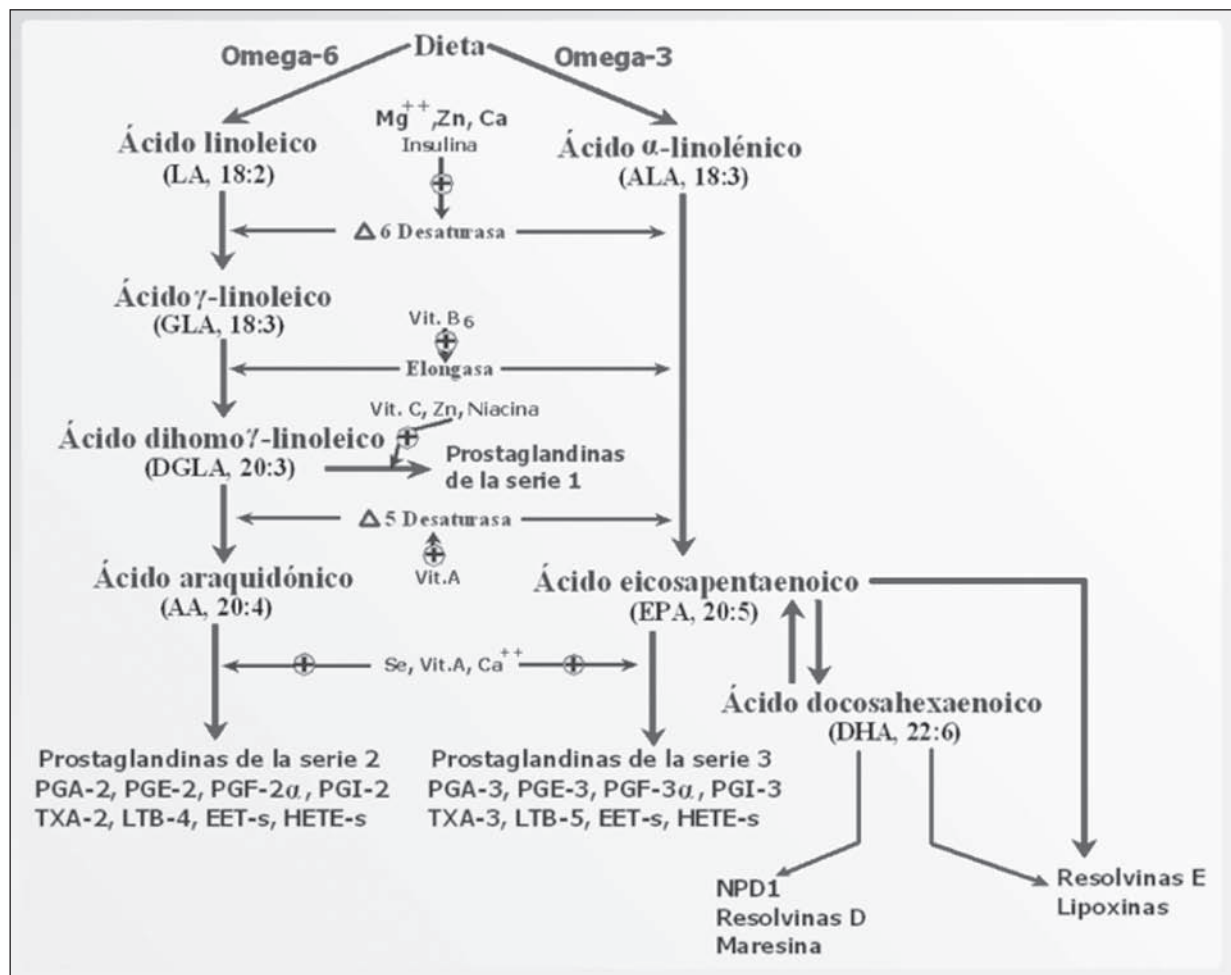


Fig. 1.—Metabolismo de los ácidos grasos esenciales: Regulación por factores nutricionales y metabólicos.

de estos ácidos grasos libres aumenta la acumulación de macrófagos en el corazón<sup>6</sup>. Los ácidos grasos libres se unen a un receptor del tipo Nod-like (NLRs) y producen distintas interleukinas las que generan procesos inflamatorios<sup>7</sup>, además, estas alteraciones pueden ser producidas por modificaciones en la fluidez de la membrana, activación de receptores nucleares<sup>8</sup>, y conjuntamente puede observarse que aumentan los niveles de la enzimas de COX-2 y la producción de PGE2 y de PGD2<sup>9</sup>.

En la figura se muestran algunas de los componentes bioactivos que se pueden derivar a partir de los AGEs. Las moléculas producidas presentan distintas acciones fisiológicas, entre las que se cuentan el efecto pro-inflamatorio (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y derivados como HETE), activación de necrosis, expresión de oncogenes etc. Además, se producen metabolitos que presentan efectos antiinflamatorios potentes, o permiten la resolución de la inflamación o son protectores de tejido neural (resolvinas, protectinas, lipoxinas<sup>3,10</sup>. Hay que señalar que

el efecto benéfico o deletéreo tiene relación con el ácido graso y de la vía metabólica que origina al metabolito en cuestión.

Otro aspecto a considerar es que estas transformaciones en metabolitos específicos producidos mediante la actividad de enzimas como desaturasas y elongasas son reguladas por distintos factores ya sean nutricionales, ambientales u hormonales como lo muestra la figura 1 y Tabla I.

La figura 1 y de la Tabla 1 muestra que las variables que pueden afectar la metabolización de AGEs son numerosas y estas incluyen a componentes de la dieta como los minerales selenio, calcio, magnesio, zinc; vitaminas como la A, B<sub>6</sub>, C, D, niacina; pero también vemos efectos como cantidad de ATP disponible, la disponibilidad y el tipo de grasa, y también específicamente el tipo de ácidos grasos, temperatura ambiental, presencia de virus etc. y de otras variables<sup>1</sup>.

En las transformaciones de los ácidos grasos participan varias enzimas entre ellas, las ciclooxigenasas (COX y COX2) que puede ser inhibida por aspirina.

**Tabla I**  
*Factores que afectan la actividad de las enzimas desaturas y de elongasas*

<i>Enzima</i>	<i>Activan</i>	<i>Inhiben</i>
$\Delta 6$ -desaturasa		<i>Factores nutricionales</i>
	Cantidad de ATP Deficiencia de AGE Dieta alta en proteínas Dieta sin grasa Zn, Mg La piridoxina	Alcohol etílico Ayuno Glicerol y glucosa Deficiencia de proteínas Deficiencia de piridoxina Colesterol exógeno Ácidos grasos n-3 y n-6 Ácidos grasos saturados Ácidos grasos <i>trans</i> y monoinsaturados Exceso de ingestión de aminoácidos tirosina y fenilalanina
		<i>Factores endocrinos</i>
	Insulina	Glucagón (AMPc) Adrenalina (AMPc) Glucocorticoides Antidiurética y adenocorticotrófica Altos y/o bajos niveles de tiroxina
		<i>Otros factores</i>
	Menor temperatura ambiental Ayuno/re-alimentación	Mayor temperatura ambiental Edad Radiaciones Virus oncogénicos
$\Delta 5$ -desaturasa	Insulina LA, GLA, AA	Dieta sin grasas Colesterol exógeno Ácidos grasos <i>trans</i> y monoinsaturados Deficiencia de proteínas Glucosa, vitamina A Ácidos grasos n-3 Glucagón, adrenalina y glucocorticoides
Elongasa	Glucosa Deficiencia de AGE Dieta sin grasa	Ayuno

También participan las lipooxigenasas (LOX 5, 8, 9, 12, 15) que producen diversos componentes bioactivos con funciones variadas y, las citocromo monooxigenasas. Cada enzima, determina la transformación de ácidos grasos específicos en un compuesto bioactivo con una actividad particular. También es conocido que en el organismo los ácidos grasos esenciales y algunos de sus metabolitos pueden modular varias actividades de enzimas como la enzima convertidora de angiotensina, enzima 3-hidroxi-3 metilglutaril, a la coenzima A reductasa. También ejerce efecto como aumentador de la generación de óxido nítrico (NO), antihipertensivos, y de moléculas anti-ateroscleróticas<sup>3,11</sup>.

En la figura 2 se muestran los principales derivados bioactivos del ácido araquidónico (AA), del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA).

Es conocido que algunos derivados de AA son proinflamatorios y otros son antiinflamatorios, por otro lado, los derivados de EPA y de DHA tienen efectos en general antiinflamatorios (resolvinas Rvs) y protectores como maresinas (MaRs) y neuroprotectinas (NPDs). Por otra parte, es conocido que algunas de las acciones y funciones AGEs requieren de su conversión a eicosanoides, docosanoideos u otros productos, aunque en la mayoría de los casos, es el mismo ácido graso el que realiza las acciones metabólicas y fisiológicas<sup>12</sup>.

Algunos AGEs pueden reaccionar con el NO y producen derivados nitroalquenos que mediante la unión con proliferadores peroxisomales (PPARs) ejercen sus efectos reguladores. La metabolización de los AGEs esta alterado en varias enfermedades como la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad cardíaca coronaria, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, en el cáncer y enfermedad inflamatorias de las glándulas salivales<sup>3,13,14</sup>.

