

Artículo

Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria

M. D. Mesa García, C. M. Aguilera García y A. Gil Hernández

Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada.

Resumen

En las últimas décadas, el conocimiento acerca de las propiedades antiinflamatorias de los lípidos ha facilitado el desarrollo de productos adaptados a la nutrición enteral y parenteral que han sido utilizados como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria. En esta revisión se ofrece una visión general de los efectos de los lípidos utilizados en nutrición enteral, sobre ciertas patologías en cuya base están implicados procesos inflamatorios, como es el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales, la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar y la artritis reumatoide, entre otras.

Durante los procesos inflamatorios se producen mediadores químicos, como los eicosanoides, a partir de ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares. La actividad inflamatoria de estas moléculas depende del ácido graso precursor. Los derivados del ácido araquidónico (de la serie n-6) tienen una elevada actividad proinflamatoria, mientras que los derivados del eicosapentaenoico (de la serie n-3) son débilmente inflamatorios. Así, al ingerir aceites de pescado, ricos en ácidos grasos n-3, aumenta el contenido de eicosapentaenoico y disminuye el araquidónico en las células del sistema inmune, por lo que se reduce la estimulación inflamatoria debido a la presencia de mediadores menos activos. Éste parece ser el mecanismo inmunomodulador fundamental de las dietas ricas en n-3. Asimismo, pero mediante mecanismos de acción diferentes, se ha demostrado que el ácido oleico disminuye la intensidad de algunos procesos inflamatorios, al disminuir la producción de mediadores quimiotácticos de inflamación.

Podemos concluir que la suplementación de dietas para nutrición enteral con ácidos grasos poliinsaturados n-3 y oleico resulta beneficiosa para el tratamiento de ciertas patologías donde los procesos inflamatorios participan activamente en su desarrollo, mejorando su evolución y disminuyendo las dosis de fármacos antiinflamatorios con importantes efectos secundarios.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:30-43)

Palabras clave: *Inflamación. Ácidos grasos. Poliinsaturados. Monoinsaturados.*

Correspondencia: María Dolores Mesa García
Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos
Ramón y Cajal, 4. 18071 Granada
E-mail: mdmesa@ugr.es

IMPORTANCE OF LIPIDS IN THE NUTRITIONAL TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

Abstract

Over the last decades, scientific advances in the knowledge of anti-inflammatory properties of lipids have led to the development of new formulas for enteral and parenteral nutrition. These products have been utilised as a treatment for a variety of inflammatory diseases. In this review we expose the effects of lipids used in enteral nutrition on different inflammatory pathologies such as inflammatory bowel disease, atherosclerosis, lung fibrosis, rheumatoid arthritis, and others.

During inflammatory diseases, eicosanoids are produced from polyunsaturated fatty acids present in cellular membranes. Inflammatory activity of these molecules depends on the nature of their precursors: when arachidonic acid (n-6) is present, pro-inflammatory molecules are released, whereas eicosapentaenoic acid (n-3)-derived eicosanoids are weakly inflammatory. In this way, fish oils, rich in n-3 polyunsaturated fatty acids, increase the content of eicosapentaenoic-eicosanoids and decrease arachidonic acid in immune and endothelial cells leading to a lower inflammatory eicosapentaenoic-derived eicosanoids. Likewise, oleic acid exhibits anti-inflammatory effects by preventing the release of particular chemotactic molecules.

In summary, enteral diets supplemented with n-3 polyunsaturated fatty acids and oleic acid benefits the treatment of patients with inflammatory pathologies, leading to better outcomes, and decreasing the doses of anti-inflammatory drugs, which exhibit important secondary effects.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:30-43)

Key words: *Inflammation. Polyunsaturated fatty acids. Monounsaturated fatty acids.*

Introducción

La importancia de los lípidos de la dieta como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria radica en sus implicaciones en el metabolismo celular. Una vez ingeridos, pasan a formar parte de los fosfolípidos de las membranas del organismo. Allí son precursores de moléculas biológicamente activas con importantes implicaciones en los procesos inflamatorios, tanto a nivel intracelular como extracelular. Además, la actividad proinflamatoria de los derivados será mayor o menor en función del ácido graso precursor.

El objetivo de este trabajo es revisar los datos clínicos que describen el efecto de los ácidos grasos con actividad antiinflamatoria en distintas situaciones patológicas, en las que se ha prescrito nutrición enteral. Tras describir brevemente la estructura y metabolismo de los ácidos grasos, se detallará el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados en distintas patologías de base inflamatoria, como las enfermedades inflamatorias intestinales, la aterosclerosis, la pancreatitis aguda, la artritis reumatoide, algunas enfermedades pulmonares y renales, la enfermedad de Alzheimer, y otras situaciones patológicas que requieren el uso de nutrición enteral, y podrían beneficiarse de la suplementación con determinados tipos de ácidos grasos.

Grasas alimentarias

Las grasas alimentarias incluyen todos los lípidos de los tejidos vegetales y animales que se ingieren como alimentos, entre los que predominan los *triacilglicéridos* (triglicéridos), aunque también se puede encontrar cantidades menores de otros *lípidos complejos*, como los glicerofosfolípidos (fosfolípidos) y los esfingolípidos, y *esteroles*, concretamente el colesterol en los tejidos animales y los fitosteroles, como el β -sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, en los productos vegetales. Por otro lado, las grasas alimentarias son el vehículo de una gran variedad de *componentes no glicéridos* que están presentes en pequeñas concentraciones, pero que aún así, cada vez están cobrando más importancia por sus implicaciones en la salud, principalmente porque muchos de ellos presentan acciones vitamínicas y antioxidantes. Dentro de estos compuestos se encuentran *tocoferoles* (vitamina E), *retinol* (vitamina A), *vitamina D*, y *carotenoides* junto con otras moléculas de carácter no vitamínico como son los *compuestos fenólicos*, *ubiquinonas*, *alcoholes derivados del metilesterol* y *del triterpeno* y el *escualeno*.

Los ácidos grasos son las moléculas lipídicas con mayor interés nutricional. Forman parte de los triglicéridos, de los lípidos complejos y pueden esterificar al colesterol. Están formados por una cadena lineal hidrocarbonada más o menos larga, que puede estar saturada o tener una o más insaturaciones, normalmente en posi-

ción *cis*. Existen dos clases básicas de ácidos grasos, los *saturados* (AGS), estructuras lineales de átomos de carbono unidos por enlaces simples que abundan en los animales terrestres, especialmente en los mamíferos, así como en algunos aceites vegetales como el de coco y palma. Por otro lado, los *insaturados*, contienen dobles enlaces, que les proporcionan codos en sus estructuras. Dentro de los *ácidos grasos monoinsaturados* (AGMI), el principal representante es el ácido oleico (*cis* 18:1 n-9) presente en casi todas las grasas animales y en algunos aceites vegetales, especialmente en el aceite de oliva, donde puede alcanzar hasta un 80%. Por otro lado, los *ácidos grasos poliinsaturados* (AGPI) se clasifican en función de la posición del último doble enlace respecto al metilo terminal de la molécula; según esto, existen dos familias: los AGPI n-6 y los n-3. La mayoría de los ácidos grasos pueden ser sintetizados por los mamíferos a partir de los hidratos de carbono de la dieta, pero hay dos de ellos: el ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (LNA, 18:3 n-3) que no pueden ser sintetizados de forma endógena y, sin embargo, son necesarios como precursores de los AGPI de cadena larga y para el correcto funcionamiento del organismo¹. Estos ácidos grasos se denominan "esenciales" ya que deben ser obligatoriamente ingeridos a través de los alimentos. Los AGPI n-6 derivan del LA, ampliamente distribuido en las plantas, principalmente en los aceites de semillas vegetales como el maíz, girasol y soja. Es precursor del ácido araquidónico (AA) sintetizado en los mamíferos, y por lo tanto, presente en los alimentos de origen animal. Por otro lado, los AGPI de la serie n-3 derivan del LNA, que es predominante en plantas de hoja verde oscuro y en los aceites de semillas de lino, colza, nueces y grosella y en la soja. A partir de éste último se sintetizan los ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), que también pueden ser ingeridos a través de la dieta. Los animales que viven en el fondo del mar, al igual que las algas y el plancton marino, son ricos en estos AGPI n-3. Se cree que una pequeña cantidad de LA (alrededor de un 2% de la energía total) y de LNA (alrededor del 0,5% de la energía total) es suficiente para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales en el humano adulto².

A menudo, los aceites vegetales insaturados se hidrogenan parcialmente para producir grasas más sólidas, más plásticas y más estables. En este proceso un doble enlace puede cambiar de configuración *cis* a *trans* (isomerización geométrica) o cambiar de posición dentro de la cadena de átomos de carbono (isomerización posicional), de modo que los *ácidos grasos trans* contienen al menos un doble enlace con esta configuración. Los más frecuentes son los AGMI, pero también pueden encontrarse isómeros diinsaturados³. Las fuentes más frecuentes de ácidos grasos isoméricos son las margarinas y grasas de repostería que contienen aceites vegetales o de pescado parcialmente hidrogenados, así como la carne de los rumiantes y la grasa de la leche.

Digestión, absorción y transporte de lípidos

La mayor parte de las grasas alimentarias se suministran en forma de triglicéridos, que se deben hidrolizar para dar ácidos grasos y monoglicéridos antes de ser absorbidos por los enterocitos de la pared intestinal. Los triglicéridos de cadena media son mejor tolerados en las personas que presentan una alteración de los mecanismos de absorción de las grasas, y frecuentemente se utilizan como fuente de energía en su alimentación⁴. En general, los ácidos grasos con longitudes de cadena inferiores a 14 átomos de carbono entran directamente en el sistema portal y son transportados hacia el hígado, mientras que los de 14 o más átomos de carbono se vuelven a esterificar dentro del enterocito y entran en circulación a través de la ruta linfática en forma de quilomicrones. Las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) y el colesterol son liberados directamente en el hígado como una parte de los restos quilomicronicos⁵. La figura 1 muestra el metabolismo de las lipoproteínas y la influencia de los lípidos de la dieta sobre las síntesis de triglicéridos, la unión de lipoproteínas a receptores específicos y la formación de LDL modificadas.

