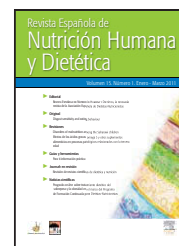


Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

www.elsevier.es/dietetica



REVISIÓN

Efectos de los ácidos grasos omega 3 y otros suplementos alimenticios en procesos patológicos relacionados con la tercera edad

F. Rueda^{a,b,*}, J.C. Domingo^b y N. Mach^a

^aÀrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona, España

^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 5 de marzo 2010; aceptado el 22 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Ácidos grasos;
Omega 3;
Inflamación;
Tercera edad;
Polimedicación

Resumen

El creciente número de personas de la tercera edad en nuestra sociedad ha llevado a un incremento de la prevalencia de ciertas enfermedades cuya etiología de base son procesos inflamatorios o desarreglos metabólicos lipídicos con riesgo cardiovascular. En los países desarrollados, la medicina, debido a la presión asistencial y de la industria farmacéutica, tiende a actuar de forma agresiva frente a cualquier sintomatología. La consecuencia es que poseemos una población anciana polimedicada. Actualmente es conocida la influencia de la dieta en muchas de las enfermedades que asolan a las sociedades occidentales, mientras que se han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea (por ej., fibra dietética o aceite de oliva). Un caso particular son los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n-3), de los cuales son conocidos sus efectos antiinflamatorios y como reguladores del metabolismo lipídico, reduciendo así los riesgos de accidentes cardiovasculares. Asimismo, la cocina tradicional oriental puede aportar ingredientes que contienen sustancias activas de las cuales se está estudiando sus posibles efectos sinérgicos en la prevención e incluso el tratamiento de algunas enfermedades crónicas. En la presente revisión se pretende describir algunos de los mecanismos moleculares mediante los cuales ejercen su acción estos ácidos grasos y sus acciones beneficiosas sobre algunas enfermedades. Asimismo, se describen las acciones de algunos de los ingredientes naturales utilizados en la cocina tradicional oriental, y se postula que podrían utilizarse para reducir la carga medicamentosa de los pacientes de la tercera edad.

© 2010 Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia

Correo electrónico: frueda@ub.edu (F. Rueda).

KEYWORDS

Fatty acids;
Omega-3;
Inflammation;
Aging;
Polymedication

Effect of omega-3 fatty acids and other food supplements on elderly-related pathological processes

Abstract

The increasing number of aging people in our society has led to a rise in the prevalence of some diseases, the ethiological base of which are inflammatory processes or lipid metabolic disorders, inducing cardiovascular risk. Currently, the medicine in the developed countries, due to a patient assistance and pharmaceutical industry pressure, is prone to act in an aggressive way in front of any symptomatology. As a consequence we have a polymedicated elderly population. Up to the present, the negative influence of the diet on several chronic diseases that devastate the western societies is well known, whereas the knowledge about the beneficial effects on health of the Mediterranean diet has grown in parallel (ie., dietetic fibre or olive oil). A particular case are the omega 3 (n-3) polyunsaturated fatty acids, which are known by its anti-inflammatory effects, as well as its lipid metabolism regulatory role, consequently reducing the cardiovascular events risk. At the same time, the traditional Eastern kitchen can bring ingredients containing active substances which are being explored for the possible synergies in the prevention and even treatment of some chronic diseases. Therefore, in this review, we address some of the molecular mechanisms of the n-3 polyunsaturated fatty acids and their role in health and diseases benefits. Furthermore, we describe some of the natural ingredients used in the traditional oriental kitchen and their beneficial action, postulating that they could be used to reduce drug charge from the aging patients.

© 2010 Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Debido al paulatino incremento del número de personas de la tercera edad y del aumento de su esperanza de vida en las sociedades avanzadas, existe cada vez un mayor interés, tanto por parte de las autoridades sanitarias como de los profesionales de la salud, sobre el control de las enfermedades relacionadas con la tercera edad, dada la repercusión social y económica que este hecho sociológico conlleva. Es decir, un gran incremento de la prevalencia de ciertas enfermedades cuya etiología de base son procesos inflamatorios o desarreglos metabólicos lipídicos con riesgo cardiovascular.

