

REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3:
ELS ÀCIDS GRASSOS PERDUTS I,
ARA, RETROBATS?**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic Electe

RAMON SEGURA I CARDONA

el día 28 de setembre de 2008

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari

MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ

Barcelona

2008

**ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3:
ELS ÀCIDS GRASSOS PERDUTS I,
ARA, RETROBATS?**

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3:
ELS ÀCIDS GRASSOS PERDUTS I,
ARA, RETROBATS?**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic Electe

RAMON SEGURA I CARDONA
el día 28 de setembre de 2008

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari

MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ

Barcelona
2008

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic Electe

RAMON SEGURA I CARDONA

Excel·lentíssim Sr. President,

Molt Il·lustres Acadèmics de la Reial Acadèmia
de Medicina de Catalunya

Benvolguts companys, amics i familiars

Senyores i senyors

Voldria, en primer lloc, expressar el meu agraïment als molt il·lustres acadèmics que han tingut la confiança de proposar-me com a membre numerari. Això suposa per a mi un repte i, alhora, un gran honor. Repte per la oportunitat de poder contribuir a la realització de les tasques d'aquesta docta corporació i una sincera satisfacció i, alhora, un honor poder compartir, amb persones del prestigi acadèmic, professional i personal com tots vos-tès, idees, experiències i vivències en el si de la Reial Acadèmia de Medicina.

Honor del que he de fer partícips a un gran nombre de persones que, al marge del meu esforç i dedicació a la vida acadèmica, han contribuït a realçar els factors que han determinat la meua elecció com a acadèmic numerari i que, alhora, han marcat en gran mesura la meua evolució personal i professional des dels inicis de la meua formació universitària fins al moment present.

En primer lloc, voldria assenyalar la influència que, durant el primer any de carrera, cursat a la Facultat de Ciències, a l'edifici de la plaça Universitat, va tenir, com element de motivació i manera de enfocar els meus estudis de Medicina, el professor Joan Coronas, Catedràtic de Química Inorgànica, el qual amb la seva forma de raonar i de presentar els temes, a més de

la seva gentilesa en atendre les nostres consultes, em va fer aprofundir en l'estudi de la química, un tema que, més o menys vagament, intuïa que era fonamental per entendre els processos bioquímics i fisiològics i, per tant, la medicina.

També durant el primer any de carrera vaig conèixer, de manera fortuïta, al professor Waldemar Berardinelli, Catedràtic de Medicina de la Facultat Nacional de Medicina, a Rio de Janeiro, el qual buscava, al pati de ciències, on era la Facultat de Medicina doncs volia saludar i conversar amb el seu degà que, per aquelles dades, era el professor Máximo Soriano. Em va demanar si el podia acompanyar fins a la Facultat de Medicina, cosa que vaig fer amb molt de gust, i varem establir, en aquelles poques hores de convivència, una relació de simpatia i afecte mútua que es va mantenir i incrementar, mitjançant la correspondència epistolar, fins a la mort del professor. Molt sovint, el Dr. Berardinelli, m'exhortava a aprofitar al màxim les oportunitats de formar-me a consciència com a metge i mostrava la seva esperança, expressada literalment, dien que "quero vê-lo tambien professor em Madrid ou Barcelona". Aixó va fer germinar la idea i em va fer valorar, de tant en tant, si jo podria ser una persona idònia per a la docència universitària doncs no estava segur que les meves aptituds fossin prou bones per aquesta tasca.

Una vegada acabada la llicenciatura i el doctorat, vaig anar a treballar amb el professor Klaus Soehring, a l'Universitäts Krankenhaus Eppendorf, a Hamburg. El professor Soehring era tot un cavaller, disposat sempre a aconsellar-me i a ajudar-me, material i moralment, i un exemple de dedicació total a la vida acadèmica, el qual va influir marcadament en la meua forma de preparar i treballar els diversos temes de recerca. Alhora, l'estada a Hamburg em va permetre conèixer personalitats internacionals del camp de les ciències fisiològiques que venien a impartir seminaris o conferències al departament.

Després de varios anys com a professor Adjunt, a la Facultat de Medicina de Barcelona, i gràcies a la proposta dels professors Joan Oró i

Albert Zlatkis, vaig tenir la oportunitat d'incorporar-me, primer, als Departaments de Química i de Ciències Biofísiques de la Universitat de Houston i, al cap de poc temps, i amb la col.laboració del professor David Cardús, al Baylor College of Medicine, com Assistant Professor. No cal dir la importància que aquest llarg període d'estada als Estats Units va tenir per a mi i per tant es un deure de gratitud reconèixer l'ajut i, alhora, la confiança que em van dispensar els esmentats professors.

Hi ha però una persona a la qual li dec, en gran mesura, la trajectòria que he seguit durant la meua vida acadèmica. Aquesta persona no és altra que el professor Santiago Vidal Sivilla, il.lustre membre que va ser d'aquesta Reial Acadèmia, el qual, d'una manera sutil i, algunes vegades, amb un cert grau d'imposició moral, em va anar suggerint els camins a seguir, des de la meua anada a la Facultat de Medicina de Cádiz fins a ocupar-se de gran part de les gestions perquè sol·licités les beques d'ampliació d'estudis a l'estranger. Crec que som bastants els que tenim un deure de gratitud amb el Dr. Vidal Sivilla i jo sóc, possiblement, un dels primers que es beneficià de la seva ajuda, els seus consells, la seva formalitat, el rigor que m'inculcava a l'hora de redactar els treballs o articles científics; en definitiva, del seu tutelatge.

Hi ha un aspecte, que pot semblar marginal, però que va influir de manera notable en la meua formació humanística i espiritual i varen ser les converses, els consells, les conferències que ens varen dedicar el pare Llumá i els Drs. Casimir Martí i Josep María Rovira, als qui agraeixo molt sincerament el temps i l'esforç emprats en aquestes activitats.

Ja dintre de la meua tasca com a responsable de l'ensenyament de la Fisiologia a la Facultat de Medicina, he de manifestar el meu reconeixement a una llarga llista de persones per compartir el gust per l'ensenyament, l'interès i l'entusiasme per la recerca, la disposició a col.laborar en tot moment i les hores de convivència durant molts anys i agrair-los l'amistat que em dispensen. De la meua època a la Universitat Autònoma de Barcelona he d'esmentar als Drs. Josep M^a Arqué, Joan Ca-

broil, Enric Cañadell, Xavier Demestres, Enric Domingo, Eduard Escrich, Llorenç Font, Carles Grau, Alberto de Leiva, Silvestre Martin, Ignasi Morgado, Xavier Navarro, Joan Prat, Josep Reig, José Rodríguez Espinosa, Rosa Rossell, M^a Dolors Segarra, Adolf Tobeña, José Luis Tovar, Vicente Valle i Mercé Viñallonga així com als membres del PAS, Sr. Barroso, Montserrat Carrobé, Angel Dupré, Miquel Fábregas i Montse López. I dels anys com a professor de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona he d'ésmentar als Drs. Francisco Javier Avila, Antonio Balagué, Joan Ramon Barbany, Daniel Brotons, José Cañete, Manel Chiva, Agustí Comella, Josep Domingo, Esperanza Dudet, Tomás de Flores, Assumpta Fonadellas, Eduard Garrido, Pepita Giménez, José Antonio Gómez, Casimiro Javierre, Teresa Liu, M^a Antonia Lizarraga, Jordi Llorens, Josep Medina, Alberto Morales, Gil Rodas, Blanca Roman, Jaume Roset, M^a Jose Sancho, Lluís Serra, Andrea Suárez, Antonio Torralba, Josep Lluís Ventura, Joan Vidal i Ignasi Yzaguirre, a més dels membres del PAS Pepita Albar, David García, José Luis Hidalgo, Merche Pásaro, Isabel Vázquez i Rosaura Soto, administradora del Campus de Bellvitge. També he de reconèixer i agrair la col.laboració i ajuda dels Drs. Ramon Bartrons, Jordi Domingo i Víctor Gómez, així com la de la resta de professors dels Departaments de Ciències Fisiològiques de la Universitat de Barcelona.

No voldria oblidar als amics i companys de la Facultat de Medicina i d'altres facultats i escoles així com als de la meua terra per haver compartit esperances i decepcions, alegries i preocupacions i fer realitat, allò que diu un filòsof, de que la amistat, quan és sincera, permet que es constitueixi com una extensió de la pròpia llar.

I, finalment, pero no menys important, he d'agrair el suport de la meua família començant pels nostres fills Jordi i Maite, Mònica i Joan, Albert i Esther, Núria i Carles, que han estat, i són, motiu de satisfacció i d'orgull per la seua trajectòria acadèmica i professional i perquè han constituït un estímul constant i element de motivació per desenvolupar, de la millor forma possible, la meua tasca en cada moment. De manera molt especial, he d'agrair a l'estimada Eulàlia la seua abnegació, generositat i ajuda en tot moment, la

seva paciència i comprensió i la seva plena dedicació a fer possible la meua feina i la educació dels nostres fills i també, a “part time” la dels nostres nets Maria, Ignasi i Bruno que són la joia i l’alegría de la casa.

Per acabar, no puc deixar d’esmentar aquí la figura del meu pare que sempre em va encoratjar en la meua dedicació a la universitat, principalment després del meu retorn d’Alemania, quan devia intuir que el seu fill gran estava més interessat en el “coneixement” que en l’“enriquiment”, doncs la universitat no és pas el lloc més idoni per aconseguir aquest segon objectiu. El seu ajut moral i, moltes vegades, material ha estat decisiu per a la meua carrera acadèmica

**ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3:
ELS ÀCIDS GRASSOS PERDUTS I,
ARA, RETROBATS?**

Introducció.

Fins a finals dels anys 1920, es creia que els greixos no tenien altra funció que servir com a font d'energia o com a mitjà per a vehicular les vitamines liposolubles. Degut al fet que el greix pot ser sintetitzat a partir de la glucosa, els científics i els nutricionistes de l'època pensaven que el greix de la dieta no era essencial per a la vida com ho eren, en canvi, les vitamines i determinats aminoàcids. Però, a l'any 1929, George Burr i la seva dona, Mildred, van publicar al *Journal of Biological Chemistry* les seves observacions sobre els efectes que la supressió del greix de la dieta tenia sobre la salut d'un grup de rates. Els animals la dieta dels quals era deficitària en greix mostraven una pell aspra, escamosa, es deshidrataven i perdien pes ràpidament (malgrat tenir una ingesta calòrica adequada) i, al cap de pocs mesos, presentaven una cua que s'anava inflant progressivament i s'atrofiava, al mateix temps que els ronyons degeneraven i apareixia hematuria; per altra banda, tant els mascles com les femelles quedaven estèrils (Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929 82 345-367).

En el cas de no administrar-los cert tipus de greix (la de cansalada, per exemple, però no la de coco) els animals morien prematurament; en canvi, quan rebien la quantitat adequada d'alguns tipus de greix, la curació era tan espectacular com l'observada després de l'administració de vitamines, en el cas del corresponent dèficit. En les situacions provocades per un dèficit de greix, els símptomes desapareixien immediatament quan els animals s'alimentaven amb sagí de porc, oli de fetge de bacallà, oli de blat de moro o oli de llinosa; en canvi, l'administració

d'oli de coco, especialment ric en àcids grassos saturats, no conseguia corregir la situació.

Els àcids grassos que primerament van ser reconeguts pel matrimoni Burr dotats de biopotència per a guarir o prevenir els símptomes associats al dèficit de greix van ser els àcids grassos poli-insaturats linoleic, linolènic i araquidònic. Anys més tard, Hume va observar que un àcid docosahexaenoic, d'estructura química desconeguda aleshores, posseïa efectes similars (Hume EM, Nunn LCA, Smedley-MacLean I, Smith HH. *Biochem J* 1938). Aquest tipus d'àcids grassos van ser denominats “essencials” pel matrimoni Burr donat el caràcter fonamental que, per a la salut, tenia la seva ingesta amb la dieta, fet difícil d'acceptar pels metges i científics dels anys 1930.

En qualsevol cas, el caràcter “essencial” dels dits àcids grassos ho era per als animals però no estava provat que ho fos també per als humans. El matrimoni Burr va convèncer a un amic seu, bioquímic (William Redman Brown), perquè seguís durant sis mesos una dieta lliure de greix (a base de sucre, llet descremada, suc de taronja, fècula de patata, sals i vitamines); aquest amic va tolerar perfectament la prova i en el transcurs de l'“experiment” mai va presentar cap molèstia ni va patir cap refredat o alteracions en el seu nivell de salut. Per això, els científics van concloure, incorrectament, que aquest tipus d'àcids grassos eren “essencials” per a la rata però no per als humans. Uns anys més tard, ja en la dècada dels 1960, es va comprovar la “essencialitat” d'aquests compostos quan es va instaurar l'alimentació per via endovenosa o alimentació parenteral, que, en els primers temps, no contenia cap tipus de greix.

És interessant notar que George Burr va començar treballant sobre els efectes biològics de la recentment descoberta vitamina E per Evans i Scout en 1922. El jove Burr, doctorat per la Universitat de Minnesota, es va traslladar al laboratori de Evans, a la Universitat de Berkeley, amb l'objectiu d'intentar desxifrar el perquè de la gran variabilitat en la proporció de rates estèrils que apareixien quan se les sotmetia a dietes deficitàries en vitamina E. Evans, Burr i Athausen van observar que el contingut en vitamina E

en el germen de blat, per exemple, s'incrementava progressivament des del germen a l'oli, a la fracció insaponificable i a la fracció no esteroidea, el que indicava la naturalesa lipídica d'aquesta vitamina.

Acceptat el caràcter lipídic de la vitamina E, semblava lògic pensar que la pertorbadora variabilitat en la proporció d'animals que quedaven estèrils podia obeir al fet de seguir dietes contenint lípids amb una riquesa molt diversa i variable en aquesta vitamina. De manera que el grup d'investigadors, van establir una petita colònia de rates que consumien una dieta lliure de greix, composta per un 24% de caseína, un 72% de sacarosa i un 4% d'una barreja de sals, complementada amb petites quantitats de llevat, germen de blat i oli de fetge de bacallà. El resultat va ser la supressió de la ovulació i la detenció del creixement dels animals.

Es va revisar la literatura científica, indagant si els efectes observats podien ser deguts a l'absència o dèficit d'alguna vitamina liposoluble, desconeguda fins a llavors, però no se'ls va ocórrer pensar que la causa del trastorn podia ser el simple dèficit de greix, fet difícil d'acceptar atès que els coneixements científics del moment no permetien atribuir cap paper especial als àcids grassos, fora de la seva capacitat per a aportar energia.

Experiments posteriors van posar de manifest que la suplementación amb fetge o sagí de porc millorava el desenvolupament corporal, restaurava la ovulació i els animals recuperaven la capacitat reproductora. Aquests experiments, repetits diverses vegades, posaven de manifest que la dieta particular "pura", seguida pels animals, o bé requeria una cantidad extraordinària i única d'alguna de les vitamines conegudes o, bé, comportava la ingesta d'algun altre component, desconegut, del grup de les vitamines (vitamina H o vitamina F). Els experiments següents es van portar a terme emprant oli de coco, oli de blat de moro, mantega o sagí de porc com a font de greix.

A l'any 1928, George Burr va acceptar un lloc a la Universitat de Minnesota per treballar en fisiología vegetal, però amb l'autorització per a disposar d'un petit estabulari on prosseguir els seus estudis sobre els efec-

tes del greix de la dieta. Els Burr van abandonar Berkeley duent amb si, en el seu automòbil, dues caixes de rates de la soca Long Evans que se suposava que serien més resistents a les baixes temperatures d'un clima molt més rigorós que el de Califòrnia. (De fet, al llarg del viatge, el matrimoni amagava els animals en el dormitori de l'hotel on s'allotjaven, a fi de protegir-los del fred de les nits tardorenques).

Un any i mig després de la seva arribada a Minneapolis, va aparèixer publicat el primer treball dels Burr en el *Journal of Biological Chemistry* (maig de 1929) i, un any més tard (abril de 1930), va aparèixer el seu segon treball, publicat en la mateixa revista, en el qual es comparava el poder o potència curativa dels diferents olis de composició coneguda i la d'alguns àcids grassos individuals, aïllats per mitjà de les tècniques disponibles en aquells anys (Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930 86 587-621). La conclusió més important del treball va ser que l'àcid linoleic era l'agent actiu, essencial per a la salut dels animals.

Pocs anys després, i a la vista de les pràcticament nul·les conseqüències que per a la salut humana semblava tenir la supressió dels àcids grassos de la dieta, Burr va acceptar una proposta per a muntar un laboratori de fisiologia vegetal, a Hawaii, i va abandonar els seus treballs sobre els àcids grassos essencials.

Característiques generals dels àcids grassos.

A la fi dels anys 1940, s'estimava que a la naturalesa existien més de 600 espècies distintes de lípids (420 presents en els diferents vegetals, 80 en les distintes espècies animals i 100 en els diversos animals que viuen en un mitjà aquàtic). No obstant això, Deul, en la seva extensa obra sobre els lípids (*The lipids – Their chemistry and biochemistry*, Interscience Publishers Inc., Nova York 1951) calculava que el nombre d'espècies moleculars pertanyents al grup dels lípids havia de ser superior a les 3000.

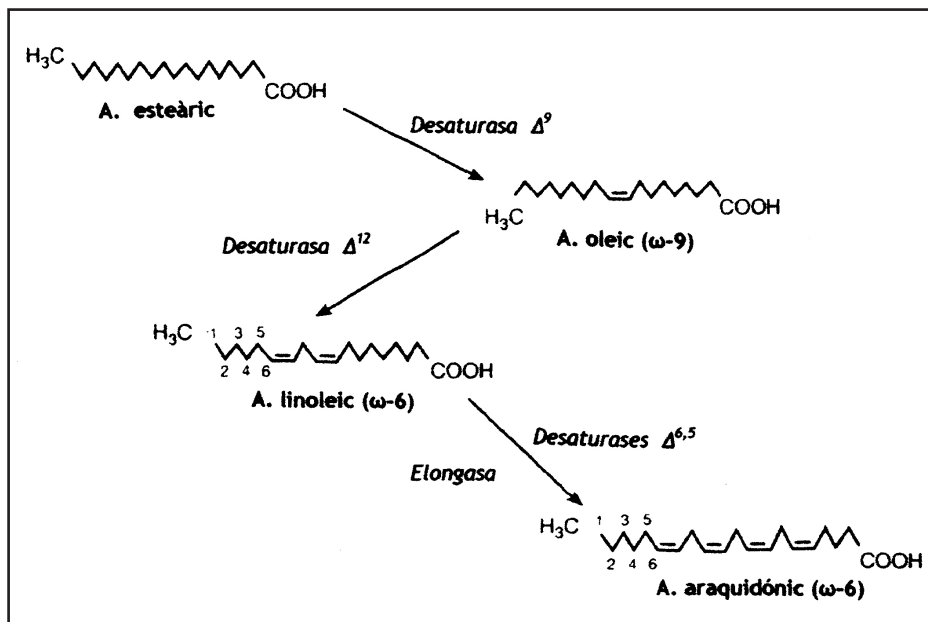
L'aspecte més important que condiciona la naturalesa i determina les principals característiques dels lípids és el tipus i la proporció dels diferents àcids grassos presents en la molècula lipídica.

Els àcids grassos presents en els animals i en els vegetals constitueixen un grup amb un nombre relativament reduït de components. Un aspecte general, d'especial rellevància, és el fet que tots els àcids grassos presents en els lípids naturals de procedència animal o vegetal contenen, gairebé sense excepció, un nombre parell d'àtoms de carboni. A més, estan formats per cadenes lineals d'àtoms de carboni i gairebé no existeixen àcids grassos de cadena ramificada; per altra banda, solament en algun cas aïllat es troben anells aromàtics formant part dels àcids grassos. Afortunadament, del gairebé centenar d'àcids grassos diferents que es troben a la naturalesa, els mamífers poseïm al voltant d'una trentena.

Àcids grassos essencials i no essencials.

Com és ben sabut, el nostre organisme és capaç de fabricar àcids grassos saturats, fonamentalment àcid palmític i àcid esteàric i, en menor proporció, àcid mirístic, a partir de compostos com la glucosa, alguns cetoàcids derivats de certs aminoàcids, etc... En aquest tipus d'àcids grassos, tots els àtoms de carboni (a excepció del grup àcid o carboxil) posseïxen les seves quatre valències satisfetes amb sengles elements distints pel que es diu que els corresponents enllaços estan saturats i els seus àtoms de carboni units per enllaços senzills.

L'organisme humà és també capaç d'introduir, sobre un àcid gras saturat, un doble enllaç entre dos àtoms de carboni contigus donant lloc a la formació d'un àcid gras mono-insaturat. Així, a partir de l'àcid esteàric, àcid gras saturat de divuit àtoms de carboni (C_{18:0}), es pot formar l'àcid oleic (C_{18:1}), monoinsaturat. La posició del doble enllaç en la molècula d'àcid gras ve determinada per les característiques de l'enzim de desaturació que, en el cas dels humans, correspon a la denominada desaturasa Δ^9 ,



Sintesi d'àcids grassos de tipus omega-6

indicant que estableix un enllaç doble entre els carbonis situats en les posicions 9 i 10, començant a contar des del grup carboxil.

Quan l'àcid gras posseïx dos o més enllaços dobles rep el nom de poli-insaturat. Aquest tipus d'àcids grassos són essencials per a establir les adequades estructures i assegurar el normal funcionament de totes les cèl·lules i de l'organisme en conjunt però no poden ser sintetitzats pels animals, pel que han de ser ingerits amb la dieta. La incapacitat dels animals per a sintetitzar aquest tipus de compostos radica en que la posició del segon o del tercer enllaç doble escapa del braç d'acció de la desaturasa Δ^9 ja que aquest tipus d'àcids grassos posseïxen nous enllaços dobles que s'estableixen entre els carbonis 12 i 13 o entre els carbonis 15 i 16, en el cas de l'àcid oleic. Són les desaturases Δ^{12} i Δ^{15} les quals poden generar sengles enllaços dobles en les posicions 12 i 15, respectivament, per a formar l'àcid linoleic ($C_{18:2}$), amb dos enllaços dobles (un,

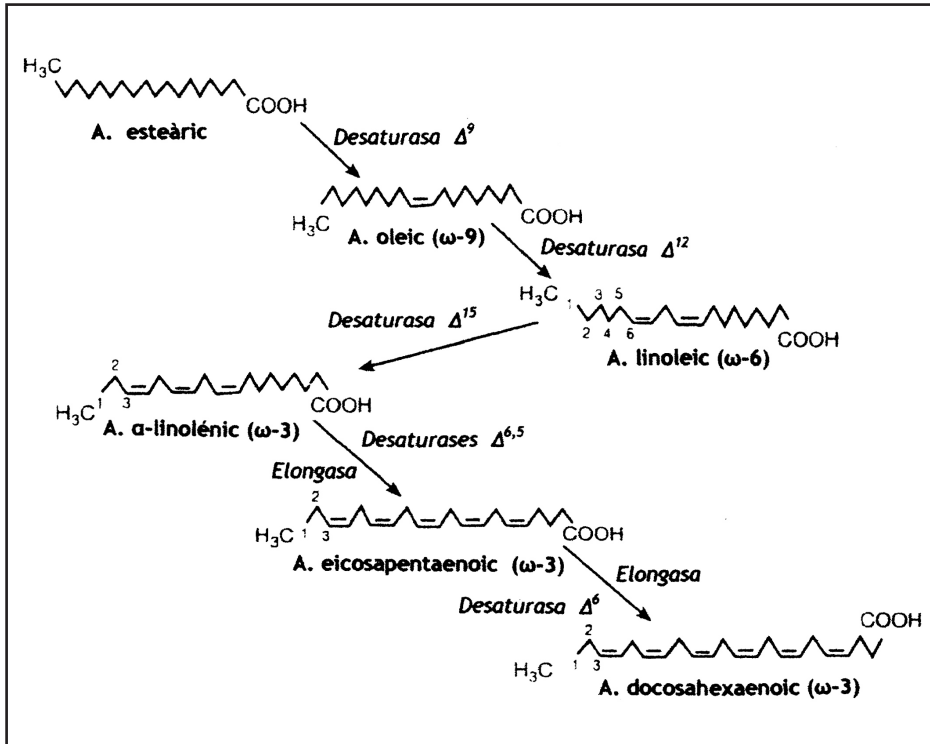
en la posició Δ^9 i l'altre, en la posició Δ^{12}) i l'àcid α -linolènic (C18:3), amb tres enllaços dobles (un, en la posició Δ^9 ; un altre, en la posició Δ^{12} i, el tercer, en la posició Δ^{15}).

Malgrat que l'àcid linoleic i l'àcid α -linolènic no poden ser sintetitzats pels animals, els mamífers requereixen la presència d'aquest tipus d'àcids grassos i els seus derivats en les diverses estructures corporals pel que és imprescindible incorporar-los amb la dieta i són, per tant, essencials per al correcte funcionament del nostre organisme.

Atès que els animals no posseïxen ni la desaturasa Δ^{12} ni la desaturasa Δ^{15} , la disponibilitat d'aquests àcids grassos poli-insaturats vindrà condicionada per la ingesta de productes vegetals, més o menys rics en aquest tipus de compostos, o per la de derivats generats, a partir de dits compostos, per animals alimentats amb aquests productes vegetals. (Els animals, actuant sobre un àcid gras mono-insaturat, com l'àcid oleic, solament poden introduir enllaços dobles en la zona compresa entre el doble enllaç existent (Δ^9) i el grup carboxil; en canvi, les plantes, les algues, etc., són capaces de introduir nous enllaços dobles en la zona compresa entre el doble enllaç existent i la part més allunyada del grup carboxil, el denominat grup metil terminal.)

A partir de l'àcid linoleic, les plantes i les algues d'aigua dolça poden sintetitzar un àcid gras que posseïx un enllaç doble addicional, situat entre el segon enllaç doble i el grup metil terminal, donant lloc a la formació de l'àcid α -linolènic. Les fulles verdes, les llavors d'algunes plantes (com el lli, la soia, ...), les nous, etc., són bones fonts d'àcid α -linolènic. Al voltant del 57% dels àcids grassos presents en les fulles verdes corresponen a l'àcid α -linolènic; no obstant això, com el contingut total de greix en aquestes estructures és molt petit, la ingesta de vegetals de fulla verda, frescos, no contribueix en una quantitat significativa a l'aport d'àcid α -linolènic en l'espècie humana.

Les algues marines contenen una gran proporció d'àcids grassos de llarga cadena (de 20 o més àtoms de carboni i amb quatre a sis enllaços dobles)



Sintesi d'àcids grassos de tipus omega-3

entre els quals es troben l'àcid eicosapentaenoic (C₂₀:5), l'àcid docosapentaenoic (C₂₂:5) i l'àcid docosahexaenoic (C₂₂:6), emparentats tots amb l'àcid α-linolènic.

Els àcids grassos poli-insaturats essencials, linoleic i α-linolènic, poden ser transformats pels animals en sengles derivats proveïts d'un major nombre d'àtoms de carboni i/o de nous enllaços dobles. Aquestes transformacions estan catalitzades per diversos tipus de desaturases, responsables d'introduir nous enllaços dobles, i de elongases, responsables d'incrementar la longitud de la cadena hidrocarbonada, el lloc d'acció de les quals queda restringit a l'espai comprès entre el carboni Δ⁹ i el grup carboxil (carboni α).

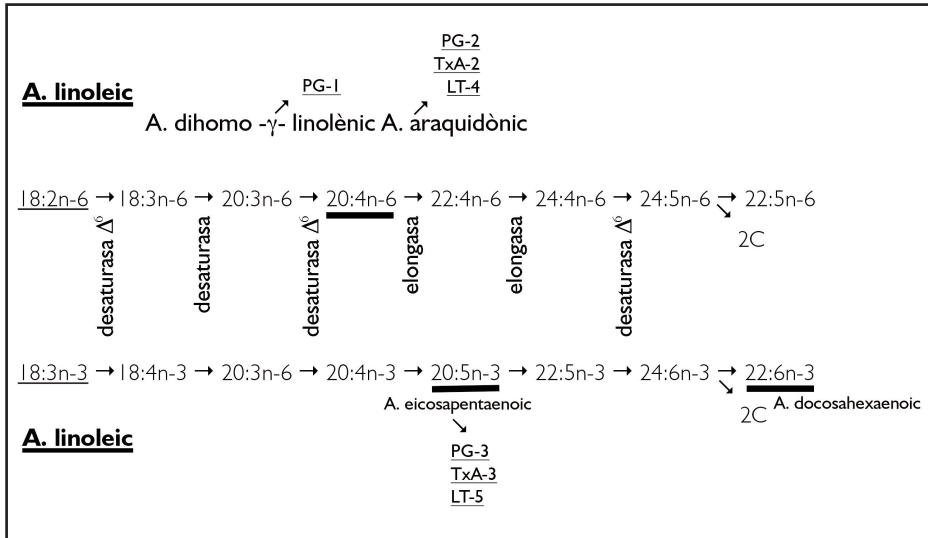
CARACTERITZACIÓ QUÍMICA I METABÓLICA DELS ÀCIDS GRASSOS

Per a caracteritzar, des del punt de vista químic, qualsevol àcid gras cal indicar:

1. El nombre d'àtoms de carboni que posseïx (C_{12} , C_{14} , C_{16} , C_{18} ,...).
2. Quants enllaços dobles presenta la molècula (0,1,2,...,6); per exemple $C_{18:0}$, en el cas de l' àcid esteàric o $C_{18:1}$, en el cas de l'àcid oleic.
3. La ubicació d'aquests enllaços dobles al llarg de la molècula (entre els carbonis 9 i el 10 = Δ^9 o entre els carbonis 12 i 13 = Δ^{12}).
4. La configuració que adopta la molècula entorn dels enllaços dobles que pot ser de tipus *cis*, quan les dues parts de la molècula, situades a banda i banda de l'enllaç doble, es troben doblegades cap al mateix costat o, bé, de tipus *trans*, quan les dues parts de la molècula, situades a banda i banda de l'enllaç doble, es troben doblegades en sentit contrari

Així, per a caracteritzar numèricament a l'àcid oleic, des del punt de vista químic, s'utilitza la notació $C_{18:1 \Delta^9, cis}$, mentre que per a l'àcid elaiídic, isòmer de l'àcid oleic, s'utilitza la notació $C_{18:1 \Delta^9, Trans}$.

Les xifres que indiquen la posició dels respectius enllaços dobles i, per tant, la estructura de la molècula anirien canviant amb cada nova etapa dels processos de desaturació i d'elongació el que dificultaria veure, d'una manera senzilla, la relació entre els precursors i els seus derivats. Així, per exemple, l'àcid α -linolénic ($C_{18:3 \Delta^{9,12,15} all cis}$) pot ser metabolitzat per elongació i doble desaturació a àcid eicosapentaenoic ($C_{20:5 \Delta^{5,8,11,14,17} all cis}$), notacions que presenten poca similitud entre si malgrat que el segon àcid gras deriva metabòlicament del primer.