Metabolismo de ácidos grasos

Además de ser ingeridos directamente con la dieta, los ácidos grasos pueden ser formados en el citoplasma de las células a partir de acetil-CoA, gracias a la acetil-CoA carboxilasa, que es limitante y está regulada por diferentes metabolitos y hormonas. Esta enzima transforma el acetil-CoA en malonil-CoA, sustrato de la ácido graso sintasa la cual constituye una de las estructuras polipeptídicas multifuncionales más complejas que se conocen. Este complejo multienzimático detiene su actividad cuando forma palmítico, que se integra en diversas rutas metabólicas de elongación y desaturación según los requerimientos del organismo.

Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados. A partir del palmítico y esteárico (18:0), y mediante la Δ^9 -desaturasa, se obtienen los AGMI más abundantes del organismo, el ácido palmitoleico (16:1 n-7) y el oleico. Las células del organismo humano no poseen actividad Δ^{12} - ni Δ^{15} -desaturasa, por lo que no pueden introducir dobles enlaces en los carbonos 12 ni 15, siendo éste el motivo por el que no somos capaces de sintetizar LA ni LNA⁶, que son sintetizados por las plantas, y así forman parte de la dieta de los mamíferos.

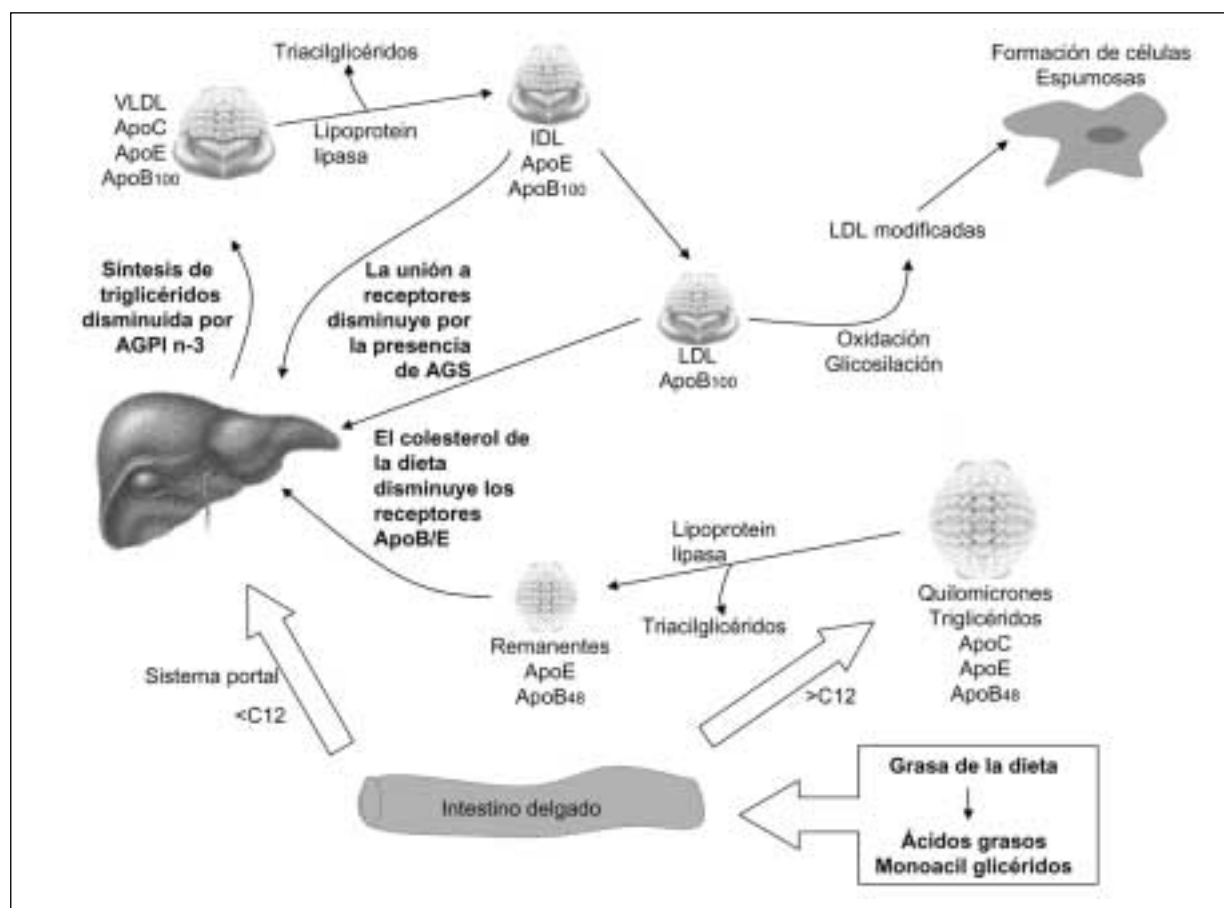


Fig. 1.—Metabolismo de las lipoproteínas e influencia de los lípidos de la dieta sobre la síntesis de triglicéridos, la unión de lipoproteínas a receptores específicos y la formación de LDL modificada (AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados; AGS: Ácidos grasos saturados).

Los ácidos grasos esenciales LA y LNA, así como el palmitoleico y el oleico, son los precursores de las especies más insaturadas de cada familia, síntesis que pueden estar limitada en algunas etapas del desarrollo o en algunas patologías. Principalmente se sintetizan AA y DHA, fundamentales para una gran variedad de funciones fisiológicas⁷. Estos ácidos grasos se forman a nivel de retículo endoplasmático, y tan sólo en órganos o tejidos especializados principalmente en hígado, aunque también pueden ser formados en el intestino, cerebro y en la retina. Por otro lado, las dos familias de AGPI no son interconvertibles entre sí en nuestro organismo, y además compiten por las mismas enzimas a distintos niveles de la síntesis microsomal. La figura 2 esquematiza la formación de AGPI de cadena larga, que consta de reacciones de elongación y desaturación alternativas, catalizadas por la enzima ácido graso elongasa y las Δ^6 y Δ^5 -desaturasas; parece ser que la Δ^6 -desaturasa condiciona el paso limitante de la ruta biosintética. Las acil-CoA desaturasas presentan una especificidad de sustrato relativamente pobre que es mayor para los sustratos más insaturados. El mecanismo final por el que se llega a la síntesis de DHA aún no está del todo claro, aunque todo apunta a que la síntesis tiene lugar mediante elongación y Δ^6 -desaturación, seguidas por una retroconversión a través de una β -oxidación peroxisomal⁸. En condiciones fisiológicas el

contenido de AA y DHA en los tejidos se mantiene mediante una regulación *feedback* de la ruta biosintética. La actividad ácido graso desaturasa y la síntesis de AGPI de cadena larga están bajo el control de la grasa de la dieta y otros factores endógenos, tales como la insulina, la hormona del crecimiento, estímulos inflamatorios y proliferadores peroxisómicos⁹.

La proporción de LNA/LA y el contenido de AGPI de cadena larga de la dieta son factores importantes que limitan la síntesis endógena de AGPI¹⁰. El LA es el ácido graso más abundante en la dieta, lo que hace que los derivados de la serie n-6 estén en una concentración relativamente mayor que los n-3 en la mayoría de los tejidos corporales. Sólo en casos de deficiencia grave de ácidos grasos esenciales se forman AGPI a partir del oleico, y por tanto la acumulación de su derivado poliinsaturado de cadena larga: eicosatrienoico (20:3 n-9) se considera un índice de deficiencia de ácidos grasos y de malnutrición¹¹.

Degradación de los ácidos grasos. Los ácidos grasos que no se utilizan para sintetizar eicosanoides ni se incorporan a los tejidos se utilizan para producir energía a través de la β -oxidación que tiene lugar en las mitocondrias de todas las células, excepto en las del cerebro y riñón. El primer paso de la β -oxidación se lleva a cabo mediante distintas deshidrogenasas específicas que van generando sucesivas moléculas de acetyl-CoA que entran en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos o en otras