La medicina actual tiende a actuar de forma muy agresiva frente a cualquier sintomatología, ya que el médico suele estar sobrecargado de asistencia y existe, además, una alta presión tanto por parte de los pacientes como de la industria farmacéutica. Como consecuencia tenemos una población anciana polimedicada que, a menudo, toma fármacos que previenen los problemas causados por otros fármacos. Cabe señalar que la administración crónica de 4 fármacos, cosa que sucede frecuentemente, por la presencia de varios procesos o por las prescripciones en enfermedades cardiovasculares comunes, se asocia con eventos adversos en el 25-50% de los pacientes¹.

Históricamente, la medicina occidental ha convivido, sin prestarle demasiada atención, con la medicina tradicional², basada en el uso de productos naturales que no suelen estar sometidos a patentes. Por una parte, la incorporación de los médicos y científicos orientales a un sistema científico cada vez más universalizado, así como un interés renovado por parte de occidente por conocer las verdades y mitos de la medicina oriental tradicional, está propiciando la revisión

de los usos y costumbres de aquella medicina y el estudio, con métodos científicos actuales, de los mecanismos moleculares subyacentes a los posibles efectos terapéuticos observados con los productos de la medicina oriental. Por otra parte, en el siglo pasado se comprobó la influencia negativa de la dieta y un estilo de vida determinado en muchas de las enfermedades que asolaban a las sociedades occidentales (p. ej., enfermedades cardiovasculares), mientras que paralelamente se establecían los efectos beneficiosos para la salud de muchos de los productos de la dieta mediterránea (p. ej., fibra dietética o aceite de oliva) que habían perdido presencia por un cambio de hábitos alimentarios³⁻¹⁵. Un caso muy particular en este sentido son los ácidos grasos poliinsaturados n-3, presentes en cantidades importantes en pescado azul y frutos secos, de los cuales son conocidos sus efectos antiinflamatorios y como reguladores del metabolismo lipídico, y que reducen los riesgos de accidentes cardiovasculares¹⁶⁻²².

Asimismo, la cocina tradicional oriental puede aportar ingredientes que contienen sustancias activas de las cuales se está investigando, mediante estudios científicos, sus posibles efectos sinérgicos en la prevención e incluso el tratamiento de algunas enfermedades crónicas.

En la presente revisión se pretende describir, bajo la perspectiva de la ciencia actual, algunos de los mecanismos moleculares mediante los cuales los ácidos grasos poliinsaturados n-3 ejercen su acción beneficiosa y, secundariamente, de los ingredientes naturales utilizados en la cocina tradicional oriental, se postula que podrían utilizarse para reducir la carga medicamentosa de los pacientes de la tercera edad.

Los ácidos grasos omega 3 y omega 6

Los ácidos grasos omega 6 y omega 3 son ácidos grasos esenciales, ya que tanto los humanos como los demás mamíferos son incapaces de sintetizarlos y deben obtenerlos de la dieta. Como representante básico de los ácidos grasos omega 6 citaremos al ácido linoleico (LA; 18:2 ω 6) y como representante básico de los omega 3, al ácido α -linolénico (ALA; 18:3 ω 3). En la naturaleza encontramos grandes cantidades de LA en las semillas de la mayoría de las plantas, salvo en el coco, el cacao y la palma. Por otra parte, ALA se encuentra en los cloroplastos de las hortalizas de hoja verde y en las semillas de lino, colza, albahaca japonesa (*Perilla frutescens* L.)²³, chía (*Salvia hispanica* L.)²⁴ y nueces. Ambos ácidos grasos esenciales se metabolizan a ácidos grasos de cadena larga de 20 y 22 átomos de carbono y mayor grado de insaturación mediante la adición de uniones de doble enlace a la terminación carboxílica de la molécula del ácido graso, gracias a elongasas y desaturasas celulares (fig. 1). Mientras el LA se metaboliza a ácido araquidónico (AA; 20:4 ω 6), el ALA (o LNA; las dos siglas utilizadas) se convierte en ácido eicosapentanoico EPA (20:5 ω 3) y ácido docosahexanoico DHA (22:6 ω 3). Tanto los humanos como otros mamíferos, excepto los carnívoros, tales como el león, pueden convertir el LA a AA y el ALA a EPA y DHA, pero de forma lenta^{25,26}. Existe una competencia entre los ácidos grasos omega 6 y omega 3 por las enzimas de desaturación, pero ambas desaturasas, la Δ -4 y la Δ -6, poseen mayor afinidad por los ácidos grasos omega 3 que por los omega 6^{25,28}, pero a pesar de ello, una elevada ingesta de LA interfiere en la desaturación y elongación de los ALA²⁹, mientras que los ácidos grasos trans interfieren en la desaturación y elongación tanto de los LA como de los ALA. La Δ -6 desaturasa es la enzima limitante de estas reacciones y algunas evidencias señalan que su actividad decrece con la edad^{25,26}. Algunos niños prematuros³⁰, individuos hipertensos³¹ y algunos diabéticos³² tienen limitada su capacidad para generar EPA y DHA a partir de ALA²⁶. Estos hallazgos son importantes y deben tomarse en consideración a la hora de hacer recomendaciones dietéticas. En este sentido, se debe recordar que EPA y DHA se encuentran de forma relativamente importante en aceites de pescado, particularmente de pescados grasos (pescado azul), mientras que el AA principalmente se halla en los fosfolípidos de huevo y de animales alimentados con grano²⁶.

