

## ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

### El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta

### The effect of omega 3 in human health and considerations to its intake

#### ABSTRACT

For some years a boom in the field of nutrition related to the beneficial effect of consuming omega-3 fatty acids to human health has taken place. Currently, we can find a variety of supplements in capsules with omega 3 with or without vitamins, minerals and other substances, as well as several foods fortified with omega 3. Many of the scientific research shows that eating certain doses of these fatty acids may have a beneficial effect on diseases like lupus erythematosus, diabetes mellitus type 2, cancer, atherosclerosis, hyperlipidemia, metabolic syndrome, and others. Due to the strength of its beneficial effect on cardiovascular disease different international associations issued recommendations for consumption. However, these recommendations, there are some considerations arising from current studies by eating them. So this review aims to give an update on the issue and make account possible disputes arising from the use thereof.

**Key words:** Fatty acids, omega 3; nutrition; metabolic syndrome; inflammation; type 2 diabetes mellitus.

Lyssia Castellanos T. (1)  
Mauricio Rodriguez D. (2)

(1) Laboratorio de Nutrigenómica,  
Instituto Nacional de Medicina Genómica, México  
(2) Laboratorio de Oncogenómica,  
Instituto Nacional de Medicina Genómica, México

Dirigir la correspondencia a:  
Dr.

Mauricio Rodríguez Dorantes  
Laboratorio de Oncogenómica  
Instituto Nacional de Medicina Genómica  
Periférico sur 4809 Colonia Arenal Tepepan, Delegación Tlalpan  
México, D.F Código Postal 14610  
Teléfono: 53501900 extensión 1110  
E-mail: mrodriguez@inmegen.gob.mx

Este trabajo fue recibido el 24 de Septiembre de 2014  
y aceptado para ser publicado el 15 de Diciembre de 2014.

#### INTRODUCCIÓN

El primer estudio que dio relevancia al consumo de los ácidos grasos omega 3 data de los años cincuenta en nativos de Alaska (1). En 1976 Bang y colaboradores reportaron que en estos mismos nativos, su dieta tradicional alta en ácidos grasos omega 3 se relacionaba con una menor incidencia de enfermedades del corazón (2). A partir de este y otros hallazgos, importantes investigadores realizaron estudios probando el efecto de la suplementación con omega 3 en largos períodos de tiempo. Uno de estos grupos fue GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione), quienes, en pacientes con un diagnóstico reciente de enfermedad miocárdica, fueron suplementados con 1000 mg/día de omega 3 por tres años y medio. Los resultados de este estudio mostraron que las personas que habían sido suplementadas tuvieron un menor riesgo de sufrir muerte súbita comparadas con las no suplementadas (3). Poco tiempo después surgió la controversia con otros grupos de investigación, poniendo en duda estos primeros hallazgos. Sin embargo, posteriores investigaciones corroboraron los hallazgos en otras poblaciones y concluyeron que los efectos de la suplementación son diferentes en diversas condiciones

agudas o crónicas (4).

Otros datos importantes fueron publicados relacionados a las comunidades de Alaska. Algunas de estos fueron los cambios en las prevalencias de las enfermedades crónico-degenerativas derivado de la introducción de nuevos alimentos como: bebidas azucaradas, alimentos enlatados, entre otros en su dieta habitual (5). No obstante, en estas mismas investigaciones, señalaron que estas prevalencias no llegaron a ser tan altas debido al alto consumo de pescado en la dieta (6, 7). Con estas evidencias se destacó la importancia de consumir las cantidades adecuadas de estos ácidos grasos y su relevancia para prevenir enfermedades en diferentes poblaciones alrededor del mundo.

#### Omega 3

Los ácidos grasos omega 3 son ácidos grasos polinsaturados que se encuentran en tres principales formas en los alimentos: ácido eicosapentaenoico (20:5 omega 3, EPA), ácido docosahexaenoico (22:6 omega 3, DHA) y alfa linolénico (18:3 omega 3, a-ALA). Las formas EPA y DHA se pueden encontrar en los aceites de pescados que viven principalmente en aguas frías como el salmón, atún, sardinas, entre otras variedades.