Estos productos metabólicos participan como inflamatorios, antiinflamatorios, pueden activar genes relacionados con el cáncer, o aumentar la expresión de moléculas de adhesión intracelular y también intravascular, pueden modular la actividad de proliferadores peroxisomales<sup>15</sup>. Adicionalmente, AGEs y sus metabolitos de cadena larga impiden la agregación plaquetaria, disminuyen la presión arterial, tienen acción anti-arritmico, reducen el colesterol LDL (LDLc), mejoran o previenen las acciones adversas de la homocisteína, activan la telomerasa, tienen propiedades citoprotectoras, tienen la capacidad de proteger variados órganos, estimulan la regeneración de tejidos, etc<sup>11,16</sup>.

Muchas enfermedades son producto de estados inflamatorios crónicos (diabetes, aterosclerosis, obesidad, hipercolesterolemia, etc) la que a su vez podría interrumpir la homeostasis metabólica. Por lo tanto, es perfectamente posible que una deficiencia en los pro-

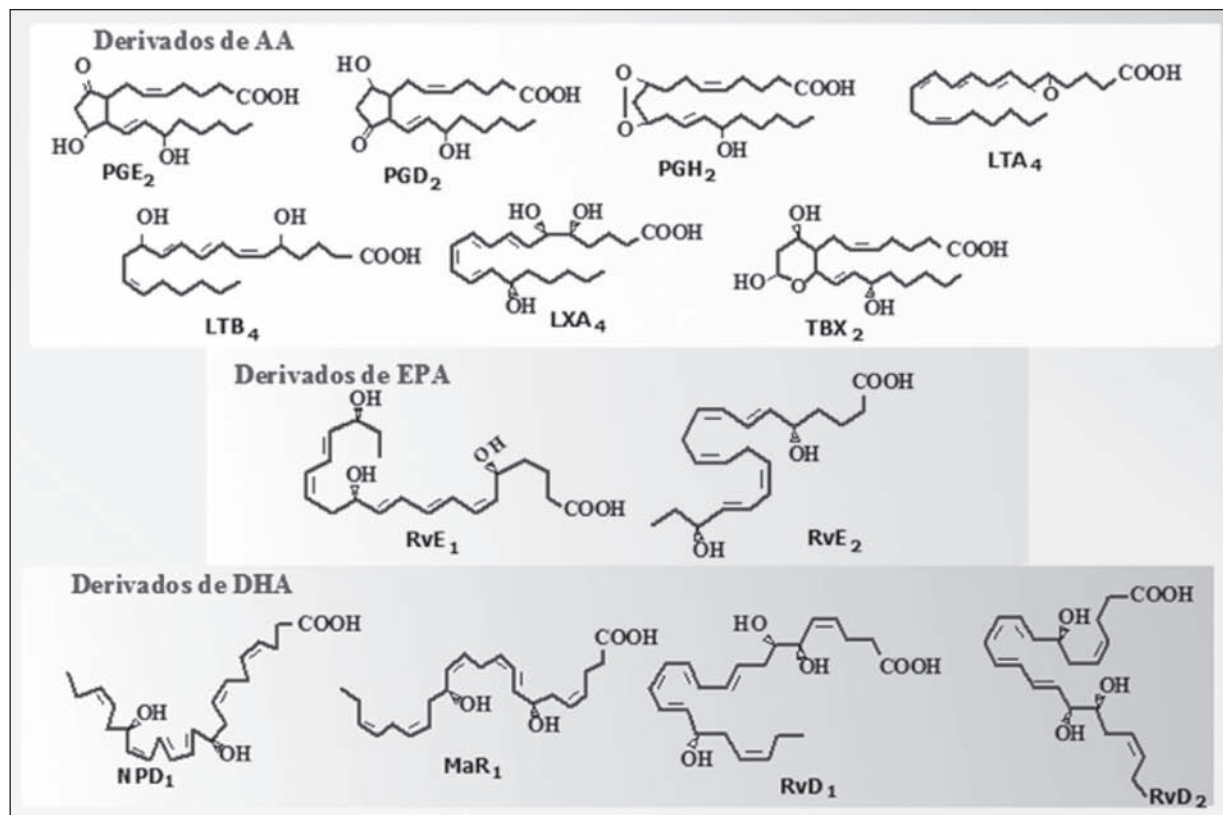


Fig. 2.—Estructura de algunos compuestos bioactivos derivados del metabolismo de ácidos grasos omega -6 y omega -3. Modificada de 135- LTx= Leucotrienos, LX= lipoxinas PGx= Prostaglandinas, MaRx= Maresinas, NPDx= Neuroprotectinas, Rvx= Resolvinas TBx= Tromboxanos.



cesos que normalmente resuelven la inflamación, sean además, magnificados sus efectos en estados crónicos de sobrealimentación o con un desbalance en la relación de ácidos grasos omega-6/omega-3 de la dieta, lo que se traduce en un círculo negativo para varias enfermedades<sup>17</sup>.

### Metabolismo de los AGEs y algunos efectos biológicos

Para la metabolización de los lípidos dietarios se requiere de enzimas como desaturasas, elongasas, esterarasas, fosfolipasas, (Tabla I) de manera tal que incluye a la biosíntesis como la conversión en nuevos ácidos grasos y metabolitos, que tienen distintas acciones que pueden influir de forma saludable y/o perjudicial. En este último caso, la respuesta orgánica puede estar relacionada con la respuesta que tiene los genes del individuo (campo nutrigenómico). Sin embargo, no es menos importante, el efecto que tienen en sí mismo las cantidades, las calidades y la proporciones de los ácidos grasos que se consumen en la dieta, lo que de alguna manera inciden en el destino metabólico final de las grasas de la dieta. Es conocido que algunos genes de receptores y enzimas sean más activados por ácidos grasos omega-6, además, las proporciones de los intermediarios omega-3 y omega-6 acumuladas en tejidos pueden afectar a casi todos los procesos fisiológicos y fisiopatológicos en la vida humana<sup>18</sup>, y la respuesta metabólica puede estar gobernada por el tipo de pleiotropismo de enzimas desaturasas encargadas de metabolizar el ácido graso<sup>19,20</sup>.

Por otro lado, si un ácido graso no se puede sintetizar en el organismo, o cuando se genera una competencia entre vías que utilizan las mismas enzimas, lo que impide una bioconversión adecuada es considerado esencial. Desde esta perspectiva, son ácidos grasos esenciales el ácido linoleico (18:2 omega-6, LA), el ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3 omega-3, ALA). Adicionalmente, el ácido araquidónico (20:4 omega-6, AA) el Eicosapentaenoico (20:5 omega-3, EPA) y docosahexaenoico (22:6 omega-3, DHA). Estos ácidos grasos como tales pueden ejercer variados efectos como ha sido demostrado en la literatura científica (21, 22, 23,24, 25, 26). En una revisión reciente<sup>27</sup> los autores concluyen que los estudios han demostrado el papel protector de los ácidos grasos omega-3 en el deterioro cognitivo leve, demencia y en el riesgo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en los adultos mayores. Aunque reconocen que se requiere de más estudios para comprender el mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 sobre la cognición. Las dosis, la composición de cápsulas de EPA y DHA y el tiempo de suplementación tienen que seguir siendo investigados<sup>27</sup>.

La dieta aporta variados componentes, sumado a la metabolización de estos AGEs, se generan distintos metabolitos con efectos biológicos específicos, que además, contribuye a aumentar la red de interacciones

biológicas que regulan de forma adecuada o inadecuada el organismo. La acción de estos metabolitos, puede tener efectos beneficios para la salud, aunque también, pueden presentar efectos indeseables, y es en este punto, donde la pregunta importante a dilucidar es ¿cuál es la cantidad relativa de cada ácido graso para permitir que la balanza este más inclinada hacia la generación de compuestos bioactivos saludables? Es una cuestión que sin duda tendrá su respuesta en la medida que se realicen a futuro, más estudios.

En general los AGEs pueden incidir en: Alteraciones en el crecimiento, aumento de la pérdida de agua transepidermica, aumentan infecciones bacterianas, presencia de infertilidad femenina y masculina, alteraciones de la membrana celular como en el transporte de colesterol, aumento de la fragilidad de capilares sanguíneos, falla renal con aumento de hematuria e hipertensión, disturbios neurológicos y visuales, etc.<sup>1,28,29,30,31</sup>.

Se ha demostrado que prostaglandinas E2 y D2 estimulan la producción de lipoxina A4, la que se encarga de frenar la infiltración de tejidos por los leucocitos polimorfonucleares<sup>16</sup>. Por otro lado, el aporte de lipoxina-A4 a ratones con isquemia-reperusión (I/R) cardíaca (por comportamiento cardíaco similar al humano) muestra menores complicaciones inflamatorias, menos invasión celular y formación de estrías en el músculo, protege al corazón ya que la matriz celular se observa con densidad normal y los elementos del citoesqueleto se disponen de manera adecuada<sup>32</sup>. Un mecanismo postulado para tal efecto es que LX-A4 actúe como inhibidor de la generación de radicales libres<sup>33</sup>. Adicionalmente las mitocondrias cardíacas tienen mejor funcionalidad con presencia de LX-A4, dado que el efecto cardioprotector radica en un mayor contenido y/o actividad de las bombas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa<sup>33</sup>.