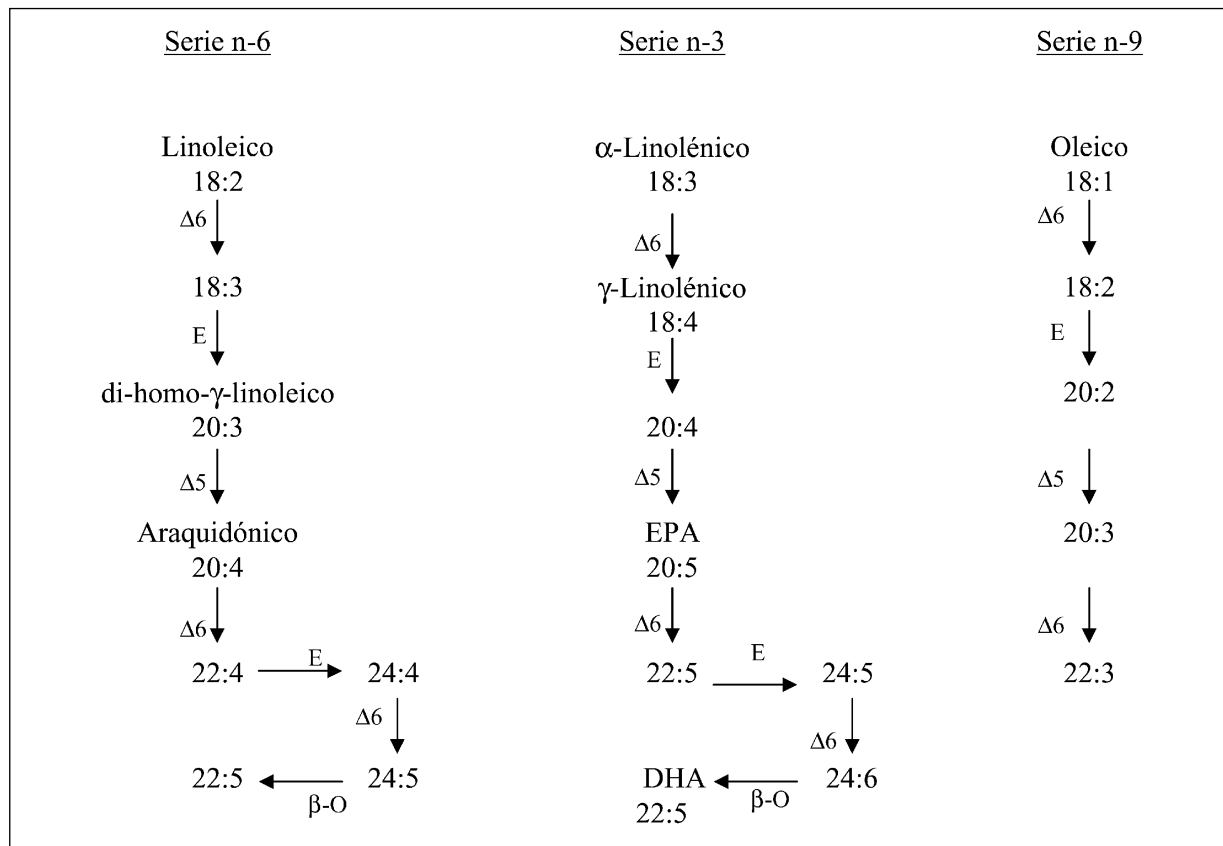


Fig. 2.—Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (β -O: β -oxidación; Δ^5 : Δ^5 -Desaturasa; Δ^6 : Δ^6 -Desaturasa; E: Elongasa).

rutas metabólicas para producir acetato y ATP¹². La velocidad de oxidación de los ácidos grasos depende del grado de instauración y de la longitud de la cadena. A la mitocondria se transfiere un ácido graso acortado para completar su oxidación hasta acetato. Los ácidos grasos de más de 24 carbonos son oxidados preferentemente en los peroxisomas hasta que la longitud de la cadena se reduce a 22 carbonos y la oxidación puede continuar en la mitocondria. Los peroxisomas son orgánulos celulares de tipo membranoso con funciones catabólicas y anabólicas relacionadas con el metabolismo de los lípidos. Al contrario de lo que ocurre en la β -oxidación mitocondrial, en los peroxisomas la β -oxidación no requiere carnitina para la salida de los acil-CoA, y además, la hidratación y deshidrogenación, correspondientes al segundo y tercer paso de la oxidación mitocondrial, se realiza mediante una única enzima bifuncional¹³. Este tipo de oxidación puede inducirse con alimentos de alto contenido en grasas, así como con una gran variedad de xenobióticos¹⁴. Por otro lado, la oxidación de los ácidos grasos *trans* es menos efectiva que la de sus isómeros *cis*; a diferencia de lo que ocurre en el caso del oleico, la oxidación del ácido eláidico provoca la acumulación de su derivado 5 *trans*-C14:1-CoA en las mitocondrias¹⁵.

Lípidos, inflamación y sistema inmune

Los avances en el conocimiento de las propiedades metabólicas, inmunomoduladoras e inflamatorias de los ácidos grasos ha permitido el desarrollo de nuevas fórmulas lipídicas, adaptadas a la nutrición enteral y parenteral, útiles para conseguir una mejor evolución de las patologías de base inflamatoria, facilitando una recuperación más rápida y la disminución de las dosis de fármacos antiinflamatorios con importantes efectos adversos. Estos beneficios han llevado a considerar a los ácidos grasos como inmunonutrientes, principalmente los AGPI n-3 y el oleico. La tabla I resume las enfermedades crónicas susceptibles a ser tratadas con AGPI n-3.

La respuesta inflamatoria es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, que cuando se perpetua constituye el mecanismo de un gran número de enfermedades como la aterosclerosis¹⁶ algunas infecciones persistentes¹⁷, enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide¹⁸, el lupus eritematoso¹⁹ y la fibrosis pulmonar, así como la cirrosis hepática y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII)²⁰. Las células del sistema inmune activadas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos), son susceptibles de modificar el perfil de ácidos grasos de sus membranas según el aporte de lípidos de la dieta. Durante la inflamación, los procesos de marginación, rodamiento, adhesión, y la posterior trans migración de los leucocitos a través del endotelio (diapédesis) están conducidos por distintos mecanismos de estimulación quimiotáctica, y determinados por la fijación de moléculas de adhesión complementarias entre la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales. Asimismo,

Tabla I

Enfermedades crónicas de base inflamatoria, susceptibles de tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3

- Enfermedades de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Pancreatitis aguda
- Artritis reumatoide
- Traumas de origen múltiple
- Asma
- Fibrosis quística
- Enfermedad de Alzheimer
- Neuropatía por inmunoglobulina A.

existen varios mediadores químicos (factores quimiotácticos y citoquinas) que influyen sobre estos procesos, y modulan tanto la expresión génica de moléculas de superficie, como la intensidad de la fijación. El perfil lipídico de las membranas de las células inmunitarias va a condicionar la producción de mediadores químicos, determinando así la intensidad de la respuesta²¹.

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación vamos a destacar los *eicosanoides*, que son productos derivados de los AGPI de 20 carbonos, principalmente del AA y EPA, y cuya formación va a depender de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta ingerida²². Los eicosanoides tienen una vida muy corta, actúan localmente de forma autocrina o paracrina y ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasia, contribuyendo a cronificar el proceso inflamatorio²³.

Efectos de los ácidos grasos sobre la producción de mediadores químicos de la inflamación

El ácido graso mayoritario que se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares es el AA, por lo tanto, el precursor más importante de los eicosanoides, tanto cualitativa como cuantitativamente. Como ya se ha descrito previamente, el EPA compite con el AA por las enzimas implicadas en su metabolismo. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie, que se diferencian en la velocidad de su síntesis y en la intensidad de sus efectos²⁴. Los ácidos grasos liberados de los fosfolípidos son transformados mediante las enzimas ciclooxigenasa (COX), 5-lipoxigenasa (5-LPOX) o por enzimas específicas encargadas de sintetizar prostaciclina (PC), prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT); dependiendo del ácido graso precursor y de la célula donde se metabolice serán de una determinada serie (fig. 3). Muchos de los cambios que ejercen los AGPI n-3 en el sistema inmune están mediados por cambios en la producción de estos eicosanoides menos activos que los sintetizadas a partir de n-6. En resumen, a partir del AA se sintetizan PG de la serie 2 y LT de la serie 4, moléculas con una actividad proinflamatoria

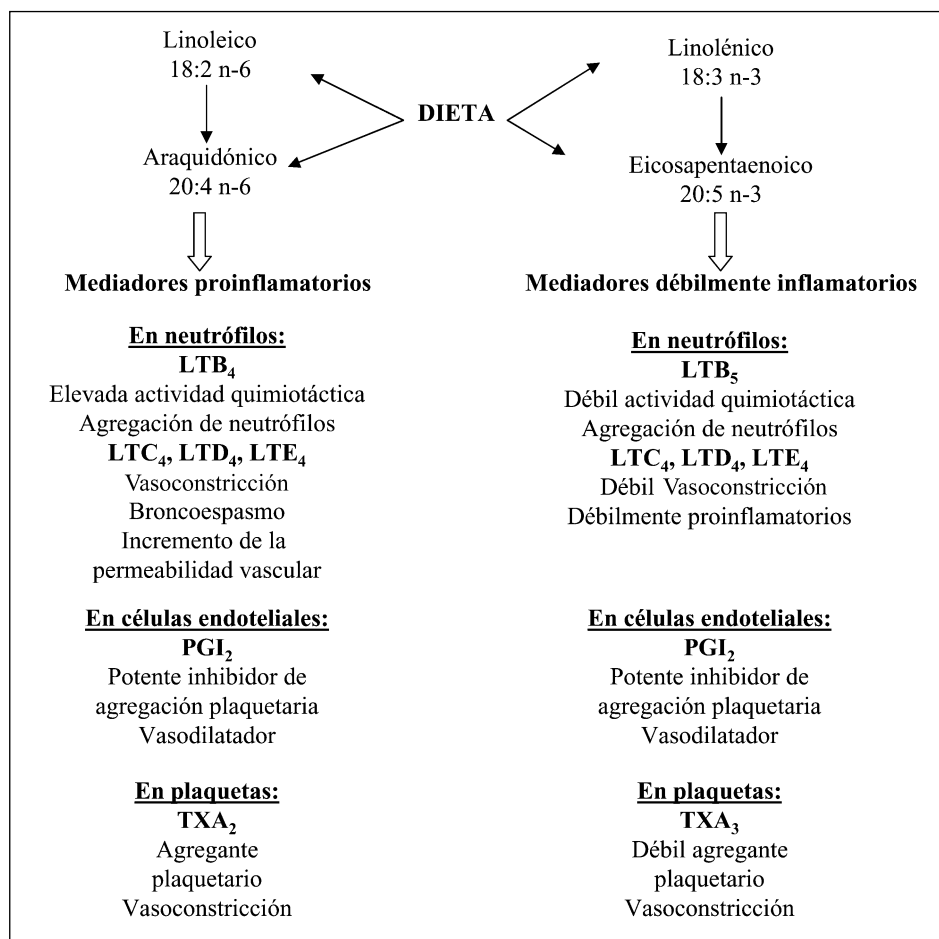


Fig. 3.—Principales eicosanoides derivados del ácido araquidónico (n-6) y eicosapentaenoico (n-3). (LT: Leucotrienos; PG: Prostaglandinas; TX: Tromboxanos).

bastante elevada, mientras que, a partir del EPA se sintetizan PG de la serie 3 y LT de la serie 5, cuya actividad inflamatoria es menor que las de sus análogos procedentes del AA. Además, la enzima COX es poco eficiente cuando utiliza el EPA como sustrato.