En países orientales, que tienen un alto consumo de algas, son otra fuente importante de altas cantidades de DHA y EPA. En cuanto a la forma ALA, se puede encontrar en algunos aceites vegetales, chía, nueces, cacahuates y aceitunas.

Los EPA, DHA y ALA son ácidos grasos esenciales, es decir, se requieren ingerir por la dieta, ya que el organismo no los sintetiza. Debido a su amplia distribución en diferentes alimentos su consumo ha demostrado tener una amplia variedad de efectos benéficos a la salud humana. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones en humanos son las variedades EPA y DHA las que han demostrado tener mayores efectos en comparación con la forma ALA (vegetal) (8, 9); en esta última también se han visto efectos benéficos en algunas condiciones metabólicas, sus resultados no han sido concluyentes (10). No obstante, cabe destacar que su ingesta ha demostrado que es de gran importancia para la salud.

#### Mecanismos de los ácidos grasos omega 3

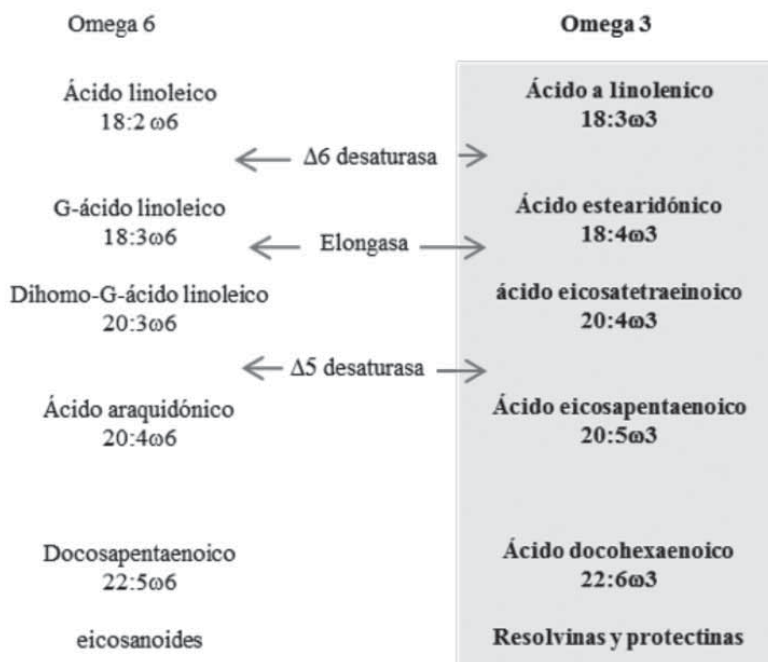
Existen varios mecanismos a través de los cuales los omega 3 actúan en la célula. Algunos empiezan a partir de su incorporación en los fosfolípidos de la membrana celular. Esta incorporación, va a depender de un mayor consumo en la dieta y que sus mayores concentraciones se encuentran en los tejidos de la retina, corteza cerebral y en menor concentración en tejido adiposo, hepático y muscular (11). El primer mecanismo a través del cual se ha visto mejora algunos daños metabólicos como la resistencia a la insulina, ligado a la interrupción del paso de glucosa a la célula, es su capacidad

de volverla flexible. Este mecanismo hace que algunos de las proteínas incrustadas en la membrana celular que actúan como receptores los vuelve más receptivos a los estímulos externos de la célula. Es el caso del receptor de la insulina que al estar más expuesto con el medio aumenta su sensibilidad y por lo tanto el paso de glucosa hacia la célula.