Estudios recientes han mostrado que ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (EPA y/o DHA) metabolizados hacia compuestos bioactivos son capaces de resolver la inflamación. Estos metabolitos son conocidos como resolvinas (Rvs). Adicionalmente, mediante técnicas de lipidómica en tejidos que presentan inflamación, se han descubierto compuestos bioactivos provienen de ácidos grasos omega-3 como lo son las resolvinas, protectinas y maresinas<sup>34,35,36</sup>. También se ha caracterizado recientemente una proresolvina derivada del ácido Docosapentaenoico (DPA) un ácido graso omega-6<sup>37</sup>.

En general las Rvs pueden ejercer efectos interactuando con células inmunes, y también interactuando con células no inmunes, lo que muestra un campo de acción amplio en los sistemas biológicos. Se ha observado que ácidos grasos omega-3 de origen marino disminuyen los procesos inflamatorios relacionados con aterosclerosis, asma y artritis<sup>38,39,40</sup>, también, en pacientes que sufrieron infartos al miocardio<sup>41</sup>. Es conocido que resolvinas presentan estructura y una estereoquímica única, que es crucial para su actividad biológica, esto implica que cada resolvina debe consi-

derarse como un único mediador de eventos inmunomoduladores<sup>42</sup>. Las Rvs tienen acción antiinflamatoria al inhibir en forma directa la trans migración de neutrófilos estimulados por LTB4. Es así que RvE1 es un buen inhibidor de la inflamación<sup>43</sup>. Por otro lado RvD1 tiene la capacidad de detener la migración transendotelial de los neutrófilos humanos limitando su excesiva infiltración en la cavidad peritoneal<sup>44</sup>. La acción frenadora de trans migración de neutrófilos se explica por inducir la expresión de CD55 en las células epiteliales<sup>45</sup>. Adicionalmente, la RvD2 puede estimular la producción local de óxido nítrico (NO), un mediador antiadhesivo<sup>46</sup>.

Adicionalmente el EPA por acetilación de la enzima COX2 mediante aspirina puede generar resolvina E1, y al ácido 18-hidroxicosapentaenoico (18-HEPE). La administración de RvE1 tiene potente actividad antiinflamatoria en ratones con dosis de 100 ng/ratón<sup>47</sup>. En células humanas aisladas, se ha demostrado que la ruta biosintética de RvE1, es realizada por la enzima 5-LOX y la leucotrieno hidrolasa (LTA4) que actúa en forma secuencial para formar RvE1 y el 18-HEPE<sup>48</sup>. Adicionalmente, son generadas pro-resolvinas a partir del EPA y/o del DHA las que tienen efectos beneficiosamente en enfermedades como la peritonitis<sup>49</sup>, la colitis<sup>50</sup>, la inflamación dérmica<sup>34</sup>.

El ácido araquidónico (AA) un ácido grasos omega -6, generan una variedad de prostaglandinas derivadas de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y leucotrienos y lipoxinas (LXA) derivadas de enzimas lipooxigenasas (LOX), estos componentes regulan el tono vascular en procesos de trombosis, y el tráfico de leucocitos<sup>51</sup>. Mientras que leucotrieno B4 (LTB4) derivado de LOX presenta una actividad quimioatrayente de neutrófilos que induce inflamación<sup>52</sup>, y la Lipoxina A4 derivada de AA tiene un efecto contrario a LTB4, ya que tiene un potente efecto antiinflamatorio por lo que se la considera una pro-resolvina<sup>34</sup>. Los derivados eicosanoides de AA obtenidos mediante las enzimas COX, LOX5 y LOX12 tienen un potencial rol pro-carcinogénico mamario, de colon, pulmonar y próstata, sin embargo, los generados mediante LOX 15 parece ser anticarcinogénico<sup>53</sup>. Se ha observado que las enzimas COX 1 y 2 son inducidas en sitios en que hay inflamación y progresión de tumores<sup>54,55</sup>. Los tumores producen prostaglandina E2 (PGE2) que inhibe la actividad citotóxica de linfocitos T citotóxicos<sup>56</sup>. Además, la PGE2 modula la inmunosupresión asociada al cáncer mediante la inhibición de la diferenciación de células dendríticas y de la proliferación de células T en vivo<sup>57,58</sup>. Actualmente, para tratar algunos tipos de cáncer como el de colon, mamario, esófago de piel y las metástasis hepáticas se han utilizado en modelos animales, inhibidores selectivos de COX2 y LOX5<sup>59,60,61</sup>.

Se ha observado que la ingesta de ácidos grasos omega -3 disminuye el riesgo de cáncer colorectal. En este sentido, EPA en su forma libre (aportado como etil-éster) reduce la formación de pólipos y crecimiento tumoral, mediante la disminución de PGE2 y permite el re-establecimiento de una microbiota en la

que predominan Lactobacilos<sup>62</sup>. EPA también inhibe COX2, y puede incorporarse a los fosfolípidos de las membranas celulares cambiando sus propiedades. De esta forma pueden inducir apoptosis, reducir la producción de PGE2 y promover la conversión a DPA y DHA<sup>62</sup>, también aumenta la actividad de un receptor de transmembrana de paso único conocido como Notch 1 el que trabaja como un supresor de tumores<sup>62</sup>.

En otros estudios se ha observado que el aporte de EPA y DHA es beneficioso para el hueso ya que aumenta su formación y disminuyen las pérdidas. Los mecanismos celulares del cómo actúan estos ácidos grasos son complejos e implican la participación de metabolitos como prostaglandinas, resolvinas y protectinas, y varias vías de señalización, entre citoquinas, y factores de crecimiento, campo en cual se debe seguir investigando<sup>63</sup>.

Se ha observado que a nivel local, el cerebro es sensible a cambios físicos (presión) y químicos (pH, presión de CO2, de O2, etc) y a cambios en la actividad neuronal. Entonces, para que las funciones cerebrales y/o del sistema nervioso trabajen a punto, el flujo de sangre debe estar finamente regulado en las área que están trabajando en un momento determinado<sup>64</sup>. Para esta función, los astrocitos detectan la actividad neuronal a través de la estimulación de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs), que lleva a la liberación de sustancias vasoactivas, tales como K<sup>+</sup> y eicosanoides derivados por las enzimas COX2<sup>65,66,67</sup>. Los derivados eicosanoides que regulan estas funciones son producidos a partir de AA por el sistema P450, entre ellos, los epoxieicosatrienoicos (EETs) que tiene funciones vasodilatadoras y función antiinflamatoria, antipirética, antitrombótica y pro-angiogénica<sup>68,69</sup>.

En el sistema nervioso se ha observado que el DHA ejerce un efecto anti cancerígeno e induce apoptosis en neuroblastomas de embriones con tumores parasimpáticos. En los neuroblastomas el DHA se metaboliza a ácido 17-hidroxicocohexaenoico (17-HDHA) y otros derivados hidroxilo de DHA, a través de las enzimas 15 lipooxigenasa, estos derivados inducen apoptosis ya que tienen un efecto citotóxico<sup>70</sup>, también se ha observado que DHA ejerce efectos pleiotrópicos en este tipo de células por una parte genera especies reactivas de oxígeno y por otra modula el ciclo celular, modifica el comportamiento de la membrana celular y además inhibe la síntesis de eicosanoides y la movilización de calcio intracelular<sup>71,72</sup>. Además, el DHA inhibe la formación de PGE2 en neuroblastomas<sup>73</sup>.

La acción de COX2 en el sistema nervioso permite la síntesis de PGE2 que tiene efectos sobre la plasticidad neuronal, sináptica, sobre la memoria y aumenta la actividad excitatoria del hipocampo. Sin embargo, el aumento de PGD2 y disminución de PGE2 favorece la consolidación de la memoria durante el sueño en la fase de movimientos oculares rápidos (REM)<sup>74</sup>.

Recientemente se ha demostrado que a partir de DHA se genera un derivado llamado Maresina (MaR1) con potente actividad antiinflamatoria en macrófagos

del peritoneo en los ratones experimentales<sup>36</sup>, esta molécula también tiene la capacidad para acelerar la regeneración post cirugía<sup>75</sup>. Adicionalmente, se han descubierto que otras moléculas como anexina (Anxs) y melanocortinas (MCs) permiten la resolución de la inflamación<sup>76</sup>.

### Actividad de AGESs mediante expresión de genes

Los ácidos grasos pueden ejercer sus efectos interaccionado con factores de la transcripción o con receptores nucleares<sup>77</sup>. Es posible que en cada órgano puedan ejercer efectos singulares mediante estas vías<sup>78</sup>. Adicionalmente, este nuevo conocimiento sobre las respuestas de los genes a la dieta permitirá, sugerir una dieta personalizada<sup>79</sup>.

En estudios recientes se ha demostrado que en respuesta al consumo de omega-3 y omega-6, se asocian a procesos de metilación del DNA lo que se traduce en una serie de cambios epigenéticos<sup>80</sup>. Estos cambios epigenéticos observados en regiones diferencialmente metiladas afectan la expresión génica y pueden estar asociados con fenotipos particulares, como los observados en relación a cuadros inflamatorios de la obesidad, del síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular u otra<sup>80</sup>. También ha sido demostrado en ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasa, cambios en la expresión de ADN-metiltransferasas (ADN-MTs) en el promotor de la leptina. Los investigadores<sup>81</sup> concluyen que estos cambios podrían estar relacionados con la regulación de la expresión de leptina, indicando que existe un mecanismo epigenético dinámico y complejo que regula una expresión de tipo aberrante de leptina durante el desarrollo de obesidad<sup>81</sup>.