En mamíferos, incluidos los humanos, el DHA se encuentra en abundancia y tiene un papel importante en la fisiología del cerebro (donde es uno de los componentes más abundantes entre los lípidos estructurales), los testículos y esperma. El DHA y el EPA sólo se obtienen por ingestión o por síntesis desde EPA o ALA provenientes de la dieta.

Debido a la ausencia en sus células de la enzima omega 3 desaturasa, los mamíferos no pueden convertir los ácidos grasos omega 6 a omega 3. Estos ácidos grasos y sus precursores LA y ALA son importantes componentes de las membranas celulares, pero son metabólicamente y funcionalmente distintos y, a menudo, presentan importantes funciones fisiológicas opuestas. Cuando los humanos ingerimos pescado o aceite de pescado, el EPA y el DHA reemplazan a los ácidos grasos omega 6 y especialmente al AA en las membranas, probablemente de todas las células del orga-

nismo, pero en especial de plaquetas, eritrocitos, neutrófilos, monocitos y células hepáticas^{33,34}. Mientras las proteínas celulares están determinadas genéticamente, la composición de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en las membranas celulares son, en gran manera, dependientes de su ingestión en la dieta. El AA y el EPA son los componentes iniciales en la síntesis de eicosanoides^{26,27,33}.

Se considera que la dieta occidental actual es deficiente en ácidos grasos omega 3, con una relación omega 6:omega 3 de 15-20:1, en lugar de la relación 1:1 como en el caso de los animales salvajes y, presumiblemente, de los seres humanos en la antigüedad^{33,35-38}. En consecuencia, los eicosanoides sintetizados como productos metabólicos del AA y, especialmente, las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos grasos hidroxi y lipoxinas son producidos en grandes cantidades a expensas de aquellos provenientes de los ácidos grasos omega 3²⁶. La excesiva proporción en nuestra dieta de los PUFA omega 6 y la elevada relación omega 6:omega 3 podrían estar implicadas en la patogenia de muchas enfermedades, tales como: enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, mientras un incremento de las concentraciones de los PUFA omega 3 y una baja relación omega 6:omega 3 tendría un efecto contrario. Así, en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, una relación 4:1 se ha asociado con un descenso de un 70% de la mortalidad total. Una relación 2,5:1 reduce la progresión de las células rectales en pacientes con cáncer colorrectal, y en mujeres con cáncer de pecho, se ha asociado un descenso del riesgo. Asimismo, una relación 2-3:1 suprime la inflamación en pacientes con artritis reumatoide, y una relación de 5:1 se asocia a efectos beneficiosos en pacientes con asma³⁹ (tabla 1). En relación con la *ratio* omega 6:omega 3, un consenso publicado en 2009 por la American Heart Association (AHA) indica que, en muchas ocasiones, se recomienda disminuir la ingesta de omega 6 dietético como estrategia para mejorar la *ratio* omega 6:omega 3 y, en consecuencia, disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, según la revisión de la literatura científica realizada por la AHA, dicha estrategia no sólo podría ser poco efectiva, sino que además podría tener efectos contrarios a los esperados en la salud cardiovascular, ya que la ingesta de omega 6 ha demostrado tener un efecto cardiovascular protector⁴⁰. Aumentar el consumo de omega 3 parece ser, por lo tanto, la mejor estrategia a seguir para obtener unas *ratios* omega 6:omega 3 adecuadas.

