

# Àcids grassos **omega-3**: els àcids grassos perduts i ara retrobats?

*RESUM: Els àcids grassos omega-3 pertanyen a la categoria dels àcids grassos poliinsaturats i no poden ser sintetitzats pel nostre organisme, la qual cosa determina el seu caràcter d'essencials per a la salut i que sigui imprescindible el fet d'ingerir-los amb la dieta. Aquests tipus de compostos participen en una sèrie de processos implicats en el normal funcionament de diversos sistemes corporals i, així, afecten el nivell de salut de l'individu i condicionen, en part, el risc de patir diversos tipus de patologies.*

*L'àcid eicosapentaenoic i l'àcid docosahexaenoic exerceixen una sèrie d'efectes sobre diferents paràmetres fisiològics que poden afectar el desenvolupament del procés arterioscleròtic, responsable majoritari de la malaltia isquèmica miocardiàca: disminueixen els nivells de triglicèrids del plasma (tant en dejú com durant el període postprandial), redueixen l'agregació plaquetària i el risc de trombosi, moderen la dinàmica dels processos implicats en les reaccions inflamatòries (implicades en el desenvolupament de les plaques d'aterosclerosi), redueixen el risc de presentar arítmia ventricular i de mort sobtada, etc.*

*Nombrosos treballs de tipus experimental i diversos estudis de caràcter epidemiològic suggereixen que els àcids grassos de tipus omega-3 poden tenir efectes beneficiosos sobre les malalties de naturalesa cancerosa: redueixen el desenvolupament metastàtic i el creixement tumoral en inhibir el grau de mitosi de les cèl·lules canceroses, en accelerar la seva mort per apoptosi, en induir la diferenciació cel·lular, en inhibir l'angiogènesi, en alterar el metabolisme dels estrògens, etc.*

*Els àcids grassos de tipus omega-3 són essencials per assolir l'adequada estructura i el normal funcionament del sistema nerviós. Estudis de caràcter epidemiològic posen de manifest l'existència d'una associació positiva entre la ingesta de peix ric en àcids grassos eicosapentaenoics i docosahexaenoics (verat, sardina, tonyina, etc.) durant l'embaràs i un millor desenvolupament del fetus i la millora en diversos aspectes de la percepció sensorial i la capacitat psicofuncional: una millor percepció i atenció envers les coses noves en el reconeixement visual (en el nadó) i una millor puntuació en les escales de valoració de la intel·ligència verbal i en el comportament personal (en els infants i adolescents), al mateix temps que milloren el desenvolupament motor i el de la massa òssia. Aquests tipus de compostos desenvolupen un paper important en la higiene mental i influeixen sobre diversos processos relacionats amb alguns tipus de malalties mentals: la depressió (estacional, postpart), el trastorn bipolar (depressió, mania), els dèficits d'atenció, les síndromes d'hiperactivitat, etc.*

**RAMON SEGURA**

Universitat de Barcelona.  
Facultat de Medicina

*Els àcids grassos de tipus omega-3 afecten també el funcionament del sistema immunitari i determinen que la reactivitat i el grau d'agressivitat de la resposta inflamatòria induïda per aquest sistema siguin més moderats i tinguin una menor afectació clínica i funcional. La simptomatologia clínica de diverses malalties en les quals el sistema immunitari desenvolupa un paper important (artritis reumatoide, asma bronquial, psoriasi, etc.) millora de manera significativa quan els malalts ingereixen quantitats adequades, i relativament altes, d'àcids grassos omega-3.*

PARAULES CLAU: *Àcids grassos, agregació plaquetària, trombosi.*

ABSTRACT: *The omega-3 fatty acids belong to the group of polyunsaturated fatty acids and cannot be synthesized by our organism which determines its character of being essentials for our health, with considerable implications in the prevention of a variety of diseases.*

*Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have several effects on different physiological processes that impinge on the development of the atherosclerotic process, a major factor for ischemic heart disease: they reduce the concentration of plasma triglycerides (both in fasting as well as in the post-prandial period), lessen platelet aggregation and reduce the risk of thrombosis, restrain the intensity of the processes implicated in the inflammatory reactions (involved in the development of the atherosclerotic plaques), diminish the risk of ventricular arrhythmia and sudden death, etc.*

*Numerous experimental investigations and several epidemiological studies suggest that the omega-3 fatty acids may have beneficial effects on the cancerous diseases : they reduce the metastasizing capacity and tumor growth due to their ability to inhibit the degree of mitosis of the tumor cells, accelerate their death by apoptosis, induce cellular differentiation, inhibit angiogenesis, modify the metabolism of estrogens, etc.*