En general la mayor parte de las investigaciones avalan que los ácidos grasos pueden actuar mediante la interacción con diferentes tipos de receptores como por ejemplo, proliferadores peroxisomales (PPAR- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2); receptor hepático X (LRX  $\alpha$ ,  $\beta$ ); factor nuclear hepático (HFN-4 $\alpha$ ); proteína que une elementos de respuesta a esteroides (SREBP1); proteínas que unen elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP); factor nuclear kappa (NF $\kappa$ B); factor X retinoico<sup>82,83,84,85</sup>.

Los receptores PPARs al unirse con PUFAs modulan la inflamación, el metabolismo y la función inmune<sup>86</sup>, además se ha observado que EPA y DHA son más potentes activadores de PPARs que los ácidos grasos omega-6<sup>87</sup>, también tiene efectos hipolipidémicos, participan en la sensibilidad a la insulina, e inhiben la expresión de NF $\kappa$ B<sup>87</sup>. Además, este receptor, regula al sistema inmune y es capaz de controlar varias interleucinas como IL-1, IL-2, IL-6, y al factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )<sup>88</sup>. Los ácidos grasos omega-6 son menos eficientes para inhibir la expresión de NF $\kappa$ B<sup>89</sup>. Por otra parte, SREBP-1c, factor de transcripción necesario para inducir la síntesis hepática de triglicéridos y ácidos grasos mediada por insulina. Además, incluye la activación de algunos genes relacionados con la sín-

tesis de grasa como la sintetasa de ácidos grasos (FAS) su expresión es más elevada en macrófagos, en hígado, tejido adiposo y cerebro<sup>90</sup>. Los ácidos grasos omega-3 inhiben la expresión de SREBP-1c y con ellos a genes lipogénicos, también disminuyen la expresión de FAS<sup>91,92</sup>. LXR es un receptor nuclear que se ubica en hígado, intestino riñón, en macrófagos, tejido adiposo entre otros<sup>93</sup>.

Los receptores X hepáticos (LXR) participan en la síntesis de lípidos y son regulados por el SREBP-1c<sup>94</sup>. En un estudio en ratones con dieta pobre en ácidos grasos omega-3 mostraron un aumento de la actividad SREBP-1c y junto con ello, un aumento de la actividad de LXR con lo que se comprueba la importancia de estos ácidos grasos para regular la síntesis de lípidos<sup>95</sup>. También se ha postulado que la inhibición de LXR se deba a que PUFAs estimulan indirectamente a PPARs<sup>96</sup>.

Los eicosanoides derivados a partir de enzimas COX y LOX<sup>97</sup> pueden regular a los receptores de proteína G que controlan cambios en segundos mensajeros intracelulares (cAMP y Ca<sup>2+</sup>). De esta manera, son controlados factores de transcripción que terminan cambiando su estado de fosforilación. Se ha demostrado que estos mecanismos regulan a cardiomiocitos y riñón<sup>98</sup>. Los ácidos grasos de cadena larga y sus derivados eicosanoides, actúan como ligando de distintos factores de transcripción y con ello, inducen cambios en la expresión génica. Es probable que la regulación de la expresión génica por grasas de la dieta, sea uno de los factores que más influye en el desarrollo de ciertas enfermedades de la sobre-alimentación que hoy se observa en el mundo contemporáneo como el Síndrome metabólico, la diabetes tipo I y II, la esteatosis hepática o el síndrome de hígado graso no alcohólico. En este sentido los PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , son los que están más comprometidos en una serie de enfermedades metabólicas, inflamatorias y función inmune<sup>86</sup>.

En una mirada general sobre los efectos de los ácidos grasos omega-6 y omega-3 podemos considerar que a veces son contrapuestos. Al menos, los eicosanoides producidos por los omega-6 se comportan como proinflamatorios, mientras que los producidos por los omega-3 tienen efectos antiinflamatorios. Desde el punto de vista molecular es importante considerar los efectos que ejerce cada ácido graso sobre receptores nucleares, cambios epigenéticos, etc, que finalmente se traduce en cambios en la expresión de genes<sup>87</sup>.

La figura 3 muestra en forma simplificada el modo de acción de los derivados de AGEs para generar una respuesta en genes determinados lo que lleva a una respuesta biológica específica.

En la figura 3 se observa tanto a ácidos grasos de tipo poliinsaturados como sus derivados eicosanoides y docosanoides pueden interaccionar con receptores membranosos o con factores de transcripción para luego unirse a elementos de respuestas específicos y generar una respuesta biológica determinada, con la producción de proteína<sup>100,101</sup>.

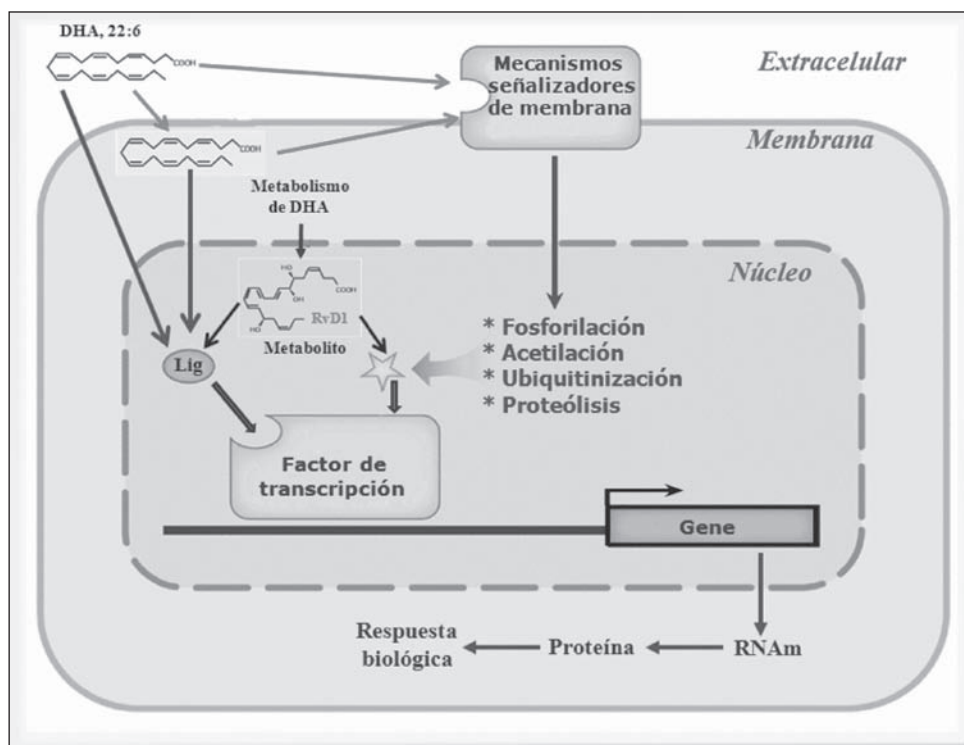


Fig. 3.—Probable efecto de algunos ácidos grasos y de sus metabolitos sobre la expresión de genes.

### Importancia de la dieta

En un estudio reciente<sup>102</sup> se ha observado que estudiantes universitarios tunecinos consumen dieta hipocalórica, alto consumo de azúcares simples, grasas saturadas y colesterol. En general la dieta fue calificada como inadecuada y el 40% de los estudiantes que participaron requieren de un cambio de dieta. Los resultados concuerdan con una baja adherencia a una dieta mediterránea que generalmente es saludable<sup>102</sup>.

En la actualidad es aceptado que la dieta ejerce profundos efectos que determinan el estado de salud de los individuos. Estos efectos, pueden ser ejercidos por nutrientes específicos y/o por diversos compuestos como minerales, vitaminas, polifenoles, fitoesteroles, fitoestrógenos, ácidos grasos específicos o metabolitos originados por el metabolismo del organismo. Todos estos componentes actualmente se los puede denominar compuestos bioactivos, los que en definitiva participan modulando receptores nucleares, generando cambios en la metilación del DNA (cambios epigenéticos), produciendo respuestas nutrigenómicas y/o nutrigenéticas, entre otras muchas acciones<sup>79</sup>. En este sentido un estudio reciente de Joyce A. Nettleton et al, 2013<sup>103</sup> con datos sobre consumo de grasa a nivel global concluyen que es más importante la calidad de la grasa que se consume que la cantidad de ella, cuando se trata de prevenir enfermedades crónicas, siendo las grasas saturadas, las que más inciden en que se presenten enfermedades del tipo cardiovasculares, mientras que las grasas poliinsaturadas en general tienden a prevenirlas. En este estudio también observaron que en

muchos países las grasas saturadas exceden los niveles recomendables mientras que los PUFA están por debajo del límite de lo recomendado, siendo especialmente baja la ingesta de PUFAs omega-3, así la ingesta de saturados es muy alta en América, Europa y Australia y la ingesta de PUFAs es muy baja en África, América y Europa<sup>103</sup>. Sin embargo, en Argentina Brasil y Chile las muertes por enfermedades cardiovasculares y la diabetes son menores que en resto de Latinoamérica y México<sup>103</sup>.