Mecanismos moleculares de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y sus efectos antiinflamatorios

Existen numerosas evidencias de que los procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (término que reúne a dos enfermedades crónicas, la colitis ulcerativa [UC] y la enfermedad de Crohn [CD]), la psoriasis, entre muchas otras enfermedades inflamatorias, tienen algunas características comunes. La mayoría de las respuestas inflamatorias normales siguen un proceso que puede dividirse en tres fases: a) iniciación; b) escalado y mantenimiento, y c) resolución.

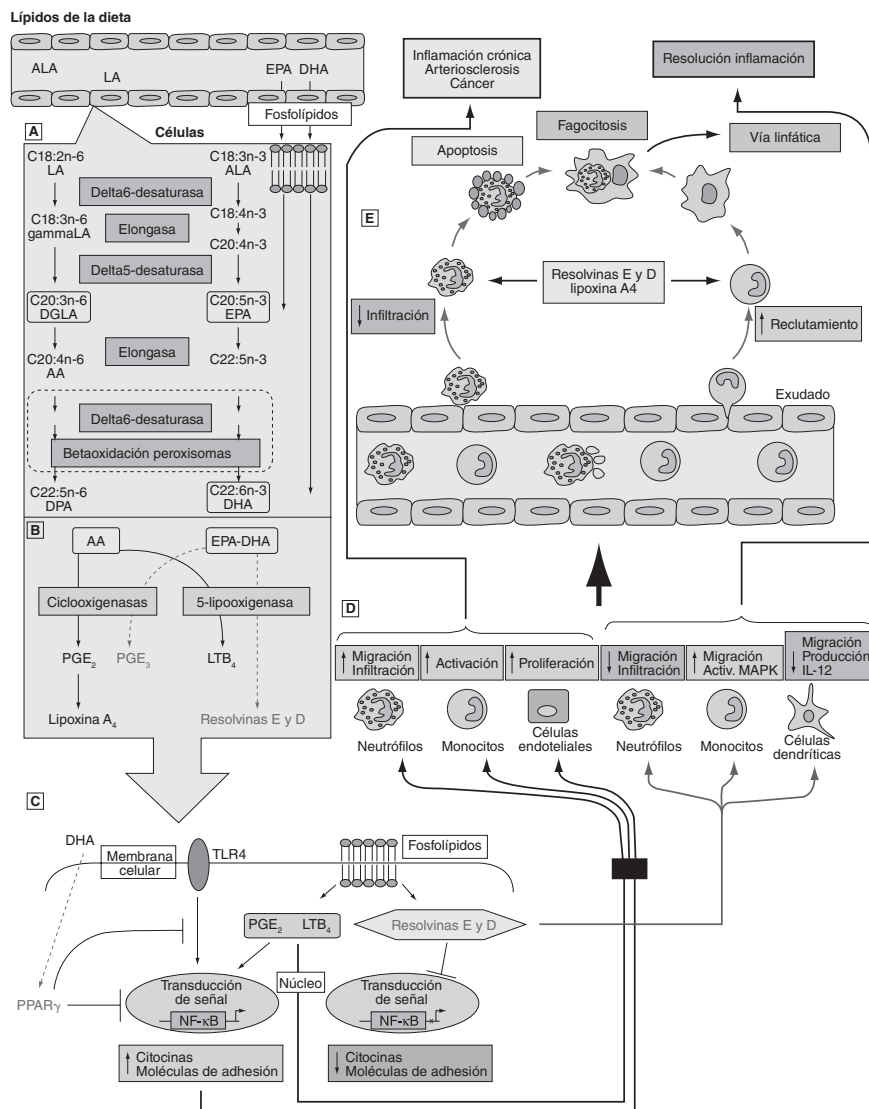


Figura 1 Cuando ingerimos ácidos grasos en la dieta (ácidos grasos omega 6: LA, ácido linoleico [18:2ω6]; AA, ácido araquidónico [20:4ω6]; DGLA, ácido dihomo gamma linoleico [20:3ω6]; DPA, ácido docosapentanoico [22:5ω6]; ácidos grasos omega 3: ALA, ácido α-linolénico [18:3ω3]; EPA, ácido eicosapentanoico [20:5ω3]; DHA, ácido docosahexanoico [22:6ω3]), estos pasan las células y en gran parte son incorporados a las membranas celulares en forma de fosfolípidos. Cuando las células son activadas, las fosfolipasas los liberan y entran en el metabolismo o bien son directamente transformados enzimáticamente a cadenas más largas y con un mayor grado de insaturación, por medio de elongasas y desaturasas respectivamente, también se forman isómeros y epímeros, que no se han presentado en el gráfico (A). Estos ácidos grasos, por medio de las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas, producen mediadores químicos con muy variadas funciones, las prostaglandinas o eicosanoides y los leucotrienos (B). Dependiendo del sustrato (omega 6 u omega 3), los productos finales son distintos y sus funciones, a menudo, opuestas. Así, los derivados de los ácidos grasos omega 6 suelen ser proinflamatorios, mientras que los que derivan de los omega 3 suelen ser antiinflamatorios. Por esta misma vía metabólica se producen también las lipoxinas (ω6) y las resolvinas y protectinas (ω3) de las series E o D, dependiendo de si proceden de los ácidos eicosapentanoicos (EPA) o de los ácidos docosahexanoicos (DHA). Las prostaglandinas y los leucotrienos (ω6) activan algunos factores de transcripción, entre ellos el NFκB como uno de los más importantes, para inducir la expresión de multitud de genes de proteínas implicadas en estos procesos (citocinas, proteínas reactivas de fase aguda), mientras que los ácidos grasos omega 3 y sus derivados, como las resolvinas, inhiben la transcripción, por diversas vías, entre ellas al activar PPARγ, que impide la activación del NFκB (C). Las prostaglandinas y