Otro efecto, es el antiinflamatorio por medio del cual se ha visto previene o mejora algunas enfermedades (12,13). Un estado inflamatorio es un mecanismo de defensa del organismo debido a estímulos del ambiente. La respuesta inflamatoria implica la interacción de varios tipos de células, así como de producción de los derivados de lípidos como prostanglandinas, leucotrienos, citoquinas proinflamatorias, entre otras. Algunas enfermedades tienen como principal condición la inflamación de base y por lo tanto de una elevada concentración de estas sustancias proinflamatorias. Los ácidos grasos omega 3 realizan su efecto antiinflamatorio a partir de la producción de sustancias llamadas protectinas y resolvinas. La síntesis de estas sustancias comienza con una serie de reacciones de elongación y desaturación por parte de dos enzimas muy importantes: D6 desaturasa y D5 desaturasa (Fig. 1). La producción de estas sustancias se ha descrito que provocan varias modificaciones benéficas en el proceso de la inflamación como reducción del número de neutrófilos y citoquinas proinflamatorias (14). Pero no es solo a través de la producción de estas sustancias que los omega 3 mejoran los estados inflamatorios. Otro mecanismo es la regulación de genes blanco que intervienen en este proceso. Se sabe

FIGURA 1

Síntesis de los ácidos grasos omega 6 y omega 3.



que las moléculas de los ácidos grasos tanto EPA como DHA son ligandos de algunos receptores que están implicados en diversas vías. Algunos de estos son: el receptor nuclear  $\text{kB}$  y los receptores proliferadores de peroxisomas (PPARs). En el caso del  $\text{kB}$  se sabe que su activación por parte de algunas sustancias desencadena la expresión de genes involucrados en procesos inflamatorios. Por otra parte, los PPAR son receptores nucleares expresados en diversos tejidos cuya activación implica la resolución del proceso inflamatorio. Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han probado que los omega 3 disminuyen la expresión de citoquinas pro-inflamatorias a través de la activación de los PPAR $\gamma$  y que al parecer esta unión inactiva al receptor  $\text{kB}$  (14) (figura. 2).

Otro importante receptor señalado como principal receptor de membrana de los omega 3, es el GPR 120. Este receptor se expresa principalmente en macrófagos y tiene como principal función producir una respuesta antiinflamatoria. Se ha encontrado que el DHA más que el EPA activan a este receptor GPR 120 (figura 2) y que esta activación está involucrada en la inhibición en la expresión de citoquinas inflamatorias como el TNF $\alpha$  e IL-6 (15). Sin embargo, no sólo la activación de este receptor por los omega 3 tiene efectos en los procesos de inflamación. Se ha encontrado que en ratones genéticamente modificados sin el receptor de GPR 120, alimentados con 50 y 100 mg de EPA y DHA respectivamente, se detectó un aumento en la sensibilidad a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en los ratones control sin la modificación genética comparados con los genéticamente modificados (15). Estos resultados demuestran que la suplementación con omega 3 puede tener una variedad de efectos benéficos en diversos tejidos al mismo tiempo, a través de los mismos mecanismos.

### Efectos de omega 3 en diabetes tipo 2 y síndrome metabólico

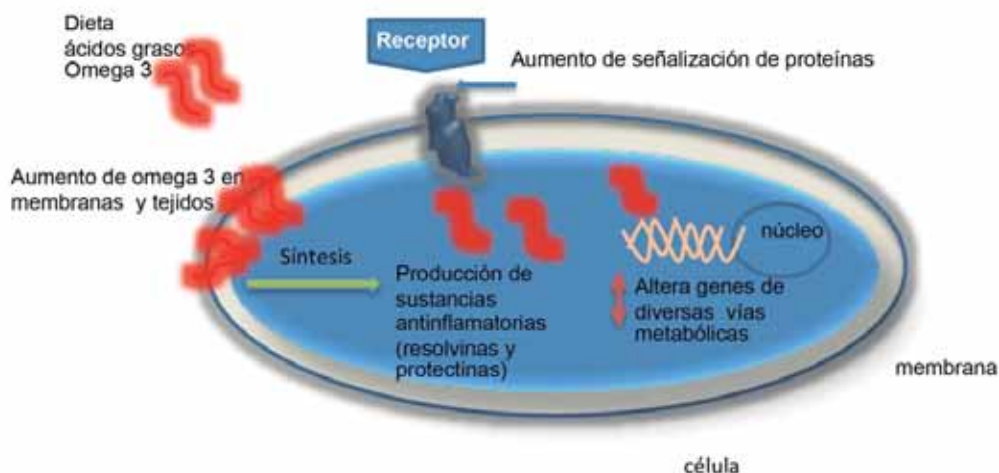
Diversas investigaciones han probado que el consumo de omega 3 beneficia a pacientes con enfermedades relacionadas con un estado inflamatorio como lupus eritematoso, artritis, cáncer, síndrome metabólico, diabetes mellitus, entre otras (16). En el caso de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, en animales de laboratorio se ha mostrado que la suplementación con DHA y EPA mejora parámetros metabólicos como la glucosa, insulina, colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos en sangre (17, 18). Además presentan una disminución en el tamaño de los adipocitos, y el aumento en la expresión de genes de vías como la lipólisis (degradación de los ácidos grasos) y  $\beta$ -oxidación (conversión de los ácidos grasos en energía) en este mismo tejido (19, 20).