Sintesi d'àcids grassos de tipus omega-6 i tipus omega 3

A l'any 1943, Ralph Holman, bioquímic de la Universitat de Minnesota, va renunciar a seguir amb els estudis que estava portant a terme sobre el colesterol i, a instàncies de George Burr, va començar a interessar-se pels àcids grassos poli-insaturats. Holman, a la vista del canviant embull de xifres que calia utilitzar per a caracteritzar cadascun dels àcids grassos i els seus corresponents derivats metabòlics, va buscar un sistema de nomenclatura més simple fins que se li va ocórrer recórrer a l'alfabet grec per a indicar la posició dels enllaços dobles en les molècules dels àcids grassos insaturats. Els químics ja utilitzaven la notació grega per a indicar la posició del grup carboxil o grups químics més pròxims (α , β , γ , ...) i Holman pensà que si la posició dels dobles enllaços es referia a l'últim carboni de la part alifàtica (el grup metil o carboni ω), en lloc de fer-ho respecte al primer de la cadena (el grup carboxil o α), les característiques numèriques de la molècula original es mantindrien al llarg de les successives etapes d'elongació i desaturació amb el que seria molt més fàcil establir les relacions de parentiu entre els diferents membres d'una ma-

teixa família (Holman RT, Mohrhauer H. A hypothesis involving competitive inhibitions in the metabolism of polyunsaturated fatty acids. *Acta Chem Scand* 1963 179 S84n).

D'acord amb la nomenclatura proposada per Holman l'àcid linoleic, per exemple, es refereix com $C_{18:2 \omega-6}$, atès que el segon enllaç doble està situat a sis àtoms de distància de l'extrem alifàtic terminal (carboni ω), i l'àcid α -linolènic es designa com $C_{18:3 \omega-3}$, ja que el doble enllaç més allunyat del grup carboxil es troba a tan sols tres àtoms de carboni de distància del grup metil terminal. D'acord amb aquesta notació, l'àcid oleic es designa com $C_{18:1 \omega-9}$ i l'àcid palmitoleic com $C_{16:1 \omega-7}$. Tots els derivats de l'àcid linoleic conserven la notació $\omega-6$ com, per exemple l'àcid araquidònic ($C_{20,4 \omega-6}$) mentre que els derivats de l'àcid α -linolènic, com els àcids eicosapentaenoic ($C_{20:5 \omega-3}$) i l'àcid docosahexaenoic ($C_{22:6 \omega-3}$), segueixen mantenint la notació $\omega-3$. Així, els coneguts popularment com omega-3 són àcids grassos poli-insaturats, emparentats entre ells i caracteritzats per posseir un dels seus varis enllaços dobles a tan sols tres àtoms de carboni de distància de l'extrem alifàtic terminal, o carboni ω , de la molècula.

Les diferents línies o sèries d'àcids grassos insaturats no són interconvertibles de tal manera que els productes resultants dels processos d'elongació i desaturació, encara que catalitzats pels mateixos enzims, segueixen camins separats si, bé, paral·lels. L'enzim limitant, i que participa en l'etapa inicial, del procés de transformació de l'àcid linoleic ($C_{18:2 \omega-6}$) i de l'àcid α -linolènic ($C_{18:3 \omega-3}$) en els seus respectius derivats, és la desaturasa Δ^6 ; és a dir, la que introdueix un doble enllaç a nivell del sisè carboni més pròxim al grup carboxil (en la nomenclatura nutricional, que segueix les recomanacions de Holman, correspondria al carboni $\omega-12$).

Convé recordar que els àcids grassos omega-6 i els àcids grassos omega-3 no poden ser sintetitzats pels animals i, per tant, han de ser ingerits obligatòriament amb la dieta. La sèrie d'àcids grassos omega-6 comença amb l'àcid linoleic que es forma a partir de l'àcid oleic, el qual experimenta una desaturació, per l'acció de la desaturasa Δ^{12} , a nivell del carboni situat

en la posició 6 a partir de l'extrem metil terminal (carboni ω) o, el que es el mateix, actuant sobre els carbonis 12 i 13, començant a contar des del grup carboxil (carboni α), d'on procedeix la denominació Δ^{12} . La disponibilitat d'àcid linoleic s'ha incrementat extraordinàriament durant la segona meitat del segle XX a causa de la dedicació de l'agricultura al cultiu de plantes (com el girasol, el blat de moro, la colza) les llavors de les quals són riques en àcid linoleic; per altra banda, aquest tipus d'àcids grassos han estat “promocionats” per la classe mèdica com un element capaç de reduir els nivells de colesterol del plasma.

Els àcids grassos omega-3, el primer element dels quals és l'àcid α -linolènic, poden ser fabricats per les plantes, en els cloroplasts de les fulles verdes, i es troben en especial abundància, en l'oli de llinosa i, en menor proporció, en l'oli de colza i de soia, així com en les nous i, per descomptat, en els vegetals de fulles verdes (com la verdulaga). L'àcid α -linolènic es forma a partir de l'àcid linoleic per acció de la desaturasa Δ^{15} que introdueix un nou enllaç doble a nivell de la posició 3 a partir de l'extrem alifàtic terminal (carboni ω) de l'àcid gras; és a dir, entre els carbonis 15 i 16, contant a partir del grup carboxil (o carboni α), fet que determina la denominació d'aquesta desaturasa (Δ^{15}).

Els animals manquem tant de la desaturasa Δ^{12} com de la desaturasa Δ^{15} , pel que els corresponents àcids grassos derivats tenen el caràcter d'essencials per al nostre organisme. No obstant això, a partir d'aquests compostos, el nostre organisme pot fabricar distints derivats introduint nous enllaços dobles i nous àtoms de carboni en la zona més pròxima al grup carboxil (carboni α).

Com els sistemes enzimàtics que controlen el metabolisme dels àcids grassos insaturats són els mateixos per a tots ells, els productes formats deriven fonamentalment de l'àcid linoleic (ω -6) atès que es el més abundant dels àcids grassos poli-insaturats, sent l'àcid araquidònic (ω -6) el compost sintetitzat en major quantitat. En canvi, els principals productes derivats de l'àcid α -linolènic (ω -3), com els àcids eicosapentaenoic (ω -3) i docosa-

hexaenoic (ω -3), es generen en molta menor quantitat donada la baixa eficiència en la transformació del precursor de la sèrie (l'àcid α -linolènic, ω -3) provocada per la gran abundància del competidor (l'àcid linoleic i els seus derivats de la sèrie ω -6).

Donada la importància dels àcids eicosapentaenoic i, de manera especial, de l'àcid docosahexaenoic en el funcionament cel·lular i, en particular, en les cèl·lules del sistema nerviós, és necessari assegurar l'aportació d'aquests compostos, ja preformats, a través de la ingesta de peix (o d'olis de peix) o d'algues marines que els continguin. Convé recordar que els àcids grassos omega-6 i omega-3 no són interconvertibles pel que no podem sintetitzar àcid docosahexaenoic (ω -3) a partir de l'àcid linoleic (ω -6), per exemple, ni àcid araquidònic (ω -6) a partir de l'àcid α -linolènic (ω -3).

ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I MALALTIES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Fa més de cinquanta anys, es va observar que els àcids grassos poli-insaturats d'origen vegetal (de tipus omega-6) tenien un efecte hipocolesterolemiant quan substituïen als àcids grassos saturats de la dieta. Al 1954 Ahrens i cols van publicar un treball titulat "Efectes sobre els lípids del sèrum al substituir la grasxa animal de la dieta per greix vegetal" (Ahrens EH, Blankenhorn DH, Tsaltas TT. Effect on human serum lipids of substituting plant for animal fat in the diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954 86 872). Posteriorment, nombrosos estudis van confirmar els efectes beneficiosos dels olis vegetals sobre la capacitat per a reduir els nivells de colesterol del plasma.

A l'any 1957, Keys, Anderson i Grande Covián van publicar un treball en el qual calculaven que cada gram d'àcid gras saturat ingerit tenia, aproximadament, una potència dues vegades major per a elevar el colesterol del sèrum que un gram d'àcids grassos poli-insaturats d'origen vegetal tenia per a reduir aquests nivells (Keys A, Anderson JJ, Grande

F. Serum cholesterol response to dietary fat. *Lancet* 195 i 787). També a l'any 1957, Keys i cols varen comunicar, en un altre treball, els resultats dels seus estudis en els quals van comparar els efectes de l'oli de sardina, d'oli de girasol i d'oli de blat de moro sobre la concentració de colesterol del sèrum. Aquests autors van arribar a la conclusió que l'oli de girasol i el de sardina més aviat feien augmentar que disminuir el colesterol del sèrum, en comparació amb l'oli de blat de moro. La conclusió va ser que, dels diferents greixos estudiats, l'oli de blat de moro presentava la màxima capacitat per a reduir els nivells de colesterol del plasma (Keys A, Anderson JJ, Grande F. "Essential" fatty acids, degree of unsaturation and effect of corn (maize) oil on the serum cholesterol level in man. *Lancet* 1957 i 66-68).

Més tard, a l'any 1959, Ahrens i cols, utilitzant oli de verat (de tipus omega-3) van arribar a la conclusió que l'efecte hipocolesterolemiant no era millor que el dels olis vegetals. Com a resultat d'aquesta observació, no es van prosseguir els estudis sobre els efectes dels olis de peix sobre els nivells de colesterol i d'altres lípids del plasma (Ahrens EH, Insull W, Hirsch J, Stoffel W, Peterson ML, Farquhar JW, Miller T, Thomasson HJ. The effect on human serum lipids of a dietary fat, highly unsaturated, but poor in essential fatty acids. *Lancet* 1959 i 115-119). D'aquesta forma, durant molts anys l'atenció dels investigadors clínics i la informació transmesa a la població en general va posar tot l'èmfasi en els àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-6, presents en gran abundància en els olis vegetals.

Hugh Sinclair, a Anglaterra, va suggerir, ja a l'any 1956, l'existència d'una correlació inversa entre ingesta d'àcids grassos poli-insaturats i la incidència de malaltia coronària. Si bé aquest tipus de patologia es va incrementar de manera notable a partir de la segona meitat del segle passat, no és possible atribuir-la a una disminució en la ingesta total d'àcids grassos poli-insaturats; de fet, ha ocorregut tot el contrari, ja que el consum d'olis vegetals s'ha incrementat espectacularment durant els últims anys a Nordamèrica i a Europa.

Així, desde finals dels anys 1950s s'ha recomanat consumir dietes amb un baix contingut en colesterol i en àcids grassos saturats, evitant la ingesta d'aliments com la mantega i la cansalada i incrementant la d'olis de llevors (com l'oli de blat de moro), a fi de prevenir les malalties del sistema cardiovascular, especialment de la malaltia isquémica miocàrdica. Malgrat que la població americana, i la d'altres països industrialitzats, han seguit les recomanacions proposades inicialment per Ahrens i cols, Keys i cols, i altres investigadors, de fet, la malaltia coronària continua afectant a centenars de milers de americans agreujada amb l'aparició ara d'una epidèmia d'obesitat i de diabetis. Si un dels factors de risc per a les malalties del sistema cardiovascular era el colesterol i, posteriorment, els àcids grassos saturats (aspectes “reactivats” periòdicament i objecte de recents propostes per part del Ministeri de Sanitat i, també, de la Conselleria de Salut) què és el que ha fallat? , per què els problemes sanitaris s'han incrementat en lloc de disminuir?.

És evident que múltiples factors poden haver contribuït a aquest procés; menjar més copiosos, ingesta excessiva de calories, un increment en el consum de hidrats de carboni refinats, major ingesta d'àcids grassos trans, major grau de sedentarisme, etc... Però és cert també que, durant aquests anys, hi ha hagut un increment en el consum indiscriminat d'àcids grassos poli-insaturats amb una ingesta progressivament creixent d'àcids grassos del tipus omega-6, fonamentalment d'àcid linoleic (molt abundant en els olis de llavors de girasol, de blat de moro,...) i una dràstica reducció en el consum d'àcids grassos del tipus omega-3.

No tots els àcids grassos tenen els mateixos efectes sobre l'organisme fet que ve determinat per la diferent composició i estructura química que presenten. Sinclair ja escrivia a l'any 1956 que “el que importa en l'ateroma és la quantitat i estructura dels àcids grassos de la dieta”. Per descomptat, és l'estructura el que diferencia fonamentalment l'àcid linoleic (pertanyent a la família omega-6) de l'àcid α -linolènic (pertanyent a la família omega-3).

L'important paper que ocupen els àcids grassos omega-3 no es va fer aparent fins a la publicació dels estudis portats a terme per Bang, Dyer-

berg i Hjerne, durant l'estiu de 1970 i anys posteriors, en un grup d'esquimals residents al districte de Umanak, a la part occidental de Groenlàndia. Al descriure les seves observacions, aquests autors esmentaven: “La seva alimentació conté més proteïnes i menys hidrats de carboni que la dieta habitual dels danesos i una quantitat semblant de greix. Comparada amb la dieta danesa, el perfil dels àcids grassos presents en els lípids ingerits – fonamentalment procedents de mamífers- mostraven un elevat contingut en àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena (especialment àcid eicosapentaenoic C20:5 ω -3) i un baix contingut en àcid linoleic; no obstant això, la suma de tots els àcids grassos poli-insaturats era inferior a la de la dieta danesa. D'acord amb la fórmula de Keys, en la qual es prediuen els nivells de colesterol del plasma en funció del tipus d'àcids grassos presents en la dieta, el perquè dels baixos nivells de colesterol dels esquimals de Groenlàndia no es podia explicar pels valors observats el que suggereix que ha de ser un efecte metabòlic especial dels àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena d'origen marí. Pot ser que tinguin també un efecte similar sobre els triglicèrids del plasma i les lipoproteïnes de molt baixa densitat, el que explicaria les concentracions molt més baixes d'aquests components en els esquimals que en els individus del món industrialitzat. Les nostres troballes poden tenir un significat essencial per explicar les diferències existents en la mortalitat per malaltia coronària entre aquests dos tipus de població” (Bang HO, Dyerberg J, Hjerne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976 200 69-73).

Estudis posteriors, portats a terme en esquimals residents a Dinamarca, van posar de manifest que les concentracions dels seus lípids plasmàtics eren, en essència, més semblants a les dels danesos que a les dels esquimals residents a Groenlàndia. Aquestes observacions van dur a la conclusió de que els factors genètics tindrien una importància menor a l'hora d'explicar les diferències observades entre aquests dos grups de població i que aquestes podrien obeir, fonamentalment, a factors ambientals entre els quals la dieta seria el més important(Dyerberg J, Bang HO, Hjerne N. Fatty acid composition of plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975 28 958-966) .

A més d'una baixa incidència de malalties del sistema cardiovascular, els esquimals mostren un temps de sagnia prolongat, presenten fàcilment equimosis, posseïxen una menor concentració de plaquetes i amb una menor capacitat agregant, tot això consistent amb una menor incidència de trombo-si coronària. Mentre que, en els esquimals, la diabetis mellitus és rara, s'observa una elevada prevalença d'hemorràgia cerebral i de cirrosi hepàtica, en aquest cas degut probablement a l'elevat consum d'alcohol que s'observa en aquest grup de població.

A l'any 1980, Hirai i cols van comparar les dades obtingudes en una població pesquera del Japó, amb una ingesta mitjana de 250 grams de peix al dia, amb els d'una població camperola del mateix país, en el que el seu consum diari de peix era tan sols de 90 g, de mitjana. Els nivells d'àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena del plasma, àcid eicosapentaenoic i àcid docosahexaenoic, van ser significativament superiors en els habitants de la costa així com també ho va ser la relació àcid eicosapentaenoic (ω -3)/àcid araquidònic (ω -6). Aquests investigadors van notar que el valor mitjà del quocient àcid eicosapentaenoic/àcid araquidònic en aquest grup de població, que era de 0.5 ± 0.26 , es trobava comprès entre els baixos valors observats en els europeus (0.1) i els marcadament elevats de la població esquimal (7.0) (Hirai A, Hamazaki T, Terano T. Eicosapentaenoic acid and platelet function in japanese. *Lancet* 1980 *ii* 1132). Així mateix, van notar que les plaquetes d'aquest grup de població posseïen menor capacitat agregant i van concloure que “aquestes observacions poden explicar la relativament baixa incidència de malaltia trombòtica cardiovascular al Japó”.

En relació amb els possibles efectes protectors dels àcids grassos de tipus omega-3 sobre la malaltia coronària, és interessant assenyalar aquí les observacions portades a terme per un metge noruec durant els anys de la Segona Guerra Mundial. Durant l'ocupació nazi, Noruega va quedar aïllada i es va veure desproveïda dels ous, la carn i els productes lactis que importava de Dinamarca. Aquesta situació es va perllongar des de l'any 1940 fins al 1946. Donades les circumstàncies de l'ocupació bèl·lica, amb les situacions d'estrès que comportava, cabia esperar un notable incre-

ment en la incidència de malaltia coronària però, en canvi, es va observar una marcada caiguda en la mortalitat per infart de miocardi en aquest període de temps.

Noruega va tenir la sort de comptar amb una important flota i indústria pesquera el que li va permetre que, durant aquells anys, la població pogués subsistir a base de peix (ric en àcids grassos omega-3) en substitució de la carn i els productes lactis dels quals no podia disposar. Durant el primer any de l'ocupació alemanya, es va produir una reducció del 17% en la mortalitat per malaltia coronària i, als tres anys de la mateixa, la reducció va ser del 21%. Per descomptat que, a més de la dieta, molts altres factors van canviar en aquest període de temps, com la disponibilitat de tabac, per exemple, però canvis similars es van donar a la veïna i neutral Suècia on, en el mateix interval de temps, la mortalitat per malalties del sistema cardiovascular va experimentar una reducció molt més petita (Malmros M. The relation of nutrition to health: a statistical study of the effect of wartime on atherosclerosis, tuberculosis and diabetes. *Acta Med Scand* 1950 246 (suppl) 137-153).

Sembla ser que l'experiència de Noruega va inspirar l'estudi potser més notable portat a terme fins a dates més recents sobre els efectes positius d'una dieta rica en peix. Un metge americà, el Dr. Avery Nelson, va interrompre la seva consulta mèdica a l'any 1946, a fi de cursar un Màster en Nutrició i Bioquímica a la Universitat de Califòrnia, a Los Angeles. En el transcurs d'aquests estudis, es va assabentar de la reducció en la mortalitat coronària que havia experimentat Noruega durant els anys de la guerra i, quan a l'any 1952, va reobrir la seva consulta a Seattle, va començar a recomanar una dieta especial, dissenyada per ell mateix, que incloïa la ingesta de, com a mínim, tres menjars a la setmana de peix gras. El Dr. Nelson va comparar l'evolució dels pacients que seguien la seva dieta amb els d'un grup control, que no ingerien peix. L'estudi, que es va perllongar per espai de 19 anys (fins poc abans de la mort del seu autor), va posar de manifest que aquells pacients que havien consumit regularment peix gras van presentar una taxa de mortalitat per infart de miocardi que va ser un 22 % inferior a

la dels que no havian consumit peix (Nelson AM. Diet therapy in coronary disease – Effect on mortality of high-protein, high-seafood, fat controlled diet. *Geriatrics* 1972 27 103-106).

Es disposa en l'actualitat d'una gran quantitat d'informació sobre els efectes protectors dels àcids grassos omega-3 sobre la malaltia isquémica miocárdica. Els àcids eicosapenatenoic i docosahexaenoic posseïxen una sèrie d'efectes sobre diferents paràmetres fisiològics que poden afectar al desenvolupament del procés ateroscleròtic, responsable majoritari d'aquesta patologia. Entre aquests efectes, podem destacar la seva acció sobre el metabolisme lipoproteic, la funció dels trombòcits i l'endoteli vascular, la reactividad del múscul llis vascular, la producció de citoquines pels monòcits i els granulòcits de tipus neutròfil, els processos de la coagulació i la fibrinolisi, la pressió arterial, ... (Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Balow SM eds. Health effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids in sea foods. *World Rev Nutr Diet* 1991 66 1-592).

Efectes dels àcids grassos omega-3 sobre el metabolisme lipoproteic.

Com s'ha comentat més amunt, és ben sabut que el tipus i la quantitat d'àcids grassos ingerits amb la dieta constitueïxen alguns dels factors que condicionen el ritme amb que són sintetitzades i metabolizadas les distintes lipoproteïnes del plasma. Els àcids grassos saturats, especialment l'àcid mirístic i l'àcid palmític, tendeixen a incrementar la concentració de colesterol (i de lipoproteïnes de baixa densitat) i de triglicérids (i de lipoproteïnes de molt baixa densitat) del plasma, mentre que els àcids grassos poli-insaturats afavoreïxen els processos que determinen una reducció en la concentració d'aquest tipus de compostos.

L'augment en la concentració de triglicérids i de les seves principals partícules transportadores (les lipoproteïnes de molt baixa densitat) en el plasma constitueïx un factor de risc per al desenvolupament del procés ateroscleròtic i la presentació de les seves complicacions (isquemia mio-

cárdica, accident vascular cerebral, arteriopatía perifèrica). A diferència dels alts nivells de colesterol total i de colesterol-LDL i d'una baixa proporció de colesterol-HDL, el paper i la importància dels triglicèrids del plasma disten d'estar acceptats de manera universal com a factors de risc en les malalties del sistema cardiovascular.

Els nivells incrementats de triglicèrids en el plasma tenen un efecte substancial sobre el metabolisme lipoproteic el que explica que, en molts casos, es presti una atenció gairebé exclusiva als canvis provocats en altres paràmetres i es menyspreïn els efectes derivats més directament dels triglicèrids i de les lipoproteïnes que els transporten (Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002 106 2137-2142). Quan els nivells de triglicèrids en el plasma són normals, en el metabolisme de les corresponents partícules de molt baixa densitat (VLDL) s'originen lipoproteïnes de baixa densitat, riques en colesterol (colesterol-LDL) i partícules d'alta densitat o HDL (colesterol-HDL). Si la concentració de triglicèrids és elevada, les partícules de baixa densitat (colesterol-LDL) i d'alta densitat (colesterol-HDL) es tornen més petites i adquireixen una major densitat, creant un estat altament aterogènic.

Les partícules romanents, resultants del catabolisme de les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL), riques en triglicèrids i les partícules de baixa densitat (LDL), més petites i pesades són altament aterogèniques i les partícules d'alta densitat (HDL), de menor tamany, no semblen funcionar adequadament o no tenen la capacitat per a reduir el risc de malaltia coronària. Les partícules de LDL, més petites i més denses, sembla que travessen amb major facilitat la capa d'endoteli vascular que recobreix l'interior de les artèries i poden ser fagocitades en major quantitat que les de major grandària pels macròfags presents a l'espai subendotelial. Diversos estudis, de caràcter prospectiu, han posat de manifest que el nombre de partícules de LDL de menor grandària i major densitat constitueix un millor predictor del risc cardiovascular que els simples nivells de colesterol-LDL (Oliveres JD, Jeyarajan EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002 90 22i-29i). Així, el risc associat als

nivells augmentats de triglicérids en el plasma pot ser més una funció dels trastorns lipoproteics associats amb aquesta situació que d'una correlació numèrica directa amb els nivells dels mateixos, a diferència de la relació lineal entre els nivells de colesterol-LDL i el risc de malaltia coronària.

Els àcids grassos poli-insaturats del tipus omega-3 posseïxen una notable capacitat per a reduir els nivells de triglicérids i de lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) del plasma. La ingesta d'oli de peix, ric en àcid eicosapentaenoic i en àcid docosahexaenoic, va seguida, a les poques setmanes d'adoptar una dieta enriquida en aquest tipus de compostos, d'una significativa reducció en la concentració de triglicérids del plasma en els individus normals, i d'una marcada caiguda dels mateixos en els subjectes afectats de hipertrigliceridemia.

Harris, Connor i McMurphy han demostrat que després del seguiment, durant quatre setmanes, d'una dieta rica en oli de salmó (el qual conté una considerable quantitat d'àcids grassos de tipus omega3), es redueix en més d'un 50 % la concentració de triglicérids en el plasma en subjectes sans, a diferència del que ocorre quan la dieta seguida conté la mateixa quantitat de greix però aportada per olis de llavors (per exemple, de blat de moro), els quals són rics en àcids grassos de tipus omega-6 . (Harris W, Connor WE, McMurphy MP. The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: salmon oil versus vegetable oils. *Metabolism* 1983 32 179-184). AL mateix temps, els autors de l'estudi van poder observar una reducció significativa en la concentració de colesterol total i de colesterol-HDL.

Si bé molts altres treballs han posat també de manifest l'efecte hipotrigliceridemiànt de l'oli de peix, l'estudi de Harris i cols és un dels pocs en el qual els mateixos subjectes van seguir, durant períodes successius, dietes riques en àcids grassos omega-3 i en àcids grassos omega-6.

Phillipson i cols han estudiat l'efecte dels àcids grassos de tipus omega-3 en pacients amb diferents tipus de hiperlipidemia associada, fonamentalment,

a increments en la concentració de triglicérids del plasma. En els pacients amb hiperlipidèmia de tipus IIb, caracteritzada per un augment tant en la concentració de VLDL com de LDL, van observar una reducció espectacular en la concentració de triglicérids del plasma i notable, si bé de menor quantia, en la del colesterol plasmàtic, després de només quatre setmanes de seguir una dieta rica en oli de peix. La concentració de triglicérids que, amb la dieta habitual, mostrava uns valors mitjans dues vegades i mitja per sobre del màxim valor acceptable (334 ± 108 mg/DL), es va reduir fins a valors normals (118 ± 26 mg/DL) després de quatre setmanes de rebre un suplement d'oli de peix, mentre que la concentració de colesterol es va mantenir sensiblement per sobre dels valors desitjables, si bé es va reduir al voltant d'un 30 % (236 ± 60 mg/DL) respecte a la que els diferents subjectes van mostrar quan seguien una dieta rica en oli de llevors (324 ± 69 mg/DL) (Phillipson BE; Rothrock DW, Connor WE, Harris W, Illingworth Dr. The reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in hypertriglyceridemic patients by dietary fish oils. *N Engl J Med* 1985 312 1210-1216).

Alguns treballs han posat de manifest la possible utilitat de dosis inferiors a les emprades habitualment en el tractament de la hipertiglicèridèmia. Així, segons Saldeen i cols, la ingesta diària de 120 mg d'àcid docosahexaènic o de 180 mg d'àcid eicosapentaènic, addicionats al pa, va ser seguida d'una reducció del 17 % en la concentració de triglicérids del plasma en un petit grup de voluntaris sans, amb valors normals de triglicérids en plasma (Saldeen T, Wallin R, Marklinder I. Effects of a small dose of stable fish oil substituted for margarine in bread on plasma phospholipid fatty acids and serum triglycerides. *Nutr Res* 1998 18 1883-1892). El mateix grup ha confirmat també que l'administració diària de 240 mg d'àcid eicosapentaènic o de 170 mg d'àcid docosahexaènic, addicionats al pa, va donar lloc a lloc a una significativa reducció dels triglicérids del plasma en un grup de subjectes afectes de hipertiglicèridèmia (Liu M, Wallin R, Saldeen T. Effect of bread containing stable fish oil on plasma phospholipid fatty acids, triglycerides, HDL-cholesterol, and malondialdehyde in subjects with hyperlipidemia. *Nutr Res* 2001 21 1403-1410).

Quin és el mecanisme d'acció dels àcids grassos omega-3 sobre el metabolisme lipídic?

La hipòtesi més acceptada avui dia és la de que els àcids grassos del tipus omega-3 contribueixen a reduir la concentració de triglicèrids i de VLDL del plasma inhibint la síntesi de triglicèrids a nivell del fetge. Per altra banda, no es pot descartar que a aquest efecte hipolipidemiànt d'aquest tipus d'àcids grassos contribueixi també la seva capacitat per a accelerar el catabolisme de les lipoproteïnes de molt baixa densitat.

Nestel i cols han estudiat, en un grup heterogeni de subjectes (integrat per individus amb valors normals de triglicèrids i subjectes amb diferents graus de hiperlipidèmia), l'efecte que una dieta convencional americana i una dieta en la qual part dels greixos va ser substituïda per oli de peix tenien sobre les concentracions dels diferents lípids i lipoproteïnes de molt baixa densitat. La dieta que contenia oli de peix aportava uns 17 grams diaris d'oli de peix, mentre que la dieta convencional americana no contenia, pràcticament, aquest tipus de compostos.

La incorporació d'àcids grassos del tipus omega-3 a la dieta va ser seguida d'una espectacular disminució en la concentració de triglicèrids i d'una reducció del 72 % en la massa total de triglicèrids del plasma, reducció associada a una disminució del 45 % en el ritme de síntesi de triglicèrids pel fetge. Per altra banda, el temps de "permanència" de les lipoproteïnes de molt baixa densitat en el plasma es va reduir també de forma notable (de 5.8 hores a 3.2 hores, el que representa una reducció del 45 %). És interessant assenyalar que aquest tipus de canvis es va observar tant en els individus normals com en els pacients afectes de diferents tipus de hiperlipidèmia (Nestel PJ, Connor WE, Reardon MR, Connor S Wong S, Boston R. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in men. *J Clin Invest* 1984 74 82-89).

L'àcid eicosapentaenoic i l'àcid docosahexaenoic actuen a través de factors de transcripció, proteïnes de petit tamany que s'uneixen als

dominis o llocs de regulació d'un determinat gen. La fixació d'àcid eicosapentaenoic o d'àcid docosahexaenoic sobre el factor de transcripció modifica l'estructura d'aquest i la seva capacitat per activar o inhibir un determinat gen.

Es coneixen dos factors de transcripció que interaccionen amb els àcids grassos de llarga cadena: el receptor activat pel proliferador de peroxisomes (PPAR – *peroxisome proliferator activated receptor*) i la proteïna fixadora de l'element regulador del colesterol (SREBP – *sterol-regulatory element binding protein*). El primer d'aquests factors participa en l'activació dels processos d'oxidació dels àcids grassos i el segon en la inhibició de les vies metabòliques implicades en la síntesi de triglicèrids. Així, els àcids grassos omega-3 de llarga cadena, conjuntament amb els factors de transcripció, interaccionen amb els gens que controlen la producció de triglicèrids per la cèl·lula hepàtica i amb els que activen els processos d'oxidació dels àcids grassos presents en excés al seu pas pel fetge (Clarke SD, Thuillier P, Baillie RA, Sha X. Peroxisome proliferator-activated receptor: a family of lipid-activated transcription factors. *Am J Clin Nutr* 1999 70 566-571) (Sakai J, Rawson RB. The sterol regulatory element-binding protein pathway: control of lipid homeostasis through regulated intracellular transport. *Curr Opin Lipidol* 2011 12 261-266). Com a resultat de la inhibició de la síntesi d'àcids grassos i de l'increment en el catabolisme dels mateixos, la quantitat de substrat disponible per a la síntesi de triglicèrids es redueix, així com també el ritme d'entrada dels mateixos en el plasma.