*The fatty acids of the omega-3 type play a fundamental role in the normal development and function of the nervous system. Epidemiological studies have shown the existence of a positive association between eicosapentaenoic and docosahexaenoic rich fish intake (mackerel, sardine, salmon, tuna, etc.) during pregnancy and an optimal fetus growth and development and an improvement in several aspects of sensory perception and psychofunctional capacity: better visual acuity and more interest for novel things (in the newborn), better scores on mental development tests (in infants and adolescents) (verbal intelligence and personal behavior) and, at the same time, better motor and bone development. These types of fatty acids play also a very important role on mental health and have a significant influence on different processes related to several mental diseases: depression (seasonal, post-partum), bipolar disorder (depression, mania), attention deficit/hyperactivity disorders, etc.*

*The omega-3 fatty acids have also a marked influence on the function of the immune system and determine that the reactivity and degree of aggressiveness of the inflammatory reaction, induce by that system, being more moderate and with less clinical and functional impairment. The clinical symptoms associated to a series of diseases, in which the immune system plays an important role (rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, etc.) improve significantly when the patients ingest adequate quantities, relatively high, of omega-3 fatty acids.*

KEYWORDS: *Fatty acids, platelet agregation, thrombosis.*

**E**ls àcids grassos omega-3 pertanyen a la categoria dels àcids grassos poliinsaturats i no poden ser sintetitzats pel nostre organisme, com ara, per exemple, l'àcid oleic (monoinsaturat) o l'àcid palmític (saturat). Això determina el seu caràcter d'essencials per a la salut i que sigui imprescindible el fet d'ingerir-los amb la dieta. Hi ha dos tipus o famílies d'àcids grassos essencials: els que presenten un doble enllaç a sis carbonis de distància de l'extrem alifàtic terminal i els que presenten un doble enllaç a tan sols tres carbonis de distància de l'extrem alifàtic terminal o carboni omega. Els primers pertanyen a la sèrie o família omega-6, com ara l'àcid linoleic i els seus derivats, mentre que els segons constitueixen el grup dels àcids grassos omega-3, dintre dels quals trobem l'àcid  $\alpha$ -linolènic, l'àcid eicosapentaenoic, l'àcid docosahexaenoic, etc. Els àcids grassos omega-3 es troben en una proporció destacada a les fulles verdes, a les nous i a les llavors de soja; d'una manera marcada, a les llavors de llinosa, i molt especialment a les plantes que creixen en medis aquàtics de temperatura relativament baixa. Mentre que els àcids grassos de tipus omega-6 són molt abundants en els aliments terrestres, els àcids grassos omega-3 són espe-

cialment abundants en els aliments de procedència marina, com ara els peixos, els mol·luscs i el plàncton del qual s'alimenten.

L'important paper dels àcids grassos omega-3 per a la salut es va fer aparent a partir, sobretot, de les observacions fetes per Bang, Dyerberg i Horjen durant l'any 1970 i els anys posteriors en un grup d'esquimals (inuits) [1]. El greix ingerit per aquest grup de població mostrava una elevada proporció d'àcids grassos de tipus omega-3 (fonamentalment, àcid eicosapentaenoic [ $C_{20:5 \omega-3}$ ]) i un baix contingut en àcids grassos de tipus omega-6 (bàsicament, àcid linoleic [ $C_{18:2 \omega-6}$ ]). Aquest tipus de perfil lipídic en la dieta dels esquimals podria explicar els baixos nivells de colesterol i, sobretot, de triglicèrids en el plasma d'aquests subjectes i la reduïda mortalitat per malaltia coronària que presentaven els individus estudiats.

### ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I SISTEMA CARDIOVASCULAR

Els àcids eicosapentaenoic ( $C_{20:5 \omega-3}$ ) i docosahexaenoic ( $C_{22:6 \omega-3}$ ) posseeixen una sèrie d'efectes sobre diferents paràmetres fisiològics que poden afectar el desenvolupament del procés arterioscleròtic, respon-

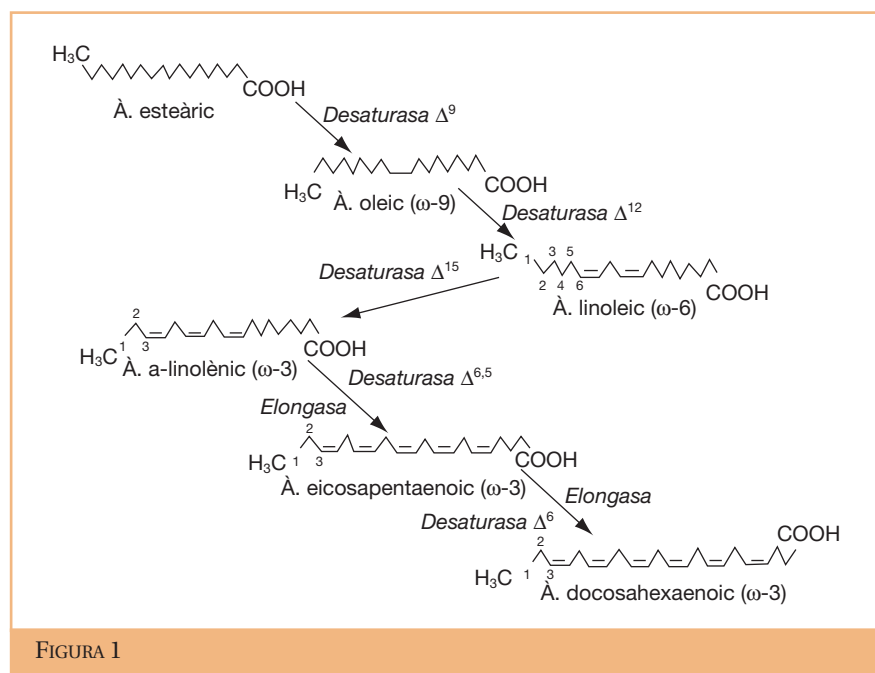
sable majoritari de la malaltia isquèmica miocardiàca.