leucotrienos y las lipoxinas y resolvinas, así como las proteínas que son sintetizadas durante la activación del proceso, inducen una serie de actividades en las células del sistema inmunitario y en los tejidos adyacentes donde se produce el proceso inflamatorio (D) que, según sean de un signo u otro, conducirán a la prolongación del proceso inflamatorio y, en caso de no ser resultado, a enfermedades inflamatorias crónicas y otros procesos patológicos asociados, como arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer. En el proceso de resolución de la inflamación intervienen, de forma decisiva, lipoxinas y resolvinas, docosatrienos y protectinas, formas isoméricas o derivadas unas de otras, que provienen de los ácidos grasos EPA y DHA (E). Este esquema se ha inspirado en parte en Serhan et al³⁹.

Tabla 1 Beneficios nutricionales y terapéuticos de los omega 3

Especialidad médica	Reducción del riesgo o impacto
Cardiología	Muerte súbita, isquemia, infarto cerebral, regulación lipídica, presión arterial y reducción de taquicardias
Cirugía	Mejora la recuperación en el postoperatorio
Reumatología	Artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis
Psiquiatría	Depresión, desorden bipolar, esquizofrenia, desorden de falta de atención-hiperactividad
Oftalmología	Degeneración macular asociada a la edad, retinitis pigmentosa, glaucoma
Oncología	Cáncer de mama, colorrectal, de endometrio, leucemia, melanoma, de ovario, de páncreas, de próstata, renal. Incrementa la eficacia de los citostáticos e inhibe la caquexia asociada al tumor
Neurología	Enfermedad del Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia
Enfermedades infecciosas	Asma, hepatitis, nefropatías
Gastroenterología	Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
Urología	Prostatitis, hiperplasia prostática benigna

Algunos mediadores químicos normales son los implicados en orquestar estas tres fases. Así, mientras algunos mediadores químicos inician y mantienen la respuesta inflamatoria (leucotrienos, factor activador de plaquetas [PAF], citocinas), otros deberían revertir y resolver dicha respuesta (resolvinas, docosatrienos y lipoxinas). Sin embargo, por causas diversas, existe un déficit de tales factores en estas enfermedades⁴¹⁻⁴³. Sin resolución, una respuesta inflamatoria, una vez iniciada, seguiría indefinidamente y se convertiría en un proceso crónico. Los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) derivados del metabolismo del AA tienen características proinflamatorias, mientras que los PUFA de cadena larga omega 3 (n-3) disminuyen la producción de los mediadores proinflamatorios^{44,45} (tabla 2).