Teniendo en consideración que la población humana actual en general presenta enfermedades que tienen relación con la alimentación, entre las que destacan: enfermedad cardiovascular, diabetes tipo I y II, síndrome metabólico, obesidad, y diversos tipos de cáncer, se ha planteado, que una alimentación más estructurada, en cuanto a la cantidad como de la calidad sería parte de la solución. Esto implica que es necesario aportar a los individuos la medida justa y adecuada de los componentes bioactivos que les permita mantener la salud. De esta manera, la alimentación y la nutrición adquieren una dimensión preventiva y terapéutica en la que se requiere informar a los consumidores sobre las virtudes y/o desventajas que posee cada alimento o el conjunto de ellos que se denomina dieta<sup>104</sup>. Por otra parte, en concordancia con lo anterior, algunos científicos consideran que una nutrición personalizada no es fácil estandarizar, aunque es un gran desafío para alcanzar, para que exista una real relación entre dieta y salud<sup>105</sup>. Los efectos beneficiosos para la salud de la dieta deben ser alcanzados con el consumo de cantidades habituales de los alimentos, aunque debe considerarse que esta die-



ta, contiene una muy variada gama de alimentos. Por ejemplo, es conocido que el ácido  $\alpha$ -linolenico puede ser convertido en DHA, que en el caso humano en una muy baja proporción<sup>106</sup>, aunque en estudios realizados en ratas Wistar embarazadas que fueron suplementadas con aceite de linaza, observaron en el cerebro de las crías un aumento en el contenido de ácidos grasos omega -3 y especialmente de DHA<sup>107</sup>. Como este ácido graso al metabolizarse generan metabolitos con variadas funciones beneficiosas, sería deseable aumentar la cantidad de DHA en los individuos, sin embargo, recientemente se ha demostrado que la conversión ALA - DHA se produce de manera adecuada cuando los niveles de ácidos grasos poliinsaturados es baja (menor al 3%)<sup>108</sup>. También es conocido que la proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 es fundamental en cuanto a sus efectos fisiológicos ya que una relación tan alta como 15:1 promueve enfermedades como cáncer, inflamatorias y cardiovasculares<sup>109</sup>. Se ha propuesto que relaciones bajas como 3:1 disminuye la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y para niños se recomendaría una relación de 1,4:1<sup>110</sup>. También se ha observado que la bioconversión de ALA a DHA es afectada hormonalmente donde la progesterona y estrógenos la favorecen mientras que la testosterona la frena<sup>111,112</sup>, por otra parte, la edad afecta más adversamente la actividad desaturasa a mujeres que a hombres<sup>113</sup>. Adicionalmente, se debe considerar que los factores genéticos pueden afectar de manera importante la regulación de la biosíntesis de los ácidos grasos omega-3. Se ha reportado una asociación entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los dos genes que codifican a las desaturasas; uno para la ácido graso desaturasa 1 (FADS1, que codifica delta-5-desaturasa) y para la ácido graso desaturasa 2 (FADS2, que codifica delta-6-desaturasa)<sup>114,115</sup>.

Molecularmente, es conocido que la respuesta de los polimorfismos de un solo nucleótido (cambio de una base nitrogenada normal por otra) a la dieta no se puede revertir con ella, por el contrario, hay que evitar los alimentos que colocan de manifiesto un estado deletéreo. Por otra parte, en estudios recientes se ha podido establecer que los cambios epigenéticos (metilaciones en lugares donde hay dinucleótidos de citosina-guanina) con efectos deletéreos en respuesta a una dieta determinada, puede revertirse con la ingesta de componentes bioactivos específicos para que retorne la salud<sup>116</sup>.

También se debe considerar el procesamiento que se le da a los alimentos, o el estado de conservación, ya sea por rancidez hidrolítica u oxidativa que alcance, dos situaciones que pueden hacer menos saludable a un lípido comestible. Así en algunas investigaciones se ha observado que el proceso culinario que se realiza en algunos alimentos libera ácidos grasos dejando en la preparación una cantidad de ácidos grasos no esterificados más alta de lo adecuado. Los resultados observados han demostrado que estos son importantes en el aumento de la mortalidad y en especial de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres de

edad avanzada<sup>117</sup> y también aumento de la resistencia a la insulina y de la enfermedad coronaria<sup>118</sup>.

Estudios realizados en cerdos para conocer la relación omega-6/omega-3 mostraron que las relaciones más adecuadas fueron 1:1 y la 5:1 de omega-6/omega-3, con estas relaciones, los cerdos mantienen un mejor comportamiento metabólico al cuantificar los niveles de adiponectina y leptina y, una mayor actividad anti-inflamatoria, cuando evalúan los valores alcanzados de IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ <sup>119</sup>.

Por otra parte, algunos estudios han mostrado el tipo de ácidos grasos tienen un papel esencial en la producción de mediadores proinflamatorios en la patogénesis del asma. Estos efectos están magnificados cuando la relación omega -6/omega -3 es alta y se observa que estos mediadores disminuyen en forma importante cuando la relación disminuye<sup>120</sup> en otros estudios recientes se ha observado que el nivel de ácidos grasos omega-6 y omega -3 presentes en la dieta es un importante predictor del desempeño cognitivo en niños entre 7 a 9 años de edad. Los niños que consumen ácidos grasos omega-6/omega-3 con relaciones más bajas presentaron tiempos de procesamiento en los trabajos de memoria espacial y de planificación más cortos<sup>121</sup>.

Cuando la ingesta de ácidos grasos omega-6/omega-3 de la dieta está en un desbalance (más altos que 5:1) se producen alteraciones diversas como se observa en la figura 4.

En esta figura observamos que la relación alta favorece una mayor presencia de AA y una franca disminución de EPA y DHA lo que se traduce en un aumento de la biosíntesis de derivados pro-inflamatorios y de los receptores nucleares SREBP-1c de NF $\kappa$ B y disminución de PPAR- $\alpha$ , los que se traduce en enfermedades a diferentes niveles orgánicos.

Como a nivel mundial la mortalidad por enfermedad cardíaca es muy elevada los científicos han sugerido que una buena forma de controlarla sería mediante el consumo de una píldora combinada (llamada "polipíldora")<sup>122</sup>, la que contiene varios componentes como: atorvastatina 10 mg o simvastatina 40 mg; tres antihipertensivos entre ellos la tiazida, un  $\beta$ -bloqueador, un inhibidor de la enzimas convertora de angiotensina (ECA), ácido fólico 0,8 mg; y aspirina 75 mg. Esta polipíldora tiene una eficiencia aproximada de 88% a 95% (intervalo de confianza del 84% al 91%). El estudio demostró que si se comienza a tomar a los 55 años de edad, aumentan unos 11 años la expectativa de vida y se mantienen libres de infarto cardíaco y de un derrame cerebral<sup>122</sup>.

Aunque, es conocido que varios componentes de la polipíldora tienen efectos adversos, por ejemplo, algunas personas con asma bronquial tiene más complicaciones con los beta bloqueadores, otras, presentan efectos adversos con la estatinas, también algunas tienen efectos gastrointestinales complejos con el consumo crónico de la aspirina, aunque se ha demostrado cierto beneficios con el consumo de aspirina en hombres pero no en mujeres, lo que ha sido controversial

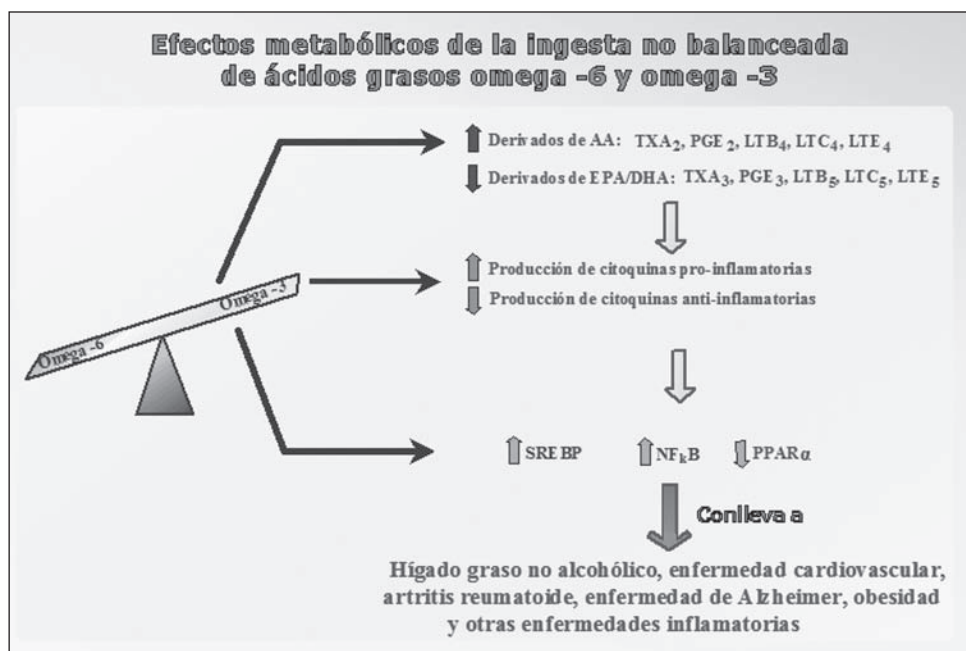


Fig. 4.—Modificado de Ref (87).

en la actualidad<sup>123,124</sup>. Por lo tanto, el costo beneficio no es tan adecuado y sumado a los efectos no deseables, sería mejor buscar alternativas a la “polipíldora” que tengan menores costos, sea más aceptable y con menos probabilidad de causar efectos secundarios<sup>125</sup>.