Entre aquests efectes, podem destacar el que tenen sobre el metabolisme lipoproteic, amb una notable reducció dels valors dels triglicèrids del plasma, tant en dejú [2] com, d'una manera molt marcada, en el període postprandial [3], i un discret increment en la concentració del colesterol-HDL. Cal recordar que els nivells incrementats de triglicèrids del plasma, sigui a través de marcats pics de concentració o a causa d'un aclariment reduït, constitueixen un important factor de risc per a la salut del sistema cardiovascular i poden reflectir una resistència a la insulina, condició associada a un conjunt d'alteracions metabòliques que predisposen l'individu a la malaltia coronària.

Els àcids grassos de tipus omega-3 (principalment, l'àcid docosahexaenoic) modulen l'expressió de molècules transmembrana, presents a la superfície de les cèl·lules de l'endoteli vascular i implicades en la captació dels leucocits, elements que desenvolupen un paper determinant en la lesió ateromatosa. Com a resultat d'aquestes accions, es produeix una menor adhesió dels monòcits (o de les cèl·lules «monocitoides») sobre la superfície de l'endoteli vascular «activat» i, per tant, una reducció en la intensitat i l'extensió del procés inflamatori associat a l'aterosclerosi [4].

El desenvolupament i el creixement de la placa d'ateroma estan condicionats, en gran mesura, per la quantitat de cèl·lules de múscul llis que emigren des de la capa muscular cap a l'espai subendotelial i pel grau de «desdiferenciació» i de proliferació que experimenten les mateixes. La proliferació de les cèl·lules de múscul llis de la paret vascular es redueix i pot arribar a ser totalment inhibida (*in vitro*) pels àcids eicosapentaenoic i docosahexaenoic, pertanyents a la família omega-3 [5].

Els àcids grassos de vint àtoms de carboni són els precursors d'un grup de compostos, d'una gran importància biològica, coneguts



com a *eicosanoids* (prostaglandines, tromboxans, leucotriens, lipoxines, etc.), la formació dels quals s'afecta marcadament per l'aspirina i altres antiinflamatoris. Amb la dieta habitual, la major part dels eicosanoids procedeix de l'àcid araquidònic (C<sub>20:4 ω-6</sub>), derivat, al seu torn, de l'àcid linoleic ingerit amb els aliments. Entre aquests eicosanoids es troba el tromboxà A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), format pels trombòcits i que es comporta com un potent vasoconstrictor i agregant plaquetari, la qual cosa resulta molt efectiva quan es tracta d'ioigular una hemorràgia, però que, en altres circumstàncies, pot afavorir la formació de «trombos» i, actuant de manera repetida, estimular el desenvolupament de les lesions ateromatoses.

En canvi, amb una dieta rica en àcids grassos de tipus omega-3, quan les cèl·lules són estimulades, s'allibera una menor proporció d'àcid araquidònic i una major quantitat d'àcid eicosapentaenoic, a partir dels quals la cicle-oxigenasa-2 (COX-2) dóna lloc a la formació d'una notable quantitat de prostaciclina de tipus PGI<sub>3</sub> i d'una quantitat relativament més petita de prostaciclina PGI<sub>2</sub>, ambdós compostos antiagregants i vasodilatadors; d'altra banda, es disminueix la producció

de tromboxà A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) i apareixen petites (gairebé nul·les) quantitats de tromboxà A<sub>3</sub> (TxA<sub>3</sub>), vasoconstrictor i agregant plaquetari molt més feble que el tromboxà A<sub>2</sub>. Tots aquests canvis donen lloc a l'establiment d'un mitjà menys procliu a la trombosi (tant la microtrombosi repetida, en l'àmbit de la placa d'ateroma, com la macrotrombosi que bloqueja la llum vascular i provoca el corresponent infart) [6].