Àcids grassos omega-3 i lipèmia postprandial.

En la major part dels treballs en els quals s'analitza l'impacte de la dieta sobre el metabolisme lipídic es valoren solament els canvis produïts en la concentració de lípids i/o lipoproteïnes en mostres de sang obtingudes en dejú, quan els efectes “directes” de la dieta fa ja diverses hores (10 – 12) que s'han extingit. No obstant això, la major part del dia estem en un estat

“post-prandial” durant el qual els vasos sanguinis es troben sotmesos a l'acció dels canvis lipoproteics induïts per la ingesta immediatament precedent, fonamentalment degut a l'aparició de quilomicrons i els seus romanents. A l'any 1979, Zilvermit ja va cridar l'atenció sobre el caràcter marcadament aterogènic d'aquest tipus partícules atès que són metabolitzades per components cel·lulars presents a la paret vascular, incorporant el colesterol transportat i estimulants la formació de les plaques de ateroma (Zilvermit DB. Atherosclerosis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979 60 473-485). Per això, és necessari tenir en compte que els efectes de la dieta sobre la malaltia cardiovascular poden ser deguts, no solament als seus efectes sobre els nivells de lípids i lipoproteïnes circulants en condicions de dejuni, sinó també al seu impacte sobre la concentració d'aquests elements durant el perllongat període post-prandial.

Dos estudis, publicats durant l'any 2007, posen de manifest la importància de la concentració dels triglicèrids del plasma en el període post-prandial com a factor de risc important en el desenvolupament de la malaltia isquémica miocàrdica. Fins i tot després d'ajustar-los en relació amb altres factors de risc de malaltia coronària (com la obesitat, la diabetis mellitus i els nivells d'altres lipoproteïnes, com les d'alta densitat) la concentració de triglicèrids del plasma, fora de la situació de dejuni, segueix mostrant una associació significativa amb el risc de malaltia coronària.

Paul Ridker, coautor d'un dels treballs, sosté que el que un individu menja i quan ho menja és important per a la salut del mateix i que la aterosclerosi és un fenomen post-prandial. De manera semblant, Borge Nordestgaard, coautor de l'altre treball, suggereix també que la aterosclerosi pot ser una malaltia que s'inicia després de les menjades, període en el qual els romanents de les lipoproteïnes ocupen un paper fonamental en el procés. Si això és cert, un augment en la concentració de triglicèrids en el període post-prandial, que reflectiria un increment en els nivells dels romanents de lipoproteïnes, pot tenir un valor predictiu a l'hora de valorar el risc d'infart de miocardi, de malaltia isquémica miocàrdica i de mort.

Des del punt de vista clínic és important reconèixer que quan la concentració de triglicèrids es superior a 150 mg/dL el risc d'accidents relacionats amb la aterosclerosi s'incrementa de manera significativa. Per això, és important tractar de manera decidida i comprensiva els pacients amb dislipèmia que mostren altes concentracions de triglicèrids, baixos nivells de colesterol-HDL i, a més, la presència de partícules de LDL (colesterol-LDL) de petit tamany i elevada densitat, per lo que cal aconseguir canvis en l'estil de vida i recórrer als oportuns tractaments.

Si bé nombroses dades suggereixen una associació entre la concentració de triglicèrids en el plasma i el risc de malaltia coronària, aquest queda atenuat per la presència d'altres alteracions acompanyants, com els baixos nivells de colesterol-HDL, correlacionats negativament en molts casos amb concentracions elevades de triglicèrids en el plasma en dejú. Per altra banda, no es té en compte que els valors de triglicèridos del plasma poden variar de manera notable en funció de la dieta ingerida i del moment en que es porti a terme la seva determinació. En general, es recomana que les mostres de sang per a l'anàlisi dels lípids del plasma s'obtinguin passades 10 – 12 hores des de l'última ingesta la qual cosa impedeix poder valorar l'impacte que la qualitat i el volum del menjar ingerit tindran sobre les lipoproteïnes del plasma i els seus corresponents derivats metabòlics durant les 6 - 8 hores posteriors a la seva ingesta.

Per a determinar si existeix una diferència fonamental en el significat clínic entre els valors dels triglicèridos en plasma en dejú i durant el període post-prandial en relació amb la presentació de complicacions de tipus cardiovascular, Bansal i cols van seguir l'evolució de 26.509 dones, inicialment sanes, participants en el “Women's Health Study”, per espai de 11.4 anys, de mitjana. Durant aquest temps, 1.001 participants van patir un nou episodi de malaltia cardiovascular, incloent 276 casos de infart de miocardi no mortal, 265 casos d'infart cerebral, 628 casos de revascularització coronària i 163 de mort (Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007 298 309-316).

Els esmentats investigadors van observar que els nivells de triglicèrids en dejú van mostrar poca associació, independent d'altres factors, amb les complicacions de tipus cardiovascular. En canvi, les concentracions de triglicèrids en el període post-prandial van mostrar una estreta correlació amb el risc de presentar accidents de tipus cardiovascular en el futur, amb independència de la presència de factors de risc de base, els nivells d'altres lípids en el plasma i d'indicadors de resistència insulínica. L'associació entre concentració de triglicèrids i risc de patir complicacions de tipus cardiovascular va ser especialment marcada en les mostres obtingudes entre les dues i les quatre hores després de la ingesta, afeblint-se a mesura que s'ampliava el termini d'obtenció de les mostres.

**ASSOCIACIÓ ENTRE LA CONCENTRACIÓ DE TRIGLICÉRIDES
EN EL PLASMA I ACCIDENTS DE TIPUS CARDIOVASCULAR**

(BANSAL I COLS. *JAMA* 2007 298 309-316)

	1er Tercil	2on Tercil	3er Tercil
EN DEJÚ			
(n = 20.118)			
Triglicèrids (mg/dL)	≤ 90	91 – 147	≥ 148.
Risc relatiu* (IC 95%)	1 (referència)	1.21 (0.96-1.52)	1.09 (0.85-1.41)
PERÍODE POST-PRANDIAL			
(n = 6391)			
Triglicèrids (mg/dL)	≤ 104	105 – 170	≥ 171
Risc relatiu* (IC 95%)	1 (referència)	1.44 (0.90-2.29)	1.98 (1.21 -3.25)

*Ajustat a l'edat, pressió arterial, tabaquisme, tractament hormonal, colesterol total i colesterol-HDL, diabetis mellitus, índex de massa corporal i proteïna-C reactiva

En l'estudi de Nordestgaard i cols, a Copenhagen, es va analitzar també la hipòtesi de que les concentracions de triglicèrids del plasma, en situació post-prandial, prediuen el risc d'infart de miocardi, de malaltia isquémica miocàrdica i de mort. A aquest efecte, aquest grup va seguir l'evolució, durant una mitjana d 26 anys, de 7.587 dones i 6.394 homes, d'edats compreses entre els 20 i els 93 anys d'edat, reclutats entre la població general de Copenhagen.

Durant el període d'estudi, 1.793 participants van sofrir un infart de miocardi, 3.479 van desenvolupar malaltia isquémica miocàrdica i 7.818 van morir. Tant en els homes com en les dones, la incidència d'infart de miocardi, de malaltia isquémica miocàrdica i de defunció es va incrementar en relació amb els nivells augmentats de triglicèrids del plasma durant el període post-prandial. Així, en les dones, per exemple, el risc de patir un infart de miocardi, després d'ajustar per diverses variables, va ser més de cinc vegades superior entre aquelles que van presentar els nivells de triglicèrids més elevats comparat amb el grup que va mostrar els nivells més baixos de triglicèrids. Com a dada addicional, cap assenyalar que, amb l'increment en la concentració de triglicèrids del plasma en situació post-prandial, van augmentar els nivells de colesterol lligat als romanents de lipoproteïnes (Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007 298 299-308).

Si aquestes troballes es confirmen, l'atenció clínica pot simplificar-se valorant els nivells de triglicèrids en el període post-prandial per a valorar el risc d'aterosclerosi. Determinant el perfil lipídic en mostres de sang obtingudes entre les dues i les quatre hores subsegüents a un menjar és molt més senzill i pot tenir major valor predictiu que els valors de colesterol-LDL, estimats per mitjà de l'equació de Friedewald.

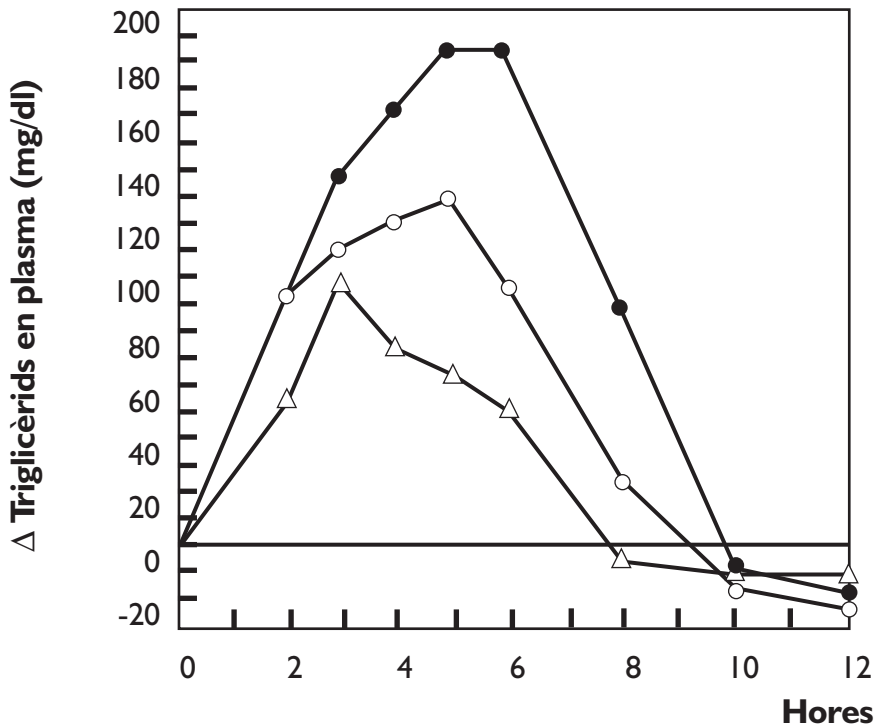
Els nivells incrementats de triglicèrids, ja sigui a través de marcats pics de concentració o a un aclarament reduït, poden representar també una resposta anormal a una sobrecàrrega grassa que reflecteix una resistència a la

insulina, una condició associada a un conjunt d'alteracions metabòliques que predisponen a l'individu a la malaltia cardiovascular (Chen YD, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaven GM. Differences in post-prandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metabol* 1993 76 172-177).

Weintraub i cols han estudiat els efectes, a llarg termini, de distintes dietes amb un contingut diferent en el tipus d'àcids grassos (àcids grassos saturats, àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-6 o àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-3) sobre el metabolisme lipoproteic en individus que presentaven valors normals de colesterol i de triglicèrids en situació de dejuni. Els participants van seguir cada tipus de dieta per espai de 25 dies, amb una setmana de separació entre elles durant la qual els subjectes van seguir la seva dieta habitual.

L'últim dia de la respectiva dieta cada subjecte va ser sotmès a una sobrecàrrega lipídica ingerint un menjar isocalòric que contenia un 65 % de greix (50 g / m² de superfície corporal), amb una proporció del 67 % d'àcids grassos saturats, 28 % d'àcids grassos mono-insaturats i 5 % d'àcids grassos poli-insaturats (a base d'ous fregits, formatge, pa i batut de llet). Prèviament a la sobrecàrrega i cada hora, a partir de la ingesta fins a passades sis hores de la mateixa, i, posteriorment, cada dues hores, fins a completar un període total de dotze hores, es van obtenir mostres de sang a fi de determinar la concentració de lípids i lipoproteïnes. Durant tot el temps que va durar la prova, els subjectes solament van disposar d'aigua o de begudes carbonatades per a mantenir el seu equilibri hidrosalí.

L'increment en la concentració de triglicèrids després de la sobrecàrrega lipídica va ser molt més marcat després de seguir la dieta rica en àcids grassos saturats que quan els subjectes van estar sotmesos, durant el mateix espai de temps, a una dieta rica en àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-6 i, sobretot, de tipus omega-3. Comparada amb la dieta rica en àcids grassos saturats aquella rica en àcids grassos omega-6 va reduir l'àrea sota la corba, determinada per l'increment en la concentració de tri-



Efectes de la dieta sobre els nivells post-prandials de triglicèrids

- Dieta rica en àcids grassos saturats
- Dieta rica en àcids grassos ω-6
- △ Dieta rica en àcids grassos omega-3

(Weintraub y cols. *J Clin Invest* 1988 82 1884)

glicèrids, en un 41 % i, en el cas de la dieta rica en àcids grassos omega-3, en un 68 %. A part d'aquests canvis, les concentracions de triglicèrids, de colesterol total, de VLDL i de LDL, en dejú, també van ser significativament inferiors quan els subjectes van seguir la dieta rica en àcids grassos omega-6, o bé omega-3 (Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the ω-6 and ω-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1988 82 1884-1893).

El menor increment en el grau de lipidemia post-prandial en resposta a la sobrecàrrega lipídica, quan se segueix una dieta rica en àcids grassos poli-insaturats, pot ser degut a diversos factors. Un d'ells són els valors de triglicèrids presents en dejú, després de completar cada tipus de dieta, atès que les lipoproteïnes que transporten els triglicèrids de tipus endògen i els de tipus exògen competeixen pel mateix sistema d'aclariment del plasma. Diversos treballs han posat de manifest que existeix una correlació positiva entre la concentració de triglicèrids en dejú i la que apareix després de la ingesta de greix, en el període post-prandial. En el treball de Weintraub i cols, els nivells de triglicèrids en dejú van ser més alts després de la dieta rica en àcids grassos saturats i significativament més baixos després de la dieta rica en àcids grassos omega-3, amb valors intermedis quan els subjectes seguien la dieta rica en àcids grassos omega-6.

En conjunt, els efectes dels àcids grassos omega-3 sobre el metabolisme lipídic es poden resumir en els següents punts:

- Redueixen la concentració de triglicèrids del plasma.
- Disminueixen l'activitat de la sintetasa d'àcids grassos en el fetge.
- Redueixen la síntesi de triglicèrids per part del fetge.
- Disminueixen la producció de lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) pel fetge.
- Redueixen la síntesi d'apolipoproteïna B (apoB-100).
- Incrementen l'activitat de la lipoproteïna-lipasa.
- Augmenten la proporció d'àcid eicosapentaenoic i d'àcid docosahexaenoic en els fosfolípids de les lipoproteïnes del plasma.
- Redueixen la lipemia post-prandial.

Existeixen diferències entre els diferents àcids grassos en els seus efectes sobre el metabolisme lipoproteic?

Diversos estudis suggereixen que l'àcid eicosapentaenoic és el principal responsable de l'efecte hipolipidemiante que s'observa després de l'administració dels àcids grassos de tipus omega-3. En canvi, altres autors han observat que l'àcid docosahexaenoic posseïx també un efecte hipolipidemiante en subjectes sans.

Nelson i cols han observat que l'administració de 6 g/dia d'àcid docosahexaenoic, durant tres mesos, va seguida d'una reducció en la concentració de triglicèrids del plasma i, alhora, d'un increment en la concentració de colesterol-HDL; en canvi, no s'afecta la concentració de colesterol total, de colesterol-LDL, de apo-AI i de la lipoproteïna (a) quan es compara amb una dieta control en subjectes sans (Nelson GJ, Schmidt PC, Bartolini GC, Kelley DS, Keyle D. The effect of dietary docosahexaenoic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids* 1997 32 1137-1146). De manera similar, Davidson i cols han observat, en pacients amb hiperlipidèmia combinada, que l'administració de 1.25 g/dia o de 2.5 g/dia d'àcid docosahexaenoic dóna lloc a una reducció significativa en la concentració de triglicèrids del plasma. Aquests últims autors van notar també que la dosi més alta d'àcid docosahexaenoic (2.5 g/dia) donava lloc a un augment significatiu en la concentració de colesterol-LDL (Davidson MH, Maki KC, Kalkowski J, Schaefer EJ, Torri SA, Drenen KB. Effect of docosahexaenoic acid on serum lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Nutr* 1997 16 236-247).

Els àcids grassos de tipus omega-3 redueixen la síntesi hepàtica de triglicèrids, la secreció de VLDL o ambdues coses alhora, el que dóna lloc a que les partícules de VLDL formades siguin de menor tamany i siguin convertides més ràpidament que les de gran tamany en lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). Les petites partícules de VLDL poden, a més, competir amb les de LDL per la seva interacció amb els receptors per a la

apo-B. Malgrat afavorir una més ràpida transformació en partícules de LDL, els àcids grassos omega-3 donen lloc a l'aparició de lipoproteïnes de més baixa densitat i de major diàmetre, pel que, tenint en compte que les partícules de LDL de menor grandària i major densitat són més agressives per a la paret vascular, aquest fet podria comportar un benefici addicional de cara a la prevenció de la malaltia coronària.

Tant la concentració de triglicèrids com la de colesterol-HDL del plasma són els principals determinants de la grandària que aconseguixen les partícules de LDL degut, en part, a l'intercanvi de triglicèrids de les VLDL per ésters de colesterol de les LDL, intercanvi determinat per la proteïna de transferència de ésters de colesterol (CETP – cholesteryl ester transfer protein). És possible que, a mesura que es redueix la concentració de triglicèrids del plasma, després de l'administració d'àcid docosahexaenoic o d'àcid eicosapentaenoic, es transfereixi menor quantitat de triglicèrids a les LDL, reduint així la formació de partícules de LDL riques en aquest tipus de compostos. Això minimitza l'oportunitat de que la lipoproteïna-lipasa pugui convertir les LDL de gran tamany en partícules de menor tamany, dotades d'efectes molts més indesitjables (McNamara JR, Campos H, Ordovás JM, Peterson J, Wilson PW, Schaeffer Ex. Effects of gender, age, and lipid status on low-density lipoprotein subfractionation distribution. Results from the Framingham offspring study. *Arteriosclerosis* 1987 7 483-490).

La hipòtesi precedent ve avalada per l'observació que la proteïna de transferència de ésters de colesterol mostra menor activitat després de la suplementació amb àcids grassos de tipus omega-3. Atès que l'àcid docosahexaenoic i l'àcid eicosapentaenoic es comporten de manera similar en la seva capacitat per a reduir la concentració de triglicèrids del plasma, la major formació de partícules de LDL de gran tamany induïda per l'àcid docosahexaenoic pot ser deguda a que aquest àcid gras potència en menor grau l'activitat de la proteïna de transferència dels ésters de colesterol (Abbey M, Clifton P, Kestin M, Belling B, Nestel P. Effect of fish oil on lipoproteins, lecithin:cholesterol acyl transferase, and lipid transfer protein activity in humans. *Arteriosclerosis* 1990 10 85-94).

Acids grassos omega-3 i adhesió leucocitaria a la paret vascular.

Una de les primeres etapes del procés ateroscleròtic és la formació d'estries lipídiques que recobreixen la superfície de l'endoteli vascular. L'anàlisi de les dades obtingudes en autòpsies de nadius de Alaska que seguien una dieta rica en àcids grassos omega-3, en comparació amb les obtingudes en subjectes no nadius, que seguien una dieta de tipus occidental (amb una baixa aportació d'àcids grassos omega-3), va posar de manifest l'existència d'importantes diferències entre ambdós grups en el desenvolupament d'estries lipídiques, sent aquestes diferències molt més marcades entre els grups de menor edat (Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, Rogers DR. Atherosclerosis in Alaska natives and non natives. *Lancet* 1993 341 1441-1442). Això suggereix que la dieta influeix de manera important ja en la infància i l'adolescència sobre el desenvolupament del procés ateroscleròtic. Per altra banda, la suplementació amb àcids grassos omega-3 ha demostrat reduir el grau de estenosi dels empelts venosos utilitzats en el by-pass coronari (un procés que pot ser considerat com una forma accelerada d'aterosclerosi).

La aterosclerosi i la inflamació comparteixen fenòmens similars que impliquen l'adhesió dels leucòcits sobre l'endoteli vascular durant les primeres fases del procés. Atès que el reclutament dels monòcits circulants per part de la íntima de les artèries constitueix un dels esdeveniments inicials del procés ateroscleròtic, s'ha suggerit l'existència d'una interacció específica i localitzada entre l'endoteli vascular i els monòcits. Aquesta interacció seria deguda a l'aparició de canvis en les propietats "adhesives" de l'endoteli vascular, el que implicaria l'expressió per part del mateix de molècules d'adhesió per als leucòcits durant les primeres fases del procés ateroscleròtic.

L'adhesió dels leucòcits sobre la superfície endotelial es produeix a través d'interaccions entre "liligams" o glicoproteïnes presents a la membrana dels leucòcits i una sèrie de molècules elaborades pel propi endoteli vascular. Una d'aquestes molècules és la proteïna VCAM-1 (molècula de adhesió vascular), un membre de la superfamília de les immunoglobulines, de la qual

la cèl·lula endotelial expressa dues formes, com a mínim. Ambdues formes tenen la capacitat d'unir-se a un receptor del tipus de les integrines (receptor VLA-4) expressat pels monòcits i els limfòcits, però no pels granulòcits, el que permetria explicar la captació selectiva de monòcits durant les primeres fases de la aterosclerosi. A més de la VCAM-1, l'endoteli vascular expressa també altres molècules d'adhesió, com la ICAM (molècula d'adhesió intermolecular) i la selectina-I.

Entre els factors que poden estimular l'expressió de VCAM-1 cal esmentar a les lipoproteïnes de baixa densitat mínimament oxidadaes, les lipoproteïnes de molt baixa densitat, els productes de la glicosilació associats a la diabetis *mellitus*, la lipoproteïna (a), la homocisteïna, etc. A més d'aquests factors, els sistemes d'expressió de VCAM-1 responen també a forces de tipus hemodinàmic, el que explicaria la localització preferent del procés ateroscleròtic en determinades zones de l'arbre arterial (De Caterina R, Gimbrone Dt.. Leukocyte-endothelial interactions and the pathogenesis of atherosclerosis. En "*N-3 fatty acids: Prevention and treatment in vascular disease*". Kristensen SD, Schmidt EB, De Caterina R, Endres S, eds. Londres: Springer Verlag 1995 pp 9-24).

Els àcids grassos omega-3 poden controlar l'activació de l'endoteli vascular, com ho prova el fet que l'addició d'àcid docosahexaenoic a un cultiu de cèl·lules endotelials, unes hores o dies abans de la estimulació de les mateixes amb diverses citoquines, va seguida d'una reducció significativa en l'expressió de les molècules d'adhesió esmentades més amunt (VCAM-1, ICAM-1, selectina-I). La inhibició en l'expressió d'aquestes molècules es produeix per a rangs de concentració d'àcid docosahexaenoic similars als que es puguin aconseguir amb una suplementació nutricional adequada i està estrictament relacionada, en quant a la magnitud dels seus efectes, amb el seu grau d'incorporació als fosfolípids de la membrana cel·lular, fet que ocorre en paral·lel amb una reducció en la proporció d'àcid araquidònic en els mateixos.

Els efectes dels àcids grassos omega-3 no es limiten a modular l'expressió de molècules transmembrana, implicades en la captació dels leucòcits,

sinó que afecten també a altres productes activats per citoquines, com les proteïnes solubles intercel·lulars interleuquina-6, implicada en l'amplificació de la resposta inflamatoria, o la interleuquina-8, implicada en el quimiotactisme específic per als leucòcits. El resultat de totes aquestes accions és una menor adhesió dels monòcits (o de les cèl·lules “monocitoides”) sobre la superfície de l'endoteli vascular “activat” (Terano T, Shiina T, Yamura I. Eicosapentaenoic acid la suppressed the proliferation of vascular smooth muscle cells trough modulation of various steps of growth signals. *Lipids* 1996 31 S301-S304).

En comparació amb l'àcid docosahexaenoic, l'àcid eicosapentaenoic es comporta com un inhibidor molt més feble sobre l'expressió de les esmentades molècules de adhesió i sobre el procés de captació dels monòcits per l'endoteli vascular si bé, en aquest aspecte, és més potent que altres àcids grassos.

L'àcid docosahexaenoic inhibeix l'activació del factor nuclear $\kappa\beta$, (NF- $\kappa\beta$) i, alhora, la producció de peròxid d'hidrogen per les cèl·lules del endoteli vascular, estimulades en cultiu. Aquesta espècie reactiva d'oxigen (el peròxid d'hidrogen) o algun dels seus productes derivats sembla comportar-se com un mitjancer crític en l'activació del NF- $\kappa\beta$. Quan la membrana de la cèl·lula endotelial s'enriqueix amb àcid docosahexaenoic, s'observa una disminució en la producció basal de peròxid d'hidrogen i una reducció, encara més pronunciada, en la quantitat d'aquesta espècie reactiva generada en resposta a l'estimulació amb citoquines. En canvi, els àcids grassos saturats no semblen influir en la resposta.

Tot això suggereix que els àcids grassos poli-insaturats (de manera especial, l'àcid docosahexaenoic), notablement susceptibles a l'atac pels radicals lliures i a la peroxidació i que, per tant, podrien tenir efectes negatius per a l'organisme, es comporten, en canvi, com elements protectors a causa de la seva capacitat per a inhibir l'alliberament de algunes espècies reactives d'oxigen, crucials en la resposta d'activació per citoquines.

Àcids grassos omega-3 i proliferació de les cèl·lules de múscul llis de la paret vascular.

El desenvolupament i el creixement de la placa de ateroma estan condicionats en gran manera 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 docosaheptaenoic, pertanyents a la família omega-3, però no per l'àcid linoleic o l'àcid araquidònic, pertanyents a la família omega-6-

La capacitat per a inhibir el creixement cel·lular per part dels àcids grassos de la família omega-3 obeïx al fet de modular, com integrants de les membranes cel·lulars, la transducció dels senyals o factors que estimulen el creixement cel·lular, particularment la del denominat factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF). Els àcids grassos omega-3 inhibeixen la fixació del factor de creixement derivat de les plaquetes sobre el seu corresponent receptor en les cèl·lules de múscul llis vascular i eviten l'activació de la proteïna quinasa C i l'expressió, a nivell de transcripció, del ARN del gen c-fos.

Les cèl·lules estimulades pel factor de creixement passen de la fase de quiescència, o fase G0, a les fases G1, S i G2 fins a completar el cicle cel·lular. Aquest circuit està controlat per ciclins i les seves subunitats catalítiques, les denominades quinases dependents de ciclins. La fase G1 constitueix, en els mamífers, el punt de control més important en la proliferació cel·lular i la família de les quinases *cdj2* i *cdc2* sembla jugar un paper crucial en la regulació del cicle cel·lular (Terano T, Shiina T, Yamura I. Eicosapentaenoic acid suppressed the proliferation of vascular smooth muscle cells through modulation of various steps of growth signals. *Lipids* 1996 31 S301-S304).

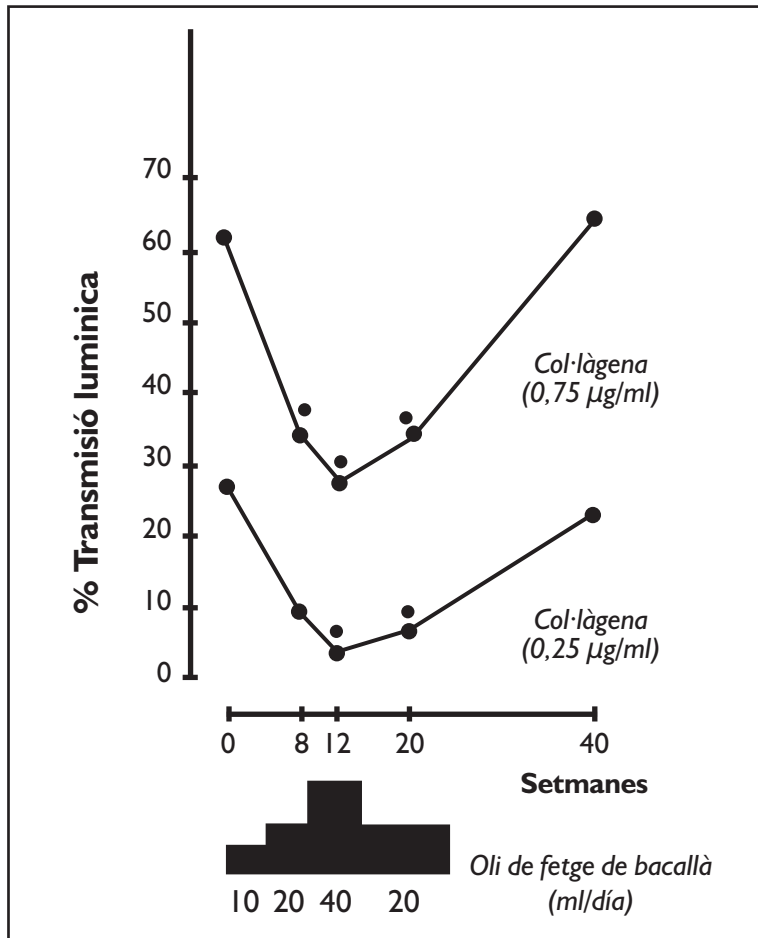
Valorant el grau de captació de timidina marcada (que reflecteix la intensitat de síntesi de ADN i, per tant, el ritme de proliferació cel·lular), s'ha pogut comprovar que les cèl·lules de múscul llis de la paret vascular, con-

reades en un mitjà adequat i estimulades per mitjà del factor de creixement derivat de les plaquetes, mostren una important reducció en el grau de proliferació cel·lular quan són incubades en presència d'àcid eicosapentaenoic o d'àcid docosahexaenoic (Terano T, Hirai A, Tamura I, Kitagawa M, Saito I. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inhibit vascular smooth cell proliferation through inhibition of G1/s progression. En *“Essential fatty acids and eicosanoids”* RA Riemersma, R Armstrong, RW Kelly i R Wilson, eds, AOCS Press, Champaign 1998 pp 23-26). En absència d'aquest tipus d'àcids grassos, o la seva incubació en un model que contingui àcid linoleic o àcid oleic, s'observa un creixement de 10 a 20 vegades sobre el valor basal en la síntesi de ADN, estimulada pel factor de creixement; en canvi, en presència d'àcid eicosapentaenoic o d'àcid docosahexaenoic, la síntesi de ADN es reduïx fins a un 60 % en funció de la concentració de l'àcid gras present en el mitjà de cultiu.