Se ha descrito una relación inversa y exponencial entre el contenido de EPA en las membranas de las células mononucleares y su capacidad para la formación de algunas citoquinas proinflamatorias: IL-1 β y TNF- α de forma independiente a la regulación por eicosanoides²⁴. Se desconocen los mecanismos responsables de estas acciones, pero parece ser que la inhibición de la síntesis de TNF- α inducida por el EPA se realiza a través de la modulación del factor nuclear NF κ B²⁵. Los AGPI n-3 procedentes de la dieta pueden modificar la composición de los microdominios de las membranas de las células T que participan activamente en los mecanismos de transducción de señales, modulando la producción *in vivo* de citoquinas proinflamatorias procedentes de los n-6. Estos ácidos grasos también disminuyen la acumulación de estas células en los lugares de inflamación, bien por inhibición de la proliferación²⁶ o por incremento de la apoptosis²⁷. Además, la suplementación con aceite de pescado afecta a la expresión de antígenos en la superficie de los linfocitos²⁸. La figura 4 muestra los efectos de los AGPI n-3

sobre el sistema inmune, como sustancias antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

El efecto de los AGPI n-3 puede variar dependiendo de las dosis utilizadas, de la duración de la suplementación, además del tipo de ácido graso que se utilice. Así, la suplementación con 4,9 g/d de DHA durante 4 semanas, previene la activación de algunos parámetros de linfocitos T en humanos sanos, mientras que este efecto no se observa cuando los individuos fueron suplementados con EPA²⁹. Por otro lado, dependiendo de la dosis, el aceite de pescado es capaz de inhibir la formación de IL-6 en las células mononucleares³⁰.

En relación al ácido oleico, se ha observado que este ácido graso no estimula los procesos inflamatorios y puede compensar el efecto proinflamatorio de las dietas con elevado contenido graso o con ácidos grasos *trans*, que incrementan en mayor o menor grado, la producción de E-selectina, la IL-6 y la proteína C reactiva³¹. El ácido oleico no incrementa la formación de IL-6³², y además previene la formación de IL-8 en condiciones de estrés oxidativo³³. Por otra parte, la sustitución del aceite de soja por oliva en la base de emulsiones lipídicas para alimentación parenteral da lugar a una menor respuesta inflamatoria, según demuestra un estudio *in vitro* realizado con linfocitos humanos donde se observó una menor producción de TNF- α e

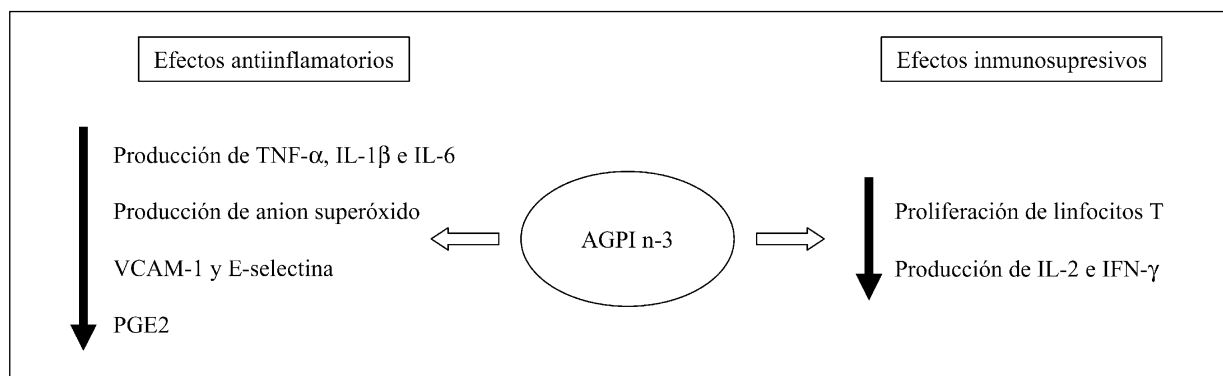


Fig. 4.—Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 sobre el sistema inmune (AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados).

IL-1 β en el grupo tratado con emulsiones de base oleica³⁴. Finalmente, el uso de dietas ricas en ácido oleico podría inhibir la formación de LT de la serie B, moléculas quimiotácticas derivados del AA vía LPOX, ya que se ha comprobado que pequeñas cantidades de su derivado eicosatrienoico, de la serie n-9, inhiben la LTA $_4$ -hidrolasa, enzima que transforma los LTA $_4$ de menor actividad, en LTB $_5$ ³⁵.

Lípidos y nutrición enteral en las enfermedades de base inflamatoria

En las últimas décadas se ha observado que la modificación del perfil lipídico de la dieta puede modular de forma beneficiosa los procesos inflamatorios y así disminuir las dosis de fármacos antiinflamatorios que provocan numerosos efectos adversos. La ingesta de aceite de pescado y de aceite de oliva favorece una respuesta adecuada ante la agresión de patógenos y de otros agentes proinflamatorios y aminora los efectos perjudiciales ocasionados por la cronificación de estos procesos³⁶.

Diversos estudios tanto experimentales como clínicos han mostrado ciertos efectos beneficiosos del aceite de pescado en diferentes enfermedades de base inflamatoria: las enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reumatoide o el asma, y también en condiciones donde la eficacia del sistema inmune está comprometida como es el caso de los pacientes quemados, postquirúrgicos o en enfermos sometidos a tratamientos con ciclosporina tras un trasplante renal³⁷⁻³⁹.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los principales estudios que han evaluado el efecto de los ácidos grasos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concluyen que tanto los AGMI, particularmente el ácido oleico, como los AGPI n-3 de cadena larga tienen propiedades antiinflamatorias debido a la modulación de la síntesis de mediadores químicos de la inflamación, especialmente eicosanoides y citoquinas proinflamatorias⁴⁰.

Inicialmente, estudios epidemiológicos observaron una menor incidencia de EII en las poblaciones japonesas y entre los esquimales, evidenciando la importancia de la ingesta dietética de los ácidos grasos n-3 procedentes del pescado. Posteriormente, diversos estudios han apoyado el uso de estos ácidos grasos como coadyuvantes terapéuticos en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, incluida la EII⁴¹.

Debido a las alteraciones funcionales del intestino que provocan carencias durante las EII, estos enfermos necesitan una terapia nutricional para corregir estas deficiencias, que a su vez puedan modular la respuesta inflamatoria y mejorar el estado del paciente. Dentro de esta terapia, los ácidos grasos de cadena corta, que resultan mejor tolerados, y los inmunonutrientes como los AGPI n-3 pueden suponer una alternativa terapéutica para su tratamiento, aunque todavía se necesitan más estudios clínicos que reflejen su efectividad. Los datos de la literatura sugieren que la suplementación parenteral con AGPI n-3 ejerce un beneficio mayor y más rápido que la intervención con dietas enterales, aunque ese tipo de intervención todavía requiere evaluación de otros factores como la estructura de los triglicéridos de las fórmulas artificiales, la duración del tratamiento y la composición de los suplementos²¹.

El descanso intestinal o la nutrición parenteral total son tan efectivos como los corticoesteroides para conseguir la remisión de la sintomatología producida durante la *enfermedad de Crohn*, mientras que la nutrición enteral resulta menos efectiva en estos casos. Sin embargo, la suplementación de esta última con AGPI n-3, que inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias, resulta ser efectiva para el tratamiento de esta enfermedad⁴². Aun así, los efectos de los AGPI n-3 en pacientes con enfermedad de Crohn son algo contradictorios, ya que algunos autores han podido observar una remisión de la enfermedad tras la suplementación con este tipo de ácidos grasos⁴³, mientras que otros autores no⁴⁴. Esta disparidad en cuanto a las investigaciones acerca del efecto *in vivo* de los ácidos grasos de la serie 3 sobre el sistema inmune puede ser debida a la dificultad a la hora de diseñar estudios adecuados y a diferencias en el tiempo y las dosis utilizadas²⁴. En el

futuro, las estrategias terapéuticas para el tratamiento de este tipo de pacientes pasarán por el diseño de unas fórmulas enterales adecuadas para cada individuo, en las que los ácidos grasos serán unos componentes imprescindibles⁴⁵.

Por otro lado, la suplementación con AGPI n-3 junto con antioxidantes en pacientes con enfermedad de Crohn induce un mayor efecto inmunomodulador, ya que éstos mejoran la estabilidad de los ácidos grasos y previenen los posibles inconvenientes de carácter oxidativo que puedan ejercer, lo que conllevaría un mejor desenlace de la enfermedad⁴⁶.

Se ha demostrado que el LA induce la producción de IL-8 en las células del músculo liso intestinales de pacientes con enfermedad de Crohn⁴⁷, mientras que la suplementación con aceite de pescado modifica la composición de las células periféricas de la sangre y provoca una disminución de su síntesis de PGE₂ e IFN- γ ⁴⁸. Además, los infartos gastrointestinales multifocales, que constituyen uno de los primeros pasos en el desarrollo de esta enfermedad, sugieren que las plaquetas y el TXA₂ pueden desempeñar un papel fundamental durante su desarrollo⁴⁹. Por todo esto, el tratamiento con aceites de pescado y la sustitución de aceites vegetales ricos en LA por aceite de oliva, podría ser recomendable para disminuir la actividad inflamatoria en estos pacientes.