En el caso del hígado, los omega 3, han mostrado disminuir el proceso de hígado graso y de regular receptores nucleares como el receptor que enlaza elementos regulatorios (SREBP-1) que controla el metabolismo del colesterol, además de otras vías glicolíticas (21). Aunque son muchos los mecanismos y efectos benéficos que presenta el consumo de omega 3 en animales experimentales los resultados en humanos no han sido siempre comparables.

Es importante mencionar que los estudios en pacientes con diabetes mellitus, síndrome metabólico y obesidad suplementados con omega 3 muestran variabilidad en sus efectos en parámetros metabólicos como la glucosa y en lípidos sanguíneos como el colesterol y el LDL (22, 23). Sin embargo, se han encontrado similitudes entre humanos y ratones en cuanto a algunos mecanismos. Estudios con técnicas de secuenciación masiva y de análisis encuentran similitudes en algunas vías como la lipólisis y  $\beta$ -oxidación. Sin embargo, existen otros

FIGURA 2

Principales mecanismos de acción de los ácidos omega 3 en la célula.



La incorporación de ácidos omega 3 en las membranas de la célula aumenta la señalización de algunos receptores de membrana. Aumentan la síntesis de protectinas y resolvinas, que tienen un efecto antiinflamatorio y regulan diversos genes que participan en la activación de vías metabólicas.

mecanismos, además de los ya conocidos, como la oxidativa las que explican los efectos benéficos en humanos en estas enfermedades (24, 25). Por lo que las recomendaciones sugieren que el uso de ácidos omega 3 pueden ser utilizados como coadyuvante en la terapéutica de estas enfermedades.

#### Efecto de los omega 3 en el sistema nervioso

En cuanto a sus efectos benéficos en otros tejidos, se ha encontrado en el sistema nervioso que el aumento de los ácidos grasos omega 3 en las membranas, tiene importantes repercusiones en diversas funciones cerebrales tanto durante la gestación como en etapas tempranas del desarrollo. Niños de madres que fueron suplementadas con omega 3 durante el embarazo, presentaron mayor coordinación y memoria comparados con niños de madres sin suplementar ante pruebas de habilidades cognitivas (memoria y coordinación) (26). Un estudio en niños mexicanos demostró que los hijos de madres primerizas suplementadas con 400 mg/día de DHA a las 20 semanas de gestación tuvieron neonatos más grandes y con mayor circunferencia de cabeza que las madres no suplementadas (27). También se ha demostrado que el consumo de estos ácidos grasos tiene efectos benéficos en funciones motoras y de aprendizaje, mejora de la agudeza visual, así como la prevención de alergias y enfermedades autoinmunes. (8).