Com s'ha comentat anteriorment, en condicions normals, la fixació del factor de creixement derivat de les plaquetes sobre el corresponent receptor dóna lloc a la activació d'aquest últim per mitjà d'un procés de autofosforilació. El receptor, una vegada fosforilat, indueix l'activació de diversos tipus de molècules dependents del mateix, el que es tradueix en l'activació de diverses proteïna quinases, entre d'altres, l'activada per mitògens. Aquest últim tipus indueix l'expressió de gens relacionats amb les primeres fases del creixement cel·lular, inclòs el gen c-fos. Tenint en compte 'aquesta seqüència d'esdeveniments, la reducció o, si escau, la inhibició de la resposta en el primer esclavó de la cadena (l'activació del receptor) dóna com a resultat una resposta o acció final molt més feble (l'expressió dels factors que marquen el ritme de creixement), amb el que la velocitat de progressió i el grau d'extensió de la lesió ateromatosa es veuràn considerablement reduïts.

Àcids grassos omega-3 i infart de miocardi.

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



Agregació plaquetar i àcids grassos poli-insaturats omega-3 abans, durant i després de la ingesta d'oli de fetge de bacalla

(VonShacky C, Fisher S i Eber PC. *J Clin Invest* 1985 76: 1626-1631)

eicosanoids (prostaglandines, tromboxàns, leucotriens, lipoxines, etc.) la formació dels quals s'afecta marcadament per la aspirina i altres anti-inflamatoris.

Amb la dieta habitual, la major part dels eicosanoids formats procedeixen de l'àcid araquidònic ($C_{20:4 \omega-6}$) derivat, al seu torn, de l'àcid linoleic

ingerit amb els aliments. Entre aquests eicosanoids es troba el tromboxà A_2 (TxA_2), format pels trombòcits, que es comporta com un potent vasoconstrictor i agregant plaquetar i posseïx, a més, efectes proinflamatoris, tot lo que resulta molt efectiu quan es tracta d'ogular 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, quan la dieta és rica en àcids grassos del tipus omega-3, especialment en àcid eicosapentaenoic, la proporció d'àcid araquidònic, present en les membranes de les plaquetes i de les cèl·lules de l'endoteli vascular, es veu reduïda a favor de l'àcid eicosapentaenoic. Amb això, quan aquestes 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 (COIX-2) dóna lloc a la formació d'una notable quantitat de prostaciclina de tipus PGI_3 i una menor quantitat de PGI_2 comportant, a més, una disminució en la producció de tromboxà A_2 (TxA_2) i l'aparició de petites (gairebé nul·les) quantitats de tromboxà A_3 (TxA_3).

Els productes formats (TxA_3 i PGI_3) posseïxen una estructura química distinta a la dels generats a partir de l'àcid araquidònic, el que influeïx sobre la seva potència biològica. Així, el tromboxà A_3 és un vasoconstrictor i agregant plaquetar molt més feble que el tromboxà A_2 ; en canvi, la prostaciclina PGI_3 posseïx una potència, com antiagregant i vasodilatador, similar al de la prostaglandina PGI_2 tota la qual cosa dóna lloc a l'establiment d'un mitjà menys procliu a la trombosi.

Von Schacky, Fisher i Weber han estudiat l'efecte d'una suplementació prolongada amb àcids grassos de tipus omega-3 sobre l'agregació plaquetar en resposta a l'addició de col·làgen (10 mL, 20 mL i 40 mL al dia d'oli de fetge de bacallà durant 4 setmanes correlatives, seguides de 8 setmanes de suplementació amb 20 mL al dia d'oli de fetge de bacallà). El contingut en àcids grassos de l'oli de fetge de bacallà era de: 17.3 % d'àcids grassos

saturats, 17.3 % d'àcids grassos monoinsaturats, 9.4 % d'àcid eicosapentaenoic i 13.8 % d'àcid docosahexaenoic.

En la pàgina 53 es mostra el grau d'agregació plaquetar en resposta a l'addició de col·làgen abans, durant i després del període de suplementació amb aquest tipus d'oli. Com es pot comprovar, el grau d'agregació plaquetar es va reduir, de manera significativa, durant el període de suplementació amb oli de fetge de bacallà. La reducció en l'agregació plaquetar va córrer paral·lela amb l'augment d'un 20 % en la proporció d'àcid docosahexaenoic i d'àcid eicosapentaenoic i d'una reducció d'un 20 % en la d'àcid araquidònic en els fosfolípids de les plaquetes. Al mateix temps, la concentració de tromboxà B₂, un metabolit del compost actiu TxA₂, es va reduir en un 50 %. A més, es va reduir lleugerament la concentració de plaquetes en la sang, si bé es va mantenir sempre dintre dels límits fisiològics (Von Shacky C, Fisher S. Weber P. Long-term effects of dietary marine ω-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985 76 1626-1631).

A més de formar part de les estructures cel·lulars, l'àcid docosahexaenoic es troba present en el plasma a una concentració els valors de la qual varien en funció de la dieta seguida per l'individu. Els grups de població que ingereixen una gran quantitat de peix o, si escau, d'oli de peix presenten, a més d'una baixa incidència de trombosi i d'infart de miocardi, nivells d'àcid docosahexaenoic en el plasma molt superiors als dels individus la dieta dels quals conté una baixa proporció de peix o de productes marins. Per altra banda, s'ha pogut comprovar que poques hores després de la ingesta, per part de individus que segueixen una dieta de tipus "occidental", d'una dosi única d'oli de fetge de bacallà (en el qual l'àcid docosahexaenoic representa al voltant del 12 % del total de àcids grassos), la quantitat d'àcid docosahexaenoic augmenta unes trenta vegades respecte al valor inicial. Ambdós fets posen de manifest que la concentració d'aquest àcid gras, que actua com antiagregant plaquetar, pot ser influïda, de manera ràpida i eficaç, per mitjà de la ingestió de productes rics en aquest tipus de compost.

A manera de resum, podem dir que, entre els diferents efectes dels àcids grassos de tipus omega-3 sobre les plaquetes, destaquen els següents:

- Augmenten el contingut en àcid eicosapentaenoic i en àcid docosahexaenoic.
- Redueixen la proporció d'àcid araquidònic.
- Redueixen la síntesi de tromboxà A_2 .
- Disminueixen l'agregació plaquetar.
- Determinen una menor agregabilitat plaquetar.
- Redueixen l'alliberament de mitjancers químics pro-inflamatoris i pro-aterogènics.

Àcids grassos omega-3 i hipertensió arterial.

La hipertensió arterial constitueix un dels principals factors de risc per a la malaltia cardiovascular; a l'any 2000, aquest procés va ser la causa indirecta de la mort d'al voltant d'un milió de persones als Estats Units d'Amèrica del Nord. Les mesures encaminades a prevenir i, si escau, corregir o mitigar la hipertensió arterial poden, a més d'augmentar l'expectativa de vida, millorar la qualitat de la mateixa i reduir la despesa sanitària associada al tractament de la hipertensió arterial i de les seves complicacions.

La pressió arterial està sotmesa a un complex sistema de regulació en el qual participa el ronyó, el sistema cardiovascular, el sistema nerviós i el sistema endocrí. L'augment de la pressió arterial per sobre de certs valors (pressió sistòlica > 120 mmHg; pressió diastòlica > 80 mmHg) no pot ser atribuït a un sol factor sinó a l'acció combinada de diversos d'ells que, con-

juntament amb factors externs (com el consum d'alcohol, la ingesta de sodi, potasi i calci, una dieta rica en greixos i en determinats àcids grassos, etc) poden donar lloc, tard o d'hora, a la presentació de hipertensió arterial.

La hipertensió arterial, més que una malaltia en si mateixa, pot ser considerada, fonamentalment, com un factor de risc per al sistema cardiovascular atès que afavoreix l'aparició de malaltia isquémica miocárdica, d'hemorràgia cerebral, de insuficiència cardíaca congestiva, de malaltia vascular perifèrica, de nefrosclerosi, etc.

Un dels primers treballs destinats a investigar l'efecte dels àcids grassos omega-3 sobre la pressió arterial va ser el realitzat al 1982 per Sanders, Vickers i Haines, els quals van observar que els valors de la pressió arterial es van reduir de manera significativa en un grup de individus joves, sans, després de sis setmanes de seguir una suplementació amb oli de fetge de bacallà; aquesta reducció es va mantenir durant les cinc setmanes posteriors a la finalització de la suplementació (Sanders TAB, Vickers M, Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil, rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in healthy young men. *Clin Sci* 1982 61 317-324). Els autors van ser cauts en les seves conclusions i van evitar afirmar de manera contundent que l'oli de peix fos el responsable d'aquests efectes, ja que l'estudi no incloïa un grup control. Atès que el seguiment de cada subjecte requereix medicions successives de la pressió arterial, a mesura que el subjecte s'habitua al procediment, els valors obtinguts tendeixen a disminuir progressivament (Bursztyn P, O'Donovan B, Charlton I. Blood pressure variability : The effect of repeated measurement. *Postgrad Med* 1981 57 488-491). Per altra banda, l'efecte placebo pot contribuir també, de manera significativa, a la reducció de la pressió arterial (Schmidt O, Schenk N, Singer R. Blood pressure lowering effect of fish oil in mildly hypertensive patients. En “ *Health effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids in seafoods*”. AM Simopoulos, RR Kifer and RE Marti, eds. Nova York-Basel, Karger 1991 pp 556-557). Així, els treballs en els quals es duen a terme registres puntuals, no sistemàtics, de la pressió arterial i sense participació d'un grup control són, en principi, poc fiables.

El treball inicial de Sanders i cols ha anat seguit de nombroses demostracions que han posat de manifest que la ingesta d'oli de peix, o de peix gras (com el verat, per exemple), dóna lloc a una petita, però significativa, reducció de la pressió arterial en voluntaris sans. Atès que, en alguns treballs, no s'han comprovat aquests efectes, alguns autors consideren que les dades obtingudes no permeten una deducció concloent i solament posseïxen, com a màxim, un valor marginal (Schmidt EB, Nielsen LK, Pedersen JO, Kornerup HJ, Dyerberg J. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, platelet function, coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension. *Clin Chim Acta* 1990 189 25-32). Una forma d'avaluar les dades d'un conjunt de treballs que mostren poca consistència en la metodologia emprada, nombre i característiques dels subjectes estudiats, resultats obtinguts, etc. , és portar a terme una anàlisi de conjunt per mitjà de la denominada meta-anàlisi.

Morris, Sacks i Roster, en una meta-anàlisi de 31 treballs portats a terme amb grup placebo i control sobre l'efecte dels àcids grassos omega-3 en individus sans i en subjectes hipertensos, van observar l'existència d'una reducció significativa en els valors de la pressió arterial, de l'ordre de -3.0 mmHg en la pressió sistòlica i de -1.5 mmHg en la pressió diastòlica, amb una ingesta mitjana de 4.8 g/dia d'àcids grassos de tipus omega-3. L'efecte de la suplementació amb àcids grassos omega-3 va resultar més marcat en els subjectes hipertensos i mostrava una relació dosi/efecte, requerint una ingesta mínima per damunt dels 3 g/dia (Morris MC, Sacks F, Rosen B. Does fish oil lower blood pressure ?. A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993 88 523-533).

Els canvis en els valors de la pressió arterial no es produeixen necessàriament en la mateixa quantia i ritme en la pressió arterial sistòlica que en la pressió arterial diastòlica. Haglung i cols han observat que la pressió arterial diastòlica respon més lentament que la pressió sistòlica a la ingesta d'oli de peix (Haglund O, Tallin R, Lvostarinen R, Saldeen T. Effects of a new fluid fish oil concentrate, ESKIMO-3, on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and blood pressure. *J Int Med* 1990 227 347-353). Després de quatre setmanes

de suplementació amb oli de peix, la pressió arterial diastòlica es va reduir en un 5 % però, transcorreguts sis mesos de suplementació, havia disminuït fins a un 9 % mentre que la pressió sistòlica no s'havia reduït més enllà del 5 % de la disminució inicial. Convé tenir present que una reducció de tan sols 4.5 mmHg en els valors de la pressió sistòlica pot tenir un impacte sobre la mortalitat per infart de miocardi del mateix ordre que una reducció del 1 % en els valors del colesterol-LDL (Martin MJ, Hulley SB, Browner W, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet* 1986 *ii* 933-936). Així, petites reduccions en els valors de la pressió arterial poden tenir efectes desproporcionadament beneficiosos en la prevenció dels efectes perjudicials de la hipertensió arterial.

Diversos treballs han posat de manifest que, tant en els animals de experimentació (fonamentalment, la rata) com en l'home, l'àcid docosahexaenoic és més efectiu que l'àcid eicosapentaenoic per a prevenir o alentir el desenvolupament de la hipertensió arterial. Mori i cols han estudiat el diferent efecte d'aquests dos àcids grassos en un grup de 59 homes obesos, moderadament hiperlipidèmics, que van rebre de manera aleatòria un suplement de 4 g/dia d'àcid eicosapentaenoic purificat, d'àcid docosahexaenoic purificat o d'oli d'oliva (en càpsules de gelatina), per espai de sis mesos. La pressió arterial i la freqüència cardíaca van ser registrades automàticament cada 30 minuts, durant el període de vigília, i cada 60 minuts, durant el descans nocturn. Després d'ajustar per diferències d'edat, pes corporal i valors inicials de pressió arterial, es va comprovar que la suplementació amb àcid docosahexaenoic fou seguida d'una reducció significativa de la pressió arterial mitjana de 24 hores, amb una disminució de -5.8 ± 2.1 mmHg en els valors de la pressió sistòlica i de -3.3 ± 0.8 mmHg en els de la pressió diastòlica, en comparació amb els canvis observats en el grup placebo. En contraposició, no es van observar canvis en el grup que va rebre el suplement d'àcid eicosapentaenoic. Al mateix temps, la freqüència cardíaca mitjana al llarg del dia es va reduir en -3.5 ± 0.8 batecs/minut després de la administració d'àcid docosahexaenoic però no es va afectar per la suplementació amb àcid eicosapentaenoic ni amb oli d'o-

liva (Mori T, Bao DQ, Burke V, Puddey TB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1999 34 253-260). És interessant destacar que la reducció de la pressió arterial es va produir, en aquest cas, en homes que mostraven valors normals de pressió arterial (valors basals: pressió arterial sistòlica = 121.2 ± 1.5 mmHg; pressió arterial diastòlica = 73.3 ± 0.9 mmHg). Per la seva banda, Bao i cols han observat una reducció significativa de la pressió arterial, registrada automàticament de manera periòdica, en un grup de pacients hipertensos que ingerien cada dia una quantitat de peix que aportava 3.65 grams d'àcids grassos del tipus omega-3. La reducció en els valors de la pressió sistòlica van ser de -6.8 ± 2.6 mmHg i en els de la pressió diastòlica va ser de -5.1 ± 1.7 mmHg (Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey TB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998 32 710-717).

Mecanisme d'acció dels àcids grassos omega-3 sobre els factors que regulen la pressió arterial.

L'acció hipotensora dels àcids grassos omega-3 sembla radicar, fonamentalment, en el tipus de eicosanoids que es formen a partir dels mateixos. Les prostaglandines tenen la capacitat d'influir sobre els valors de la pressió arterial de diferents maneres: afectant la resposta vasomotora, influint sobre la reactividad dels vasos sanguinis a les hormones i factors que controlen la pressió arterial, alterant el balanç electrolític, modificant el ritme d'alliberament de renina, afectant directament la dinàmica cardíaca, etc (Staff JS. Prostaglandins and hypertension. *Am j Med* 1986 80 (suppl 1) 56-61). Els àcids grassos omega-3 poden influir, per la seva banda, sobre l'alliberament de substàncies amb activitat vasodilatadora per part de l'endoteli vascular i amb capacitat per a millorar la compliancia vascular.

Els àcids grassos omega-3 semblen afavorir la menor producció de eicosanoids de caràcter vasoconstrictor, com el tromboxà A_2 , a favor d'una

major producció de eicosanoids de caràcter vasodilatador (o amb menor potència vasoconstrictora) com la prostaglandina PGE₃, la prostaglandina PGI₃ (o prostaciclina I₃), el tromboxà A₃, etc. A això cal afegir el possible efecte addicional d'una potenciació de la síntesi d'òxid nítric per part de les cèl·lules de l'endoteli vascular (Yin K, Chu ZM, Beilin LJ. Blood pressure and vascular reactivity changes in spontaneously hypertensive rats fed fish oil. *Br J Pharmacol* 1991 102 991-997).

Per altra banda, diversos investigadors han posat de manifest que el consum d'oli de peix va seguit, en individus sans, d'una menor reactivitat dels vasos de l'avantbraç a la infusió de angiotensina II i de noradrenalina (Chin JPF, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM. Fish oil dose-dependently inhibits vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993 21 22-28) L'efecte dels àcids grassos omega-3 sobre la resposta del múscul llis vascular a la angiotensina o a la noradrenalina desapareix després de l'administració oral de indometacina, el que suggereix que aquest tipus d'àcids grassos exerceixen el seu efecte hipotensor gràcies a modificar el tipus de prostanoids formats al llarg de la via de la ciclo-oxigenasa (Chin JPF, Gust AP, Dart AM. Indomethacin inhibits the effect of dietary supplementation with fish oil on vasoconstriction of human forearm resistance vessels in vivo. *J Hypertens* 1993 11 1229-1234).

La ingesta d'àcid docosahexaenoic dóna lloc a notables canvis en la composició en àcids grassos dels fosfolípids de la membrana cel·lular. Atès que la concentració de adenilpurines, especialment de ATP, alliberades per l'endoteli vascular, es troba inversament correlacionada amb els valors de la pressió arterial, cap pensar que els canvis induïts en la composició i les característiques fisicoquímiques de la membrana cel·lular poden accelerar l'alliberament de ATP. Aquest fet, juntament amb l'observació que els animals alimentats amb àcid docosahexaenoic presenten nivells baixos de noradrenalina en plasma, podria contribuir a aquest efecte hipotensor d'aquest tipus d'àcids grassos (Hashimoto M, Shinozuka K, Gamoh S, Tanabe I, Hossain MS, Kwon YM. The hypotensive effect of docosahexaenoic acid is associated with the enhanced release of ATP from the caudal artery of

aged rats. *J Nutr* 1999 129 70-76). Una disminució en la viscositat de la sang que, com ha estat observat en diversos estudis, segueix a la suplementació amb oli de peix, podria constituir un factor addicional en la reducció de la pressió arterial (Haglund O, Tallin R, Lvostarinen R, Saldeen T. Effects of a new fluid fish oil concentrate, ESKIMO-3, on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and blood pressure. *J Int Med* 1990 227 347-353).

La reducció en els valors de la freqüència cardíaca, induïda per l'àcid docosahexaenoic, pot contribuir també a aquest efecte antihipertensiu d'aquest àcid gras, reducció que pot ser deguda a la seva acció sobre el sistema nerviós autònom o sobre les seves cèl·lules diana. S'ha pogut comprovar que l'àcid docosahexaenoic és el principal àcid gras de tipus omega-3 que és incorporat per les cèl·lules del miocardi, fins i tot quan els animals han estat alimentats amb oli de peix en el qual predomina l'àcid eicosapentaenoic (Pepe S, McLennan PI. Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr* 1996 126 34-42). A més, s'ha vist que els àcids grassos poli-insaturats en la seva forma lliure (com àcids grassos no esterificats), i no els presents en els fosfolípids de la membrana cel·lular, tenen un efecte moderador sobre la excitabilitat i l'automatisme del miocardi (Weylandt KH, Kang JX, Leaf A. Polyunsaturated fatty acids exert anti-arrhythmic actions as free acids rather than in phospholipids. *Lipids* 1996 31 977-982).

En conjunt, les dades disponibles en l'actualitat posen de manifest que els àcids grassos omega-3 (l'àcid docosahexaenoic, en particular) exerceixen un efecte beneficiós sobre la pressió arterial. Atès que la hipertensió arterial constitueix un quadre clínic sobre el qual influeixen multitud de factors diversos, és poc probable que els àcids grassos omega-3 puguin, per si mateixos, ser els determinants dels valors de la pressió arterial, però sí que semblen tenir la capacitat per a atenuar els increments induïts per altres factors.

Referent a això, és interessant assenyalar que el tipus d'àcids grassos disponibles pel cervell durant el període perinatal pot determinar, juntament amb altres factors, els valors de la pressió arterial en l'edat adulta.

Armitage i cols han investigat, en rates, els efectes d'una dieta deficitària en àcids grassos omega-3, seguida durant les primeres 18 setmanes de vida, sobre els valors de la pressió arterial en l'època adulta (a partir de la setmana 33 de vida). En comparació amb el grup que va rebre una dieta suplementada amb àcids grassos omega-3, els animals deficitaris van mostrar valors significativament més alts en la pressió arterial mitja, amb diferències amb el grup control de fins a 17 mmHg (Armitage JA, Pearce AD, Sinclair Aj, Vingrys Aj, Weisinger RS, Weisinger HS. Increased blood pressure later in life may be associated with peri-natal n-3 fatty acids deficiency. *Lipids* 2003 38 459-464). Atès que l'àcid docosahexaenoic és un component fonamental del sistema nerviós central (constituïnt al voltant del 14 % del total dels àcids grassos presents en l'hipotàlem), és presumible que un dèficit en la disponibilitat del mateix en el període perinatal pugui modificar, de manera permanent, l'estructura de les membranes cel·lulars i el complicat acoblament neuronal i, d'aquesta forma, alterar el funcionament dels sistemes implicats en la regulació de la pressió arterial.

Àcids grassos omega-3, prevenció de arritmies cardíques i mort sobtada

Els àcids grassos del tipus omega-3 semblen prevenir l'aparició de arritmies cardíques o reduir la seva gravetat. A l'any 1998, McLennan i cols va fer notar un altre aspecte important de la malaltia coronària, relacionat amb els àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena, a l'observar que els àcids grassos de tipus omega-3 exercien un efecte protector sobre les arritmies cardíques mortals induïdes per mitjà del bloqueig experimental de les artèries coronàries (McLennan PL, Abeywardena MY, Charnok JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1998 116 709-717).

Billman, Kang i Leaf van confirmar les observacions de McLennan i cols en experiments portats a terme en gossos als quals lligaven la

branca principal de l'artèria coronària, a fi de provocar un extens infart de miocardi i, al mateix temps, els col·locaven un braçalet inflable al voltant de l'artèria coronària circumflexa esquerra de tal manera que aquest vas podia ser bloquejat a voluntat des de l'exterior. Al mateix temps que els animals es recuperaven, al llarg d'un mes, de la intervenció quirúrgica se'ls entrenava per a córrer sobre un tapís rodant. Amb aquest model de isquemia, els autors van poder comprovar que el 60 % dels gossos van desenvolupar una arritmia fatal del ventricle esquerre, ja en forma de taquicardia ventricular o, més sovint, en forma de fibrilació ventricular, quan s'ocloïa la artèria circumflexa esquerra mentre els animals corrien sobre el tapís rodant a un ritme corresponent a una determinada freqüència cardíaca. L'altre 40 % dels gossos es van mostrar resistents a la arritmia induïda per l'oclusió coronària. Per a analitzar els efectes dels àcids grassos omega-3, es van utilitzar solament els animals susceptibles (el 60% que va respondre amb arritmia ventricular a l'oclusió de la artèria circumflexa esquerra). Cada gos va ser sotmés a una prova control de arritmia induïda per isquemia provocada per l'esforç físic, situació corregida immediatament, per desfibrilació, tan prompte com l'animal perdía la consciència. Passada una setmana d'aquesta prova control, els animals van ser sotmesos de nou a una prova similar però amb la diferència que, abans de la mateixa, els animals van rebre una infusió, per via endovenosa, de 1 a 5 g d'un concentrat d'àcids grassos d'oli de peix en estat lliure, no esterificats, en forma d'una emulsió en la qual els àcids grassos omega-3 representaven el 73 % del total d'àcids grassos i els àcids docosaheptaenoic i eicosapentaenoic constituïen el 58 % del total. Aquesta prova es va repetir de nou en cinc gossos, una setmana més tard, utilitzant una emulsió de 5 a 7 grams d'oli de soia, administrada per via endovenosa, i en altres vuit gossos que van rebre una infusió de sèrum salí fisiològic. En aquests últims casos, tots els gossos van entrar en fibrilació en el transcurs de la prova. (Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by pure ω 3 polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1999 99 2452-2457). En tots els experiments, durant la primera prova control, la isquemia induïda per l'esforç físic va provocar una taquicàrdia ventricular, que es va convertir en fibrilació ventricular i que

va ser ràpidament avortada per mitjà de desfibrilació elèctrica. La infusió per via endovenosa de 5 grams d'àcids grassos omega-3 va ser capaç de prevenir l'esperada arritmia ventricular en un elevat percentatge dels gossos estudiats, mentre que en les proves realitzades amb la infusió de 7 grams d'oli de soia tots els animals van experimentar l'anticipada arritmia ventricular. En 10 dels 13 experiments portats a terme els gossos resultaren protegits enfront de la arritmia ventricular fatal quan van rebre la infusió d'àcids grassos de tipus omega-3.

En una sèrie d'experiments posteriors, Billman i cols. van avaluar l'acció, per separat, dels àcids eicosapentaenoic, docosahexaenoic i α -linolènic, en forma pura, observant que tots ells conferien una protecció altament significativa enfront de les arritmies ventriculars fatals induïdes per mitjà de isquemia durant la realització d'un exercici físic. La utilització d'àcids grassos en forma pura va ser intencionada atès que en les observacions inicials de McLennan i cols es van administrar els àcids grassos omega-3 com part d'una dieta seguida durant llarg temps, amb la qual cosa es podrien afectar els nivells d'altres àcids grassos o l'acció protectora podria ser deguda a algun altre constituent del oli de peix administrat.

És interessant assenyalar que els àcids grassos omega-3 esterificats amb l'alcohol etílic (els denominats ésters etílics) no van mostrar cap efecte protector enfront de la arritmia ventricular cardíaca, en les condicions a les quals van ser sotmesos els gossos estudiats en aquests experiments.

Utilitzant com objecte d'estudi miócits de cor de rates nounades, Kang i Leaf van investigar l'efecte de substàncies, dotades d'acció arritmogènica en l'espècie humana, quan s'aplicaven directament sobre les cèl·lules miocàrdiques en les quals es podien amidar les variacions en la freqüència i el grau de contracció, així com determinats canvis iònics induïts en les mateixes. En aquestes condicions, l'addició de concentracions molt baixes (de l'ordre de micromols) d'àcid eicosapentaenoic o d'àcid docosahexaenoic va donar lloc a una progressiva reducció en la freqüència de contracció dels miócits, en relació amb la situació de control.

En canvi, l'addició d'agents arritmogènics, com la ouabaína, els agonistes β -adrenérgics, l'isoproterenol, l'AMPc, les elevades concentracions extracel·lulars de calci, la lisofosfatidilcolina, la acilcarnitina, el tromboxà A_2 , la prostaglandina PGE_2 i altres derivats de l'àcid araquidònic generats per la cicle-oxigenasa, etc, donaven lloc a l'aparició de taquiarrítmies similars a la fibril·lació ventricular en el cor intacte. En cada cas, quan els àcids grassos de tipus omega-3 es van afegir al mitjà de cultiu dels miòcits, abans de l'aplicació del corresponent tòxic, es va prevenir l'aparició de les arrítmies i, si la arrítmia havia estat ja induïda, l'addició dels àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-3 acabava ràpidament amb ella (Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 91 2452-2457) (Nair SD, Leitch JW, Falconer J, Garg ML. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) poly-unsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997 127 383-393) (Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000 71 202-207). La presència d'àcids grassos de tipus omega-3 en els fosfolípids de la membrana dels cardiomiòcits redueix la excitabilitat de les cèl·lules i modula el comportament dels canals iònics (per al sodi, el potasi i el calci), el que confereix major estabilitat elèctrica i prevé l'aparició d'arrítmies (Li I, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins* 1997 54 55-66).

A més de les seves accions sobre els canals iònics i els seus efectes antiarrítmics, els àcids grassos omega-3 poden afectar el grau de variabilitat de la freqüència cardíaca, la qual està relacionada amb el risc de patir arrítmies 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 l'existència d'una correlació positiva entre la proporció d'àcids grassos de tipus omega-3 presents en les plaquetes i la variabilitat de la freqüència cardíaca en pacients amb diabetis mellitus de tipus 1, així com 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 docosahexaenoic diaris, durant 12 setmanes (Christensen JH, Skou HA, Madsen T, Toring I, Berg Schmidt I. Heart rate variability and n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 2001 249 545-552).

Un estudi relativament recent indica que els àcids grassos de tipus omega-3 de llarga cadena poden corregir de forma ràpida, aguda, un arritmia ventricular. En aquest estudi, 7 pacients amb taquicàrdia ventricular i amb desfibriladors implantats varen rebre, per via endovenosa, una infusió que contenia 3.8 grams d'àcids grassos omega-3 de llarga cadena (àcid docosahexaenoic i àcid eicosapentaenoic). Amb aquest tipus de tractament, 5 dels pacients van resistir a la inducció de taquicàrdia ventricular monomòrfica mantinguda (Schrepf R, Limmert T, Weber PC, Theisen J, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004 363 1441-1441).

En resum, podem dir que una baixa ingesta d'àcids grassos del tipus omega-3, especialment àcid eicosapentaenoic i àcid docosahexaenoic, es trobe associada, com a factor independent, amb el risc de mort per isquèmia miocàrdica. S'ha proposat utilitzar, com indicador de l'esmentat risc, el denominat "índex omega-3" que correspon a la suma dels percentatges d'àcid eicosapentaenoic i d'àcid docosahexaenoic presents en els fosfolípids de les membranes dels eritròcits d'un determinat individu. Un índex igual o superior a 8 es troba associat amb la màxima protecció cardiovascular mentre que un índex inferior a 4 seria indicatiu d'una baixa protecció enfront d'un possible infart de miocardi. A títol d'exemple, podem citar que en un treball portat a terme amb el tristement desaparegut Professor de Flores i els Dres. Cañete, Javierre i Trepas, en un grup de pacients afectes de trastorn bipolar, hem pogut observar com l'índex omega-3 passava d'un valor mitjà de 3.20, abans de la suplementació amb àcid eicosapentaenoic i àcid docosahexaenoic, a un valor de 8.32, als tres mesos de la suplementació amb àcids grassos del tipus omega-3 de llarga cadena, valors que situen als participants en l'estudi en la zona de màxima protecció cardiovascular.