Los enfermos con EII presentan perfiles plasmáticos anormales de AGPI n-3 normales; este perfil todavía se observa en los pacientes con *colitis ulcerosa* seis meses después de la colectomía, lo que indica una anormalidad primaria en el metabolismo de los AGPI durante estas enfermedades⁵⁰. Aunque los resultados no son del todo concluyentes, y se necesitan más estudios que los apoyen, el tratamiento clínico con AGPI n-3 parece ser bastante efectivo en este tipo de enfermos, disminuyendo los síntomas de la enfermedad, la necesidad del uso de corticoesteroides, y mejorado las lesiones histológicas intestinales^{21,51}. Parece ser que el efecto beneficioso está mediado por una menor producción de LTB₄, elevado en la mucosa intestinal inflamada, y por la inhibición de la síntesis de algunas citoquinas proinflamatorias⁵².

Enfermedades cardiovasculares

La aterosclerosis representa un conjunto de alteraciones del endotelio vascular común a varias enfermedades del sistema cardiovascular (ECV) que cursa con acumulación de lípidos en la pared arterial, crecimiento de la íntima y aumento de la producción de proteínas de matriz extracelular. Actualmente se considera a la *aterosclerosis* como una enfermedad de base inflamatoria, más que la simple acumulación de lípidos en la pared arterial, ya que la inflamación participa en cada una de las etapas de desarrollo de la enfermedad, desde la disfunción vascular hasta las complicaciones trombóticas finales.

El tipo de grasa de la dieta puede influir, directa o indirectamente, sobre algunos de los mediadores de la

respuesta inflamatoria que participan en el desarrollo de la aterosclerosis. Los ácidos grasos de la dieta afectan de manera importante a la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas, lo que también influye sobre la activación de moléculas de adhesión y otros factores inflamatorios⁵³.

La sustitución de grasa saturada por otras mono o poliinsaturadas en la dieta origina descensos significativos de los niveles de colesterol plasmático y LDLc, hecho ampliamente aceptado y que concuerda con los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en conejos con aterosclerosis experimental^{54,55}. La influencia de los AGMI de la dieta, mayoritariamente a través del aceite de oliva, sobre los lípidos plasmáticos tiene un efecto favorable, principalmente debido a un incremento de HDLc y a una caída en los niveles de colesterol total y LDLc. En cambio, las dietas ricas en AGPI n-6 disminuyen las concentraciones de colesterol total, HDLc y LDLc. Recientemente se ha observado que la sustitución de una dieta rica en grasa saturada por otra rica en LA ha reducido la placa aterosclerótica en un modelo de ratones apoE deficientes, hecho acompañado de un descenso significativo de colesterol LDL y un aumento del HDLc, a pesar de provocar un mayor estrés oxidativo y estatus inflamatorio en las células endoteliales de la pared arterial⁵⁶. Finalmente, la acción principal de los AGPI n-3 en humanos es la reducción de la concentración de triglicéridos en plasma^{57,58}.

Los niveles de las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), que permite una adhesión firme de los monocitos a la superficie de los vasos, se elevan en el endotelio vascular durante las primeras etapas de la aterosclerosis. En un estudio reciente se ha comprobado que una dieta rica en colesterol y grasa saturada puede incrementar la expresión de VCAM-1 y E selectina de las membranas endoteliales de babuinos⁵⁹. Por el contrario, se ha publicado que el DHA disminuye significativamente la expresión de VCAM-1, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) y E-selectina tanto en cultivos de células endoteliales⁶⁰, como en humanos⁶¹.

Para explicar el efecto de los AGPI n-3 sobre la expresión de las moléculas de adhesión se han propuesto tres posibles mecanismos. El primero es a través de la alteración de los eicosanoides derivados del AA, activadores de las citoquinas que estimulan la adhesión celular. El enriquecimiento de AGPI n-3 en las membranas celulares conlleva una inhibición de la síntesis de promotores del proceso inflamatorio como son la PGE₂ y LTB₄⁶².

En segundo lugar los AGPI n-3 de la dieta y sus metabolitos pueden influir directamente sobre la expresión génica de muchos factores mediadores de la respuesta inmune, regulando la activación de los factores de transcripción mediante fosforilación, modificación proteolítica o unión covalente, y alterando así su expresión génica. La expresión génica de las citoquinas y de las moléculas de adhesión está regulada por el NF κ B, de manera que la fosforilación del mismo por la proteína-kinasa C y la consecuente disociación de su

inhibidor, el I κ B, da lugar a la activación de citoquinas como la IL-2 e IL-6, y de moléculas de adhesión como la ICAM-1⁶³.

Por último, se ha demostrado que los AGPI n-3 pueden influir sobre la producción de óxido nítrico (NO), ya que disminuye la expresión del TNF- α a través del factor de transcripción NF κ B, inhibiendo, por tanto, la estimulación de VCAM-1 e ICAM-1⁶⁴. El NO presenta una acción redox por la que interacciona con los radicales libres, y dependiendo de su concentración puede provocar una inducción o una inhibición de la peroxidación lipídica. Numerosos estudios han destacado el importante papel que juega el NO en el desarrollo de la aterosclerosis. El aceite de pescado en la dieta aumenta la producción de NO por los macrófagos. Se ha encontrado un incremento de metabolitos de NO en la orina de humanos sanos tras el consumo diario de 5 g de un concentrado de aceite de pescado durante 3 semanas. Por el contrario, otros trabajos aseguran un efecto neutro⁶⁵ o inhibitorio de los AGPI n-3 sobre la producción de NO, debido a la inhibición que provoca el DHA sobre la transcripción de la enzima NO-sintasa y la acumulación de su mRNA⁶⁶. A pesar de todo, parece estar más ampliamente aceptado el posible efecto estimulador del aceite de pescado sobre la producción de NO.

El inicio de la formación de la estría grasa consiste en la captación y acumulación de lípidos en monocitos y macrófagos que terminarán formando las células espumosas. Este proceso está acompañado por la migración de las células del músculo liso, la activación de las células T y la adherencia y agregación plaquetaria. La oxidación de la LDL provoca una alteración de la misma que permite el reconocimiento por los receptores "scavenger" de los macrófagos, llevando a la formación de las células espumosas⁶⁷. De esta manera, la oxidación de las lipoproteínas, en especial la LDL oxidada, puede ayudar al reclutamiento de los monocitos en la pared arterial induciendo su activación y adhesión. Es conocido que la resistencia a la oxidación lipídica de las lipoproteínas puede ser modificada por el perfil de ácidos grasos en la dieta y por su contenido en antioxidantes. Se ha demostrado que el consumo de una dieta rica en aceite de oliva virgen o refinado en conejos con aterosclerosis experimental protege a las partículas de LDL frente a la oxidación⁵⁴.

Por otro lado, es importante destacar el papel que puede jugar la presencia de compuestos minoritarios con carácter antioxidante en la fracción insaponificable de los aceites vegetales. Se ha observado una menor susceptibilidad a la oxidación de la LDL de pacientes normolipémicos al comparar el consumo de aceite de oliva virgen extra frente al de aceite de girasol alto oleico. Recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado un trabajo realizado en pacientes con patología vascular periférica en el que se demuestra que el aceite de oliva virgen protege mejor a la LDL frente a la oxidación en comparación con el aceite de girasol, a pesar del alto contenido en vitamina E de éste último, atribuyendo como posible causa la presencia de otros

compuestos de carácter antioxidante en el aceite de oliva virgen extra⁶⁸. Esta conclusión se ve apoyada por los recientes resultados obtenidos en un modelo de conejos con aterosclerosis, donde se ha observado un menor desarrollo de la enfermedad junto a una mejora del status antioxidante tras la administración de una dieta rica en hidroxitirosol, uno de los compuestos fenólicos más importantes del aceite de oliva⁶⁹. Resultados similares se han obtenido con la quercetina, un flavonoide presente en los vegetales⁷⁰. Estos resultados abren una nueva línea en la investigación de la aterosclerosis, destacando el papel protector que puede jugar la presencia de sustancias antioxidantes naturales, principalmente polifenoles y tocoferoles, presentes en la fracción insaponificable del aceite de oliva virgen extra, sobre el desarrollo de las ECV.

Además de las LDL oxidadas, los factores implicados en la formación y activación de las células espumosas son el factor de activación de colonias de monocitos (M-CSF), la IL-1 y el TNF- α . A su vez, la activación de las células T está mediada por el TNF- α y la IL-2. Las células del músculo liso arterial migran, se diferencian hacia células de tipo fibroblasto y se multiplican por el PDGF, FGF-2 y el factor de crecimiento de transformación blástica (TGF- β). Todos estos procesos, junto con la adherencia y agregación plaquetaria, activados por integrinas, selectina P, fibrina, TXA₂, factor tisular y los factores de adherencia y migración de los leucocitos, anteriormente señalados, conducen a la formación de estrías grasas⁶⁷.

La formación de la capa fibrosa en las lesiones ateroscleróticas conlleva la migración y proliferación de las células del músculo liso, lo que da lugar a un importante avance en el desarrollo de la aterosclerosis, ya que supone un aumento del tamaño de la lesión y una disminución del grosor de la capa media. Un gran número de citoquinas y de factores de crecimiento regulan estos procesos, principalmente IL-1 β , IL-6, TNF- α y factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina (HB-EGF)⁶⁷.