Els àcids grassos de tipus omega-3 semblen prevenir l'aparició d'arítmies cardíques o reduir la seva gravetat [7]. D'altra banda, els àcids grassos omega-3 poden afectar el grau de variabilitat de la freqüència cardíaca, la qual està relacionada amb el risc de patir arítmies cardíques; una baixa o petita variabilitat en la freqüència cardíaca sembla estar associada a una major mortalitat després de patir un infart de miocardi. S'ha observat un augment en el grau de variabilitat de la freqüència cardíaca en pacients que, després d'haver sofert un infart agut de miocardi, van rebre 5.200 mg d'àcid eicosapentaenoic i àcid docosa-hexaenoic diaris durant dotze setmanes [8].

Podem dir que una baixa ingesta d'àcids grassos de tipus omega-3, especialment d'àcid eicosapenta-

noic i d'àcid docosa-hexaenoic, es troba associada, com a factor independent, al risc de patir isquèmia miocardiaca. S'ha proposat, com a indicador de l'esmentat risc, l'anomenat *índex omega-3*, que correspon a la suma dels percentatges d'àcid eicosapentaenoic i d'àcid docosa-hexaenoic presents en els fosfolípids de les membranes del eritròcits d'un determinat individu. Un índex igual o superior a 8 es troba associat a la màxima protecció cardiovascular, mentre que un índex inferior a 4 seria indicatiu d'una baixa protecció potencial enfront d'un possible infart de miocardi [6].

## ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I CÀNCER

Diversos treballs de tipus experimental han posat de manifest que el consum d'àcids grassos de tipus omega-3 pot disminuir el ritme de creixement d'implants tumorals, augmentar l'eficàcia de la quimioteràpia i reduir alguns dels efectes indesitjables de la mateixa.

Estudis de caràcter epidemiològic indiquen que els grups de població que consumeixen grans quantitats d'àcids grassos omega-3, presents en l'oli de peix, mostren una menor incidència de càncer de mama, de pròstata i de colon que aquells que consumeixen una menor quantitat d'aquest tipus d'àcids grassos [9, 10]. Aquesta protecció sembla causada, probablement, per la seva capacitat per inhibir la síntesi d'eicosanoids derivats de l'àcid araquidònic i donar lloc a la síntesi d'eicosanoids dotats de propietats més saludables, que donen lloc a una reducció en el creixement del tumor, al desenvolupament de nous vasos sanguinis i a una acceleració de la mort cel·lular per apoptosi [11].

Els resultats de nombrosos treballs de tipus experimental posen de manifest que els àcids grassos de tipus omega-3 poden reduir el desenvolupament metastàtic i el creixement de les cèl·lules canceroses en modificar el tipus d'eicosanoids

TAULA 1. *Modificació d'alguns dels factors de risc de patir malaltia coronària després del subministrament, amb la dieta, d'àcids grassos de tipus omega-3*

- ↓ Triglicèrids del plasma (en dejú)
- ↓ Triglicèrids del plasma (en el període postprandial)
- ↓ Agregació plaquetària
- ↓ Trombosi
- ↓ Expressió de molècules d'adhesió
- ↓ Generació de substàncies quimiotàctiques
- ↓ Alliberament de factors de creixement
- ↓ Producció de substàncies proinflamatòries
- ↑ Variabilitat de la freqüència cardíaca
- ↓ Arítmia cardíaca
- ↓ Mort sobtada postinfart
- ↓ Pressió arterial
- ↑ Estabilitat de la placa d'ateroma
- ↑ Compliància de la paret arterial

generats, reduir el grau de mitosi de les cèl·lules tumorals, accelerar la mort (per apoptosi) d'aquest tipus de cèl·lules, induir la diferenciació cel·lular, suprimir l'angiogènesi i alterar el metabolisme dels estrògens [12].

## ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I SISTEMA NERVIÓS

El cervell d'una persona adulta pesa al voltant de 1.200-1.400 grams i està constituït per uns cent mil milions de neurones, rodejades d'un nombre encara major de cèl·lules de glia que serveixen d'elements de sustentació i mitjà de nutrició d'aquelles. Tota la massa encefàlica s'origina, durant el període de gestació, a partir d'un nombre relativament petit de cèl·lules (de l'ordre d'unes cent vint-i-cinc mil) presents en la denominada *placa neural*, que després s'integra en el tub neural. Durant el període de gestació, el cervell humà ha de créixer a un ritme tal que cada minut es generin unes dues-centes cinquanta mil neurones per arribar a assolir la xifra milionària que tindrà en el moment del naixement.

Després del teixit adipós, el cervell és l'òrgan que posseeix la concentració més elevada en lípids, els quals desenvolupen un paper essencial com a components de les membranes neuronals, constituïdes per una complexa diversitat de fosfolípids, glicolípid i colesterol, els quals contribueixen a configurar les característiques estructurals i funcionals de les corresponents cèl·lules. L'àcid docosahexaenoic, que representa entre el 20 i el 22 % dels àcids grassos de determinats fosfolípids cerebrals, és, juntament amb l'àcid araquidònic, que es troba en una proporció notablement inferior (de l'ordre del 14 %), un constituent fonamental del sistema nerviós, i és especialment abundant en la substància gris, les vesícules sinàptiques i la retina.