Efecte dels àcids grassos omega-3 sobre diferents aspectes relacionats amb la fisiopatologia de la aterosclerosi

PARÀMETRE	FACTOR DE RISC	EFFECTES DELS ÀCIDS GRASSOS ω -3
Triglicèrids	Contribueixen a la lipèmia.	↓
(VLDL i QM)	Potencien la formació d'estrés lipídiques.	↓
Colesterol-HDL	Redueix el risc de malaltia coronària.	↑
Tromboxà A ₂	Agregant plaquetar. Vasoconstrictor. Protrombòtic / proinflamatori.	↓
Prostaciclina(PGI ₂ , PGI ₃)	Antiagregant plaquetar. Vasodilatador.	↑
Leucotriè B ₄	Quimiotàctic per als leucòcits. Proinflamatori.	↓
Factor activador plaquetari	Activació de plaquetes i leucòcits.	↓
Factor de creixement derivat de les plaquetes	Quimiotàctic i mitogènic. Estimula la transformació de les cèl·lules de múscul llis i l'activitat dels macròfags.	↓
Deformabilitat dels eritròcits	Menor tendència a la trombosi. Millora el transport d'oxigen.	↑
Espècies reactives d'oxigen	Tòxics cel·lulars. Afavoreixen la captació de LDL pels macròfags.	↓

PARÀMETRE	FACTOR DE RISC	EFFECTES DELS ÀCIDS GRASSOS ω -3
Fibrinógen	Factor central de la coagulació.	↓
Activador tissular del fibrinógen	Activa la fibrinólisi.	↑
Molècules d'adhesió	Afavoreixen l'adhesió dels leucòcits a la superfície de l'endoteli vascular.	↓
Interleuquines	Estimulen el factor activador de les plaquetes i l'expressió de molècules d'adhesió.	↓
	Inhibeixen el factor activador del plasminógen.	
	Factors protrombòtics.	
Factor de relaxació derivat de l'endoteli vascular	Redueix la resposta vasoconstrictora arterial.	↑
Pressió arterial	Factor de risc per al sistema cardiovascular.	↓
Variabilitat de la freqüència cardíaca	Redueix la presentació d'aritmies cardíques.	↑
Arritmies cardíques	Risc de mort sobtada	↓

(Modificat de Weber PC i Leaf A. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. Atherosclerosis risk factor modification by omega-3 fatty acids. *World Rev Nutr Diet* 1991 66 218-232)

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 presenten 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.

Estudis epidemiològics.

Des de l'any 1986, moltes dades de tipus epidemiològic i experimental indiquen que els àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena (de 20 o més àtoms de carboni) presents en l'oli de peix protegeixen enfront del càncer de mama, de colon i de pròstata degut, probablement, a la seva capacitat per a inhibir la síntesi de eicosanoids derivats de l'àcid araquidònic. La protecció implica una reducció en el creixement del tumor i el desenvolupament de nous vasos sanguinis i una acceleració de la mort cel·lular per apoptosi.

Les cèl·lules de l'epiteli colònic de pacients que mostraven un ràpid creixement presentaven una estreta correlació entre el quocient d'àcids grassos omega-6/omega-3 i el percentatge de divisió cel·lular. Així mateix, quan els pacients en estadi 1 o estadi 2 del carcinoma de colon, o amb pòlips adenomatosos, van consumir 9 grams al dia d'àcids grassos omega-3 (en forma de perles de gelatina), per espai d'un any, van desaparèixer els pòlips el que suggereix que aquest tipus d'àcids grassos poden exercir una acció quimiopreventiva (Huang YC, Jessup JM, Forse RA, Flickner YC, Pleskow D, Anastopoulos HT, Van Ritter, Blackburn GL. n-3 fatty acids decrease colonic epithelial cell proliferation in high-risk bowel mucosa. *Lipids* 1996 31 (suppl) S-313-S-317).

Bagga i cols (2002) suggereixen que la ingesta d'una dieta rica en àcids grassos de tipus omega-6 pot contribuir a l'elevat risc de patir càncer de mama que presenta la població americana mentre que una dieta rica en àcids grassos de tipus omega-3, derivats del peix, tindria un efecte protector. Tot sembla indicar que el patró dietètic americà dona lloc a que els efectes dels àcids grassos de tipus omega-6, i dels seus derivats, no es trobin contrarrestats pels àcids grassos de tipus omega-3, existint una relació directa entre la ingesta d'àcids grassos de tipus omega-6 i el risc de patir un càncer de mama (Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer* 2002 42 180-185).

A Suècia, un ampli estudi a nivell nacional, de tipus cas/control (709 casos i 2888 controls) va mostrar que el consum de peix gras estava inversament relacionat amb el càncer de endometri. El risc relatiu era de 0.6 per al quartil més alt (amb una mitjana de dues ingestes de peix per setmana) en comparació del quartil més baix (amb una mitjana de 0.2 ingestes de peix per setmana) (Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass I. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 11 143-145). En un estudi de tipus prospectiu, en un grup de població diferent, en una cohort de 6272 homes, es va observar que aquells que no ingerien peix mostraven una freqüència de càncer de pròstata de dos a tres vegades superior al que mostraven aquells que ingerien peix en quantitats moderades o altes (Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty acid consumption and risk of prostate cancer. *Lancet* 2001 357 (9270) 1764-1766).

Per altra banda, la incidència de càncer de mama, de pròstata i de colon està augmentant en la població japonesa, així com en els esquimals (inuits) d'Alaska, a mesura que aquests grups de població adopten una dieta de tipus occidental, redueixen la ingesta de peix i augmenten la ingesta d'àcids grassos de tipus omega-6.

Tant els estudis de tipus experimental com els de caràcter epidemiològic indiquen que la relació entre els àcids grassos omega-3 /omega-6 de la dieta és de particular importància en la reducció del risc de patir certs tipus de càncer. En els treballs de tipus experimental, s'ha pogut comprovar que els animals la dieta dels quals presentava una proporció entre àcids grassos omega-3/omega-6 de 1.2/1 mostraven una baixa incidència de tumors. Per altra banda, un estudi portat a terme en quatre països europeus, i en un estudi realitzat en un grup de població francesa, s'ha observat que la relació entre àcids grassos omega-3 i omega-6 mostrava una significativa correlació inversa amb la incidència de càncer de mama. En l'estudi portat a terme a França, el risc relatiu de patir un càncer de mama va ser de 0.3 en el quartil amb els valors més alts del quocient ω -3/ ω -6, mentre que el risc va ser de 1 en el quartil amb els índexs més baixos del quocient ω -3/ ω -6 (Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavilloniere F, Bodi G, Floch DL, Chajes V. n-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer* 2002 98 78-83).

Una revisió de la literatura publicada permet concloure que altes quantitats d'àcids grassos de cadena curta i d'àcid eicosapentaenoic en la dieta semblen protegir enfront del càncer colorrectal mentre que els àcids grassos de cadena mitja i l'àcid araquidònic es troben associats a un major risc de patir aquest tipus de càncer. Un estudi de tipus cas/control, en el qual es van seguir 402 casos de càncer colorrectal i 668 controls del mateix grup de població, va posar de manifest l'existència d'una associació directa entre el contingut en àcid araquidònic i amb l'índex ω -6/ ω -3 i el risc de patir aquest tipus de càncer en les dones (risc relatiu per a l'àcid araquidònic = 2.0 i per a l'índex ω -6/ ω -3 = 1.5; p= 0.001). L'àcid araquidònic es va relacionar amb un risc cinc vegades superior (risc relatiu = 5.3) de patir un càncer colorrectal en els homes amb la ingesta més alta de vitamina C (Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Assesment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among french-canadians in Montreal: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2003 32 200-209).

Una ingesta de peix superior a tres vegades per setmana (en comparació amb una ingesta inferior a dues vegades al mes) ha demostrat estar associada a un menor risc de patir un càncer de pròstata. L'associació més marcada va ser per a les metàstasis tumorals; per cada 0.5 d'ingesta diària addicional d'àcids grassos d'origen marí amb la dieta el risc relatiu es va reduir en un 24 % (risc relatiu multivariant = 0.56). Al llarg de 12 anys de seguiment de 47.882 homes, participants en el Health Professionals Follow-up Study, es diagnosticaren 2482 casos de càncer de pròstata (617 en un estadi avançat, incloent 278 casos amb metàstasis) comprovant-se que els homes que seguien una dieta amb un contingut elevat en peix presentaven menor risc de patir càncer de pròstata (Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Letzmann MF, Stampfer MJ. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 12 64-67).

Degut al fet que aquest tipus d'estudis són de caràcter epidemiològic, no és possible determinar si el menor risc de patir càncer és a causa d'una menor transformació i proliferació cel·lular o a la mort per apoptosi de les cèl·lules tumorales abans que desenvolupin un tumor clínicament evident.

Proliferació cel·lular i càncer.

La proliferació, o creixement ràpid, d'un determinat tipus de cèl·lules té lloc durant el procés de formació d'anticossos, en el transcurs d'una estimulació del sistema immunitari, durant la cicatrització d'una ferida o durant el desenvolupament d'un tumor maligne. Els dos primers processos són beneficiosos per a l'organisme mentre que el creixement tumoral té efectes molt negatius.

Les intricades interaccions cel·lulars que promouen aquests processos proliferatius es troben influïts per diferents tipus de senyals químics que, en gran mesura, són comuns per a la major part de les cèl·lules vives. Per aquesta raó, és necessari que l'organisme exerceixi un control molt selectiu

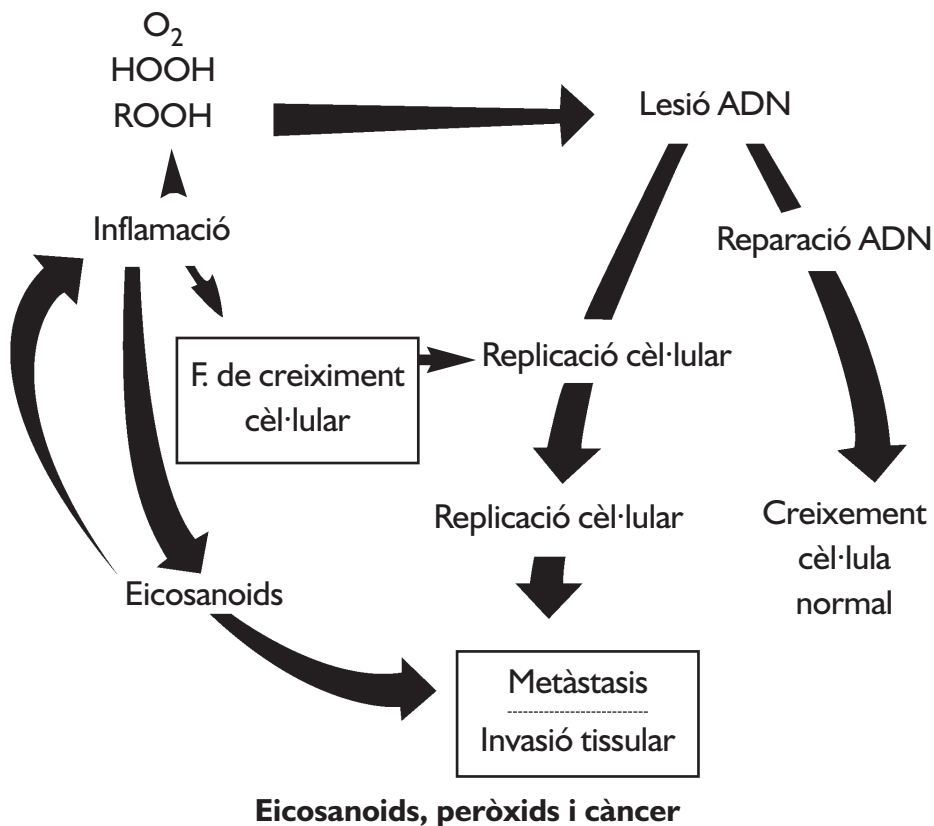
que permeti la generació dels senyals oportuns i previngui l'aparició de senyals proliferatius indesitjables.

La informació sobre l'estructura i el funcionament d'una cèl·lula es troba continguda en el seu respectiu ADN. En diferents moments de la seva vida, la informació genètica és examinada i transcrita a fi de formar noves estructures o reemplaçar les danyades o “envellides”. Algunes d'aquestes parts regulen els circuits que controlen el creixement i la divisió cel·lular. Quan algun tipus de senyal fa que aquestes parts segueixin treballant quan, en condicions normals, haurien de romandre en repòs, les cèl·lules poden seguir multiplicar-se o proliferant a un ritme massa ràpid per a la salut de l'organisme.

En aquells processos en els quals els eicosanoids, formats a partir dels àcids grassos poli-insaturats presents en les cèl·lules, tenen alguna influència sobre aquests senyals, cap esperar que la ingesta d'àcids grassos essencials tingui cert impacte sobre els esmentats processos proliferatius. Algunes observacions suggereixen que el tipus i la proporció d'àcids grassos presents en la dieta poden influir sobre l'evolució de certs tipus de tumors que depenen de processos inflamatoris de tipus proliferatiu.

Una important consideració respecte al càncer com a malaltia és la que existeix una alta probabilitat de que el dany oxidatiu de l'ADN cel·lular, que possibilita la formació de cèl·lules tumorales, sigui un procés àmpliament difós. Si l'ADN lesionat és reparat abans que l'error es propagui a les cèl·lules filles, no es formarà el tumor; no obstant això, si una cèl·lula es replica o divideix quan l'error no ha estat reparat encara, aquest es perpetuarà indefinidament. La iniciació del dany cel·lular pot ser més ràpida en presència de quantitats elevades de peròxids la presència dels quals es troba associada a la producció de reaccions de tipus inflamatori i a la formació incrementada de eicosanoids de la sèrie omega-6.

Si bé a l'organisme es poden trobar moltes cèl·lules aïllades que, individualment considerades, mostren alteracions en el seu ADN, la seva



Eicosanoids, peròxids i càncer

presència no es farà evident des del punt de vista clínic fins que alguna d'elles proliferi fora de control i s'estengui de manera invasiva pel corresponent teixit.

En alguns casos, poden transcórrer dècades abans que les alteracions inicials de l'ADN cel·lular es manifestin en forma d'invasió i de proliferació en un tumor detectable en un determinat teixit. Algunes vegades, un antígen no habitual, present en la superfície d'una cèl·lula "anormal", pot ser detectat com un element "estrany" pel sistema de vigilància immunològica i la cèl·lula és eliminada. Per aquesta raó, cap pensar que la modulació de la resposta immunològica pels eicosanoids derivats dels diferents àcids grassos pot afectar el desenvolupament tumoral.

En l'actualitat, els nostres limitats coneixements sobre la proliferació tumoral es troben en una situació semblant a la que es tenia fa anys sobre les malalties del sistema cardiovascular i l'infart de miocardi. No obstant això, les dades disponibles suggereixen que l'alliberament de factors derivats de les plaquetes, una vegada activades, així com de diversos tipus cel·lulars, que es produeix en els processos trombòtics i ateroscleròtics pot també participar en la invasió tumoral que dona lloc al desenvolupament fatal de tumors secundaris dispersos per diferents òrgans i teixits.

Mecanisme d'acció dels àcids grassos omega-3 en la prevenció del càncer.

Nombrosos estudis han posat de manifest que una major activitat de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) en les cèl·lules tumorales dona lloc a la producció d'una quantitat excessiva de prostaglandines (especialment del tipus PGE i PGF) les quals, interaccionant amb receptors específics (EP4 i FPb), estimulen la proliferació cel·lular. El tractament de cèl·lules de càncer de colon amb àcid docosahexaenoic (C_{22:6} ω-3) regula a la baixa la expressió dels gens que codifiquen per a la ciclo-oxigenasa 2 i per a la família de gens que determinen l'expressió dels sistemes implicats en la síntesi de les prostaglandines, així com la expressió de diversos gens relacionats amb el cycle cel·lular, al mateix temps que regula a l'alça les caspases 5,8,9 i 10 que participen activament en la destrucció del tumor.

El tractament amb àcid docosahexaenoic també regula a la baixa la producció de la sintasa d'òxid nítric (iNOS), compost que activa a l'enzim ciclo-oxigenasa-2, mitjancer central en la progressió del càncer de colon a través de la formació de prostaglandines i l'estimulació de la angiogènesi. Les cèl·lules d'un carcinoma de colon humà, trasplantades a ratolins nus, atímics, es desenvolupen més extensament quan els animals són alimentats amb oli de blat de moro, ric en àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-6

(2.302 mg) que quan són alimentats amb oli de verat, que conté gran quantitat d'àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-3 (782 mg) o amb un oli obtingut d'algues marines, ric en àcid docosahexaenoic (223 mg). Així, aquests experiments indiquen que els àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-3 de la dieta, especialment l'àcid docosahexaenoic, posseïxen una capacitat significativa per a suprimir el desenvolupament tumoral (Kato T, Hancock RL, Mohammadpour H, McGregor B, Manalo P, Khaiboullina S, Hall MR, Pardini L, Pardini RS. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Lett* 2002 187 169-177).

L'alimentació amb oli de peix, en comparació amb l'oli de blat de moro, dóna lloc a una reducció en l'activació i la localització en la membrana plasmàtica del oncogen *ras*, promotor del creixement cel·lular, i a una disminució en la formació de tumors, en un model experimental. El component més important de l'oli de peix, l'àcid docosahexaenoic, redueix, en comparació amb l'àcid linoleic, la localització de *ras* en la membrana cel·lular i la fixació del GTP al ras així com la progressiva senyalització, dependent de la p42/44 (ERK), necessària per a la corresponent proliferació cel·lular.

En els estadis avançats de la tumorigènesi de colon, induïda en rates de laboratori, s'observen nivells elevats de COX-2 (però no de COX-1) els quals resulten potenciat per l'oli de blat de moro de la dieta (i els àcids grassos omega-6), processos que es correlacionen amb la incidència i multiplicitat de tumors fàcilment visibles o detectables en el colon; en canvi, aquests processos es veuen reduïts per l'oli de peix, a causa de l'acció dels seus corresponents àcids grassos omega-3 (Singh J, Hamid R, Reddy BS. 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* 1997 57 3465-3470).

L'eix procarcinogènic (PKC beta II \Rightarrow COX-2 \Rightarrow TGF-beta) en les cèl·lules epitelials permet seguir la via per mitjà de la qual els àcids gras-

sos de tipus omega-3 de la dieta i els anti-inflamatoris no esteroideos supprimeixen la carcinogènesi en el colon. Els àcids grassos omega-3, concretament l'àcid eicosapentaenoic, inhibeixen l'activitat de la proteïna quinasa C beta II i la carcinogènesi en el colon. La proteïna quinasa C beta II estimula la formació del càncer de colon a través de la inducció de la COX-2 i la supressió de la senyalització induïda pel factor de creixement tumoral beta (TGF,) en l'epiteli del colon. En contraposició, els inhibidors selectius de la COX-2 restitueixen l'expressió del TGF beta II tant in vivo com in vitro i la transcripció mitjançada pel TGF, en les cèl.lules RIE/PKC (Yu W, Murray Nr, Weems C, Chen L, Guo H, Ethridge R, Ceci JA. Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase beta-II mediated colon carcinogenesis. *J Biol Chem* 2003 278 11167-11174).

Tant l'àcid docosahexaenoic com l'àcid eicosapentaenoic inhibeixen el creixement del càncer de pròstata mitjançant o estimulat pels andrògens. Així mateix, la producció de l'antigen específic de la pròstata (PSA), induïda per andrògens, resulta inhibida per l'àcid docosahexaenoic i per l'àcid eicosapentaenoic en relació directa amb la dosi d'àcid grassos emprada. A més, l'expressió del ARNm de cinc gens regulats a l'alça pels andrògens també es redueix per efecte de l'àcid docosahexaenoic. És interessant senyalar que la proto-oncoproteïna c-jun va augmentar després del tractament amb l'àcid docosahexaenoic i el c-jun va inhibir l'activitat del receptor de transactivació per andrògens. Així, la inhibició del creixement tumoral, mitjançant pel receptor d'andrògens, és degut, en part, a un augment en els nivells de la proteïna c-jun (Chung BH, Mitchell SH, Zhang JS, Young CYF. Effects of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acids on androgen-mediated cell growth and gene expression in LNCaP prostate cancer cells. *Carcinogenesis* 2001 22 1201-1206).

L'àcid docosahexaenoic inhibeix marcadament la transformació cel·lular induïda pel TPA i el EGF a l'impedir la transactivació del factor AP-1. El tractament amb àcid eicosapentaenoic també inhibeix la transactivació del factor AP-1 induïda pel TPA i la transformació cel·lular però no té efecte sobre la transformació induïda pel EGF.

L'àcid araquidònic no té cap efecte sobre ambdós sistemes si bé prevé l'acció inhibidora que posseïx l'àcid docosahexaenoic. Els efectes inhibidors per part dels àcids grassos de tipus omega-3 sobre la tumorigènesis són més significatius per a l'àcid docosahexaenoic que per a l'àcid eicosapentaenoic i es troben relacionats amb la inhibició de la AP-1. Atès que l'àcid araquidònic bloqueja els efectes beneficiosos de l'àcid docosahexaenoic, la relació ω -3/ ω -6 de la dieta pot constituir un factor significatiu en el desenvolupament tumoral.

Mitjancers de les metàstasis.

El coneixement de la bioquímica del procés metastàtic sembla crucial per a poder dissenyar un tractament racional del càncer.

Diversos autors han suggerit que els eicosanoids derivats de l'àcid araquidònic ocupen un important paper com mitjancers en la capacitat d'invasió metastàtica d'alguns tumors. En aquest context, la prostaciclina PGI₂ ocuparia un paper antimetastàtic mentre que l'agregació plaquetar, induïda pel tromboxà A₂, tindria un efecte afavoridor de les metàstasis. Karmali i cols han observat que el càncer de mama humà presenta una major producció de tromboxà (TxB₂), en relació amb la grandària del tumor i amb la presència de metàstasis a nivell dels ganglis limfàtics de l'aixella i d'altres llocs. La inibició en la formació de prostaglandines derivades de l'àcid araquidònic s'ha mostrat beneficiosa per a reduir la proliferació de certs tumors (Karmali RA, Welt S, Thaler HT, Lefevre F. Prostaglandins in breast cancer. Relationship to disease stage and hormone status. *Br J Cancer* 1983 48 689-696).

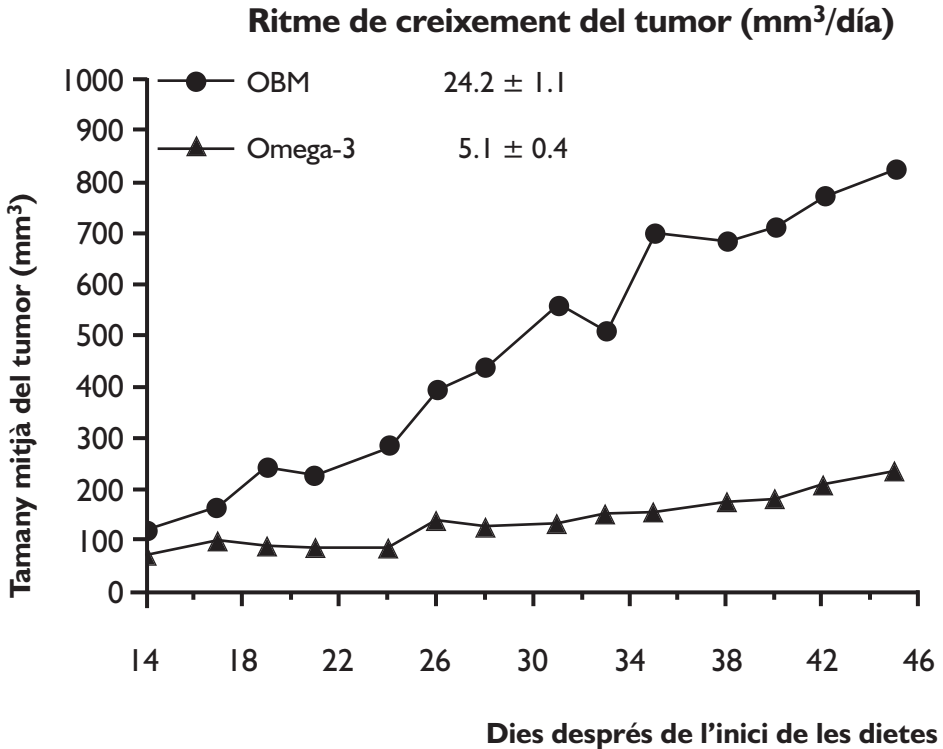
Un altre aspecte a tenir en compte és la utilització de compostos de caràcter anti-oxidant a fi d'impedir la implantació i la proliferació de les cèl·lules tumorales, aspecte relacionat amb l'acció de les oxigenases dels àcids grassos responsables de la producció de eicosanoids que estimulen el creixement tumoral. Els anti-oxidants poden inhibir les

reaccions mitjançades pels radicals lliures i poden reduir el ritme de progressió de les reaccions iniciades pels peròxids produïts per les oxigenases.

La reacció catalitzada per la cicla-oxigenasa, que dóna lloc a la formació dels distints eicosanoids, és estimulada per quantitats molt petites de peròxids i la seva activació augmenta més ràpidament quan actua sobre els àcids grassos de tipus omega-6 que quan ho fa sobre els àcids grassos de tipus omega-3. L'observació de que la ingesta de grans quantitats d'olis vegetals (especialment rics en àcids grassos de tipus omega-6) incrementa, de manera significativa, la formació de tumors il·lustra sobre la importància de valorar el paper de les cicla-oxigenases en el desenvolupament dels tumors.

La importància de les cicla-oxigenases en el creixement tumoral s'ha vist confirmada per l'observació que l'efecte promotor o afavoridor de les dietes contenint un 10 o un 20 % de greix ric en àcids grassos de tipus omega-6 va ser totalment abolit pel tractament amb indometacina. Estudis portats a terme en animals d'experimentació, sobre tumors induïts per dibenzantracè, han posat de manifest que la tumorigènesi estimulada per l'oli de girasol (amb un contingut en àcids gras de tipus omega-6 superior al 50 %) resulta bloquejada per acció de la indometacina si bé aquesta droga no té cap efecte al sobre les rates alimentades amb la dieta estàndard. En diferents treballs de investigació, s'ha comprovat que el desenvolupament dels tumors mamàris s'incrementa de manera progressiva a mesura que augmenta el contingut en àcid linoleic de la dieta entre el 0.5 i el 4.4 % el que fa afirmar a Ip i cols que la disponibilitat d'àcid linoleic potencia el creixement tumoral mentre que aquesta resposta és suprimida o reduïda quan la dieta és rica en àcids grassos de tipus omega-3.

Un aspecte distint de l'activitat dels sistemes generadors de prostaglandines sobre la capacitat de disseminació dels tumors és el de la producció de derivats dels àcids grassos omega-6 capaços de subvertir l'actuació del sis-



Ritme de creixement de tumors MDA-MB 231 de càncer de mama implantats sobre ratolins “nus”

OBM = Dieta amb 5% d'oli de blat de moro

Omega-3 = Dieta amb 2% d'oli de blat de moro i 3% d'àcids grassos omega-3

(Hardman We, Avula CPR, Fernandes G, Cameron IL. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2041-2049)

tema immunitari i permetre que les cèl·lules tumorales escapin al control i la vigilància del sistema defensiú. En aquestes condicions, els tumors poden exercir un efecte immunosupressor que dona lloc a “tolerància” en front de les cèl·lules canceroses “estranyes”, en lloc de les requerides reaccions de defensa citotòxica.

Com poden els àcids grassos omega-3 millorar la supervivència dels pacients afectats de càncer?

Diversos mecanismes semblen participar en l'acció dels àcids grassos omega-3 en la seva acció com a supressors del creixement tumoral. La major part dels treballs experimentals han estat portats a terme en tumors primaris però sembla raonable pensar que els mateixos mecanismes es poden aplicar també al control de les metàstasis tumorals.

Canvis en el metabolisme dels eicosanoids

Els àcids grassos poli-insaturats de vint àtoms de carboni (àcid araquidònic i àcid eicosapentaenoic) són alliberats a partir dels fosfolípids de la membrana cel·lular per mitjà de la fosfolipasa A₂ i poden ser utilitzats per a generar diferents tipus de eicosanoids.

L'acció de la cicle-oxigenasa (COX) sobre els àcids eicosapentaenoic o araquidònic dóna lloc a la formació de prostaglandines i tromboxàns mentre que, per la seva banda, la lipo-oxigenasa (LOX) dóna lloc a la formació de leucotrièns. L'acció de la cicle-oxigenasa o de la lipo-oxigenasa sobre l'àcid araquidònic dóna lloc, en la major part dels teixits, a la generació de eicosanoids de caràcter pro-inflamatori i pro-proliferatiu. En canvi, l'acció d'aquests enzims sobre l'àcid eicosapentaenoic produeix un tipus de eicosanoids diferents que tendeixen a ser menys pro-inflamatoris i amb menor capacitat per a estimular la proliferació cel·lular en la major part dels territoris.

La cicle-oxigenasa es troba present en forma de dos iso-enzims: la cicle-oxigenasa 1 (COX-1) i la cicle-oxigenasa-2 (COX-2). La cicle-oxigenasa COX-1 és generada, de forma constitutiva, per molts teixits. En canvi, la cicle-oxigenasa COX-2 és induïda en resposta a un procés inflamatori i no es detecta la seva presència en la majoria dels teixits normals, no inflamats. En canvi, aquest segon enzim es troba incrementat en una gran

quantitat de càncers en l'espècie humana, entre els quals cap citar el càncer cutàni, el càncer hepatocelular, el càncer del cervix uterí i el càncer de pàncrees; el carcinoma de cèl·lules escamosas de l'esòfag, el carcinoma de cèl·lules transicionals de la bufeta urinària, el càncer de colon i el càncer de mama. Per això, pot ser interessant la utilització d'inhibidors específics de l'enzim COX-2 com estratègia per a la prevenció del tumor i com a mesura complementària en el tractament quimioterapeutic del mateix (Marx J. Cancer research: anti- inflamatories inhibit cancer growth, but how ?. *Science* 2001 291 581-582).

Els àcids grassos omega-3 poden inhibir la inducció de l'enzim COX-2. Nombrossos estudis, portats a terme en animals d'experimentació, indiquen que la incorporació d'àcids grassos del tipus omega-3 a la dieta dels ratolins suprimeix el desenvolupament de tumors induïts químicament o el de xenoinplants de tumors humans. La figura de la pàgina 81 il·lustra la supressió, en un 75%, del ritme de creixement tumoral quan es van incorporar els àcids grassos omega-3 a la dieta de ratolins afectats per un trasplantament d'un tumor MDA-MB 231 de càncer de mama humà. Els inhibidors de la COX-2 han estat utilitzats per a frenar el creixement del càncer de colon demostrant que la supressió de la COX-2 pot ser una estratègia útil per a reduir el creixement de les metàstasis tumorales (Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Therap* 1999 83 217-244).