En este sentido, algunos investigadores proponen administrar una combinación adecuada de ácidos grasos omega -3 y omega -6 para prevenir enfermedades cardiovasculares u otras dolencias en la que participa procesos inflamatorios<sup>1,15,125,126</sup>.

Tabla II

Producto	AL	ALA	Producto	AL	ALA	AA	EPA	DHA
<i>Aceite de:</i>			<i>Aceite de:</i>					
Aguacate	11,6	0,1	Salvado de arroz	33,4	44,0		0,1	0,8
Algodón	52,8	0,5	<i>Otras grasas:</i>					
Almendras	11,6	0,3	Manteca cerdo	8,6	1,0			
Avellanas	10,0		Grasa vacuno	0,1				
Cacahuete	32,0		<i>Leche:</i>					
Canola	20,2	6,6	Humana	16,3	1,4	1,6	0,1	
Germen de trigo	13,8	6,2	Vaca	1,8	1,2	0,2	0,2	0,5
Linaza	14,3	53,4	<i>Carnes:</i>					
Maíz	56,0	0,9	Vacuno	3,4	1,1		0,2	
Maravilla alto oleico	11,6	0,1	Búfalo	4,6	1,5		0,1	0,5
Maravilla normal	29,0	0,4	<i>Peces y mariscos:</i>					
Nuez	52,0	10,0	Arenque Atlántico				0,9	1,1
Oliva	8,4	0,6	Arenque Pacífico				1,2	0,9
Raps	13,8	6,2	Bacalao Atlántico				0,004	0,2
Rosa mosqueta	41,5	27,5	Bacalao Pacífico				0,012	0,2
Sacha inchi	33,5	44,0	Caballa				0,5	0,7
Soja	53,0	7,6	Camarón				0,1	0,1
Uva	69,6	0,1	Escalopa				0,07	0,1
			Pez gato				0,1	0,1
			Salmón				0,7	1,5
			Tilapia				0,005	0,1
			<i>Huevos:</i>					
			Normal	18,3	0,2	4,9		0,2
			Con n-3	14,8	3,8	2,3		4,4

Fuentes: ref 129-132.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado la solución a la mano podría implicar consumir una mayor cantidad de alimentos que contengan ácidos grasos omega-3, por lo que el consumo de pescados sería la solución, sin embargo es poco aconsejable consumir sólo pescados en especial por el contenido de tóxicos como metales pesados, bifenilos, dioxinas u otros compuestos que podrían contener<sup>127</sup>. Por ello la dieta debe por un lado disminuir el consumo de ácidos grasos omega -6 o incorporar otros alimentos que contengan omega -3 como son algas, fitoplancton<sup>128</sup> y en general los alimentos que muestra la Tabla II.

También es posible el desarrollo de nuevos alimentos a los que se les adicione ácidos grasos omega -3 a partir de fuentes como Krill y/o microalgas lo que constituye una buena alternativa para mantener relaciones de omega -6/omega -3 más bajas.

Otra alternativa para obtener más EPA y DHA en la dieta es la generación de alimentos funcionales que estén suplementados con ácidos grasos omega 3 en las proporciones adecuadas. De esta manera, es posible ofrecer en el mercado bebidas, lácteos, quesos, mantequillas, margarinas o modificar la alimentación de vacunos, ovino, aves. etc. para que tengan un mayor contenido de estos ácidos grasos omega -3. También otra alternativa es que mediante biotecnología se produzcan plantas, animales de consumo habitual con genes (animales genéticamente modificados) que puedan producir estos ácidos grasos lo que sin duda requiere un gran esfuerzo en investigación y aplicación<sup>133,134</sup>. El punto finalmente es que la dieta habitual contenga alimentos que aporten una mayor cantidad de ácidos grasos omega -3 de manera que la misma dieta sea menos inflamatoria y por lo tanto más saludable.

## Referencias

1. Kremmyda LS(1), Tvrzicka E, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease: a review. part 2: fatty acid physiological roles and applications in human health and disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155:195-218. doi: 10.5507/bp.2011.052.
2. Sergeant S, Hugenschmidt CE, Rudock ME, Ziegler JT, Ivester P, Ainsworth HC, Vaidya D, Case LD, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW, Mathias RA, Chilton FH. Differences in arachidonic acid levels and fatty acid desaturase (FADS) gene variants in African Americans and European Americans with diabetes or the metabolic syndrome. 2012; *Br J Nutr.* 107:547-555. doi: 10.1017/S0007114511003230.
3. Das UN. Biological significance of essential fatty acids. *J Assoc Physicians India.* 2006; 54:309-319.
4. Kang JX. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio in chronic diseases: animal models and molecular aspects. *World Rev Nutr Diet* 2011;102:22-29.
5. Rocha, V.Z., and Libby, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 399-409.
6. Gregor, M.F., and Hotamisligil, G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 415-445.
7. Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M.T., Brickey, W.J., and Ting, J.P. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12: 408-415.

8. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
9. Hellmann, J., Zhang, M.J., Tang, Y., Rane, M., Bhatnagar, A., and Spite, M. Increased saturated fatty acids in obesity alter resolution of inflammation in part by stimulating prostaglandin production. *J Immunol.* 2013; 191: 1383-1392, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1203369>.
10. Wendell SG, Baffi C, Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1255-1264 doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1087.
11. Das Undurti. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008; 15:7:37. doi: 10.1186/1476-511X-7-37.
12. Undurti N. Das. Essential Fatty Acids - A Review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006; 7:467-482.
13. Kang JX, Wan JB, He C. Concise review: Regulation of stem cell proliferation and differentiation by essential fatty acids and their metabolites. *Stem Cells.* 2014; 32:1092-1098. doi: 10.1002/stem.1620
14. Nelson JW, Leigh NJ, Mellas RE, McCall AD, Aguirre A, Baker OJ. ALX/FPR2 receptor for RvD1 is expressed and functional in salivary glands. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014; 306:C178-185. doi:10.1152/ajpcell.00284.2013.
15. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega -3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 356-367.
16. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized pro-resolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab.* 2014; 19:21-36. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.006.
17. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. (2012). Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012; 2012:539426. doi: 10.1155/2012/539426.
18. Lands B. Consequences of essential fatty acids. *Nutrients.* 2012. 4(9):1338-1357. doi: 10.3390/nu4091338.
19. Sergeant S, Hugenschmidt CE, Rudock ME, Ziegler JT, Ivester P, Ainsworth HC, Vaidya D, Case LD, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW, Mathias RA, Chilton FH. Differences in arachidonic acid levels and fatty acid desaturase (FADS) gene variants in African Americans and European Americans with diabetes or the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2012; 107: 547-555. doi: 10.1017/S0007114511003230.
20. Ameur A, Enroth S, Johansson A, Zabolji G, Igl W, Johansson AC, Rivas MA, Daly MJ, Schmitz G, Hicks AA, Meitinger T, Feuk L, van Duijn C, Oostra B, Pramstaller PP, Rudan I, Wright AF, Wilson JF, Campbell H, Gyllenstein U. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: A human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain Omega-3 and Omega-6 fatty acids. *Am J Hum Genet.* 2012; 90:809-820. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.014.
21. Das UN. Beneficial action(s) of eicosapentaenoic acid/ docosahexaenoic acid and nitric oxide in systemic lupus erythematosus. *Med Sci Res* 1995; 23:723-726.
22. Das UN. Tumoricidal action of cis-unsaturated fatty acids and its relationship to free radicals and lipid peroxidation. *Cancer Lett* 1991;56:235-43.
23. Das UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent diabetes mellitus? *Eur J Clin Nutrition* 2003; 57:218-26.
24. Lands, B. A critique of paradoxes in current advice on dietary lipids. *Prog Lipid Res.* 2008, 47, 77-106.
25. Lands, W.E.M. Learning how membrane fatty acids affect cardiovascular integrity, *J Membr Biol.* 2006; 206, 75-83.
26. Suresh Y, Das UN: Protective action of arachidonic acid against alloxan-induced cytotoxicity and diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids* 2001; 64:37-52.
27. Waitzberg Dan, Garla Priscila. Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutr Hosp.* 2014; 30:467-477 DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7632