#### Recomendaciones internacionales del consumo de omega 3

Debido a la contundencia del efecto protector en enfermedades cardiovasculares importantes asociaciones como la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos), AHA (Asociación Americana del Corazón) e ISSFAL (Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y Lípidos) en Estados Unidos han emitido recomendaciones para su uso. Para la prevención de enfermedad cardíaca consumir 2 raciones de pescado a la semana (más o menos 300 a 500 mg/día). Para pacientes con alguna enfermedad cardíaca consumir 1000 mg/día. No obstante, también recomiendan no excederse de 3000 mg/día ya que podría tener algunos efectos adversos como incremento del tiempo de coagulación y elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (28, 29). Estas mismas asociaciones sugieren que las principales fuentes de omega 3 provengan del consumo principalmente de pescado.

Si bien las principales asociaciones mencionadas anteriormente recomiendan el consumo de pescado en la dieta habitual, algunos investigadores han alertado sobre el alto contenido de sustancias nocivas como el mercurio y sustancias fluorocloradas halladas en numerosas variedades de pescados, que podrían tener repercusiones en la salud. Muchas de estas sustancias han sido relacionadas con el desarrollo de enfermedades como la obesidad. Se demostró que en ratones que consumieron un tipo de salmón del mar Atlántico y otros que consumieron salmón reducido en sustancias nocivas por varias semanas, los del salmón del mar presentaban daño metabólico y obesidad, comparado con los reducidos en sustancias nocivas (30). Por estas evidencias y otros hallazgos, algunos investigadores sugieren que la suplementación es una opción para obtener las dosis y los efectos benéficos a la salud por parte de los omega 3, pero que sin embargo no hay que perder de vista el origen y de dónde provienen estos suplementos.

#### Interacciones de omega 3 con otros nutrientes

Un aspecto importante a considerar en cuanto al consumo de omega 3, son las posibles interacciones que tienen éstos con otros nutrientes de la dieta. Uno de estos son los ácidos grasos

omega 6, principales competidores en la síntesis de sustancias por parte de la célula. Los omega 6 se encuentran en diversos aceites de alto consumo en las sociedades occidentales como el cártamo, maíz, girasol, entre otros. Pertenecen a los mismos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con la diferencia de presentar un doble enlace en el carbono 6. Al igual que los omega 3 estos omega 6 también se incorporan en las membranas de las células de diversos tejidos. Generalmente estos ácidos grasos se asocian a la producción de mediadores inflamatorios (31). Actualmente, está en debate su alto consumo y sus posibles implicaciones a la salud. Por ser estos ácidos grasos poliinsaturados con una estructura química similar a los omega 3 y tener vías de síntesis iguales, se ha establecido que se deben ingerir dos veces más ácidos grasos omega 3 en relación con los ácidos grasos omega 6 (2:1). (32).

Otra de las interacciones de interés, es el alto consumo de carbohidratos, sobre todo de sacarosa, y de su posible interferencia con el efecto benéfico de los omega 3. Estudios muestran que ratas obesas alimentadas con altas cantidades de azúcares (sacarosa del 25 al 45%), los animales suplementados con aceite de pescado no presentaron mejoría en los niveles de inflamación en tejido adiposo (33, 34). Se cree, derivado de estas investigaciones, que son los azúcares simples los que al ser consumidos en grandes cantidades podrían interferir en especial en el tejido adiposo, con los beneficios de los omega 3. Son hasta ahora pocos estudios a este respecto, y sólo en modelos animales. Sin embargo, habría que considerar el aumento de carbohidratos (sobre todo de carbohidratos simples) en la dieta para un mejor efecto de los omega 3.