Los resultados encontrados en la literatura científica sobre la influencia de los lípidos de la dieta en la producción de algunas citoquinas y factores de crecimiento importantes en el desarrollo tanto de estrías grasas como de capa fibrosa, son diferentes sin llegar a conclusiones contundentes. Robinson y cols.⁷¹ demostraron que los linfocitos de ratones alimentados con dietas ricas en aceite de pescado, producían niveles inferiores de mRNA de IL-1 β que aquellos alimentados con sebo de ternera. Este efecto parece estar asociado a una inhibición de la transcripción génica de la citoquina, aunque se desconoce el mecanismo molecular. Fernández y cols.⁷² encontraron que la suplementación con aceite de pescado en conejos sometidos a un daño quirúrgico en la carótida previene la formación de la neointima al reducir la activación celular en la media y adventicia.

Los AGPI n-6 ejercen una acción proinflamatoria, especialmente el AA que parece jugar un importante papel en la expresión génica de factores reguladores de

la funcionalidad vascular, como son las citoquinas; la actividad de los factores de transcripción endoteliales parece estar regulada por el balance entre el estrés oxidativo celular y el estatus antioxidante. El LA se puede considerar como un ácido graso aterogénico ya que activa la expresión génica de las citoquinas mediadoras de la respuesta inmune en la pared vascular al incrementar el estrés oxidativo.

Por último, los ácidos grasos *trans* producen efectos diferentes a sus isómeros *cis*. A diferencia del ácido oleico, que eleva los niveles de HDL, su isómero *trans* 18:1 n-9 (elaídico) tiende a elevar los niveles séricos de LDL y a reducir los de HDL, por lo que el efecto sobre el cociente entre colesterol total y HDL parece ser más desfavorable cuando se ingieren ácidos grasos *trans* que con cantidades equivalentes de oleico⁷³. Por lo tanto, el consumo elevado de estos ácidos grasos no es conveniente y se desconoce si son más o menos perjudiciales que los AGS.

Otras situaciones patológicas

Existen algunas enfermedades cuya patología no es exclusivamente inflamatoria, pero que aún así cursan con algunas alteraciones del sistema inmune y algunos procesos inflamatorios.

La *pancreatitis aguda* es una enfermedad inflamatoria que cursa inicialmente con procesos locales de secreción de citoquinas, y que desemboca en una respuesta inflamatoria sistémica. La mayoría de estos pacientes desarrollan una malnutrición que hace necesaria la administración de un soporte nutricional. En un principio, se recomendaba nutrición parenteral total, aunque ésta conlleva graves complicaciones con cuadros de infecciones y sepsis. Actualmente, la administración continuada directamente en yeyuno es el tratamiento de elección mientras que no se presenten complicaciones de intolerancia. Así, se ha observado que la administración enteral en yeyuno de una fórmula polimérica con aceite de pescado, disminuye el tiempo de hospitalización y la necesidad de nutrición enteral, así como las complicaciones generales de estos pacientes; por otro lado, eleva la capacidad antioxidante al aumentar la actividad superóxido dismutasa eritrocitaria⁷⁴.

Otra enfermedad inflamatoria de naturaleza autoinmune bastante frecuente es la *artritis reumatoide*, para cuyo control clínico resulta útil la administración por vía oral de AGPI n-3^{24,39,75}. Existen evidencias de la menor prevalencia de esta enfermedad en los países mediterráneos, aunque se desconocen las razones de este hecho⁷⁶. Se ha demostrado que la inclusión en la dieta de cantidades elevadas de ácidos grasos n-3 procedentes del aceite de pescado puede disminuir algunos parámetros indicativos de esta enfermedad, y permitiría reducir el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroídicos⁷⁷.

La ingesta de una dieta rica en aceite de pescado en pacientes con artritis reumatoide, disminuye la producción de IL-1 por los monocitos en un 38%⁷⁸. Por otra

parte, la producción de IL-2 y de su receptor en los linfocitos disminuye cuando son alimentados con dietas enriquecidas en aceite de oliva, tanto en modelos experimentales como en sujetos humanos sanos⁷⁹. Finalmente, cabe destacar que el efecto beneficioso del aceite de pescado sobre esta enfermedad se incrementa al combinarlo con aceite de oliva, lo que constituye una nueva terapia para su tratamiento⁸⁰. El uso combinado de estos dos suplementos para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias comienza a ser estudiado, aunque todavía son necesarios más estudios clínicos que lo corroboren.

Por otro lado, el ácido gamma-linolénico (18:3 n-6) (GLA) parece actuar como una molécula antirreumática, enlenteciendo el desarrollo de la artritis reumatoide mediante distintos mecanismos que todavía están por determinar, pero que también permitiría disminuir el uso de fármacos antiinflamatorios y corticoesteroides y así sus efectos perjudiciales principalmente a nivel gastrointestinal⁸¹.

Varias enfermedades pulmonares cursan con inflamación asociada. La estructura de los pulmones está diseñada para que puedan permitir el intercambio de gases entre el aire y la sangre. Debido a la gran exposición de los pulmones a agentes lesivos, en estos órganos se producen continuamente procesos inflamatorios⁸². Ante diversos estímulos primarios, el pulmón produce mediadores químicos de inflamación para eliminarlos. Los más importantes son la histamina, que produce broncoconstricción directa e incrementa la permeabilidad de las vénulas a través de un reflejo colinérgico, y el LTB₄, que atrae selectivamente eosinófilos y neutrófilos al área estimulada, aunque el pulmón también produce mediadores secundarios como LT, PG, el factor activador de las plaquetas (PAF) y citoquinas como la IL-1, el TNF- α y la IL-6. Los neutrófilos, eosinófilos y linfocitos reclutados en el área dañada, producen a su vez numerosos mediadores que cronifican de esta forma el proceso inflamatorio.

Existen numerosas evidencias acerca del papel de los ácidos grasos de la serie 3 sobre la función y el envejecimiento pulmonar en sujetos sanos y con enfermedades de origen inflamatorio. Ya hemos descrito anteriormente el papel antiinflamatorio de los AGPI n-3, mediante la producción de eicosanoides menos activos, lo que también favorece el funcionamiento de los pulmones y los protege de la aparición de estas enfermedades y del envejecimiento⁸³.

Dos grandes estudios epidemiológicos han observado una asociación positiva entre el volumen espiratorio forzado y el consumo de pescado⁸⁴. Por otro lado, un estudio epidemiológico realizado en EE.UU. ha constatado que el consumo de pescado se asocia a una menor incidencia de bronquitis crónica en los adultos mayores de 30 años⁸⁵, mientras que el efecto positivo de la ingesta de ácidos grasos n-3 en la enfermedad obstructiva crónica es dosis dependiente, particularmente en el caso de los fumadores⁸⁶.

El *asma* es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto respiratorio, caracterizada por la producción exagerada de eicosanoides derivados del AA, principalmente LT con actividad broncoconstrictora. Su prevalencia está aumentando de manera alarmante, por lo que su prevención resulta imprescindible para mantener una calidad de vida aceptable. Los pacientes con asma y rinitis alérgica mejoran tras la ingesta de una dieta pobre en sodio, AGPI n-6 y *trans*, y también con dietas ricas en AGPI n-3⁸⁷. El tratamiento de pacientes asmáticos con suplementos de aceites de pescado reduce las concentraciones de AA en los neutrófilos y de forma paralela su quimiotaxis, la síntesis de LT proinflamatorios, y la respuesta de estas células ante la exposición frente a alérgenos⁸². Nagakura y cols.⁸⁸ observaron que la ingesta de estos suplementos en niños con asma bronquial conduce a una mejora sensible de su sintomatología y de la respuesta a la acetilcolina. En otros estudios de tipo epidemiológico se ha constatado que un mayor consumo de pescado entre la población infantil se asocia a una menor prevalencia de asma y a una menor hiperreactividad, aunque no todos los estudios llegan a las mismas conclusiones⁸⁹. Por otro lado, se ha observado que la suplementación durante 12 meses con 2 g/d de GLA, precursor de DGLA y 15-HETrE, modula los mediadores inflamatorios endógenos generados durante los procesos asmáticos, aunque sin inhibir de forma significativa la formación de LTB₄⁹⁰.

En el caso de la *fibrosis quística* la suplementación con AGPI n-3 mejora algunos biomarcadores en unos pacientes que desarrollan graves anomalías pulmonares debido a las alteraciones en la producción de moco, aunque de nuevo las evidencias de mejoría clínica son menores⁸². Todos estos resultados abren un campo de investigación muy amplio para intentar encontrar la manera más adecuada de prevenir un gran número de enfermedades pulmonares cuyo tratamiento farmacológico conlleva una serie de efectos secundarios que podrían ser evitados mediante una terapia nutricional a base de aceites procedentes del pescado.

En general durante el envejecimiento se produce una disminución en el flujo sanguíneo cerebral y una disminución de la densidad de receptores de neurotransmisores en el hipocampo, alteraciones que son especialmente significativas en pacientes con *enfermedad de Alzheimer* y demencia vascular⁹¹. Otra característica que disminuye con la edad es la capacidad cognitiva, cuyo empeoramiento representa un gran problema para estos pacientes limitándoles la posibilidad de funcionar de forma independiente. Se ha comprobado que el contenido de DHA en el tejido cerebral está disminuido en los pacientes que sufren alguna alteración neuronal, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, hiperreactividad, esclerosis múltiple, isquemia y en los desórdenes peroxisómicos, alteraciones que mejoran tras la administración de DHA (Horrocks y Farooqui, 2004)⁹². Además, Morris y cols.⁹³ observaron que la ingesta semanal de pescado reducía

el riesgo de desarrollar Alzheimer en una población mayor de 65 años.

Estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre la ingesta alimentaria de grasas y el desarrollo de Alzheimer⁹⁴, corroborada por estudios experimentales, que han demostrado que una ingesta elevada de colesterol y grasa saturada incrementa el riesgo de sufrir esta enfermedad, mientras que el consumo de aceite de pescado lo reduce⁹⁵. Lo que todavía no está claro es si, además del DHA, el EPA también es capaz de contribuir a esta acción beneficiosa por algún mecanismo específico. Por lo tanto, sería útil recomendar el consumo de alimentos ricos en DHA a las personas con edad avanzada, con el fin de mejorar sus capacidades e impedir en lo posible el deterioro de los tejidos neuronales y la aparición de este tipo de enfermedades. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder entender los mecanismos de acción y establecer las cantidades adecuadas de esta suplementación.

La *nefropatía por inmunoglobulina A (IgA)* es la enfermedad glomerular más común en todo el mundo. Es una glomerulonefritis causada por la deposición mesangial de complejos de IgA, aunque su etiopatogenia es muy poco conocida. Los síntomas más característicos son hipertensión, que a su vez constituye un importante factor de riesgo asociado, proteinuria, signos de glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, y por último, entre el 20 y el 40% de los pacientes desarrollan un fallo renal progresivo. Sin embargo, existe una considerable variabilidad clínica que hace difícil evaluar la efectividad de cualquier tratamiento⁸³. Los factores de riesgo relacionados con la dieta que podrían favorecer el desarrollo de esta enfermedad son el elevado consumo de sal, hidratos de carbono y huevos crudos, mientras que la ingesta preferente de proteínas y algunas grasas, como los AGMI y AGPI n-3, parece que de alguna manera protege frente al desarrollo de esta nefropatía⁹⁶. Se ha observado una deficiencia de LNA en estos pacientes, junto con una menor elongación de ácidos grasos de ambas series, que son sustituidos por AGS y AGMI. Este hecho es indicativo de una carencia nutricional y funcional de AGPI n-3, y a la vez de un déficit metabólico de AGPI n-6⁹⁷.

Entre las terapias utilizadas, el uso de corticoides y la suplementación con ácidos grasos de la serie n-3 han proporcionado los mejores resultados. Este tratamiento se basa en la premisa de que los AGPI n-3 pueden limitar la producción y la acción de citoquinas y eicosanoides inducida por un daño inmunológico crónico en estos órganos, además de su posible acción vasodilatadora a nivel renal, la reducción de LT proinflamatorios, una menor filtración de albúmina y algunos mecanismos que previenen la nefrotoxicidad de la ciclosporina⁹⁸.

Cuatro estudios clínicos han evaluado el efecto de la administración de AGPI n-3, y sólo dos han mostrado su eficacia como estabilizadores de la función renal. El estudio más amplio, llevado a cabo en 106 pacientes, demostró que la administración durante dos años de 12

g/d de aceite de pescado (1,8 g/d de EPA y 1,2 g/d de DHA) reduce la progresión de la enfermedad⁹⁹. Estos beneficios persisten después de 6,4 años de seguimiento de estos pacientes¹⁰⁰. Además, se ha comprobado que el tratamiento conjunto, con ciclosporina A y AGPI n-3 reduce la nefrotoxicidad ocasionada por el uso de este inmunosupresor¹⁰¹. Otro estudio ha comprobado que el DHA es capaz de inhibir las alteraciones nefrológicas producidas por la acumulación de IgA en el riñón, mejorando el estado de la enfermedad¹⁰². Incluso, la administración de dosis muy bajas: 0,81 g de EPA y 0,54 g de DHA durante 1 año¹⁰³ ó 0,85 g de EPA junto con 0,57 g de DHA durante 4 años¹⁰⁴ resultó efectiva para su tratamiento. Sin embargo, un estudio reciente ha descrito que la suplementación durante 6 meses con 4 g/d de una mezcla de AGPI n-3 no beneficia la excreción de proteína ni la velocidad de filtración glomerular, aunque sí mejora la función tubular, el perfil lipídico y el estrés oxidativo relacionado con esta enfermedad¹⁰⁵, lo que podría ser debido a la corta duración del tratamiento. Actualmente se están realizando dos estudios multicéntricos a gran escala en EE.UU. para comparar los efectos beneficiosos de los tratamientos actuales con corticosteroides y con ácidos grasos n-3 sobre esta enfermedad renal, y para determinar la conveniencia de esta terapia nutricional⁸³.

Vamos a mencionar algunas *patologías originadas por procesos traumáticos* en las que se produce una supresión temporal del sistema inmune, como en los pacientes quemados y en situaciones postoperatorias. Algunos estudios han demostrado que la suplementación enteral con AGPI n-3, arginina y nucleótidos, administrada antes y/o después de una intervención quirúrgica¹⁰⁶, o en pacientes quemados¹⁰⁷, reduce de manera significativa las infecciones y otras complicaciones características de dichos pacientes, gracias al efecto positivo que estos nutrientes ejercen sobre el sistema inmunológico.

Finalmente, cabe destacar que existen otras enfermedades que pueden mejorar tras la suplementación con algunos ácidos grasos, pero para las que no es necesaria la alimentación enteral. Concretamente, algunas *enfermedades de la piel* como la dermatitis atópica o eczema y la psoriasis puede ser tratada con suplementos de GLA¹⁰⁸, o síndromes relacionados con *alteraciones de los peroxisomas*, como es el caso del *síndrome de Zellweger* para el que el tratamiento con DHA mejora algunos síntomas clínicos¹⁰⁹.

En conclusión, los AGPI n-3 administrados por vía enteral en las patologías de base inflamatoria tienen efectos beneficiosos debido a su papel como precursores de mediadores químicos con escasa actividad proinflamatoria y a sus efectos en la disminución de la producción de varias citocinas inflamatorias. Por otro lado, el ácido oleico resulta también beneficioso en este tipo de enfermedades, principalmente en la aterosclerosis, no sólo por su efecto directo sobre parámetros inflamatorios, sino también por su efecto sobre los procesos oxidativos que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad.

Referencias

1. Spector AA: Essentiality of fatty acids. *Lipids* 1999; 34:1-3.
2. Wijendran V, Hayes KC: Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:597-615.
3. Flickinger BD, Huth PJ: Dietary fats and oils: technologies for improving cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:468-476.
4. Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bristian BR: The new dietary fats in health and disease. *J Am Diet Assoc* 1997; 97:280-286.
5. Kowdley KV: Lipids and lipid-activated vitamins in chronic cholestatic diseases. *Clin Liver Dis* 1998; 2:373-389.
6. Morimoto KC, Van Eenennaam AL, Depeters EJ, Medrano JF: Hot Topic: Endogenous Production of n-3 and n-6 Fatty Acids in Mammalian Cells. *J Dairy Sci* 2005; 88:1142-1146.
7. McCowen KC, Bristian BR: Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:207-215.
8. Qiu X: Biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6-4, 7,10,13,16,19): two distinct pathways. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68:181-186.
9. Nakamura MT, Nara TY: Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68:145-150.
10. Emken EA, Adolf RO, Duval SM, Nelson GJ: Effect of dietary docosahexaenoic acid on desaturation and uptake *in vivo* of isotope-labeled oleic, linoleic, and linolenic acids by male subjects. *Lipids* 1999; 34:785-791.
11. Smit EN, Muskiet FA, Boersma ER: The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71:241-250.
12. Ren Y, Schulz H: Metabolic Functions of the Two Pathways of Oleate β -Oxidation Double Bond Metabolism During the β -Oxidation of Oleic Acid in Rat Heart Mitochondria. *J Biol Chem* 2003; 278:111-111.
13. Muriana F: Metabolismo de los ácidos grasos. En: Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Médica Panamericana, Granada 2004; 35-48.
14. Hiltunen JK, Mursula AM, Rottensteiner H, Wierenga RK, Kastaniotis AJ, Gurvitz A: The biochemistry of peroxisomal beta-oxidation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27:35-64.
15. Yu W, Liang X, Ensenauer RE, Vockley J, Sweetman L, Schulz H: Leaky beta-oxidation of a trans-fatty acid: incomplete beta-oxidation of elaidic acid is due to the accumulation of 5-trans-tetradecenoyl-CoA and its hydrolysis and conversion to 5-trans-tetradecenoylcarnitine in the matrix of rat mitochondria. *Biol Chem* 2004; 10:52160-52167.
16. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP: Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 15:20-26.
17. Posnett DN, Yarilin D: Amplification of autoimmune disease by infection. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:74-84.
18. Wong SH, Lord JM: Factors underlying chronic inflammation in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004; 52:379-388.
19. Carroll MC: A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:825-831.
20. Danese S, Sans M, Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3:394-400.
21. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, Mucerino DR, Kiss DR, Habr-Gama A: Pharmacological nutrition in inflammatory bowel diseases. *Nutr Hosp* 2003; 18:57-64.
22. Serhan CN: Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:115-121.
23. Chlopicki S, Lomnicka M, Gryglewski RJ: Obligatory role of lipid mediators in platelet-neutrophil adhesion. *Thromb Res* 2003; 15:287-292.
24. Yaqoob P: Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to clinical applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:133-150.

25. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH: Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:71-78.
26. Calder PC: Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:345-58.
27. Switzer KC, McMurray DN, Morris JS, Chapkin RS: (n-3) Polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in murine T lymphocytes. *J Nutr* 2003; 133:496-503.
28. Lombardi VRM, Cagiao A, Fernández-Novoa L y cols.: Short term food supplementation effects of a fish derived extract on the immunological status of pregnant rats and their suckings pups. *Nut Res* 2001; 21:1425-1434.
29. Kew S, Mesa MD, Tricon F, Buckley R, Minihane AM, Yaqoob P: Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:674-681.
30. Wallace FA, Miles EA, Calder PC: Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2003; 89:679-689.
31. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP: Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:969-973.
32. Bordin L, Priante G, Musacchio E y cols.: Arachidonic acid-induced IL-6 expression is mediated by PKC alpha activation in osteoblastic cells. *Biochemistry* 2003; 42:4485-4491.
33. Leik CE, Walsh SW: Linoleic acid, but not oleic acid, upregulates production of interleukin-8 by human vascular smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites under conditions of oxidative stress. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12:593-598.
34. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A, Duto G: Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions *in vitro*. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:113-118.
35. Jakschik BA, Morrison AR, Sprecher H: Products derived from 5,8,11-eicosatrienoic acid by the 5-lipoxygenase-leukotriene pathway. *J Biol Chem* 1983; 10:12797-12800.
36. De La Puerta Vázquez R, Martínez-Domínguez E, Sánchez Perona J, Ruiz-Gutiérrez V: Effects of different dietary oils on inflammatory mediator generation and fatty acid composition in rat neutrophils. *Metabolism* 2004; 53:59-65.
37. Gerster H: The use of n-3 PUFAs (fish oil) in enteral nutrition. *Int J Vitam Nutr Res* 1995; 65:3-20.
38. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA: Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 2002; 87:31-48.
39. Nieto N, Torres MI, Ríos A, Gil A: Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J Nutr* 2002; 132:11-19.
40. Gil A: Papel de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en los procesos inflamatorios. En: Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Médica Panamericana. 2004; 65-80.
41. Belluzzi A: Polyunsaturated fatty acids (n-3 AGPIs) and inflammatory bowel disease (IBD): pathogenesis and treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:225-229.
42. Ling SC, Griffiths AM: Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:339-344.
43. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M: Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1557-1560.
44. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C y cols.: (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:778-785.
45. Goh J, O'Morain CA: Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:307-320.
46. Geerling BJ, Badart-Smoock A, Van Deursen C y cols.: Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:77-84.
47. Alzoghbi MA, Walsh SW, Willey A, Yager DR, Fowler AA 3rd, Graham MF: Linoleic acid induces interleukin-8 production by Crohn's human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:528-537.
48. Trebble TM, Arden NK, Wootton SA y cols.: Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1137-1144.
49. Carty E, Rampton DS, Schneider H, Rutgeerts P, Wright JP: Lack of efficacy of rosigrel, a thromboxane synthase inhibitor, in a placebo-controlled, double-blind, multi-centre clinical trial in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1323-1329.
50. Esteve M, Navarro E, Klaassen J y cols.: Plasma and mucosal fatty acid pattern in colectomized ulcerative colitis patients. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1071-1078.
51. Grimminger F, Fuhrer D, Papavassilis C y cols.: Influence of intravenous n-3 lipid supplementation on fatty acid profiles and lipid mediator generation in a patient with severe ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:706-715.
52. Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002; 21:495-505.
53. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Gil A: Protective effect of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the development of cardiovascular disease. *Nutr Hops* 2001; 16:78-91.
54. Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM, Quiles JL, Gil A: Influence of dietary lipids on lipoprotein composition and LDL Cu²⁺-induced oxidation in rabbits with experimental atherosclerosis. *BioFactors* 1998; 8:79-85.
55. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Ramírez-Tortosa CL, Gil A: Sunflower, virgin olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 162:335-344.
56. Sato M, Shibata K, Nomura R, Kawamoto D, Nagamine R, Imaizumi K: Linoleic acid-rich fats reduce atherosclerosis development beyond its oxidative and inflammatory stress-increasing effect in apolipoprotein E-deficient mice in comparison with saturated fatty acid-rich fats. *Br J Nutr* 2005; 94:896-901.
57. Ramírez-Tortosa MC, López-Pedrosa JM, Suárez A, Ros E, Mataix J, Gil A: Olive oil and fish oil enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 1999; 82:31-39.
58. Ramírez-Tortosa MC, Suarez A, González MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A: Effect of extra virgin olive oil and fish-oil supplementation on plasma lipids and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative alteration in free-living Spanish male patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr* 1999; 18:167-174.
59. Shi Q, Vandeberg JF, Jett C y cols.: Arterial endothelial dysfunction in baboons fed a high-cholesterol, high-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:751-759.
60. De Caterina R, Libby P: Control of endothelial-leukocyte adhesion molecules by n-3 fatty acids. *Lipids* 1996; 31:557-563.
61. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baro L y cols.: Cardiovascular effects of omega-3-fatty acids and alternatives to increase their intake. *Nutr Hops* 2005; 20:63-69.
62. Nieto N, Fernández MI, Torres MI, Ríos A, Suárez MD, Gil A: Dietary monounsaturated n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids affect cellular antioxidant ulcerative colitis induced by trinitrobenzen sulfonic acid. *Digest Dis Sci* 1998; 43:2676-2687.
63. Yaqoob P: Lipids and immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1:153-161.
64. Khan BV, Parthasarathy S, Alexander RW, Medford RM: Modified LDL and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95:1262-1270.
65. Hubbard NE, Chapkin RS, Erickson KE: Effect of dietary linseed oil on tumoricidal activity and eicosanoid production in murine macrophages. *Lipids* 1994; 29:651-655.

66. Khair-EL-Din T, Sicher SC, Vázquez MA, Chung GW, Stalworth KA, Kitamura K: Transcription of the murine INOS gene is inhibited by docosahexaenoic acid, a major constituent of fetal and neonatal sera as well as fish oils. *J Exp Med* 1996; 183:1241-1246.
67. Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-241.
68. Aguilera CM, Mesa MD, Ramírez-Tortosa MC, Nestares MT, Ros E, Gil A: Sunflower oil does not protect against LDL oxidation as virgin olive oil does in patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr* 2004; 23:673-681.
69. González-Santiago M, Martín-Bautista E, Carrero JJ y cols.: One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development. *Atherosclerosis* 2005; 17.]
70. Kamada C, Da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon JH, Terao J: Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res* 2005; 39:185-94.
71. Robinson DR, Urakazr M, Huang R, Taki H, Sugiyama E, Knoell CT: Dietary marine lipids suppress continuous expression of interleukin-1 β gene transcription. *Lipids* 1996; 31:23-31.
72. Fernández G, Chandrasekar B, Luan X, Troyer DA. Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids. *Lipids* 1996; 31:91-96.
73. Larqué E, Zamora S, Gil A: Dietary trans fatty acids in early life: a review. *Early Hum Dev* 2001; 65: 31-41.
74. Laszity N, Hamvas J, Biro L y cols.: Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis — a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2005; 24:198-205.
75. Calder PC: N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 8:343-352.
76. Pattison DJ, Symmons DP, Young A: Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proc Nutr Soc* 2004; 63:137-143.
77. Oh R: Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18:28-36.
78. Kremer JM: N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:349-351.
79. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W y cols.: Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33:810-820.
80. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I: Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21:131-136.
81. Fan YY, Chapkin RS: Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr* 1998; 128:1411-1414.
82. Schwartz J: Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 7:393-396.
83. Gil A: Papel de los ácidos grasos poliinsaturados en la piel, enfermedades de la piel y otras patologías emergentes. En: Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Médica Panamericana, 2004; 99-110.
84. Schwartz J, Weiss ST: The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *Eur Respir J* 1994; 7:1821-1824.
85. Schwartz J, Weiss ST: Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990; 132:67-76.
86. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS y cols.: Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 28:228-233.
87. Jaber R: Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. *Prim Care* 2002; 29:231-261.
88. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K: Dietary supplementation with fish oil rich in n-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861-865.
89. Wong KW: Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. *Am Diet Assoc* 2005; 105:98-105.
90. Ziboh VA, Naguwa S, Vang K y cols.: Suppression of leukotriene B4 generation by *ex vivo* neutrophils isolated from asthma patients on dietary supplementation with gammalinolenic acid-containing borage oil: possible implication in asthma. *Clin Dev Immunol* 2004 11:13-21.
91. Farkas E, Luiten PG: Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2001; 64:575-611.
92. Horrocks LA, Faroouqi AA: Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70:361-372.
93. Morris MC, Evans DA, Bienias JL y cols.: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:940-946.
94. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D: Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 1:33-41.
95. Kalmijn S, Van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ: Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 27:2752-2780.
96. Wakai K, Kawamura T, Matsuo S, Hotta N, Ohno Y: Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study in Japan. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:738-745.
97. Holman RT, Johnson SB, Bibus D, Spencer DC, Donadio JV Jr: Essential fatty acid deficiency profiles in idiopathic immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:648-654.
98. De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, Schmidt EB: n-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:397-415.
99. Donadio JV: Use of fish oil to treat patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:373-375.
100. Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24:225-224
101. Donadio JV: n-3 Fatty acids and their role in nephrologic practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:639-642.
102. Jia Q, Zhou HR, Bennink M, Pestka JJ: Docosahexaenoic acid attenuates mycotoxin-induced immunoglobulin A nephropathy, interleukin-6 transcription, and mitogen-activated protein kinase phosphorylation in mice. *J Nutr* 2004; 134:3343-3349.
103. Sulikowska B, Niewegłowski T, Manitus J, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B: Effect of 12-month therapy with omega-3 polyunsaturated acids on glomerular filtration response to dopamine in IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24:474-482.
104. Alexopoulos E, Stangou M, Pantzaki A, Kirmizis D, Memmos D: Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a "very low dose" regimen. *Ren Fail* 2004; 26:453-459.
105. Parinyasiri U, Ong-Ajyooth L, Parichatikanond P, Ong-Ajyooth S, Liammongkolkul S, Kanyog S: Effect of fish oil on oxidative stress, lipid profile and renal function in IgA nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:143-149.
106. Culebras-Fernández JM, De Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A: Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hops* 2001; 16:67-77.
107. Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S y cols.: Comparison of an immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *Med Assoc Thai* 2003; 86:552-561.
108. Horrobin DF: Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:367-372.
109. Martínez M: Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients. *J Mol Neurosci* 2001; 16:309-321.