28. Kinsella JE, Broughton KS, Whelan JW. Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* 1990;1:123-41.
29. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:11-8.
30. Dyerberg J. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1986; 44:125-34.
31. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:617-23.
32. Zhao Q, Shao L, Hu X, Wu G, Du J, Xia J, Qiu H. Lipoxin a4 preconditioning and postconditioning protect myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:231351. doi: 10.1155/2013/231351.
33. X.-Y. Zhou, P. Wu, L. Zhang et al., "Effects of lipoxin A4 on lipopolysaccharide induced proliferation and reactive oxygen species production in RAW264.7 macrophages through modulation of G-CSF secretion," *Inflammation Research*. 2007; 56: 324–333.
34. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *The Journal of experimental medicine*. 2002; 196: 1025–1037.
35. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, Yang R, Colgan SP, Petasis NA. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol*. 2006; 176:1848–1859.
36. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, Oh SF, Spite M. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med*. 2009; 206:15–23.
37. Dangi B(1), Obeng M, Nauroth JM, Teymourlouei M, Needham M, Raman K, Arterburn LM. Biogenic synthesis, purification, and chemical characterization of anti-inflammatory resolvins derived from docosapentaenoic acid (DPA<sub>n</sub>-6). *J Biol Chem*. 2009; 284:14744–14759.
38. Kamido H, Matsuzawa Y, Tarui S. Lipid composition of platelets from patients with atherosclerosis: effect of purified eicosapentaenoic acid ethyl ester administration. *Lipids* 1988; 23:917–23.
39. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, et al. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med* 1987; 106:497–503.
40. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, House F, Eiser NM, et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43:84–92.
41. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur. Heart J*. 2001; 22:2085–2103.
42. Zhang MJ, Spite M. Resolvins: Anti-Inflammatory and Proresolving Mediators Derived from Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Annu Rev Nutr*. 2012; 32:203-227. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150726
43. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med*. 2005; 201:713–722).
44. Sun YP, Oh SF, Uddin J, Yang R, Gotlinger K, et al. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *J. Biol. Chem*. 2007; 282:9323–9334.
45. Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE, Canny GO, Arita M, et al. Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB J*. 2007; 21:3162–3170.
46. Gaboury J, Woodman RC, Granger DN, Reinhardt P, Kubes P. Nitric oxide prevents leukocyte adherence: role of superoxide. *Am. J. Physiol*. 1993; 265:H862–867.
47. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med*. 2005; 201:713–722.
48. Oh SF, Pillai PS, Recchiuti A, Yang R, Serhan CN. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J. Clin. Invest*. 2011; 121:569–581.
49. Sun YP, Oh SF, Uddin J, Yang R, Gotlinger K, et al. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *The Journal of biological chemistry*. 2007; 282: 9323–9334.
50. Arita M, Yoshida M, Hong S, Tjonahen E, Glickman JN, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102: 7671–7676.
51. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol*. 2005; 6:1191–1197.
52. Ford-Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, Shipley ME, Smith MJ. Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature*. 1980; 286:264–265.
53. Pidgeon GP, Lysaght J, Krishnamoorthy S, Reynolds JV, O'Byrne K, Nie D, Honn KV. Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 503–524.
54. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063–1073.
55. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183–1188.
56. Ahmadi M, Emery DC, Morgan DJ. Prevention of both direct and cross-priming of antitumor CD8 + T-cell responses following overproduction of prostaglandin E2 by tumor cells in vivo. *Cancer Res* 2008; 68:7520–7529.
57. Yang L(1), Yamagata N, Yadav R, Brandon S, Courtney RL, Morrow JD, Shyr Y, Boothby M, Joyce S, Carbone DP, Breyer RM. Cancer-associated immunodeficiency and dendritic cell abnormalities mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *J. Clin. Invest* 2003; 111: 727–735.
58. Goodwin JS, Ceuppens J. Regulation of the immune response by prostaglandins. *J. Clin. Immunol* 1983; 3: 295–315.
59. Barry M, Cahill RA, Roche-Nagle G, Neilan TG, Treumann A, Harmey JH, Bouchier-Hayes DJ. Neoplasms escape selective COX-2 inhibition in an animal model of breast cancer. *Ir. J. Med. Sci* 2009;178: 201–208.
60. Ye YN, Wu WK, Shin VY, Bruce IC, Wong BC, Cho CH. Dual inhibition of 5-LOX and COX-2 suppresses colon cancer formation promoted by cigarette smoke. *Carcinogenesis* 2005; 26: 827–834.
61. Wenger FA, Kilian M, Bisevac M, Khodadayan C, von Seebach M, Schimke I, Guski H, Müller JM. Effects of Celebrex and Zylfo on liver metastasis and lipidperoxidation in pancreatic cancer in Syrian hamsters. *Clin. Exp. Metastasis* 2002; 19: 681–687.
62. Piazzini G, D'Argenio G, Prossomariti A, Lembo V, Mazzino G, Candela M, Biagi E, Brigidi P, Vitaglione P, Fogliano V, D'Angelo L, Fazio C, Munarini A, Belluzzi A, Ceccarelli C, Chieco P, Balbi T, Loadman PM, Hull MA, Romano M, Bazzoli F, Ricciardiello L. Eicosapentaenoic acid free fatty acid prevents and suppresses colonic neoplasia in colitis-associated colorectal cancer acting on Notch signaling and gut microbiota. *Int J Cancer*. 2014; 19. doi: 10.1002/ijc.28853.
63. Kajarabille N, Díaz-Castro J, Hijano S, López-Frías M, López-Aliaga I, Ochoa JJ. A new insight to bone turnover: role of ω-3 polyunsaturated fatty acids. *Scientific World Journal*. 2013; 2013: 589641. doi: 10.1155/2013/589641.



64. Iliff JJ, Close LN, Selden NR, Alkayed NJ. A novel role for P450 eicosanoids in the neurogenic control of cerebral blood flow in the rat. *Exp Physiol.* 2007; 92:653-658.
65. Filosa J, Bonev A, Straub S, Meredith A, Wilkerson M, Aldrich R, and Nelson M. Local potassium signalling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat Neurosci.* 2006; 9, 1397-1403.
66. Alkayed N, Birks E, Narayanan J, Petrie K, Kohler-Cabot A and Harder D. Role of P-450 arachidonic acid epoxygenase in the response of cerebral blood flow to glutamate in rats. *Stroke*, 1997; 28, 1066-1072.
67. Peng X, Carhuapoma J, Bhardwaj A, Alkayed N, Falck J, Harder D, Traystman R and Koehler R. Suppression of cortical functional hyperemia to vibrissal stimulation in the rat by epoxygenase inhibitors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283, H2029-H2037
68. Ellis E, Police R, Yancey L, McKinney J and Amruthesh S. Dilation of cerebral arterioles by cytochrome P-450 metabolites of arachidonic acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1990; 259, H1171-H1177.
69. Larsen B, Gutterman D and Hatoum O. Emerging role of epoxyeicosatrienoic acids in coronary vascular function. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36, 293-300.
70. Gleissman, H., Yang, R., Martinod, K., Lindskog, M., Serhan, C. N., Johnsen, J. I., Kogner, P. Docosahexaenoic acid metabolome in neural tumors: identification of cytotoxic intermediates. *FASEB J.* 2010; 24, 906-915.
71. Berquin, I. M., Edwards, I. J., and Chen, Y. Q. Multitargeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett.* 2008; 269, 363-377.
72. Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M., and Wolk, A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79, 935-945.
73. Swamy, M. V., Cooma, I., Patlolla, J. M., Simi, B., Reddy, B. S., and Rao, C. V. Modulation of cyclooxygenase-2 activities by the combined action of celecoxib and docosahexaenoic acid: novel strategies for colon cancer prevention and treatment. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 3, 215-221.
74. Chen C, Bazan NG. Lipid signaling: sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005; 77: 65-76.
75. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, Ji RR, Zhu M, Petasis NA. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J.* 2012; 26:1755-1765. doi: 10.1096/fj.11-201442.
76. Norling LV, Perretti M. Control of Myeloid Cell Trafficking in Resolution. *J Innate Immun.* 2013; 5:367-76. doi: 10.1159/000350612.
77. Sanhueza C, Julio, & Valenzuela B, Alfonso. Receptores nucleares y regulación de la expresión génica por ácidos grasos poliinsaturados: algo más que la producción de energía y esencialidad. *Revista chilena de nutrición.* 2006; 33(2), 150-161.
78. Jump DB, Tripathy S, Depner CM. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33:249-69. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161139.
79. Sanhueza C. J, Valenzuela B. A. Nutrigenómica: Revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada. *Rev. chil. nutr.* 2012; 39, 1: 71-85.
80. Aslibekyan S, Wiener HW, Havel PJ, Stanhope KL, O'Brien DM, Hopkins SE, Absher DM, Tiwari HK, Boyer BB. DNA Methylation Patterns Are Associated with n-3 Fatty Acid Intake in Yupik People. *J Nutr.* 2014; 144: 425-30. doi: 10.3945/jn.113.187203.
81. Xia L, Wang C, Lu Y, Fan C, Ding X, Fu H, Qi K. Time-specific changes in DNA methyltransferases associated with the leptin promoter during the development of obesity. *Nutr Hosp.* 2014; 30:1248-1255. doi: 10.3305/nh.2014.30.6.7843.
82. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008;19: 242-7. 34.
83. Jump DB. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:115-20.
84. Williams-Bey Y, Boularan C, Vural A, Huang NN, Hwang IY, Shan-Shi C, Kehrl JH. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF- $\kappa$ B activation and enhancing autophagy. *PLoS One.* 2014. 9(6):e97957. doi: 10.1371/journal.pone.0097957.
85. German OL, Monaco S, Agnolazza DL, Rotstein NP, Politi LE. Retinoid X receptor activation is essential for docosahexaenoic acid protection of retina photoreceptors. *J Lipid Res.* 2013; 54:2236-2246. doi: 10.1194/jlr.M039040.
86. Bensinger SJ and Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature.* 2008; 7203, 470-477.
87. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Nutr Metab.* 2012; 2012:539426. doi: 10.1155/2012/539426.
88. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev.* 2010; 68: 280-289. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x.
89. De Caterina R, Spiecker M, Solaini G, Basta G, Bosetti F, Libby P, Liao J. The inhibition of endothelial activation by unsaturated fatty acids. *Lipids.* 1999; 34 Suppl:S191-194.
90. Ecker J, Langmann T, Moehle C, Schmitz G. Isomer specific effects of Conjugated Linoleic Acid on macrophage ABCG1 transcription by a SREBP-1c dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;352: 805-811.
91. Xu J, Nakamura MT, Cho HP, Clarke SD. Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids. A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. *J Biol Chem.* 1999; 274: 23577-23583.
92. Xu J, Cho H, O'Malley S, Park JH, Clarke SD. Dietary polyunsaturated fats regulate rat liver sterol regulatory element binding proteins-1 and -2 in three distinct stages and by different mechanisms. *J Nutr.* 2002; 132: 3333-3339.
93. Parikh M, Patel K, Soni S, Gandhi T. Liver x receptor: a cardinal target for atherosclerosis and beyond. *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21: 519-5131.
94. Howell G, Deng X, Yellaturu C, Park EA, Wilcox HG, Raghov R, Elam MB. N-3 polyunsaturated fatty acids suppress insulin-induced SREBP-1c transcription via reduced trans-activating capacity of LXRalpha. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791:1190-1196. doi: 10.1016/j.bbali.2009.08.008.
95. Pachikian BD, Essaghir A, Demoulin JB, Neyrinck AM, Catry E, De Backer FC, Dejeans N, Dewulf EM, Sohet FM, Portois L, Deldicque L, Molendi-Coste O, Leclercq IA, Francaux M, Carpentier YA, Fougelle F, Muccioli GG, Cani PD, Delzenne NM. Hepatic n-3 polyunsaturated fatty acid depletion promotes steatosis and insulin resistance in mice: genomic analysis of cellular targets. *PLoS One.* 2011; 6:e23365. doi: 10.1371/journal.pone.0023365.
96. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2008; 47:147-155. doi: 10.1016/j.plipres.2007.12.004.
97. Wada M, DeLong CJ, Hong YH, Rieke CJ, Song I, et al. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *J Biol Chem.* 2007; 282: 22254-22266.
98. Arnold C, Markovic M, Blossey K, Wallukat G, Fisher R, et al. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of omega-3 fatty acids. *J Biol Chem.* 2010; 285: 32720-32733.
99. Jump DB, Tripathy S, Depner CM. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33:249-269. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161139.
100. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients.* 2014; 6:4058-4073. doi: 10.3390/nu6104058.
101. Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic Acid Signalolipidomics in Nutrition: Significance in Aging, Neuroinflammation, Macular Degeneration, Alzheimer's, and Other

- Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Nutr.* 2011; 31:321-351. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104635.
102. Cervera F, Serrano R, Daouas T, Delicado A y García M J. Hábitos alimentarios y evaluación nutricional en una población universitaria tunecina. *Nutr Hosp.* 2014; 30:1350-1358. DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7954.
  103. Nettleton JA, Villalpando S, Cassani RS, Elmadfa I. Health significance of fat quality in the diet. *Ann Nutr Metab.* 2013; 63:96-102. doi: 10.1159/000353207.
  104. Silveira R. M, Monereo M, S, y Molina B, B. Alimentos funcionales y nutrición óptima ¿cerca o lejos? *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 317-331.
  105. Nordström K, Coff C, Jönsson H, Nordenfelt L, Görman U. Food and health: individual, cultural, or scientific matters? *Genes Nutr.* 2013; 8:357-363. doi: 10.1007/s12263-013-0336-8.
  106. Stark AH, Reifen R, Crawford MA. Past and Present Insights on Alpha Linolenic Acid and the Omega-3 Fatty Acid Family. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Mar 16:0. Epub ahead of print
  107. Lenzi KC, Teles G, and Guzmán MA. Influencia de los ácidos grasos omega-3 de la Linaza (*Linum usitatissimum*) en el desarrollo del cerebro de ratas recién nacidas. *Nutr Hosp.* 2011; 26:991-996. DOI:10.3305/nh.2011.26.5.5149
  108. Gibson RA, Neumann MA, Lien EL, Boyd KA, Tu WC. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid is inhibited by diets high in polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013; 88:139-146. doi: 10.1016/j.plefa.2012.04.003.
  109. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233:674-688. doi: 10.3181/0711-MR-311.
  110. Crawford MA. Commentary on the workshop statement. Essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000; 63:131-134.
  111. Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC. Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67:19-27. doi: 10.1017/S00296651-08005983.
  112. Kitson AP, Stroud CK, Stark KD. Elevated production of docosahexaenoic acid in females: potential molecular mechanisms. *Lipids.* 2010; 45:209-224. doi: 10.1007/s11745-010-3391-6.
  113. Bolton-Smith C, Woodward M, Tavendale R. Evidence for age-related differences in the fatty acid composition of human adipose tissue, independent of diet. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51:619-624.
  114. Lattka E, Illig T, Heinrich J, Koletzko B. FADS gene cluster polymorphisms: important modulators of fatty acid levels and their impact on atopic diseases. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009; 2:119-128. doi: 10.1159/000235559.
  115. Tosi F, Sartori F, Guarini P, Olivieri O, Martinelli N. Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated Fatty Acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 824:61-81. doi: 10.1007/978-3-319-07320-0\_7.
  116. Burdge GC, Hoile SP, Lillycrop KA. Epigenetics: are there implications for personalised nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15:442-447. doi: 10.1097/MCO.0b013e-3283567dd2.
  117. Smith, S.R. & Wilson, P.W.F. Free fatty acids and atherosclerosis – guilty or innocent? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91, 2506- 2508.
  118. Boden, G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2003; 111, 121–124.
  119. Duan Y, Li F, Li L, Fan J, Sun X, Yin Y. n-6:n-3 PUFA ratio is involved in regulating lipid metabolism and inflammation in pigs. *Br J Nutr.* 2014; 111: 445-451. doi: 10.1017/S0007114513002584.
  120. Wendell SG, Baffi C, Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1255-1264. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1087.
  121. Sheppard KW, Cheatham CL. Omega-6 to omega-3 fatty acid ratio and higher-order cognitive functions in 7- to 9-y-olds: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 659-667. doi: 10.3945/ajcn.113.058719.
  122. Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003, 326:1419-1423.
  123. Eidelman R, Herbert P, Weisman S, Hennekens CH: An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005, 163:2006-2010.
  124. Ridker PM, Cook N, Lee I, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomised trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005, 352:1293-1304.
  125. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008; 15:7:37. doi: 10.1186/1476-511X-7-37.
  126. Luo P, Wang MH. Eicosanoids,  $\beta$ -cell function, and diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2011; 95(1-4):1-10. doi: 10.1016/j.prostaglandins.
  127. Mahaffey KR. Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the omega-3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits. *Environ Res.* 2004; 95:414-428.
  128. Burri L, Hoem N, Banni S, Berge K. Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities. *Int J Mol Sci.* 2012; 13:15401-15419. doi: 10.3390/ijms131115401.
  129. Valenzuela B R, Barrera R C, González-Astorga M, Sanhueza C J, Valenzuela B A. Alpha linolenic acid (ALA) from Rosa canina, sacha inchi and chia oils may increase ALA accretion and its conversion into n-3 LCPUFA in diverse tissues of the rat. *Food Funct.* 2014 5:1564-1572. doi: 10.1039/c3fo60688k.
  130. Maurer NE, Hatta-Sakoda B, Pascual-Chagman G, Rodriguez-Saona LE. Characterization and authentication of a novel vegetable source of omega-3 fatty acids, sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.) oil. *Food Chem.* 2012; 134:1173-1180. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.02.143.
  131. Jimenez P, Masson L, Quiral B. Chemical composition of chia seed, flaxseed and rosehip and its contribution in fatty acids omega-3. *Rev Chil Nutr* 2013; 40: 155-160.
  132. Bernal Gómez ME, Xavier de Mendonça-Junior C, Mancini-Filho J. Estabilidad oxidativa de huevos enriquecidos con ácidos graso. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2003; 39: 425-432.
  133. Pang SC(1), Wang HP, Li KY, Zhu ZY, Kang JX, Sun YH. Double Transgenesis of Humanized fat1 and fat2 Genes Promotes Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Synthesis in a Zebrafish Model. *Mar Biotechnol (NY).* 2014; 16:580-593. doi: 10.1007/s10126-014-9577-9.
  134. Petrie JR, Shrestha P, Belide S, Kennedy Y, Lester G, Liu Q, Divi UK, Mulder RJ, Mansour MP, Nichols PD, Singh SP. Metabolic engineering *Camelina sativa* with fish oil-like levels of DHA. *PLoS One.* 2014; 9(1):e85061. doi: 10.1371/journal.pone.0085061.
  135. Massey KA, Nicolaou A. Lipidomics of polyunsaturated-fatty-acid-derived oxygenated metabolites. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39:1240-1246. doi: 10.1042/BST0391240.

Copyright of *Nutricion Hospitalaria* is the property of Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.