Atès el ritme notablement ràpid que adquireix el desenvolupament cerebral durant la segona meitat de

l'embaràs i els nivells relativament elevats que manté durant el primer any de vida extrauterina, és essencial que el fetus i el nou-nat rebin una alimentació de la màxima qualitat per assegurar que el cervell pugui disposar dels nutrients adients, entre d'altres, els àcids grassos poliinsaturats araquidònic (omega-6) i docosahexaenoic (omega-3). La disponibilitat d'àcid araquidònic està pràcticament assegurada, atesa la gran abundància del precursor de la sèrie, l'àcid linoleic (omega-6), en la dieta de la majoria de les dones del món occidental.

Estudis de caràcter epidemiològic posen de manifest l'existència d'una associació positiva entre la ingesta de quantitats importants de peix (ric en àcids eicosapentaenoic i docosahexaenoic) durant l'embaràs i una sèrie de beneficis, a curt termini, per al nou-nat (major preferència i atenció per les coses noves en el reconeixement visual) o, a llarg termini, per al nen (millor puntuació en les escales de valoració de la intel·ligència verbal i diversos aspectes del comportament). En general, l'agudesesa visual i el quocient intel·lectual arriben a valors més alts en els nens alimentats amb lactància materna, la qual (si la mare s'alimenta correctament) assegura la

presència de quantitats més adequades d'àcid docosahexaenoic que en aquells que segueixen un lactància artificial [13].

El desenvolupament motor també millora quan la disponibilitat d'àcid docosahexaenoic és adequada. Els nivells d'aquests mateixos tipus d'àcids grassos (docosahexaenoic i araquidònic) presents a la sang materna i en la del cordó umbilical han mostrat que tenen valor predictiu de la massa òssia en nous-nats sans. Així mateix, diversos treballs indiquen que la disponibilitat d'àcid docosahexaenoic durant les primeres setmanes de vida contribueix a modular la resposta immunitària del nou-nat [14].

D'altra banda, diversos estudis han posat de manifest que la ingesta de peix, d'oli de peix o de perles que contenen àcids grassos poliinsaturats de llarga cadena durant l'embaràs dona lloc a un període de gestació lleugerament més prolongat, amb un increment marginal en el pes del nou-nat i amb un menor risc de part prematur [15].

Els àcids grassos de tipus omega-3 desenvolupen un paper important en la higiene mental i influeixen sobre diversos processos relacionats amb algunes malalties mentals, com ara la depressió. La incidència i la

TAULA 2. Àcids grassos omega-3 i sistema nerviós

- 1) Essencials per a l'estructura i la funció de les neurones.
- 2) Determinen la fluïdesa de les membranes neuronals.
- 3) Són indispensables per a l'adequat desenvolupament del fetus i del nadó.
- 4) Milloren l'índex de desenvolupament mental dels nou-nats.
- 5) Contribueixen a assolir un millor desenvolupament psicomotor en els infants.
- 6) Reforcen el sistema neuroimmunològic del nadó.
- 7) Tenen un paper rellevant en la prevenció o millora de disfuncions o alteracions mentals, com ara:
  - La depressió (estacional, postpart).
  - Els dèficits d'atenció.
  - Les síndromes d'hiperactivitat.
  - El trastorn bipolar.
  - L'esquizofrènia (?).