#### Respuesta al consumo de omega 3 de acuerdo con algunas variantes genómicas

Un importante aspecto a considerar, es la respuesta que tiene el consumo de omega 3 y su interacción con variantes en el genoma. Con el advenimiento de las nuevas tecnologías en materia de genómica, se ha logrado identificar el efecto que tienen los genes y su interacción con el medio ambiente, particularmente los alimentos. Se sabe que en el DNA existen ciertos cambios llamados polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) que se presentan sobre 1% de la población y que pueden ser característicos de ciertos grupos étnicos. Estas variantes en el genoma se asocian con riesgo o protección a algunas enfermedades, y en materia de nutrición con una respuesta favorable o desfavorable al consumo de alimentos (35, 36). Un ejemplo de ello es con un grupo de variantes situadas en el gen FADS. Este gen tiene como función modular los niveles de glucosa e insulina y parámetros metabólicos asociados a su sobre expresión y el aumento de riesgo de desarrollar diabetes mellitus y síndrome metabólico. Este estudio del Dr. Cormier encontró que en pacientes, con este grupo de variantes, presentaron mejores niveles de glucosa e insulina en respuesta al consumo de ácidos grasos omega 3 por 6 semanas. (37). Además, con la variante del gen COX-2, principal regulador de la vía inflamatoria, personas que contenían esta variante (rs4648310) relacionada con un alto consumo de omega 3 presentaron un menor riesgo de desarrollar cáncer de próstata comparado con las personas con bajos consumos (38). También, la Apolipoproteína E (Apo E) se ha asociado al consumo de omega 3. Esta proteína forma parte de varias lipoproteínas encargadas de transportar los lípidos sanguíneos (39). Se sabe que la variante Apo E3 es de alta frecuencia en la mayoría de las personas y aquellos individuos que presentan la variante E4 tienen mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular o Alzheimer. (40-42). Así, en algunos estudios se ha demostrado

que la suplementación con omega 3 mejora el perfil lipídico de pacientes de acuerdo con el genotipo de Apo E, incluso con los que tienen el genotipo de riesgo (43, 44). Estos son sólo algunos ejemplos pero todavía no hay datos concluyentes dado el gran número de variantes asociadas y los resultados difieren unos de otros. De acuerdo con el Dr. Ordovaz, muchas de las interacciones asociadas entre consumo de omega 3 y variantes genéticas son observacionales y los estudios a gran escala con grandes cohortes por mayor tiempo se encuentran ausentes en la literatura, al menos en las enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, obesidad y dislipidemias (45). En la medida en que exista mayor avance en la generación de conocimientos y la respuesta que tienen algunos nutrientes en la dieta de acuerdo con el genotipo se podrá hacer una mejor selección de los pacientes para los cuales los omega 3 sean más benéficos.

Los datos acerca del consumo de los ácidos grasos omega 3 en las sociedades occidentales están muy por debajo de los requerimientos internacionales, lo que se atribuye a varias causas, entre ellas son al aumento de productos con alto contenido en ácidos grasos omega 6 y grasas saturadas, menor contenido de omega 3 en alimentos causados por técnicas masivas de cultivo, entre otras. (32). En México, los datos que arrojó la última Encuesta Nacional de Nutrición, evidenció que el consumo de omega 3 estaba bajo las recomendaciones internacionales para población adulta y mujeres embarazadas. A pesar de que existen evidencias científicas que señalan que el contenido de estos ácidos grasos en diversas especies de pescados en costas mexicanas son los adecuados de acuerdo a las recomendaciones internacionales (46, 47). En materia de nutrición, habría que enfatizar y difundir los beneficios de ingerir los ácidos grasos omega 3 en las dosis adecuadas para prevenir y mejorar la salud en México y en países de economías emergentes.

### CONCLUSIONES

Por las importantes evidencias con respecto a su efecto en las diferentes etapas de la vida, así como, en la mejoría y prevención de diversas enfermedades; el consumo de cantidades adecuadas de ácidos grasos omega 3 se hace cada vez más importante. Algunas tendencias indican que la suplementación con omega 3 podría ser una buena opción para obtener los efectos benéficos, sin el riesgo de consumir sustancias dañinas encontradas en los pescados. Hay quienes señalan que a través de los alimentos ricos en estos ácidos grasos es posible obtener los efectos benéficos en las dosis adecuadas. Las recomendaciones internacionales destacan las dosis y tipo de pacientes a los cuales se les recomienda. Aún falta mucho por investigar, y mucho por hacer sin embargo, habrá que incorporar estos nuevos conocimientos sumados a los avances en genómica y de las recientes investigaciones para obtener los beneficios de su consumo y que sean adecuados para cada población.