L'àcid docosahexaenoic i l'àcid eicosapentaenoic competeixen efectivament amb l'àcid araquidònic per l'activitat de la cicle-oxigenasa el que dóna lloc a una major producció de prostaglandines de la sèrie 3 i de leucotrièns de la sèrie 5 tots els quals posseïxen menor capacitat pro-inflamatòria i estimulen en menor intensitat, que els corresponents derivats de l'àcid araquidònic, la proliferació cel·lular. Així, els àcids grassos omega-3 poden resultar beneficiosos a causa de la seva capacitat per a reduir la inducció de la cicle-oxigenasa COX-2 i per a canviar el tipus de productes generats per aquest enzim (Vainio H. COX-2 inhibition: a panacea for cancer prevention ?. *Int J Cancer* 2001 94 613-614).

Existeixen dades que indiquen que els àcids grassos omega-3 inhibeixen l'expressió de l'enzim COX-2 al reduir el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). El factor nuclear $\kappa\beta$ es el factor de transcripció que indueix l'expressió de les citokines que participen en la resposta inflamatoria, incloent la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6), la cicle-oxigenasa COX-2 i el factor de necrosi tumoral (TNF- α), així com la d'una sèrie de factors de creixement, com la interleuquina 2 (IL-2) i el factor estimulador de les colònies de granulócits. Les interleuquines 1 i 6 (IL-1 i IL-6) i el factor de necrosi tumoral α (TNF- α) poden jugar un important paper en la caquèxia associada a molts tipus de càncer.

Així, la supressió de l'activació del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) pels àcids grassos omega-3 no solament redueix la producció de eicosanoids de tipus proliferatiu, generats per la COX-2, sinó que també suprimeix la producció d'altres citokines induïdes pel factor nuclear que estimulen el creixement tumoral i que resulten perjudicials per al pacient cancerós (Barber MD, Ross JA, VSS AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999 81 80-86).

Supressió de la mitosi

Perquè un tumor o una metàstasi puguin desenvolupar-se, les cèl·lules canceroses han de multiplicar-se. S'han identificat tres mecanismes, com a mínim, per mitjà dels quals els àcids grassos omega-3 poden inhibir la mitosi:

- L'àcid linoleic i l'àcid araquidònic activen la proteïna quinasa C i induïxen la mitosi; en canvi, els àcids eicosapentaenoic i docosa hexaenoic semblen revertir els canvis produïts en l'activitat de la proteïna quinasa C associats al càncer de colon (Craven PA, De-Rubertis FR. Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation by unsaturated fatty acids. *Gastroenterology* 1988 95 676-685).

- Els àcids grassos omega-3 redueixen l'activitat de l'oncogen *ras* i del AP-1 que es troben, sovint, activats en els teixits tumorals i estimulen els processos mitòtics (Liu G, Bibus DM, Bode AM, Dt. WY, Holman RT, Dong Z. Omega-3 but not omega-6 fatty acids inhibit AP-1 activity and cell transformation in JB6 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 98 7510-7515).
- Els productes generats per la ciclo-oxigenasa i per la lipo-oxigenasa, a partir de l'àcid araquidònic, estimulen el procés mitòtic; en canvi, els generats a partir de l'àcid eicosapentaenoic redueixen l'activitat mitòtica i inhibeixen el creixement del càncer de mama i de colon.

Recuperació funcional de les vies de apoptosi i millora en el control del creixement tumoral

El procés de apoptosi és una mort programada. Quan els sistemes o vies apoptòtiques funcionen adequadament, les cèl·lules amb un material genètic alterat han de desaparèixer. No obstant això, en diversos tipus de càncer, aquestes vies apoptòtiques es troben freqüentment distorsionades.

L'augment en l'expressió de la ciclo-oxigenasa COX-2, per si mateix, ha demostrat estar associat al bloqueig de la apoptosi. A més, el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) es troba, molt sovint, activat en les cèl·lules canceroses i l'activació d'aquest factor bloqueja també l'apoptosi. Per això, el bloqueig de l'activació del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) i de la ciclo-oxigenasa COX-2, per mitjà dels àcids grassos omega-3, podria contribuir a restaurar la apoptosi.

En els casos en els quals els gens de la família Bcl-2 activats bloquegen l'apoptosi, l'àcid docosahexaenoic sembla inactivar a aquesta família de gens i, al mateix temps, augmenta la transcripció de gens i la producció de factors que indueixen apoptosi (Narayanan BA, Narayanan NK, Reddy BS. Docosahexaenoic acid regulated gens and transcription fac-

tors inducing apoptosis in human cancer cells. *Internatl J Oncol* 2001 19 1255-1262).

Inducció de la diferenciació cel·lular

Els àcids grassos del tipus omega-3 han mostrat induir la diferenciació de les cèl·lules del càncer de mama i, com és sabut, les cèl·lules totalment diferenciades no es multipliquen (Wang M, Liu YE, Ni J, Aygun B, Goldberg ANEU, Shi YE. Induction of mammary differentiation by mammary-derived growth inhibitor-related gene that interacts with an ω -3 fatty acid on growth inhibition of breast cancer cells. *Cancer Res* 2000 60 6482-6487).

Supressió de la angiogènesi

L'angiogènesi, el desenvolupament de nous vasos sanguinis, constitueix un procés imprescindible per al creixement de les cèl·lules tumorals. Els productes generats per la COX-2 i la LOX a partir de l'àcid araquidònic estimulen la angiogènesi, mentre que els derivats dels àcids grassos omega-3 resulten inefectius en aquest procés (McCarty MF. Fish oil may impede tumour angiogenesis and invasiveness by down-regulating protein kinase C and modulating eicosanoid production. *Med Hypotheses* 1996 46 107-115).

Alteració en el metabolisme dels eicosanoids

És ben sabut que els estrògens afavoreixen el desenvolupament del càncer de mama però és menys conegut que els estrògens també potencien el desenvolupament del càncer de colon i de pròstata atès que aquests tipus cel·lulars posseeixen, igual que les cèl·lules de la glàndula mamària, receptors per als estrògens.

La prostaglandina PGE₂, un derivat de l'àcid araquidònic, activa la aromatasas P450, afavorint la formació de estrògens, mentre que la prostaglandina PGE₃, derivada de l'àcid eicosapentaenoic, no té cap efecte sobre

aquesta aromatasa (Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DÓNA, Hinshelwood MM, Argawai VR, Zhao I, Carr BR, Bulun Es. Prostaglandin E₂ stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stroma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 82 600-602). Així, una reducció en la producció de PGE₂ i un augment en la formació de PGE₃ caldria esperar que donessin lloc a una reducció en la formació d'estrógens i, amb això, del creixement cel·lular. Un canvi en el metabolisme dels estrógens cap a la formació de derivats 16--hidroxilats, induïda pels derivats de l'àcid araquidònic, donaria lloc a una hiperproliferació aberrant mentre que la presència d'àcids grassos de tipus omega-3 reduiria la 16--hidroxilació en les cèl·lules de la glàndula mamària i, amb això, la hiperproliferació incontrolada en aquest teixit.

A manera de resum

Els resultats dels treballs de tipus experimental posen de manifest que els àcids grassos del tipus omega-3 poden reduir el desenvolupament metastàtic i el creixement de les cèl·lules canceroses residuals al modificar el metabolisme dels eicosanoids, reduir el grau de mitosi de les cèl·lules canceroses, accelerar la mort (per apoptosi) de les cèl·lules tumorals, induir la diferenciació cel·lular, suprimir la angiogènesi i alterar el metabolisme dels estrógens (Hardman WE. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *J Nutr* 2002 132 35085-35125).

ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I SISTEMA NERVIÓS

Per a portar a terme les diferents tasques involucrades en les diverses facetes que determinen el comportament de cada individu i les implicades en els processos que, de manera directa o indirecta, controlen el funcionament de l'organisme en el seu conjunt, el sistema nerviós disposa d'un nombre immens de línies de comunicació constituïdes per les distintes cèl·lules ner-

vioses. El cervell d'una persona adulta pesa al voltant de 1200-1400 grams i està constituït per uns 100.000 milions de neurones, rodejades d'un nombre encara major de cèl·lules de glía que serveixen com element de sustentació i de mitjà de nutrició d'aquelles. Cada neurona estableix connexió amb moltes altres neurones i cadascuna d'elles rep informació de milers d'altres neurones (es calcula que cada neurona rep informació d'unes 250.000 neurones) pel que el nombre de connexions interneurones o sinapsis és extraordinàriament elevat, estimant-se en uns 100 bilions el nombre total de sinapsis que existeixen al cervell. Les connexions entre neurones no s'estableixen a l'atzar sinó seguint un ordre perfectament prefixat com ja va poder demostrar Ramón i Cajal al descriure l'arquitectura de distintes regions del cervell, que mostraven un elevat grau d'estructuració i especificitat.

El cervell mostra un grau de diversificació molt més elevat que el de qualsevol altre òrgan del cos com, per exemple, el ronyó o el fetge. Basta conèixer com funciona un nombre relativament petit de les seves cèl·lules constituents per a comprendre de quina manera participen els esmentats òrgans en el funcionament de l'organisme en el seu conjunt. En canvi, en el cervell, les diferents cèl·lules porten a terme tasques molt distintes i específiques. Les cèl·lules del cervell, i les del sistema nerviós en general, estan connectades conforme a un complicat patró, perfectament definit, d'una complexitat incomparablement superior a la que mostren les connexions intercel·lulars presents en la resta dels òrgans.

Les neurones reben contínuament una enorme quantitat d'informació que, elaborada adequadament, és utilitzada per a prendre decisions com les implicades en la realització dels diferents moviments corporals, el control del sistema cardiovascular, els moviments respiratoris, Al seu torn, el sistema nerviós és capaç també de prendre la iniciativa actuant sobre les diferents estructures motores i modulant la resposta dels diversos receptors que capten la informació en els diferents punts de l'organisme. El cervell permet la programació i l'execució de les accions i els moviments que estan en la base de l'activitat diària; a més de la realització de

les activitats associades a la vida laboral o professional, el cervell permet l'expressió dels sentiments, les idees, les emocions, les preocupacions, les alegries, etc., de cada persona.

El funcionament del cervell humà mostra unes característiques especials que ho diferencien del que mostren altres espècies animals: el grau de consciència, l'amplitud i versatilitat del llenguatge, la capacitat i modalitat de la memòria, les realitzacions de tipus cultural, ... , són incomparablement superiors a les que mostren els individus d'altres espècies animals. Per a cada individu, el cervell constitueix la base material de la seva identitat, definida per la seva personalitat i pel seu caràcter, alhora que possibilita l'expressió de les seves idees, sentiments, emocions, preocupacions, somnis, imaginacions...

Tota la massa encefàlica s'origina, durant el període de gestació, d'un nombre relativament petit de cèl·lules (de l'ordre d'unes 125.000) presents en la denominada placa neural que després s'integra en el tub neural. Una vegada tancat aquest tub, té lloc una ràpida proliferació d'aquestes cèl·lules que, alhora, emigren per a establir connexions amb zones més o menys allunyades del seu lloc d'origen. Abans d'emigrar, cada cèl·lula perd la capacitat per a replicar el seu ADN pel que s'accepta que quan una neurona, que ja s'ha assentat al punt d'emigració, es lesiona ja no pot ser regenerada. El grau de proliferació i el ritme d'emigració de cada neurona varia d'una zona a un altra, així com el moment en que es produeix, tota la qual cosa és crítica per al bon desenvolupament del sistema nerviós.

Depenent de la regió que s'examini i del tipus de neurones presents en cadascuna d'elles, la generació i acoblament de les cèl·lules té lloc al llarg de diferents períodes de temps i amb diferents ritmes de creixement. Les neurones que apareixen primer en qualsevol part del sistema nerviós madur són les de major grandària i les filogenèticament més antigues. Aquestes grans neurones deixen de dividir-se i arriben a l'etapa post-mitòtica abans, degut al fet que posseeixen els axones més llargs i han d'arribar al seu punt de destinació quan l'embrió és relativament petit. En qualsevol cas, el cervell humà,

amb un contingut total d'uns 100.000 milions de neurones ha de créixer a un ritme tal que cada minut es generin unes 250.000 neurones, durant el període de gestació, tenint en compte que, pel que sembla, no es formen noves neurones després del naixement. Durant la segona meitat de la gestació, les diferents neurones desenvolupen complexes arboritzacions i, després del naixement, s'observa un marcat increment en el nombre de sinaptosomes.

El període de neurogènesi arriba al seu màxim cap a la setmana 14 de gestació i és, pràcticament, completa a la setmana 25, quan s'han format ja la neurones que tindrà l'individu adult. No obstant això, el ritme de proliferació no és l'únic factor a tenir en compte sinó que cal considerar també el tipus de neurona, la seva ubicació en el sistema nerviós, el moment que estableix contacte amb els diferents cossos i prolongacions cel·lulars, Tots aquests canvis es produeixen en sentit caudo-cefàlic; és a dir, des del tronc encefàlic cap a l'escorça cerebral. En les parts més baixes, es localitzen les estructures filogenèticament més antigues mentre que, les zones superiors, alberguen les parts evolutivament més recents. Per altra banda, en cada zona existeixen períodes de creixement que són crítics, durant els quals el cervell és especialment sensible als agents lesius o als dèficits nutricionals.

Lípids cerebrals i nutrició

El cervell mostra unes característiques úniques en comparació d'altres òrgans en el sentit que la seva formació és gairebé completa en els primers anys de vida pel que el seu desenvolupament i creixement depenen, fonamentalment, de la adequat aportació de nutrients i d'energia per part de la mare durant l'embaràs i la lactància. El cervell d'un nounat a terme pesa, de mitjana, uns 350 grams i arriba als 750 -1000 grams cap al final del primer any. El 47 %, aproximadament, d'aquest augment ponderal és a causa del desenvolupament de l'escorça cerebral i el 60 % del mateix obeix a l'increment en el contingut en lípids, fonamentalment en fosfolípids. (Cockburn F. Fatty acids in early development. *Prenat Neonat Med* 1997 2 108-115).

Després del teixit adipós, el cervell és l'òrgan que posseïx la concentració més elevada en lípids. El 50 % dels components sòlids del cervell corresponen als lípids i aquests constitueixen el 10 % de la massa total del cervell.

COMPOSICIÓ LIPÍDICA DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

	Substància grisa	Substància blanca	Mielina
LÍPIDS TOTALS (%del pes sec)	32.7	54.9	70.
% LÍPIDS			
Colesterol	22.0	27.5	27.7
Fosfoglicérids	69.5	45.9	43.1
Galactolípid	7.3	26.4	27.5

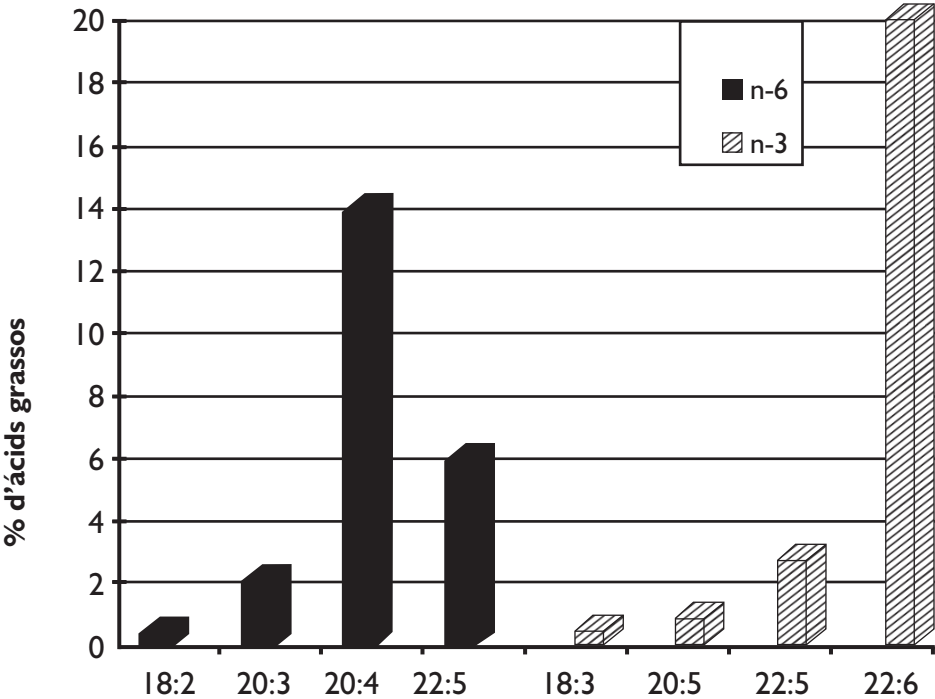
(Norton WJ, Podusko Es, Suzuki K. *J Neuropathol Exp Neurol* 1966 25 582)

Els lípids del cervell ocupen un paper essencial com a components de les membranes neuronals, constituïdes per una complexa diversitat de fosfolípids (fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol), colesterol i glicolípid que determinen les característiques estructurals i funcionals de les corresponents cèl·lules (Cullis PR, DeKruif JFFB. Lipid polymorphism and the fonamental roles of lipids in biological membranes. *Biochim Biophys Acta* 1979 559 339-420). Les cèl·lules del sistema nerviós són les que presenten major superfície per unitat de massa pel que els components de les membranes cel·lulars constitueixen una part molt més important del total en aquest sistema que en altres tipus cel·lulars, com el miocardi o el fetge.

El tipus de base present en el cap, o part polar, dels fosfolípids, així com la naturalesa de les cadenes alifàtiques unides al suport de glicerol, constitueixen l'entorn fisicoquímic en el qual actuen els receptors, els canals iònics,

i moltes altres proteïnes el comportament de les quals està influenciat pel medi ambient que les envolta. Així, els àcids grassos saturats confereixen rigidesa a les membranes mentre que els àcids grassos mono-insaturats i poli-insaturats, a causa de la presència de les corresponents angulacions a nivell dels dobles enllaços, els permet un major grau de flexibilitat.

L'àcid docosahexaenoic, juntament amb l'àcid araquidònic, és un constituent fonamental del sistema nerviós central sent especialment abundant a la substància grisa, les vesícules sinàptiques i la retina. La proporció d'àcid docosahexaenoic, present en la fosfatidil- etanolamina de les membranes



Composició en àcids grassos poli-insaturats de la part interna de la membrana cel·lular en cèl·lules de l'escorça cerebral

(CRAWFORD y cols., Lipids 1999 34 S39-S47)

neuronal, és de l'ordre del 20-22% (constituïnt més del 83 % dels àcids grassos de tipus omega-3) mentre que la de l'àcid araquidònic arriba a valors de l'ordre del 14%. Aquesta especial preferència per l'àcid docosahexaenoic sembla constituir una característica singular del sistema nerviós i no la mostren la resta de les cèl·lules de l'organisme; així, per exemple, en les cèl·lules de l'endoteli vascular, l'àcid docosahexaenoic representa el 9 % dels àcids grassos presents a la membrana d'aquests elements cel·lulars mentre que l'àcid araquidònic constitueix més del 27 % dels àcids grassos presents en aquesta formació. Referent a això, és interessant assenyalar que aquesta preferència per l'àcid docosahexaenoic i les elevades proporcions d'aquest àcid gras en el sistema nerviós central s'han observat també en 42 espècies distintes de mamífers (Crawford Dt., Sinclair AJ. *Ciba Symposium, Lipids, malnutrition and the developing brain* pp 67-92 . Elsevier, Amsterdam, 1972).

Dintre d'una determinada classe de fosfolípids, la presència de diferents tipus de àcids grassos en la posició central, (sn-2) i en la posició perifèrica (sn-1) dóna lloc a la aparició de diferents espècies moleculars pel que les propietats funcionals dels diferents fosfolípids depenen tant del tipus d'àcids grassos que posseïxen com de la seva distribució posicional. Habitualment, els àcids grassos saturats ocupen la posició sn-1 mentre que els poli-insaturats es localitzen en la posició sn-2. En canvi, en les membranes neuronals (especialment en els segments més externs dels bastons de la retina) els àcids grassos poli-insaturats es troben presents en ambdues posicions, característica que fa que se'ls conegui com di-polien.

L'elevada proporció d'àcids grassos poli-insaturats en els fosfolípids cerebrals confereix a les membranes neuronals la capacitat de canviar ràpidament de forma i permet la fusió de les diferents membranes, la qual cosa és fonamental a l'hora d'establir o desfer connexions sinàptiques i de dispersar als neurotransmisors cerebrals. Els àcids grassos també exerceixen una gran influència sobre la funció de les proteïnes de la membrana cel·lular. Aquests efectes poden ser deguts a una acció directa sobre la configuració de la proteïna o a interferències sobre els canvis de conformació molecular

degudes a variacions en el grau de fluïdesa de la membrana. Els àcids grassos poden modificar també l'ordenament de la membrana, és a dir, la distribució dels lípids en la mateixa, atès que determinen la distribució de les molècules de colesterol en la bicapa lipídica.

Així, en conjunt, els àcids grassos, al afectar la fluïdesa de la membrana i l'ordre de la mateixa, poden modificar el comportament de les proteïnes que depenen, per a la seva acció, de la seva capacitat de desplaçar-se en el plànol de la membrana, incloent l'agregació de receptors, la interacció entre receptors, l'activitat de les proteïnes reguladores i els efectores intracel·lulars, així com la desensitització o regulació a la baixa dels receptors. D'aquesta manera, els canvis en la composició de les membranes neuronals poden influir sobre la transmissió nerviosa al modificar l'activitat dels receptors, de determinats sistemes enzimàtics, dels canals iònics, ..., embeguts en els fosfolípids de la membrana cel·lular.

Les característiques fisicoquímiques i els efectes biològics dels diferents fosfolípids depenen, en gran part, de la seva composició en àcids grassos. Ja a l'any 1962, Tudichum cridà l'atenció sobre la elevada proporció d'àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena, especialment d'àcid docosahexaenoic, que posseïx el cervell dels mamífers; uns anys més tard, Breckenridge i cols van observar que la membrana plasmàtica dels sinaptosomes i de les vesícules sinàptiques eren especialment riques en àcid docosahexaenoic. (Breckenridge WC, Gombes G Morgan IG. The lipid composition of adult brain synaptosomal membranes. *Biochim Biophys Acta* 1972 266 695-707).

A part dels seus efectes de tipus fisicoquímic, l'àcid araquidònic i, possiblement, també l'àcid docosahexaenoic poden actuar com segons missatgers en les vies de transducció de senyals cel·lulars jugant, per tant, un paper important en la regulació de la funció neuronal. Aquestes vies de senyalització s'activen quan els neurotransmisors, les hormones o els factors de creixement s'uneixen a receptors de membrana específics que activen a proteïnes-G, el que resulta en l'alliberament de fosfolipasa A₂, enzim que

allibera àcid araquidonic i/o àcid docosahexaenoic de la posició sn-2 dels fosfolípids.

Per altra banda, un tipus de fosfolípids especials, els fosfoinositols, particularment rics en àcid araquidònic, són objecte de l'acció de la fosfolipasa C la qual actua a nivell de la posició sn-3 i catalitza la conversió d'aquest fosfolípid fosforilat (4,5-bifosfat de fosfatidilinositol) en diacilglicerol (DAG) i trifosfat de inositol (IP₃). Aquest últim compost dóna lloc a l'alliberament d'ions de calci a partir de les reserves intracel·lulars i es troba també implicat en els processos de proliferació i diferenciació.

Referent a això, és interessant assenyalar que l'àcid docosahexaenoic i l'àcid eicosapentaenoic, però no l'àcid araquidònic, inhibeixen a la proteïna quinasa C "*in vitro*". L'àcid araquidònic és l'àcid gras de la sèrie omega-6 que ha estat identificat com necessari per a l'adequat creixement, aspecte que pot estar relacionat amb la seva actuació com segon missatger a nivell del sistema neuroendocrí com indiquen les dades que posen de manifest la seva participació o implicació tant en la secreció de la hormona de creixement com de la prolactina.

L'àcid araquidònic és també un precursor de la anandamida que ha estat identificada com un lligant endògen per al receptor dels canabinoids. Berger i cols. han demostrat que els àcids grassos poli-insaturats, de llarga cadena, modulen els nivells d'aquest tipus de compostos en el cervell de porc.

Dieta i lípids cerebrals

Els àcids grassos disponibles per part de l'organisme per a la realització dels diferents processos metabòlics depenen, en gran manera, del tipus de lípids ingerits amb la dieta. Així mateix, la composició en àcids grassos dels fosfolípids que formen part de la estructura de les membranes cel·lulars pot ser modificada variant el tipus de greix ingerit.

De tots els òrgans del cos, el cervell és el que sembla més resistent als canvis en la seva composició, induïts tant per factors endògens com exògens. No obstant això, durant aquests últims anys, s'ha pogut comprovar que el cervell és molt més sensible a aquest efecte dels factors o agents externs del que es pensava fins ara. Una modificació en l'aportació d'àcids grassos de la sèrie omega-6 o, bè, omega-3 pot donar lloc a canvis molt importants en la composició lipídica del cervell i alterar marcadament el perfil dels lípids cerebrals (Sinclair AJ, Incorporation of radioactive polyunsaturated fatty acids into liver and brain of developing rats. *Lipids* 1975 10 175-184). Aquestes alteracions es troben associades, en molts casos, a canvis en les propietats físiques de les membranes, a modificacions en l'activitat de determinats enzims, receptors de membrana i transportadors i a canvis en les interaccions cel·lulars (Spector AA, Yorek MM. Membrane lipid composition and celular function. *J Lipid Res* 1985 26 1015-1035). Per això, és necessari assegurar una aportació òptima de nutrients (entre altres, d'àcids grassos essencials) durant el període crític del desenvolupament cerebral.

Àcids grassos omega-3 i desenvolupament cerebral.

Durant l'embaràs i els primers anys de vida el sistema nerviós experimenta un creixement i desenvolupament excepcionals. El desenvolupament cerebral adquireix un ritme notablement ràpid durant la segona meitat de l'embaràs i es manté en nivells elevats durant el primer any de vida extrauterina, continuant a un ritme més lent en els anys posteriors (Dobbing J. The later development of the brain and its vulnerability. En Davis JA, Dobbing, eds. Scientific foundations of paediatrics. W Heinemann Medical Books, London 1994 pp 565-577). Per això, és essencial que el fetus i el nou-nat rebin una alimentació de la màxima qualitat per a assegurar que el cervell pugui disposar dels nutrients essencials per al seu adequat desenvolupament. Per altra banda, diversos estudis han posat de manifest que la ingesta de peix, d'oli de peix o de perles contenint àcids grassos de llarga cadena durant l'embaràs dóna lloc a un període de ges-

tació lleugerament més prolongat, amb un increment marginal en el pes del nounat i amb un menor risc de part prematur (Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. 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. *Br J Nutr* 2007 98 253-259).

Com s'ha comentat més amunt, l'àcid docosaheanoic és l'àcid gras més abundant al cervell. La incorporació d'aquest àcid gras s'inicia ja durant les primeres setmanes de l'embaràs amb un increment considerable durant la segona meitat del mateix. Després del naixement, prossegueix la incorporació d'àcid docosahexaenoic pel cervell i arriba a un contingut total de 4 grams, aproximadament, entre els dos i els quatre anys d'edat (Martínez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early development. *J Pediatr* 1992 120 S-129). Al mateix temps, el cervell va acumulant quantitats importants d'àcid araquidònic durant el desenvolupament pre- i post-natal.

L'àcid docosahexaenoic es també un important component estructural dels lípids de la retina, on representa més del 50 % dels àcids grassos presents en els segments externs dels con i dels bastons (Stilwell W, Wasall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem and Phys of Lipids* 2003 126 1-27). A diferència de l'àcid docosahexaenoic, els altres membres de la família omega-3 es troben en una proporció molt reduïda en el cervell i la retina.

La llet humana constitueix l'aliment ideal per al nounat humà atès que conté tant àcids grassos del tipus omega-6 com del tipus omega-3 en una proporció tal que l'àcid linoleic (ω -6) representa del 10 al 15 % del total dels àcids grassos presents mentre que l'àcid α -linolènic (ω -3) representa al voltant del 1 %. A més, la llet humana conté un 0.5 % d'àcid araquidònic (ω -6) i un 0.15 % d'àcid docosahexaenoic (ω -3), amb una proporció d'àcids grassos poliinsaturats de llarga cadena de tipus omega-6 de l'ordre de 0.5 a 1.5 % i del tipus omega-3 entre 0.3 i 0.6 % (Ratnayake WMN, Chen ZY. Trans n-3 and n-6 fatty acids in Canadian human milk. *Lipids* 1996 31 S-279 – S-282).

Cal assenyalar la importància que té la presència d'una adequada relació entre els àcids grassos de la sèrie omega-6 i els de la sèrie omega-3 donada l'existència d'una competència entre ambdós tipus d'àcids grassos en la seva interacció amb les desaturases Δ^6 i Δ^5 , enzims que controlen el ritme de producció dels productes finals, àcid araquidònic i àcid docosahexaenoic, essencials per al funcionament del sistema nerviós. L'aportació d'àcid araquidònic, el principal producte del metabolisme de l'àcid linoleic, és fonamental per a assegurar l'adequat creixement del fetus i del nen prematur; de fet, s'ha pogut comprovar l'existència d'una significativa correlació entre el contingut en àcid araquidònic dels triglicèrids del plasma i el pes dels nounats (Koletzko B, Braun M. Arachidonic acid and early human growth: is there a relation ?. *Ann Nutr Metab* 1991 35 128 -131).

Donada la dependència de la mare, tant durant l'embaràs com durant la lactància, per al subministrament dels àcids grassos essencials, necessaris per al correcte desenvolupament del cervell, la dieta i l'estil de vida seguits per la dona gestante i/o lactant adquireix una importància cabdal i determinen la quantitat d'àcids grassos que poden ser transferits al fetus o, si escau, al nounat. El protagonisme de l'àcid docosahexaenoic ve refrenat per l'existència d'un sistema actiu i selectiu de transferència materno-fetal que actua a nivell de la placenta. Aquest sistema es troba constituït per una sèrie de proteïnes de transferència, específiques per a determinats àcids grassos (FATP-1 i FATP-2) i per proteïnes de fixació, asentades en la membrana de les cèl·lules de la placenta, que afavoreixen el transport de l'àcid docosahexaenoic sobre altres àcids grassos, com l'àcid linoleic (Koletzko B, Larque I, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007 35 S5-S11).