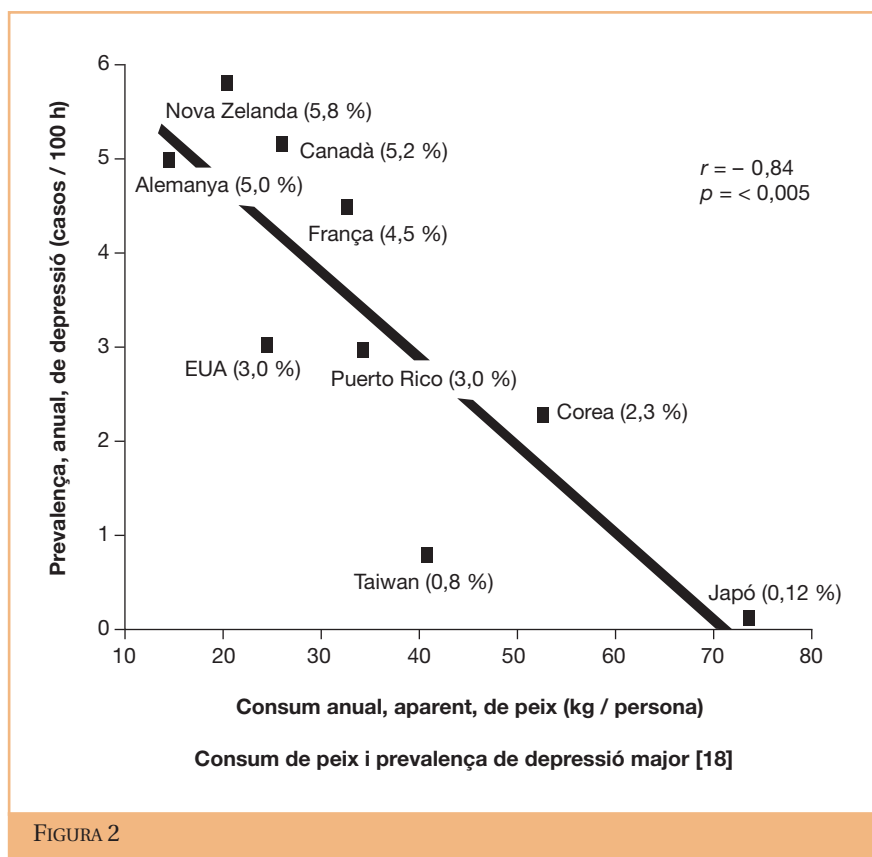


FIGURA 2

prevalença de la depressió major han augmentat espectacularment durant els últims seixanta anys; d'altra banda, varia considerablement d'un país a un altre (a Espanya era, fa pocs anys, de l'ordre del 3,94 % [2,35 – 5,53] en els homes i del 8,92 % [6,71 – 11,12] en les dones, mentre que al Japó era del 0,35 % per als homes i del 0,46 % per a les dones).

Diferents experts en l'àmbit de la psiquiatria i la nutrició han fet notar la relació existent entre la ingesta d'àcids grassos essencials i diversos processos implicats en aquest tipus de trastorn emocional. Alguns autors [16] han suggerit que el marcat increment en la incidència de la depressió i d'altres malalties de tipus neuropsicològic al llarg de la segona meitat del segle passat ha estat potenciat per l'elevat consum d'olis de llavors (com el de gira-sol, el de blat de moro, etc.), mentre que s'ha observat l'existència d'una estreta correlació negativa entre la ingesta de peix i la incidència de depressió en diversos països repartits per tota la geografia mundial [17].

El tractament més utilitzat en els casos de trastorn bipolar és l'administració de carbonat de liti, al qual s'han afegit, en els darrers anys, el valproat de liti, la carbamazepina, els bloquejants dels canals de calci, etc. Els àcids grassos de tipus omega-3 semblen tenir un efecte similar al dels estabilitzadors clínics de l'humor, com ara el liti o el valproat, tot inhibint diferents aspectes dels sistemes de transmissió de senyals en determinats circuits neuronals.

Juntament amb el professor Tomás de Flores († 2008) i els doctors Cañete, Javierre i Trepal, vàrem estudiar, al llarg d'un any, un grup de vuitanta pacients afectats de trastorn bipolar, cinquanta dels quals van rebre una suplementació amb àcid docosahexaenoic i àcid eicosa-pentaenoic. Un dels aspectes més destacats d'aquest estudi ha estat la menor freqüència de recaigudes en el grup de pacients que va rebre la suplementació (27,6 %), en comparació amb el grup que no la va rebre (72,4 %). Els pacients que van seguir el programa de suplementació amb

àcids grassos omega-3 van mostrar, ja des de les primeres setmanes, una major fluïdesa cognitiva, una major «claredat» mental, una millora significativa en el temps de reacció als estímuls de tipus verbal, visual, etc., i una major força muscular i de resistència a l'esforç físic i mental; en conjunt, tots els pacients van notar una millora en el «to vital». D'altra banda, l'anomenat *índex omega-3* es va situar en valors corresponents a una òptima protecció cardiovascular (per damunt de 8).

A més dels efectes indicats en els casos de depressió major o trastorn bipolar, els malalts afectats d'esquizofrènia, de demència senil o d'Alzheimer, d'esclerosi múltiple, d'esclerosi lateral amiotròfica, etc., és possible que puguin beneficiar-se també de la suplementació amb àcids grassos de tipus omega-3.

## ÀCIDS GRASSOS I SISTEMA IMMUNITARI

La baixa incidència de malalties de caràcter immune en els esquimals (inuits) suggereix que determinats tipus de patologies, que cursen amb alteracions del sistema immunitari, estan relacionats amb la classe d'eicosanoids (prostaglandines, tromboxans, leucotriens, lipoxines, etc.) generats en els diversos òrgans i teixits a partir dels àcids grassos poliinsaturats de llarga cadena (fonamentalment, àcid araquidònic, àcid eicosapentaenoic i àcid docosahexaenoic), d'una manera semblant a allò que s'observa en el cas de la malaltia coronària i l'infart de miocardi. Per bé que les interaccions que es produeixen entre els diversos components del sistema immunitari són complexes i disten d'estar totalment aclarides, tot indica que, quan els elements efectors disposen d'una major proporció d'àcids grassos de tipus omega-3, els eicosanoids que es formen es comporten de manera diferent i són menys agressius que els derivats dels àcids grassos de tipus omega-6.