### RESUMEN

Desde hace algunos años ha tomado un gran auge en el campo de la nutrición, el efecto benéfico que tiene el consumir los ácidos grasos omega 3 en la salud humana. Actualmente, se encuentran una gran variedad de suplementos en cápsulas con omega 3 y/o junto con vitaminas, minerales y otras sustancias; además de diversos alimentos fortificados con omega 3. Muchas de las investigaciones científicas demuestran que el consumir ciertas dosis de estos ácidos grasos podría tener un efecto benéfico en enfermedades como lupus eritomatoso, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, arterioesclerosis, hiperlipidemia,

síndrome metabólico, entre otras. Debido a la importancia de su efecto benéfico en enfermedades cardiovasculares diferentes asociaciones internacionales emitieron sus recomendaciones para su consumo. No obstante, estas recomendaciones, existen algunas consideraciones derivadas de los estudios actuales por el consumo de éstos. Este artículo pretende dar una actualización en el tema y poner a consideración las posibles controversias derivadas del consumo de los mismos.

Palabras clave: ácidos grasos omega 3; nutrición; síndrome metabólico; inflamación; diabetes mellitus tipo 2.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Scott EM. *Nutrition of Alaskan Eskimos*. *Nutr Rev*. 1956;14(1):1-3.
2. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. *The composition of the Eskimo food in north western Greenland*. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2657-61.
3. Marchioli R. *Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione*. *Circulation*. 2002;105(16):1897-903.
4. Burr ML, Dunstan FD, George CH. *Is fish oil good or bad for heart disease? Two trials with apparently conflicting results*. *J Membr Biol*. 2005;206(2):155-63.
5. Nobmann ED ES, White RG, Schraer CD, Lanier AP, Bulkow LR. *Dietary intakes among Siberian Yupiks of Alaska and implications for cardiovascular disease*. *Int J Circumpolar Health*. 1998;57(1):4-17.
6. Ebbesson SO, Adler AI, Risica PM, Ebbesson LO, Yeh JL, Go OT, et al. *Cardiovascular disease and risk factors in three Alaskan Eskimo populations: the Alaska-Siberia project*. *Int J Circumpolar Health*. 2005;64(4):365-86.
7. Ebbesson SO, Kennish J, Ebbesson L, Go O, Yeh J. *Diabetes is related to fatty acid imbalance in Eskimos*. *Int J Circumpolar Health*. 1999;58(2):108-19.
8. Swanson D, Block R, Mousa SA. *Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life*. *Adv Nutr*. 2012;3(1):1-7.
9. Mozaffarian D, Wu JH. *(n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary?* *J Nutr*. 2012;142(3):614S-25S.
10. Lane K, Derbyshire E, Li W, Brennan C. *Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(5):572-9.
11. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. *Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans*. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1467S-76S.
12. Calder PC. *Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance*. *Biochim Biophys Acta*. 2014.
13. Calder PC. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?* *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):645-62.
14. Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. *Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective*. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1580-92.
15. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. *GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects*. *Cell*. 2010;142(5):687-98.
16. Dimri M, Bommi PV, Sahasrabudhe AA, Khandekar JD,