El nounat posseïx un sistema visual molt pobre però que es desenvolupa ràpidament durant el primer any de vida. Nombrosos estudis han analitzat la relació entre la disponibilitat d'àcid docosahexaenoic i el desenvolupament del sistema visual. En general, l'agudeses visual, així

com el quocient intel·lectual, arriben a valors més alts en els nens alimentats amb lactància materna que en aquells que segueixen una lactància artificial (Birch EE, Garfield S, Castaneda I, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Human Dev* 2007 83 279-284).

Donat el paper essencial dels àcids araquidònic i docosahexaenoic en el desenvolupament del sistema nerviós, és raonable pensar en la administració de suplementos contenint aquest tipus de compostos durant l'embaràs i la lactància. La disponibilitat d'àcid araquidònic està, pràcticament, assegurada donada la gran abundància del precursor de la sèrie, l'àcid linoleic, en la dieta de la majoria de dones del món occidental. En canvi, no ocorre el mateix amb l'àcid docosahexaenoic.

S'estima que la ingesta d'àcid docosahexaenoic per part d'una dona gestant hauria de ser, com a mínim, de 200 mg al dia; una ingesta superior sembla accelerar i millorar el desenvolupament cognitiu del nen. 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 noutat (major preferència 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 nens de fins a vuit anys d'edat.

El desenvolupament motor també millora quan la disponibilitat d'àcid docosahexaenoic és adequat. El comportament motor espontani dels nens, avaluat per una sèrie de paràmetres inclosos en el terme de moviments generals, permet estimar el grau d'organització del sistema nerviós durant les primeres setmanes de vida. Els noutats que no van ser alimentats per mitjà de lactància materna, o per mitjà de fórmules enriquides amb àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena, per espai de dos mesos, van mostrar una ma-

jor freqüència de moviments generals espontànies anòmals (Bouwstra M, Dick-Brower DJ, Wildeman JA, Tjoonk HM, Van der Heide JC, Boersma ER, Muskiet FAJ, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr* 2003 78 313-318).

La suplementació amb àcid docosahexaènic i àcid araquidònic durant els primers períodes de vida s'ha associat amb valors més baixos de pressió arterial a l'edat de sis anys (Forsyth JS, Willats P, Agostini C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow-up of a randomized controlled trial. *Br Med J* 2003 953). En comparació amb els nens que van seguir una lactància artificial no suplementada durant els primers quatre mesos de vida, els que van rebre la fórmula suplementada amb àcid docosahexaènic i àcid eicosapentaènic mostraren una pressió arterial mitjana inferior (amb una diferència de - 3.0 mmHg), així com també valors més baixos en la pressió arterial diastòlica (amb una diferència mitjana de - 3.6 mmHg) als sis anys d'edat. Atès que la pressió arterial tendeix a incrementar-se des de la infància fins a l'edat adulta, l'exposició durant els primers temps de vida a l'acció de l'àcid docosahexaènic pot tenir efectes beneficiosos a llarg termini en la reducció dels valors de la pressió arterial i del risc cardiovascular.

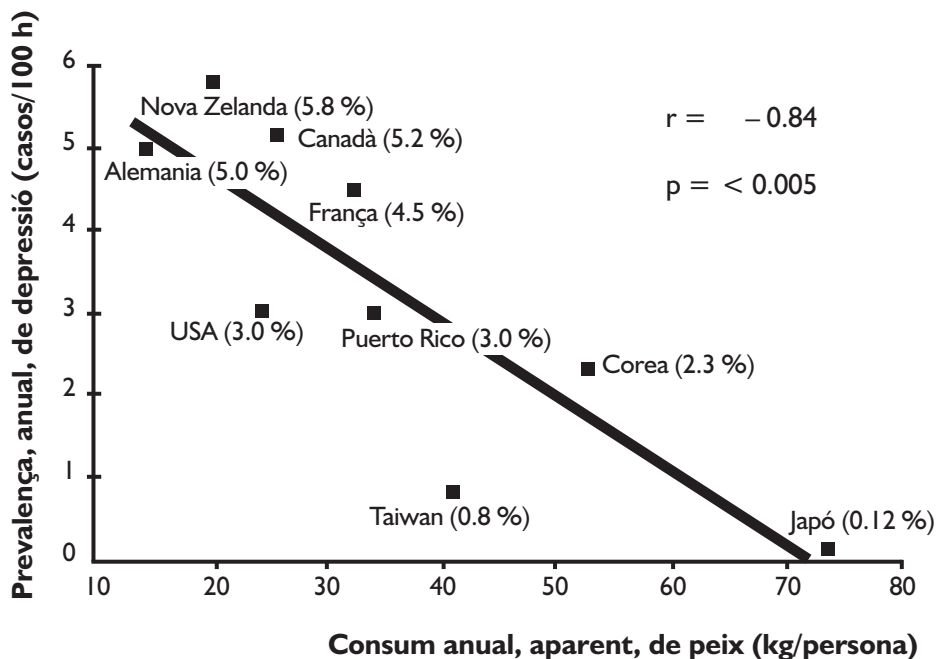
Els nivells d'àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena, fonamentalment àcid araquidònic i àcid docosahexaènic, presents en la sang materna i en la del cordó umbilical van mostrar una relació predictiva amb la massa òssia en noutats a terme, sans (Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Schellenberg J, McCloy O, Veitch R, Kovacs H, Kohut J, Kin Yuen C. Maternal and cord blood long-chain polyunsaturated fatty acids are predictive of bone mass at birth in healthy term-born infants. *Ped Res* 2005 58 1254-1258). Així mateix, diversos treballs indiquen que la disponibilitat d'àcid docosahexaènic durant les primeres setmanes de vida contribueix a modular la resposta immunitària del noutat.

Àcids grassos omega-3 i higiene mental.

La depressió major constitueix una malaltia neuropsiquiàtrica caracteritzada per un estat d'ànim persistentment alterat o per una pèrdua d'interès per l'ambient, associat a algun dels següents símptomes: menor tó vital, falta de motivació per als assumptes professionals, familiars o personals, dificultat de concentració mental, alteracions en el somni i l'apetit i, en alguns casos, ideació suïcida.

La incidència i prevalença de la depressió major ha augmentat espectacularment durant els últims seixanta anys. Als Estats Units de Nordamèrica, la incidència de depressió major a l'any 1990 era del 4.4 %, en els homes, i del 8.7 %, en les dones, entre els habitants de New Haven, i del 2.5 % i el 8.1 %, respectivament, per als habitants de St. Louis. A Espanya, la taxa de depressió era, fa pocs anys, de l'ordre del 3.94 % (2.35 – 5.53) per als homes i del 8.92 % (6.71 – 11.12) per a les dones. En canvi, en altres països, com Xina, Japó o Taiwan, les taxes de depressió són substancialment molt més baixes, amb valors del 0.35 %, en els homes, i 0.46 %, en les dones, per a la població japonesa, i del 0.71 %, per als homes, i 1.30 %, per a les dones, en els habitants de Hong-Kong. Segons dades de la Organització Mundial de la Salut, la depressió major constitueix la quarta causa d'incapacitat laboral en el món. A més, la incidència de depressió major ha anat augmentant i l'edat de començament s'ha anat reduint progressivament al llarg de cada dècada durant el segle passat (Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Geneva. *World Health Organization 1996 voll*).

Múltiples factors, com l'estrès excessiu, l'abús de drogues i tòxics, la predisposició personal, ... i, no menys important, la nutrició poden influir en el desenvolupament i la gravetat de la depressió. En aquest aspecte, diferents experts en el camp de la psiquiatria i de la nutrició han cridat l'atenció sobre el paper dels àcids grassos essencials sobre els processos implicats en aquest tipus de trastorn emocional. La vida moderna ha dut a un canvi en la quantitat i proporció d'àcids grassos del tipus omega-6 ingerits amb la die-



Consum de peix i prevalença de depressió major

(Hibbeln J, *The Lancet* 1998 351 1213)

ta, en relació amb la proporció d'àcids grassos del tipus omega-3, per una gran part dels individus del món occidental.

Diversos autors han cridat l'atenció sobre la influència de l'alimentació sobre la creixent incidència i prevalença de la depressió en els països desenvolupats. Smith, a l'any 1991, i Hibbeln i Salem, al 1995, van suggerir que el marcat increment en la incidència de depressió, i d'altres malalties neurològiques, al llarg de la segona meitat del segle passat ha estat potenciat per l'elevat consum d'olis de llevors, especialment rics en àcid linoleic (Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 1991 35 298-306) (Hibbeln JR, Salem N. Dietary polyunsaturated fats and depression: when cholesterol alone does'nt satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995 62 1-9) D'acord, amb aquesta hipòtesi, el grup de Horrobin va ob-

servar la presència de quantitats substancialment elevades de prostaglandina E_2 (PGE_2) i de tromboxà A_2 (TxA_2) (ambdós derivats de l'àcid araquidònic sintetitzat, al seu torn, a partir de l'àcid linoleic) en pacients afectes de trastorn bipolar (Lieb J, Karmali R, Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin E_2 and thromboxane B_2 in depression. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1983 10 361-367). Per altra banda, Hibeln ha observat l'existència d'una estreta correlació entre la ingesta de peix i la incidència de depressió major en nou països repartits per tota la geografia universal (Hibeln J Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998 i 1213). Així mateix, VanHouwelingen i cols han observat l'existència d'una estreta correlació entre el consum de peix per c pita, en una determinada població, i la corresponent incidència de depressió post-part (Otto SJ, VanHouwelingen AC, Badart-Smook A, Hornstra G. The post-partum docosahexaenoic status of lactating and non-lactating mothers. *Lipids* 1999 34 S-227). La capacitat del nen per a captar i incorporar àcids grassos de tipus omega-3 sembla sobrepassar la capacitat de la mare per a retenir aquests compostos. Si la mare segueix una dieta pobre en àcids grassos omega-3 i, en conseqüencia, posse ix una baixa quantitat d'aquest tipus de compostos en el seu organisme, té el risc de quedar-se sense reserves d'omega-3 durant l'embaràs i la lactància. Baixos nivells de docosahexaenoic (ω -3) en el cervell i en la resta de l'organisme poden predisposar a un major risc de depressió, a través d'un mecanisme fisiopatològic poc definit fins al moment.

Adams i cols van publicar, fa més de 10 anys, un treball en el qual van analitzar la relació entre el grau de depressió i el quocient entre la proporció d'àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena de tipus omega-6 i de tipus omega-3, presents en el plasma i en els fosfolípids dels eritròcits de 20 pacients afectes d'un grau moderat o greu de depressió (segons els criteris diagnòstics utilitzats habitualment - DSM IV). Aquests autors van observar l'existència d'una notable correlació lineal, positiva, entre la proporció d'àcid araquidònic, respecte a la d'àcid eicosapentaenoic, presents en la membrana dels eritròcits i el grau de depressió (utilitzant una escala de valoració lineal i l'escala de valoració de Hamilton).

Juntament amb l'enyorat Professor de Flores (mort a principis d'aquest any) i els Drs. Cañete, Javierre i Trepal hem estudiat un grup de 80 pacients, afectats de trastorn bipolar, 50 dels quals van rebre una suplementació amb àcid docosahexaenoic i àcid eicosapentaenoic. La composició en àcids grassos de les membranes dels eritròcits mostra valors bastant semblans als publicats per Adams i cols., excepte en la relació àcid araquidònic/ àcid eicosapentaenoic de les membranes eritrocitaries, amb valors sensiblement inferiors als obtinguts per aquests autors. Els subjectes estudiats per nosaltres presenten, en conjunt, un perfil lipídic molt similar al de la població en general i, en particular, a la del grup de 30 individus, aparellats per edat i sexe amb els pacients amb trastorn bipolar, que serviren com grup control. Referent a això, és interessant destacar que les relacions d'àcids grassos omega-6/omega-3, omega-6/àcid eicosapentaenoic, omega-6/àcid eicosapentaenoic + àcid docosahexaenoic, àcid araquidònic/omega-3 i àcid araquidònic / àcid eicosapentaenoic + àcid docosahexaenoic, observades en les membranes dels eritrocitos en condicions basals, han estat pràcticament idèntiques entre el grup de pacients bipolars i els del grup control.

La composició en àcids grassos del plasma, particularment la dels fosfolípids, s'utilitza per a valorar la ingesta d'àcids grassos poli-insaturats, si bé la composició en àcids grassos de les membranes dels hematíes sembla ser més apropiada per a valorar la ingesta d'aquest tipus de compostos a llarg termini. No obstant això, la ingesta d'àcids grassos del tipus omega-3 es correlaciona bé, en principi, amb la relació àcid araquidònic / àcid eicosapentaenoic o àcid araquidònic/àcid eicosapentaenoic + àcid docosahexaenoic en el plasma i les membranes dels hematíes.

En el nostre estudi, la dieta va aportar en el grup de pacients amb trastorn bipolar, en condicions basales, 520 ± 360 mg d'àcids grassos del tipus omega-3 i 29.75 ± 19.58 g d'àcids grassos del tipus omega-6, amb una relació omega-6/omega-3 de 59.5/1. En el grup control, de voluntaris sans, la ingesta d'àcids grassos de tipus omega-3 en condicions basals va ser, en conjunt, de 930 ± 7.30 mg mentre que la d'àcids grassos del tipus omega-6 va ser de 35.25 ± 18.6 g, amb una relació omega-6/omega-3 de 37.9/1.

Després de tres mesos de suplementació amb àcid docosahexaenoic (12500 – 2500 mg/dia) i d'àcid eicosapentaenoic (500 -1000 mg/dia) les concentracions d'aquest tipus d'àcids grassos en les membranes dels eritròcits es van incrementar de forma molt marcada, com es mostra en la taula que segueix. A més, l'“índex omega-3” es va situar en valors corresponents a una òptima protecció cardiovascular (superior a 8). Un dels aspectes més destacats de la suplementació va ser la diferència en el nombre de recaigudes; en el grup control, no suplementat, el percentatge de recaigudes va ser del 72.4 % mentre que en el grup que va rebre la suplementació amb àcid docosahexaenoic i àcid eicosapentaenoic va ser del 27.6 %. Per altra banda, els pacients que van rebre la suplementació, ja des de les primeres setmanes de la mateixa, mostraren major fluïdesa cognitiva, 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”, en la seva autoestima i en la resistència a la fatiga, tant física com mental.

VARIACIONS EN LA COMPOSICIÓ EN ÀCIDS GRASSOS DELS ERITRÒCITS, EN PACIENTS AFECTES DE TRASTORN BIPOLAR, ALS TRES MESOS DE SUPLEMENTACIÓ AMB ÀCIDS GRASSOS DE TIPUS OMEGA-3 (DHA + EPA)

	Inici (T1)	3 mesos (T12)	
Àcid gras			
A. araquidònic	2.87 %	10.92 %	(x – 0.85)
A. eicosapentaenoic	1.05 %	2.11 %	(x 2.01)
A. docosahexaenoico	2.15 %	6.21 %	(x 1.68)
ω-6 / ω-3	4.65	2.79	
ω-6 / EPA + DHA	5.13	3.02	
AA / ω-3	2.55	3.02	
AA / EPA	12.26	5.17	
AA / EPA + DHA	2.82	1.53	
“Índex omega-3”	3.20	8.32	

El tractament més utilitzat avui dia en els casos de trastorn bipolar és l'administració de carbonat de liti que posseïx notables avantatges i destacats efectes indesitjables. Durant els últims quinze anys s'han buscat alternatives al tractament amb sals inorgàniques de liti, amb la introducció del valproat de liti, la carbamazepina, els bloquejants dels canals de calci, ..., compostos que presenten un diferent espectre d'acció i d'efectes secundaris. Malgrat els innegables avantatges d'aquests nous estabilitzadors de l'humor, no tots els pacients responen adequadament al tractament i un nombre important dels mateixos no ho toleren a causa dels efectes adversos del mateix; de fet, la majoria, dels pacients requereixen combinacions de diversos d'aquests medicaments per a romandre estables o en remissió. Existeix, per tant una demanda de tractaments addicionals dotats de major eficàcia, menor toxicitat i menys efectes adversos i amb una base científica més racional i menys basada en observacions casuais.

La relativament recent introducció dels àcids grassos de tipus omega-3 en el tractament del trastorn bipolar té una base racional sustentada sobre la interacció que tenen aquest tipus d'àcids grassos amb els processos i sistemes bioquímics implicats en l'acció dels estabilitzadors dels processos afectius emprats fins al moment.

Investigacions portades a terme durant aquests últims anys suggereixen que la majoria dels estabilitzadors de l'estat afectiu posseïxen efectes de caràcter inhibidor sobre els sistemes neuronals de transducció de senyals. El sistema del fosfatidilinositol constitueix el sistema de transducció de senyals per a un nombre rellevant de neurotransmisors, com el de les neurones serotoninèrgiques (Sanders-Bush I, Tsutsumi M, Burris KD. Serotonin receptors and phosphatidylinositol turnover. *Ann NY Acad Sci* 1990 600 224-235). El mateix sistema és susceptible també a l'acció dels estabilitzadors clínics emprats en el tractament de la depressió i la manía.

Una vegada activat el sistema, a través de la interacció entre el lligant i el seu receptor, les proteïnes-G lligades a aquest últim activen a la

fosfolipasa C (i, possiblement, a altres fosfolipasses). L'activació de la fosfolipasa C dóna lloc a l'escisió del 4,5-bifosfat de fosfatidilinositol en dues molècules, trifosfat de inositol i diacilglicerol, que actuen com segons missatgers.

El diacilglicerol roman majoritàriament unit a la part interna de la membrana, a causa de el seu caràcter lipofílic, i activa a un tercer missatger, la proteïna quinasa C. Aquest enzim, al seu torn, fosforila un determinat nombre de proteïnes intracel·lulars, inclosos factors de transcripció del ADN, amb la qual cosa es modifica l'estructura i el comportament funcional de les mateixes (Majerus PW, Ross TS, Cunningham TW, Cadwell KK, Jefferson AB. Recent insights in phosphatidylinositol signaling. *Cell* 1990 63 459-465).

El trifosfat de inositol és hidrofílic i difon cap al citosol on s'uneix a un receptor específic present en el reticle endoplasmàtic. La interacció entre el receptor i el trifosfat de inositol dóna lloc al ràpid alliberament d'ions de calci a partir de les reserves del reticle. Els ions de calci alliberats constitueixen un altre missatger, el tercer missatger, que activa un nombros grup de processos intracel·lulars (Dubovsky SL, Thomas M, Hijazi A, Murphy J. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994 243 229-234).

El trifosfat de inositol ha de ser desfosforilat, per mitjà de l'acció de diverses fosfatases, amb el que queda inositol lliure per a ser utilitzat en la formació de noves molècules de bifosfat de fosfatidilinositol que s'incorporen a la membrana plasmàtica. A l'any 1982 Berridge i cols (Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem J* 1982 206 587-595) van suggerir que el liti pot exercir els seus efectes terapèutics en el trastorn bipolar al inhibir aquest tipus de fosfatases, amb la qual cosa s'acumularien els efectes del trifosfat de inositol. D'aquesta forma, la quantitat de inositol lliure disponible per part de les cèl·lules del siste-

ma nerviós central disminueix marcadament amb el tractament amb sals de liti, atès que l'inositol lliure mostra un grau de penetració a través de la barrera hematoencefàlica relativament petit. Aquesta depleció de inositol lliure reduiria la probabilitat de sobreactivació del sistema de senyalització del sistema del fosfatidilinositol. En aquest context, convé indicar que el liti tindria pocs efectes secundaris o col·laterals a nivell perifèric a causa de la disponibilitat de inositol en el plasma a partir de la ingesta dietètica.

Els àcids grassos de tipus omega-3 presents a la capa interna de la membrana neuronal, particularment l'àcid docosahexaenoic, modulen l'activitat dels processos de transducció de senyals al inhibir la hidròlisi, mitjançada per les proteïnes G i la fosfolipasa C, de fosfolípids crucials presents en la membrana cel·lular, com el 4,5-bifosfat de inositol, i la seva transformació en segons missatgers. A causa de la presència de múltiples enllaços dobles, els àcids grassos poli-insaturats de tipus omega-3 mostren una estructura molt plegada, no lineal com la dels àcids grassos saturats, amb el que el seu grau d'empaquetament seria menor i la fluïdesa de la membrana major. L'augment en la proporció d'àcids grassos omega-3 en els fosfolípids de la membrana neuronal inhibeix les vies de transducció de senyals associats al fosfatidilinositol. Aquest efecte ha estat demostrat en cèl·lules de tipus immunitari i sembla donar-se també en el cervell (Medini L, Colli S, Mosconi C, Tremoli I, Galli CC. Diets rich in n-9, n-6 and n-3 fatty acids differentially affect the generation of inositol phosphates and of thromboxane by stimulated platelets, in the rabbit. *Biochem Pharmacol* 1990 39 129-133) (Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson Dr. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993 91 651-660).

Així, els àcids grassos de tipus omega-3 tindrien un efecte similar a la dels estabilitzadors clínics de l'humor, com el liti i el valproat, que, com s'ha vist, també inhibeixen diferents aspectes del sistema de transducció de senyals.

El valproat de liti, un estabilitzador de primera línia dels trastorns afectius, actuaría, segons suggereixen Chen i cols, inhibint directament la proteïna quinasa C a concentracions semblants a les que s'arriben a en el tractament clínic. (Chen G, Manji HK, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ. Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C *a* and *i* in vitro. *J Neurochem* 1994 63 2361-2364). Els àcids grassos omega-3 també redueixen, per efecte directe, l'activitat de la proteïna quinasa C. Aquest enzim, molt ubiqüo en la membrana cel·lular, podria experimentar un menor grau d'activació a causa de la presència dels grups acil dels àcids grassos omega-3, menys efectius que els grups acil dels àcids grassos saturats. L'enzim proteïna quinasa C està estretament controlat per processos de transducció de senyals i és responsable de l'activació de nombroses proteïnes intracel·lulars, a través de processos de fosforilació.

Així, el liti i el valproat comparteixen algunes de les accions que exerceixen sobre el sistema del fosfatidinositol, si bé actuant cadascun d'ells sobre branques o aspectes distints del mateix. Existeixen dades de tipus experimental que indiquen que la combinació de liti i valproat té un efecte sinèrgic de caràcter inhibidor sobre el sistema del fosfatidilinositol. Aquesta podria ser la base bioquímica que justificaria l'avantatge d'utilitzar la combinació de liti i valproat en el tractament dels casos greus de trastorn bipolar, enfront del tractament aïllat amb cadascun d'ells.

Els ions de calci constitueixen un altre agent intracel·lular de senyalització la concentració del qual a l'interior de la cèl·lula està sota un estricte control. Els àcids grassos omega-3 afecten al flux d'ions de calci a través dels canals de calci de tipus L, presents en la superfície de la cèl·lula neuronal, de manera semblant a com actuen els bloquejants dels canals de calci com el verapamil i la nimodipina. En el miocardi, aquest efecte sembla degut als àcids grassos omega-3 com a tals, alliberats a partir dels fosfolípids de la membrana per la fosfolipasa A₂. Els àcids grassos omega-3 "lliures" (no esterificats) propers a la capa interna de la membrana cel·lular són ca-

paços de bloquejar l'entrada de calci a través del corresponent canal iònic (Pepe S, Bogdanov K, Hallaq H, Spurgeon H, Leaf A, Lakatta I. Omega-3 polyunsaturated fatty acid modulates dihydropyridine effects on L-type Ca⁺⁺ channels, cytosolic Ca⁺⁺ and contraction in adult rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 91 8832-8836) (Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca⁺⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 15 94 (8) 4182-4187). Atès que els bloquejants dels canals de calci, com el verapamil i la nimodipina, semblen ser efectius en el tractament de la mania i de la ciclotimia és possible que els àcids grassos de tipus omega-3 siguin també capaços d'estabilitzar l'estat d'ànim degut, en part, a la seva capacitat per a inhibir l'entrada d'ions de calci.

Mecanismes potencials en l'acció dels àcids grassos omega-3 en el trastorn bipolar

1. L'àcid eicosapentaenoic, actuant sobre la part interna de la bicapa lipídica de la membrana cel·lular, inhibeix específicament a la fosfolipasa C que actua sobre el fosfatidil-inositol, procés implicat en la transducció de senyals, amb el que es redueix la generació de segons missatgers.
2. L'àcid docosahexaenoic, l'àcid eicosapentaenoic i l'àcid α -linolènic modulen l'activitat dels canals iònics per al calci, el potasi i el sodi que són crucials en la regulació de l'activitat neuronal. (Recentment, els àcids grassos omega-3 han demostrat tenir efectes anticonvulsivants i “antikindling”).
3. L'àcid eicosapentaenoic competeix amb l'àcid araquidònic, el seu anàleg de la família omega-6, a nivell de diversos processos en l'organisme: quantitats elevades d'àcid eicosapentaenoic

redueixen la síntesi de eicosanids derivats de l'àcid araquidònic i, per tant, redueixen la producció de citoquines específiques pro-inflamatòries. Algunes citoquines (IL-2, IL-6 i altres), com components d'una exagerada resposta inflamàtoria, poden induir depressió a través de mecanismes desconeguts.

4. L'àcid docosahexaenoic i, en menor extensió, l'àcid eicosapentaenoic són incorporats per la membrana cel·lular on determinen l'estructura física i la fluïdesa de la membrana; això dóna lloc, al seu torn, a canvis en la conformació molecular i en les característiques funcionals de diferents estructures cel·lulars, de manera especial de proteïnes de tipus transmembrana, com certs receptors per a determinats neurotransmissores.
5. L'àcid eicosapentaenoic, l'àcid docosahexaenoic i els corresponents eicosanoids derivats poden actuar directament sobre els receptors nuclears, com els receptors activats pel proliferador de peroxisomes (PPARs), donant lloc a canvis en l'expressió gènica i en el balanç energètic afectant, possiblement, l'estat emocional.
6. L'àcid eicosapentaenoic i diversos eicosanoids derivats del mateix poden influir sobre l'estat emocional a l'afectar directament a receptors específics de l'encèfal.
7. Els àcids grassos de tipus omega-3 poden inhibir directament a l'enzim cicle-oxigenasa-2 (COX-2), responsable de la formació dels diferents tipus de eicosanoids.

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

La “síndrome de les vaques boges” i els àcids grassos omega-3.

L'importància dels àcids grassos essencials per a l'adequada nutrició i funcionament del cervell es pot il·lustrar amb el seguiment de la denominada síndrome de les vaques boges (o encefalitis espongiforme bovina) potenciada per l'ús de pinsos deficitaris en nutrients cerebrals, especialment en àcids grassos de tipus omega-3.

Des del punt de vista oficial, la síndrome de les vaques boges, o encefalitis espongiforme bovina, és deguda a l'acció d'un agent infecciós que es propaga al consumir teixit nerviós infectat de la mateixa o d'altra espècie animal. No obstant això, fins ara no ha estat possible replicar la malaltia a força d'administrar, per via oral, la proteïna del prió alterat a les concentracions que haurien iniciat l'epidèmia.

La pregunta que es fan diversos investigadors és com un virus “scrapie” genèticament mutat (la proteïna del prió deformada) present en el cervell d'un anyell o una ovella, barrejat amb el pinso, pot infectar virtualment a tota la cabanya anglesa bovina, mantinguda en estabulació, en el termini d'uns dotze mesos entre l'any 1986 i el 1987 i disseminar-se per tot el territori del Regne Unit a la fi de l'any 1988 ? (Crawford Dt., Bodowski P, Dury P, Ghebremeskel K, Harbig L, Leighfield M, Phylactos A, Williams G. The nutritional contribution to bovine spongiform encephalopathy. *Nutrition and Health* 1997 61-68).

La reproducció experimental de la encefalitis espongiforme bovina es basa en la injecció directa de la proteïna en el cervell. En els treballs habituals, portats a terme fins a la data, no s'ha injectat la proteïna purificada sinó el teixit cerebral complet. Fins i tot la injecció de la proteïna cerebral en la pota de l'animal podria destruir el cervell per un procés de autoimmunitat atès que, a través d'aquesta entrada, s'activen els limfòcits circulants que participen en la resposta immunitària. No obstant això, aquest mecanisme va ser rebutjat pel comitè d'experts degut al fet que el tipus de patologia que ocasiona es diferencia a la de la encefalitis espongiforme bovina. Per

altra banda, la injecció directa en el cervell activa el sistema endògen propi del cervell que no és el mateix que l'activat a través de la ruta d'entrada per la pota de l'animal.

Convé recordar que una nutrició incorrecta pot destruir senzillament el cervell. La denominada “malaltia dels pollastres bojós” va eliminar milers de pollastres de les granges avícoles. Aquest tipus de malaltia pot ser reproduïda administrant als animals pinso deficitari en àcids grassos essencials del tipus omega-3 i en anti-oxidants. Aquests elements es troben presents conjuntament en la cadena alimentària natural i són extremadament importants tant per a la nutrició i la salut dels animals com dels humans.

La proteïna del prió és una glicoproteïna de la superfície cel·lular que expressen les neurones. Existeixen nombroses dades que indiquen que aquesta proteïna ocupa un important paper en el metabolisme del coure en el cervell, estant implicada en la captació d'aquest metall i en la seva incorporació a la superòxid dismutasa. Aquesta última proteïna, de gran tamany molecular, pot evitar el dany oxidatiu i retenir els radicals lliures abans que els antioxidants, com la vitamina C, intervinguin en la neutralització dels radicals lliures. Sembla que els prións de les membranes de les cèl·lules neuronals poden actuar com un sistema antioxidant similar al de la superòxid dismutasa.

En aquelles situacions en les quals es produeix un balanç anormal en la distribució dels àcids grassos a través de la membrana cel·lular, la proteïna prió es pot desprendre de la membrana i experimentar un canvi de conformació de manera que apareix una isoforma, que conté exactament els mateixos aminoàcids que en la seva forma funcional però es troba plegada de manera diferent. Aquesta proteïna deformada seria la causant de malalties de tipus degeneratiu, entre les quals es trobaria la encefalitis espongiforme bovina o malaltia de les vaques boges (Brown Dr. Copper and prion disease. *Brain Reserach Bulletin* 2001 55 165-173).

El farratge i altres plantes de fulles verdes, ingerides pels animals, contenen àcid α -linolènic, una certa quantitat d'àcid linoleic, vitamina C,

beta-caroté i vitamina E, així com tot un seguit d'elements minerals utilitzats pels sistemes endògens de defensa pel cervell i el conjunt de l'organisme.

L'ampli ús de pinsos, deficitaris en nutrients cerebrals, té relació amb la epidemia de les vaques boges. De fet, l'epidèmia va remetre quan els animals van retornar a les seves pastures habituals, van ingerir els àcids grassos essencials i les mares van alletar correctament als seus vedells.

En conseqüència, la inducció espontània de la encefalitis espongi-forme bovina seria el resultat d'una pertorbació en les característiques de les membranes cel·lulars del cervell que és, precisament, el que ocorre en casos de dèficit d'àcids grassos mega-3.