En la resposta adaptativa, o adquirida, del sistema immunitari

distingim dos sistemes o processos perfectament diferenciats: la resposta humoral i la resposta cel·lular. La primera implica la producció d'anticossos per part dels limfòcits de tipus B, mentre que la segona comporta la participació de cèl·lules efectores (limfòcits de tipus T-citotòxics, macròfags i cèl·lules assassines naturals) que no responen a la presència de substàncies estranyes (antígens) amb la producció d'anticossos, sinó amb l'alliberament de diversos tipus d'eicosanoids i citocines.

Passades les fases inicials de contacte amb les substàncies estranyes, els complexos formats pels antígens i els seus corresponents anticossos i els seus corresponents anticossos i l'activació de les respectives cèl·lules efectores donen lloc a l'alliberament de mitjancers químics que indueixen els processos inflamatoris associats a la resposta immunitària. Aquests darrers tipus de processos són els que donen lloc als coneguts símptomes clínics de l'asma bronquial (i, fins i tot, dels associats al refredat comú) i a les reaccions inflamàtoies associades a l'artritis reumatoide, el lupus eritematós sistèmic, la psoriasi, l'esclerosi múltiple, etcètera.

Una aproximació terapèutica destinada a reduir el dolor i les limitacions funcionals provocades per aquests tipus de malalties és la de bloquejar farmacològicament les respostes modulades pels eicosanoids alliberats per les diverses cèl·lules efectores. D'aquesta ma-

nera, es tracten només els símptomes, però no s'actua sobre els factors desencadenants del procés o sobre aquells que el potencien. En canvi, un augment en la biodisponibilitat d'àcids grassos de tipus omega-3 (eicosapentaenoic, docosahexaenoic) podria donar lloc a reaccions inflamàtoies més tolerables, menys agressives.

L'àcid eicosapentaenoic, present en els leucòcits, dona lloc a la formació del leucotriè LTB5, molt menys efectiu i amb unes accions més febles que les induïdes pel leucotriè LTB4, derivat de l'àcid araquidònic. S'ha pogut comprovar que el leucotriè LTB5 es fixa als receptors dels neutròfils amb una afinitat cinc-cents vegades més petita que el leucotriè LTB4 [18]. Aquestes diferències podrien justificar la suplementació de la dieta amb oli de peix per tal de mitigar la resposta inflamàtoia associada a diverses malalties de tipus degeneratiu i, d'una manera especial, reduir la intensitat del procés quan s'administra en les primeres fases del mateix.

Agafant com a exemple l'artritis reumatoide, s'han observat signes evidents de millora clínica, encara que modestos, quan se suplementa la dieta amb oli de peix i, a la vegada, es redueix la ingesta d'àcids grassos poliinsaturats de tipus omega-6 (bàsicament, l'àcid linoleic present en gran abundància a l'oli de girasol, de blat de moro, etc.). Un estudi realitzat en un reduït nombre de malalts afectats d'artritis reuma-

toide ha posat de manifest que la suplementació amb oli de peix a raó de 40 mg d'àcid eicosapentaenoic i d'àcid docosahexaenoic per quilo-gram de pes i dia, amb una reducció simultània en la ingesta d'àcids grassos de tipus omega-6 per sota dels 10 g / dia, va donar lloc a una millora substancial en l'estat clínic dels malalts [19].

La suplementació amb àcids grassos de tipus omega-3 disminueix el nombre d'articulacions doloroses, així com la intensitat de la rigidesa matinal en malalts afectats d'artritis reumatoide. Amb una dosi mínima de 3 g / dia d'àcid eicosapentaenoic i d'àcid docosahexaenoic durant tres mesos, Kremer ha observat una millora clínica significativa, així com un menor alliberament de determinats mitjancers químics de la inflamació, com el leucotriè LTB4, per part dels neutròfils activats, i de la interleuquina IL-1, alliberada pels monòcits [20]. Com a resultat d'aquestes accions, els malalts podrien reduir la ingesta d'antiinflamatoris no esteroïdals o de fàrmacs utilitzats per mitigar les manifestacions clíniques i l'evolució del procés reumàtic.