- Dimri GP. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress expression of EZH2 in breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(3):489-95.
17. Aguilera AA, Diaz GH, Barcelata ML, Guerrero OA, Ros RM. Effects of fish oil on hypertension, plasma lipids, and tumor necrosis factor-alpha in rats with sucrose-induced metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2004;15(6):350-7.
  18. Ghafoorunissa, Ibrahim A, Rajkumar L, Acharya V. Dietary (n-3) long chain polyunsaturated fatty acids prevent sucrose-induced insulin resistance in rats. *J Nutr*. 2005;135(11):2634-8.
  19. Manickam E, Sinclair AJ, Cameron-Smith D. Suppressive actions of eicosapentaenoic acid on lipid droplet formation in 3T3-L1 adipocytes. *Lipids Health Dis*. 2010;9:57.
  20. Puglisi MJ, Hasty AH, Saraswathi V. The role of adipose tissue in mediating the beneficial effects of dietary fish oil. *J Nutr Biochem*. 2011;22(2):101-8.
  21. Pachikian BD, Neyrinck AM, Cani PD, Portois L, Deldicque L, De Backer FC, et al. Hepatic steatosis in n-3 fatty acid depleted mice: focus on metabolic alterations related to tissue fatty acid composition. *BMC Physiol*. 2008;8:21.
  22. Dasarathy S, Dasarathy J, Khyami A, Yerian L, Hawkins C, Sargent R, et al. Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Omega 3 Fatty Acids for the Treatment of Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014.
  23. Lorente-Cebrian S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem*. 2013;69(3):633-51.
  24. Camargo A, Rangel-Zuniga OA, Pena-Orihuela P, Marin C, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, et al. Postprandial changes in the proteome are modulated by dietary fat in patients with metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2013;24(1):318-24.
  25. Schmidt S, Stahl F, Mutz KO, Scheper T, Hahn A, Schuchardt JP. Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo and dyslipidemic men. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):45.
  26. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(1):F45-50.
  27. Stein AD, Wang M, Martorell R, Neufeld LM, Flores-Ayala R, Rivera JA, et al. Growth to age 18 months following prenatal supplementation with docosahexaenoic acid differs by maternal gravidity in Mexico. *J Nutr*. 2011;141(2):316-20.
  28. Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM. Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev*. 2013;71(10):692-707.
  29. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2-3):99-104.
  30. Ibrahim MM, Fjaere E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS One*. 2011;6(9):e25170.
  31. Calder PC. Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(2):284-9.
  32. Simopoulos AP. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci*. 2000;79(7):961-70.
  33. Hao Q, Lillefosse HH, Fjaere E, Myrmet LS, Midtbo LK, Jarlsby RH, et al. High-glycemic index carbohydrates abrogate the antiobesity effect of fish oil in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(9):E1097-112.
  34. Madsen L, Kristiansen K. Of mice and men: Factors abrogating the antiobesity effect of omega-3 fatty acids. *Adipocyte*. 2012;1(3):173-6.
  35. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition*. 2004;20(1):26-31.
  36. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*. 2004;16(2):166-77.
  37. Cormier H, Rudkowska I, Thifault E, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Polymorphisms in Fatty Acid Desaturase (FADS) Gene Cluster: Effects on Glycemic Controls Following an Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) Supplementation. *Genes (Basel)*. 2013;4(3):485-98.
  38. Fradet V, Cheng I, Casey G, Witte JS. Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2009;15(7):2559-66.
  39. Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. APO E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. *Physiol Genomics*. 2000;4(2):101-8.
  40. Anoop S, Misra A, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular and coronary heart diseases. *Indian J Med Res*. 2010;132:363-78.
  41. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2002;155(6):487-95.
  42. Contois JH, Anamani DE, Tsongalis GJ. The underlying molecular mechanism of apolipoprotein E polymorphism: relationships to lipid disorders, cardiovascular disease, and Alzheimer's disease. *Clin Lab Med*. 1996;16(1):105-23.
  43. Plourde M, Vohl MC, Vandal M, Couture P, Lemieux S, Cunnane SC. Plasma n-3 fatty acid response to an n-3 fatty acid supplement is modulated by apoE epsilon4 but not by the common PPAR-alpha L162V polymorphism in men. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1121-4.
  44. Anil E. The impact of EPA and DHA on blood lipids and lipoprotein metabolism: influence of apoE genotype. *Proc Nutr Soc*. 2007;66(1):60-8.
  45. Corella D, Ordovas JM. Interactions between dietary n-3 fatty acids and genetic variants and risk of disease. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S271-83.
  46. Ramirez-Silva I, Villalpando S, Moreno-Saracho JE, Bernal-Medina D. Fatty acids intake in the Mexican population. Results of the National Nutrition Survey 2006. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):33.
  47. Castro-Gonzalez MI, Ojeda VA, Montano BS, Ledesma CE, Perez-Gil RF. [n-3 fatty acid evaluation in eighteen Mexican marine fishes as functional food]. *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57(1):85-93.