La dieta que segueix avui dia el bestiar boví, majoritàriament en règim de estabulació, és deficitària en àcid α -linolènic; mentre al pinso se li afegia una certa quantitat de soia, que conté una petita proporció d'àcid α -linolènic, es va poder mantenir, encara que a nivell subòptim, un acceptable nivell d'àcids grassos del tipus omega-3. Però, quan el preu de la soia va arribar a preus massa elevats, es va passar, en el Regne Unit a utilitzar proteïna animal, barata, procedent dels desaprofitaments dels escorxadors, amb la qual cosa va desaparèixer l'efecte protector dels àcids grassos omega-3. De la mateixa manera que les granjes de pollastres es van col·lapsar per efecte de la denominada malaltia dels pollastres, provocada per l'administració de pinso deficitari en antioxidants i en àcids grassos del tipus omega-3 (Budowski P, Hawkey CM, Crawford DT. L'effet protecteur de l'acide alpha-linolenique sur l'encephalomalacie chez le poulet. *Annals de Nutrition Alimentaire* 1980 34 389-4000), el mateix canvi de règim alimentós podria explicar el sobtat i disseminat col·lapse del bestiar boví alimentats en els lots d'engreixi del Regne Unit. És interessant remarcar, referent a això, que cap dels animals, mantinguts en règim de llibertat, alimentats en els prats d'Escòcia, per exemple, va sucumbir com a conseqüència de la malaltia.

L'efecte dels àcids grassos de la dieta es pot comprovar fàcilment analitzant la composició dels lípids de la carn dels animals herbívors seguint el seu règim d'alimentació natural, silvestre, en comparació amb la que mostren els mateixos tipus d'animals en un règim d'alimentació domèstic. Així, per exemple, en la carn de senglar l'àcid linoleic i l'àcid α -linolènic es troben, cadascun d'ells, en una proporció del 17.5 %, aproximadament. Una proporció similar d'àcid linoleic i d'àcid α -linolènic s'ha trobat en la carn, el fetge i el greix de gaseles, antílops i búfals africans (Crawford MA.. Fatty acid ratios in free living and domestic animals. *The Lancet* 1968 i 1329-1333 / Crawford MA., Gale MM, Casperd NM. Comparative studies on fatty acid composition of wild and domestic meats. *Int J Biochem* 1970 1 295-305).

Així, l'epidèmia de encefalitis espongiforme bovina va afectar, fonamentalment, als animals mantinguts en estabulació, alimentats amb pinso ric en àcids grassos de tipus omega-6 però pobre en àcids grassos de tipus omega-3. L'epidèmia va remetre en el moment en el qual les vaques retornaren a les seves pastures i van poder ingerir farratge i altres herbes que contenen àcid α -linolènic (àcid gras de tipus omega-3), a més de vitamina C, beta-caroté, vitamina E, així com tot un seguit d'elements minerals utilitzats pels sistemes endògens del cervell i el conjunt del organisme. De fet, la malaltia no va afectar a la part més septentrional d'Anglaterra ni a Escòcia on els animals pasturen lliurement en els prats.

La síndrome de les “vaques boges” il·lustra sobre com un dèficit en àcids grassos essencials pot modificar la composició química, així com la estructura de les membranes de les cèl·lules nervioses, fent-les més susceptibles a l'acció d'agents capaços de distorsionar la capacitat funcional del cervell.

Els àcids grassos omega-3 ocupen també un paper important en els processos inflamatoris atès que donen lloc a la formació de prostaglandines i leucotriens dotats de menor activitat inflamatoria, esmorteixen la simptomatologia associada als processos inflamatoris i milloren alguns dels aspectes relacionats amb l'asma bronquial, la malaltia de Crohn, la malaltia inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, l'èczema cutàni, la psoriasi, etc.

Donades les “bondats” dels àcids grassos omega-3 que, de forma succinta, he intentat reflectir en aquesta presentació, cap preguntar-se com és que, després de més de 100 anys de la descoberta de l'àcid α -linolènic (com primer component de la família dels àcids grassos omega-3) i de més de 30 anys d'investigació sobre els efectes dels seus derivats més actius (l'àcid docosahexaenoic i l'àcid eicosaenoic), aquests compostos segueixen sent relativament desconeguts per la classe mèdica i no acaben de ser acceptats plenament pels cardiòlegs, per exemple, com elements útils en la prevenció de les malalties del sistema cardiovascular.

Crec que una de les raons d'aquest falta de coneixement racional dels efectes dels àcids grassos per a la salut radica en el fet que encara segueix dominant la teoria del colesterol com el principal responsable de les lesions ateromatoses i, atès que els àcids grassos omega-3 gairebé no tenen efecte sobre els nivells de colesterol del plasma, han estat exclosos de les mesures preventives, primàries i secundàries, de la malaltia isquémica miocàrdica. Això suposa ignorar que els àcids grassos omega-3 contribueixen a normalitzar altres factors de risc per a la enfermedad cardiovascular com poden ser els nivells de triglicèrids del plasma, tant en dejú com durant el període post-prandial, atenúen el risc de trombosi coronària, disminueixen el risc de arritmies cardiaques, redueixen la intensitat de la resposta inflamatoria, etc.

Recentment, s'ha pogut comprovar que l'addició d'àcid eicosapentaenoic a un programa de tractament amb baixes dosis de estatines va reduir considerablement la incidència d'accidents coronaris greus degut, fonamentalment, a la reducció d'episodis d'angina inestable (Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa I, Saito I, Ishikawa I, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELLIS): a randomized open-label, blinded end point analysis. *Lancet* 2007 369 1090-1098). L'agència americana del medicament (la Food and Drug Administration) ha autoritzat, fa poc, la incorporació d'àcids grassos de tipus omega-3 al tractament amb estatines en aquells casos amb nivells de triglicèrids en dejú notablement elevats.

Una part important de la informació obtinguda sobre els efectes beneficiosos dels àcids grassos omega-3 procedeix d'estudis de tipus epidemiològic i una gran part dels treballs d'investigació s'han fet en animals d'experimentació. De fet, el nombre de publicacions sobre els efectes d'aquest tipus d'àcids grassos, segons van comptabilitzar els Instituts Nacionals de Salut dels Estats Units d'Amèrica del Nord (NIH), solament per al període 1993-1995, van ser més de 12000. En canvi, molt pocs estudis de tipus clínic han estat portats a terme, d'acord amb els criteris i condicions requerits per als assajos clínics amb productes de tipus farmacològic.

Fins a cert punt, és lògic que a les autoritats sanitàries els resulti difícil regular un producte que aporta àcids grassos essencials però que, alhora, pot tenir accions de tipus terapèutic. Però aquest mateix raonament es podria aplicar, per exemple, a la vitamina E, la vitamina D, Per altra banda, els àcids grassos omega-3 no poden ser objecte de patent, a diferència dels preparats farmacèutics, el que fa que la indústria farmacèutica mostri, en principi, poc interès per aquest tipus de compostos.

En qualsevol cas, crec que el fonamental és fer arribar a la població en general que és necessari un canvi en els hàbits dietètics en el sentit d'aconseguir una reducció en la ingesta d'àcids grassos de tipus omega-6,

fonamentalment d'àcid linoleic (especialment abundant en els olis de llevors) i augmentar el consum d'àcids grassos de tipus omega-3, incrementant el consum de peix, de vegetals de fulles verdes, de fruits secs (especialment, nous), de carn de caça, i d'animals alimentats amb farratge fresc, etc., intentant retornar, en aquest aspecte, als índexs de fa 60-80 anys enrere (abans de la introducció massiva dels olis refinats i de les seves margarines derivades) quan la relació entre els àcids grassos omega-6/omega-3 de la dieta era de 2/1 a 3/1, lluny dels actuals índexs de 15/1 a 25/1 que s'observen en una gran part dels països industrialitzats. No seria assenyat que, mentre els gossos i els gats de casa disposen de pinsos enriquits amb àcids grassos omega-3, els humans mantinguesim una dieta amb nivells sub-òptims d'aquest tipus de compostos

Moltes gràcies per la seva atenció.

Discurs de resposta llegit per l'Acadèmic Numerari

MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ

Excel·lentíssim Senyor President

Il·lustríssimes Autoritats

Molt Il·lustres Senyores y Senyors Acadèmics

Senyores i senyors,

El Senyor President i la Junta Directiva d'aquesta Real Acadèmia de Medicina de Catalunya han disposat la confiança en la meva persona, i també la responsabilitat, de contestar al Discurs del Professor Ramon Segura i Cardona, glossant la seva personalitat al mateix temps que avanço la benvinguda a aquesta Institució en l'excel·lent marc històric de la Sala Gimbernat.

Per això, he de començar expressant, una vegada més, el meu agraïment, ja que l'ingrés d'un nou acadèmic no és només un dels actes més solemnes d'aquesta Acadèmia, sino també un moment per deixar constància d'una personalitat de la medicina a Catalunya i de la situació en el moment present d'una especialitat mèdica destacada.

No serà difícil comprendre aquestes afirmacions prèvies si tinc l'amable atenció dels presents, revisant el curriculum vitae del nou acadèmic i, a continuació, al subratllar els aspectes principals de la seva documentada, i molt actual, disertació d'ingrés.

¿Porqué esta designación que tanto me honra? Me gustaría pensar que ha podido influir por una lado, la preocupación compartida sobre la nutrición, que siempre ha sido un aspecto de primera fila en la pediatría de todos los

tiempos, si bien con muy distinta orientación, desde los llamados trastornos nutritivos del lactante en la primera mitad del siglo XX hasta la epidemia actual de la obesidad infantil. Por otra parte, he tenido la oportunidad de seguir de cerca la actividad científica y docente del Profesor Ramón Segura y esto comenzó ya en el periodo básico, cuando estaba dando los primeros pasos de un largo camino, creando el fundamento de su brillante carrera. En efecto, terminó el nuevo académico la licenciatura o grado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona en 1960 y casi al mismo tiempo siguió a su maestro primero, el añorado profesor y académico Santiago Vidal i Sivilla, cuando obtuvo por oposición la cátedra de Fisiología de la Universidad de Sevilla en su vieja Facultad de Cádiz, a través de Pere Virgili siempre unida a Barcelona.

Ocurría entonces en Cádiz, como en otras facultades de medicina radicadas en ciudades por otra parte muy ilustres, como Salamanca o Santiago de Compostela, pero de poca densidad demográfica y generalmente con pocos medios, que el profesorado procuraba trasladarse pronto a ciudades más importantes, siendo las metas más deseadas Barcelona o Madrid, en una época además en la que no había más que nueve facultades de medicina en todo el Estado español y una sola en Catalunya. Esta fase de espera del traslado hasta el destino definitivo se podía cumplir de manera diversa. Una, que compartí con el profesor Vidal Sivilla, era actuar desde el primer día como si se fuera a permanecer allí toda la vida. El grupo de Vidal Sivilla trabajó en la cátedra de Fisiología con gran dedicación, dejando una huella todavía apreciable. En su trabajo meritorio tuvo la ayuda valiosa de colaboradores que le siguieron desde Barcelona, como los Doctores Balaguer y al que ahora abre sus puertas nuestra Academia, el Doctor Ramón Segura Cardona. Para certificar su aprovechamiento y diligencia baste decir que el nuevo académico pudo realizar su tesis doctoral en dos años y leerla en 1962, al tiempo que participaba en la enseñanza teórica y práctica de la fisiología. Cuando Santiago Vidal Sivilla retornó a la facultad de Barcelona, para ocupar la vacante dejada por el profesor Jiménez Vargas, el Doctor Segura siguió residiendo en el Colegio Mayor Beato Diego José de Cádiz, ya que todavía no tenía junto a él a su querida esposa y sus cuatro hijos, y continuó

impartiendo de forma muy eficiente, al menos durante un curso, la disciplina de Fisiología.

El trabajo universitario en estas pequeñas facultades tenía sus compensaciones. Entre ellas, el contacto frecuente y casi diario con los demás profesores, en general muy provechoso en el plano humano y científico. Así me ocurrió con el Dr. Segura, de modo que la Fisiología estuvo cerca de la Pediatría, cuando yo ocupaba la cátedra y dirigía la escuela Departamental de Puericultura. Así mismo, el esfuerzo con medios muy escasos, no es que sea una situación envidiable, pero sin duda pone a prueba la vocación y constituye un estímulo poderoso para progresar y alcanzar nuevas metas. En el caso del Doctor Ramón Segura, le indujo - aparte otras motivaciones - a dar un gran salto, nada menos que hasta Hamburgo donde estuvo los años 1963 y 1964 en el Departamento de Farmacología de la Universitäts Krankenhaus Eppendorf, con una beca de la Fundación Alexander Von Humbolt, más adelante en 1965 en el departamento de Patología clínica del apreciado Hospital for Sick Children de Londres como becario del British Council y en 1968 en la Universidad de Upsala en su Departamento de Bioquímica.

Con el empuje de los que han partido de una situación precaria, siguió progresando y llegó más lejos aún como investigador y luego Assistant Professor de Bioquímica en la Universidad de Houston y en el Baylor College of Medicine, donde han descollado algunos conocidos colegas catalanes y miembros de esta Institución, como el pediatra Vallbona. No es necesario por tanto insistir mucho para testificar que ha tenido una formación muy sólida y algo más: no ha desperdiciado las oportunidades que ha tenido. Así queda demostrado al revisar sus publicaciones científicas, que comprenden más de 150 trabajos en revistas nacionales e internacionales, así como la publicación o participación en libros diversos.

Se comprueba un predominio de la investigación en temas de nutrición y alimentación, pero sin olvidar otros aspectos de la Fisiología como los concernientes al aparato cardiovascular y sistema nervioso, que precisamente tienen una relación importante con la nutrición. Igualmente destacan

sus aportaciones sobre el ejercicio físico y el deporte. Esto último no se limita al estudio y recomendaciones de los atletas o deportistas de elite, sino que repercute en la salud general. Por ejemplo, durante tiempo se ha estado recomendando la natación para mejorar la osteoporosis, en especial para las mujeres postmenopáusicas. La medicina del deporte ha mostrado que con los ejercicios en el agua en una situación de semiingravedad la osteoporosis no mejora, de acuerdo con la experiencia en astronautas.

Si esta contribución a la investigación es la más ponderada actualmente con el sistema de valorar sobre todo las publicaciones y el nivel de impacto de la revista que les ha dado difusión, no hay que olvidar en el nuevo académico otras tareas, a mi modo de ver igualmente importantes. Una es la enseñanza, tan difícil de medir, pero de una trascendencia futura indiscutible y que algún día será debidamente premiada, entre otros motivos porque sin ella es difícil que haya buenos profesionales e incluso investigadores notables. El Doctor Ramón Segura no ha regateado un gran esfuerzo a la tarea docente y creo que su huella en los alumnos ha sido evidente y duradera. El alumnado le recuerda con especial agrado cuando lo elige de forma repetida como padrino de varias generaciones de nuevos médicos, recordando que al maestro lo hace el alumno. Esta pasión por la enseñanza se puede comprobar cuando fue encargado de cátedra en Cádiz, luego como profesor adjunto de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y finalmente como catedrático, primero en la Universidad autónoma de Barcelona hasta 1987 y después en la Universidad de Barcelona, donde llegó a la jubilación y ahora sigue como profesor Emérito. También en esta etapa he podido constatar personalmente su eficiencia y compartir con él alguna tarea común, lo mismo que la servidumbre de la enseñanza: dedicarse a ella supone mantener la acción sobre el alumno de manera muy prolongada, aún admitiendo que al principio no es raro que uno sea ignorado o menospreciado, llegando la gratificación al cabo de mucho tiempo cuando el alumno olvida que su profesor además de ayudarlo en el aprendizaje tiene que calificarle y exigirle el dominio de un programa con arreglo a los problemas de salud del presente y del futuro.

Ha otorgado igualmente gran atención a la formación de postgrado, por ejemplo, dirigiendo un Master en Nutrición de la Universidad de Barcelona, como conferenciante en las organizaciones profesionales más diversas, sin desdeñar la útil divulgación y la colaboración con la industria alimentaria. Y no podía faltar, una actividad profesional paralela. Recuerdo su prestigio en el laboratorio clínico en el Hospital I General de la Vall d'Hebron, donde al mismo tiempo prolongaba su notable actividad investigadora. Un reflejo de ésta son las 30 tesis doctorales dirigidas.

Si para ofrecer su completo perfil humano y científico no fuera ya suficiente todo lo mencionado, aun hay que añadir otra misión cuando aceptó funciones de dirección, gerencia y administración, como – citando sólo algunos ejemplos- el Vice-rectorado en la Universidad Autónoma de Barcelona, la presidencia de la Sociedad Catalana de Endocrinología y Nutrición en la Academia de ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y Baleares, miembro de la Comisión de Doctorado de la Universidad de Barcelona, Vicepresidencia de la Asociación Catalana de Ciencias de la Alimentación, miembro de la Comisión para la valoración de proyectos de investigación en la Universidad de Barcelona, así como de las fundaciones Sal y Salud o Nucis.

Resulta obligada la presencia del Doctor Ramón Segura en el Comité editorial de revistas científicas prestigiosas como *Journal of Physiology*, en la organización de congresos diversos (me permito destacar el First Congress on Nutrition and Sport, en Barcelona, 1991) o su actividad en diversas sociedades científicas, como la International Society for the study of fat and lipids, como institución más reciente (desde 2004), sin olvidar que desde 1993 es Académico correspondiente de la real Institución, que hoy le recibe.

El obligado análisis de su discurso es tarea fácil y grata con sólo proclamar que se trata de una excelente puesta al día de un tema de considerable actualidad. A través de su exposición se ha podido comprobar la definición de los ácidos grasos esenciales, la diferencia entre ácidos monoin-

saturados y los poliinsaturados, características del ácido linoleico con la notación omega-6 y su derivado ácido araquidónico y la gran atención presente por los derivados del ácido linolénico, como el EPA (eicosapentaenoico) y el DHA (docosahexaenoico), todos ellos ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

Ha quedado evidenciado el papel favorable de los ácidos grasos omega-3 en una patología emergente, como la cardiovascular (isquemia miocárdica, hipertensión arterial, muerte súbita) a través de varios mecanismos, en especial la modificación favorable del metabolismo del colesterol, los triglicéridos y la lipemia postprandial, así como por las modificaciones en la función plaquetaria. Destaca así mismo la trascendencia de estos nutrientes en la constitución y función del sistema nervioso. La introducción de los omega-3 en la alimentación se admite en la actualidad como un punto clave, tanto en el adulto como en el niño. Recuerda, en efecto, el Doctor Segura que la leche humana contiene omega-6 y omega-3 en una proporción correcta, con sólo 1% de omega-3, de especial interés en la función del SNC, gracias a sus productos finales, respectivamente el ácido araquidónico y el ácido docosahexaenoico. La intervención en el sistema nervioso no se limita a ser un interesante factor favorecedor de su desarrollo normal, sino que puede intervenir en el mecanismo de problemas patológicos tan complejos como la depresión mayor y el trastorno bipolar. Llama la atención igualmente el papel posible en oncología, a través de la interferencia en la mitosis, crecimiento del tumor, supresión de la angiogénesis y modificación de la apoptosis de la célula cancerosa.

En suma, este capítulo de los ácidos grasos esenciales, como toda la nutrición, adquiere un especial relieve en la medicina actual, siendo preciso reconocer que gran parte de las nuevas aportaciones proceden del campo de la fisiología, como es el caso del Doctor Segura. La nutrición es una ciencia con pocas leyes, pero fundamentales y tal vez por su aparente sencillez ha quedado algo postergada en los estudios de Medicina. El discurso del Doctor Segura es un ejemplo de cómo ha cambiado el panorama y la gran transformación sufrida por la nutrición humana, de modo

que se va convirtiendo en una especialidad atrayente, donde también destacó un académico ilustre perdido por esta Academia hace poco, el Prof. Angel Ballabriga.

Los retos en nutrición no pueden ser separados de la esfera social. Así es fácil de comprobar tanto si se consideran las alteraciones por deficiencia como la desnutrición, que todavía mata millones de niños cada año en el Mundo, o por exceso como la epidemia de la obesidad o el sobrepeso, que afecta hasta un 15% de niños y un 30% de adultos en el mundo occidental. Del mismo modo los avances en nutrición tienen estrecha dependencia con el progreso en Medicina, siendo un ejemplo el papel de los nutracéuticos y la nueva genómica nutricional, de especial interés al considerar el papel de los nutrientes en oncología, asma, diabetes y obesidad. Igualmente no se deben olvidar las implicaciones bioéticas, como son las relacionadas en la distribución equitativa de los recursos alimentarios o la discusión sobre beneficios e inconvenientes de los alimentos genéticamente modificados. Se está luchando ahora, con cierta eficacia, para que todos los niños reciban la inmunización preventiva básica frente a poliomielitis, sarampión y otras infecciones, pero se olvida que esos niños pueden fallecer pocos años después por la malnutrición y sus consecuencias.

Como docentes no podemos olvidar que hasta ahora no ha sido suficiente la formación en nutrición del médico y otros profesionales de la salud, si bien al fin se está avanzando de manera favorable, tanto en la fase de pregrado como en la de postgrado con sus nuevas modalidades docentes, recordadas por los neologismos “mentoring” (supervisión por el mentor) y “coaching” (aprendizaje acelerado con un entrenador). La Pediatría científica moderna nació muy unida a la nutrición de comienzos del siglo XX hasta el punto de que casi se identificaba la medicina infantil con los llamados trastornos nutritivos del lactante, frente a los que se luchaba en buena medida con los denominados alimentos-medicamentos. Luego se expandió y complicó hasta ser total medicina de la edad del desarrollo, con responsabilidad en la prevención de la patología del adul-

to. Según es sabido, el niño es el padre del hombre. Alteraciones nutricionales propias del niño y adolescente, pueden mostrar una prolongación o “tracking” y seguir luego en el adulto como obesidad, diabetes, hipertensión, patología cardíaca o de otro tipo. En consecuencia, la alimentación del niño en la edad de la lactancia tiene una atención persistente, pero igualmente interesa la nutrición del niño mayor, de modo que los consejos dietéticos forman parte de las revisiones periódicas de salud, como son la limitación de grasas saturadas y de sal, lo mismo que de los azúcares, buscando en estas alternativas de compuestos bajos en calorías como la tagatosa, de especial interés actual, por tener además acción probiótica y preventiva de la caries dental.

Calificado ya de excelente el discurso del nuevo académico, parece oportuno subrayarlo con alguna consideración más. Por ejemplo, comienza de manera atractiva su discurso con una evocación histórica del conocimiento de los ácidos grasos omega-3. Por mi parte, me limito a leer, la primera edición de 1965 del Tratado de Pediatría que dirijo. Así compruebo que el colesterol todavía se llamaba colesterina, pero se hacía breve alusión a los ácidos grasos esenciales, como el linoleico y linolénico, que algunos denominaban estos como vitamina F, en una época donde la nutrición estaba todavía deslumbrada por el descubrimiento de las vitaminas.

Cuando se buscaba la etiología de la acrodermatitis enteropática, se atribuyó durante tiempo a por sus lesiones cutáneas a una deficiencia en estos ácidos grasos esenciales. Luego vimos que era secundaria a un trastorno inicial del zinc, dando paso a otro campo atrayente en la nutrición como el de los elementos traza. Todavía puede verse esta carencia de ácidos grasos esenciales en cuadros graves pediátricos de malabsorción como el síndrome de intestino corto, ya que en alimentación parenteral se toman las precauciones pertinentes. Hablando de patología de baja prevalencia, que ahora está debidamente aceptada, se puede citar que el ácido docosahexaenoico puede mejorar la enfermedad de Zellweger, un trastorno nervioso congénito peroxisomal (M.Martínez, 2007).

Durante mucho tiempo el tejido adiposo se consideró un simple depósito de energía, pero más adelante se comprobó que puede actuar como un órgano inmunológico y endocrino, dada la producción de leptina y alguna citocina, como el factor de necrosis tumoral alfa o la interleucina 6. Antes fue comprobada la trascendencia de los lípidos como grasa estructural en la composición de la membrana celular, en el transporte de vitaminas liposolubles y en la composición de las hormonas esteroides.

Una observación implícita en el documentado discurso del Dr. Segura es la conveniencia de no dejarse deslumbrar por la importancia evidente de estos ácidos grasos esenciales y caer en un error por exceso, lo mismo que en su tiempo se abusó de las vitaminas, apareciendo diversos cuadros de hipervitaminosis. Por una parte, parece muy conveniente cambiar el tipo de grasas y disminuir el aporte de las saturadas, empezando por la edad infantil cuando se está creando el hábito dietético y el gusto por la grasa lo mismo que por azúcar o sal. En consecuencia, el consejo actual es disminuir los preparados lácteos, huevo y carne, dejando aparte los dos primeros años de vida donde el colesterol es básico en la etapa de mielinización. Incluso se ha visto que si por el miedo a la obesidad el niño o adolescente tiene una dieta pobre en grasa, se puede afectar el crecimiento, el desarrollo y la densidad ósea.

Cabe la posibilidad, en efecto, de un ingreso excesivo o poco equilibrado de los nutrientes hoy comentados. El temor a que su carencia, tanto prenatal como postnatal, además de la patología citada, origine en el niño una deficiencia cognitiva, hipodesarrollo neuropsíquico, retraso escolar, el omnipresente déficit de atención con hiperactividad o de la función visual ha inducido a enriquecer la dieta con estos ácidos, ya desde los biberones del lactante o de la alimentación de la madre gestante y lactante. El aporte puede ser de preferencia con la alimentación, pero dado que el sabor del pescado azul rico en omega-3 (caballa, sardina, salmón y en general peces de aguas frías y profundas) no gusta a todos, empezando por los niños, se difunden preparados puros aislados o se incurre en cantidades erróneas y proporciones inadecuadas. Así mismo se plantea la posibilidad reciente de

obtener omega-3 mediante ingeniería genética (Danude, Kiney, 2008). La relación más admitida es de 1 a 5 entre omega 3 y omega 6. Este segundo existe también en hojas de plantas y en semillas vegetales, como soja, lino y canola (especie de nabo). En el lactante la cantidad de ácido linolénico no debe exceder del 3%, mientras el eicosapentaenoico con el docosahe-xaenoico no estarán por encima del 1% del total de ácidos grasos. Un exceso de ácido linoleico en el biberón del lactante facilita la peroxidación, lo que conlleva una inhibición de la síntesis de ácido araquidónico y por tanto una deficiencia en los mecanismos de inmunosupresión y formación de prostaglandinas. No se olvidará además algún otro riesgo del pescado como anisakis, metilmercurio o alergia.

El comentario anterior conlleva la consideración del papel de estos nutrientes en la alimentación del niño afecto de una enfermedad tan frecuente como el asma bronquial infantil. Lo que se haga en este proceso puede interesar igualmente en otras enfermedades inflamatorias, incluso tan graves como peritonitis y sepsis (Heller et al, 2006; Mayer et al. 2008). Es habitual que el pediatra procure en el niño asmático (el asma bronquial infantil es casi siempre por hipersensibilidad inmunológica) evitar los alimentos alergizantes o que tienen clara hipersensibilidad inmune, directa o cruzada. Sin embargo, una dieta rica en ácidos grasos esenciales poliinsaturados tipo omega-3 (con una proporción correcta de omega-6) ha mostrado una acción antiinflamatoria al inhibir la producción de metabolitos proinflamatorios como los leucotrienos, manteniendo una interacción con los antioxidantes (vitamina E) y con los probióticos.

Dada la epidemia actual de sobrepeso y obesidad, se multiplican los métodos de prevención y tratamiento, como el reciente empleo del ácido linoleico conjugado como complemento alimenticio (Argente et al, 2008) en la infancia y adolescencia. Sería una ayuda para reducir la grasa corporal, sin olvidar que en la lucha contra la obesidad no existe una píldora milagrosa y por ahora hay que actuar en varios frentes, destacando la dieta correcta en cantidad y calidad, junto con un estilo de vida saludable y suficiente ejercicio físico.

¿Cuál es el papel de nuestro aceite de oliva en esta cuestión? No hay dudas sobre el origen en Oriente Medio del olivo, aunque el poeta las tuviera cuando dijo “Andaluces de Jaen/ aceituneros altivos/decidme con el alma quien/ quien plantó los olivos” (Miguel Hernández). Tampoco hay discusión sobre su valor alimenticio y curativo, de acuerdo con el viejo refrán “aceite y vino, bálsamo divino” y que en su composición la mayor parte corresponde al ácido oleico (62-72%), seguido por los ácidos grasos poliinsaturados (10-15% de ácido linoleico) y una escasa proporción de grasas saturadas, superando a otros aceites vegetales. El ácido oleico, un omega-9 según la nueva nomenclatura, es un ácido graso monoinsaturado, con funciones específicas de membrana y en el proceso de síntesis de eicosanoides y por tanto modulador de los ácidos omega-3 y omega-6 (Bueno, 2008). Es componente del célebre “aceite de Lorenzo”, ensayado sin resultado lejano favorable, en la adrenoleucodistrofia y, como dato más trascendental, forma parte de la llamada dieta mediterránea, cuya excelencia en la prevención de la patología cardiovascular parece clara, de modo que el aceite de oliva se introduce ya en la pirámide alimentaria saludable de los EE.UU.

En la dieta mediterránea verdadera el aceite de oliva es la principal fuente de grasa, junto al mayor consumo de pescado y la menor proporción de carne y lácteos. De este modo el aporte de ácidos grasos saturados es bajo y hay ausencia práctica de ácidos grasos trans. El ácido oleico se consideró en principio como neutro en el sentido de no influir sobre el colesterol, pero más recientemente se ha visto que reduce el colesterol total y el LDL de manera similar a como lo hace el ácido linoleico, todo ello sin reducir el HDL. Así mismo, se considera antitrombótico, superando en estas acciones al aceite de colza y girasol. El resumen de una amplia bibliografía señala que no hay grandes diferencias entre las acciones favorables del aceite de oliva y los ácidos grasos poliinsaturados, en relación con el metabolismo del colesterol y sus consecuencias. Además, sus ácidos grasos monoinsaturados trans no aumentan el colesterol como otros (abundantes en bollería, pasteles, patatas fritas, snaks, hamburguesas, pollo frito comercial), sino que se muestran como neutros, aunque la polémica prosigue.

Per acabar, he d'insistir que les meves puntualitzacions només han pretés ressaltar l'interès excepcional del Discurs del recipiendari i assenyalar que és un bon exponent dels seus molts mereixements, comentats al principi, pel que és rebut avui solemnement a la nostra Institució.

Per tot això, amb la meva felicitació anticipada, prego al Senyor President tingui a bé fer lliurament al Doctor Ramon Segura i Cardona del diploma acreditatiu i la Medalla d'Acadèmic Numerari de la Real Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Moltes gràcies.