## REFERÈNCIES

- [1] DYERBERG, J.; BANG, H. O.; HJORNE, N. (1975). «Fatty acid composition of plasma lipids in Greenland Eskimos». *Am. J. Clin. Nutr.*, 28: 958-966.
- [2] PHILLIPSON, B. E.; ROTHROCK, D. W.; CONNOR, W. E.; HARRIS, W.; ILLINGWORTH, D. (1985). «The reduction of plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins in hypertriglyceridemic patients by dietary fish oils». *N. Engl. J. Med.*, 312: 1210-1216.
- [3] WEINTRAUB, M. S.; ZECHNER, R.; BROWN, A.; EISENBERG, S.; BRESLOW, J. L. (1988). «Dietary polyunsaturated fats of the  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 series reduce postprandial lipoprotein levels». *J. Clin. Invest.*, 82: 1884-1893.
- [4] CATERINA R. de; GIMBRONE, D. T. (1995). «Leukocyte-endothelial interactions and the pathogenesis of atherosclerosis». A: KRISTENSEN, S. D.; SCHMIDT, E. B.; CATERINA R. de; ENDRES, S. [ed.]. *N-3 fatty acids: Prevention and treatment in vascular disease*. Londres: Springer Verlag, p. 9-24.

### TAULA 3. Àcids grassos i processos inflamatoris

- 1) Donen lloc a la formació de prostaglandines i leucotriens dotats d'una menor activitat inflamàtoia.
- 2) Redueixen la simptomatologia associada als processos inflamatoris.
- 3) Milloren diversos aspectes relacionats amb:
  - L'asma bronquial.
  - La malaltia de Crohn.
  - La malaltia inflamàtoia intestinal.
  - L'artritis reumatoide.
  - La colitis ulcerosa.
  - L'èczema cutani.
  - La psoriasi.

- [5] TERANO, T.; SHIINA, T.; YAMURA, I. (1996). «Eicosapentaenoic acid suppresses the proliferation of vascular smooth muscle cells through modulation of various steps of growth signals». *Lipids*, 31: S301-S304.
- [6] SHACKY, C. von; FISHER, S.; WEBER, P. (1985). «Long-term effect of dietary marine  $\omega$ -3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans». *J. Clin. Invest.*, 76: 1626-1631.
- [7] KANG, J. X.; LEAF, A. (2000). «Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids». *Am. J. Clin. Nutr.*, 71: 202-207.
- [8] CHRISTENSEN, J. H.; SKOU, H. A.; MADSEN, T.; TORING, I.; BERG SCHMIDT, I. (2001). «Heart rate variability and n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with diabetes mellitus». *J. Intern. Med.*, 249: 545-552.
- [9] BAGGA, D.; ANDERS, K. H.; WANG, H. J.; GLASPY, J. A. (2002). «Long-chain n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer». *Nutr. Cancer*, 4: 180-185.
- [10] TERRY, P.; LICHTENSTEIN, P.; FEYCHTING, M.; AHLBOM, A.; WOLK, A. (2001). «Fatty acid consumption and risk of prostate cancer». *Lancet.*, 357: 1764-1766.
- [11] SINGH, J.; HAMID, R.; REDDY, B. S. (1997). «Dietary fat and colon cancer: Modulation of cyclo-oxygenase 2 by types and amount of dietary fat during the post-initiation stage of colon carcinogenesis». *Cancer Res.*, 57: 3465-3470.
- [12] HARDMAN, W. E. (2002). «Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy». *J. Nutr.*, 132: 35085-35125.
- [13] BIRCH, E. E.; GARFIELD, S.; CASTANEDA, I.; HUGHYBANKS-WHEATON, D.; UAUY, R.; HOFFMAN, D. (2007). «Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a doubled-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula». *Early Human Dev.*, 83: 279-284.
- [14] BOUWSTRA, M.; DIJCK-BROWER, D. J.; WILDEMAN, J. A.; TJOONK, H. M.; HEIDE, J. C. van der; BOERSMA, E. R.; MUSKIET, F. A. J.; HADDERS-ALGRA, M. (2003). «Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants». *Am. J. Clin. Nutr.*, 78: 313-318.
- [15] HORVATH, A.; KOLETZKO, B.; SZAJEWSKA, H. (2007). «Effect of supplementation of women in high risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: A meta-analysis of randomized controlled trials». *Brit. J. Nutr.*, 98: 253-259.
- [16] ADAMS, P. B.; LAWSON, S.; SANIGORSKI, A.; SINCLAIR, A. J. (1996). «Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression». *Lipids*, 31: S157-S161.
- [17] HIBBELN, J. (1998). «Fish consumption and major depression». *The Lancet*, 351: 1213.
- [18] GOLDMAN, D. W.; PICKETT, W. C.; GOETZL, E. J. (1983). «Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B5 (LTB5) derived from eicosapentaenoic acid». *Biophys. Res. Commun.*, 117: 282-283.
- [19] VOLKER, D.; FITZGERALD, P.; MAJOR, G.; GARG, M. (2000). «Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis». *J. Rheumatol.*, 27: 2343-2346.
- [20] KREMER, J. M. (2000). «N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis». *Am. J. Clin. Nutr.*, 71: S349-S351.