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 están siendo objeto de un considerable interés por parte de los nutricionistas, debido al gran número de efectos beneficiosos que se han

descrito en sus consumidores. Los mecanismos directos por los cuales producen tales efectos empiezan a ser conocidos⁴⁶⁻⁴⁹, pero parece probable que los metabolitos oxigenados derivados del EPA y el DHA, es decir, las “resolvinas” o “docosatrienos”, tengan un papel significativo, ya que poseen una potente actividad antiinflamatoria e inmunorreguladora a concentraciones de intervalo nanomolar y picomolar. El término resolvinas fue acuñado por el profesor Charles N. Serhan en el año 2002⁵⁰, al hallar estos compuestos por primera vez en exudados inflamatorios en resolución. Los compuestos derivados de EPA son designados resolvinas de la serie E, mientras que los que provienen del DHA como precursor se denominan resolvinas, docosatrienos o protectinas (anteriormente “neuroprotectinas”) de la serie D (fig. 1)⁵⁰⁻⁵². Asimismo, las lipoxinas, que provienen del metabolismo del AA, por una vía similar a la de los leucotrienos (LT), tienen efectos opuestos a muchos de estos, así, mien-

Tabla 2 Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 en los factores que intervienen en la enfermedad inflamatoria

Efecto	Factor	Función
Descenso	Prostaglandina E ₂	Proinflamatoria
Descenso	Tromboxano A ₂	Potente agregador plaquetario y vasoconstrictor
Descenso	Leucotrieno B ₄	Proinflamatorio; quimiotáctico para neutrófilos
Elevación	Prostaciclina I _{2/3}	Inhibidores de la agregación plaquetaria; vasodilatador
Descenso	Factor activador de plaquetas (PAF)	Activa plaquetas y leucocitos
Descenso	Radicales libres de O ₂	Daño tisular; estimula el metabolismo de la AA
Descenso	Hidropéroxidos lipídicos	Estrés oxidativo
Descenso	Interleucina 1 y factor de necrosis tumoral (TNF)	Proinflamatorias; estimulan neutrófilos; estimulan proliferación de linfocitos; estimulan PAF
Descenso	Interleucina 6	Proinflamatoria; estimulan la síntesis de proteínas reactivas de fase aguda en la inflamación
Descenso	Proteína C reactiva (CRP)	Proteína reactiva de fase aguda; es un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares
Elevación	Insulina	Incrementa la sensibilidad a la insulina
Descenso y elevación	Lípidos	Reduce VLDL y triglicéridos; incrementa HDL

tras el LTC₄ induce el espasmo bronquial, las lipoxinas lo inhiben. Las lipoxinas, de forma similar a las resolvinas, poseen propiedades antiinflamatorias en condiciones patológicas, tales como: asma, artritis, desórdenes cardiovasculares, gastrointestinales y enfermedades periodontales, de riñón y pulmonares. Tanto la biosíntesis de las 18R resolvinas como de las epilipoxinas tienen elementos en común con la síntesis de leucotrienos. En células endoteliales vasculares, cuando la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) es acetilada por el ácido acetilsalicílico, introduce un grupo 18R hidroperóxido en las moléculas de dichos ácidos grasos. Estos mecanismos podrían explicar algunas de las propiedades del ácido acetilsalicílico como fármaco, ya que no sólo inhibe la síntesis de mediadores proinflamatorios, por su actividad sobre COX-1, sino que, por su actividad sobre COX-2, induce la síntesis de mediadores antiinflamatorios. Las lipoxinas y epilipoxinas derivadas del AA y las resolvinas y los docosatrienos, derivados de EPA y DHA, aparecen como miembros de los mediadores lipídicos endógenos que se ponen en marcha en la fase de resolución de la respuesta inflamatoria para limitar sus efectos.

Por la misma razón, un déficit en la ingesta de estos ácidos grasos, como se ha señalado anteriormente^{26,39}, puede limitar este proceso de resolución y hacer que los procesos inflamatorios se conviertan en crónicos.

Papel de los PUFA n-3 en inflamación. Mecanismos moleculares

En la fase inicial de la inflamación, se produce la prostaglandina PGE₂ y otras prostaglandinas proinflamatorias. La señal que induce la síntesis de tales moléculas, a su vez, estimula la transcripción de las enzimas requeridas para la generación de lipoxinas desde el AA y resolvinas desde los ácidos grasos de la familia omega 3, con similares propiedades antiinflamatorias. Se cree que las lipoxinas funcionan promoviendo la resolución mediante el control de la entrada de neutrófilos en los lugares de la inflamación y en los órganos afectados. También actúan como agentes quimiotácticos para los monocitos, células que parece que se requieren para la curación de las heridas. De esta manera, los leucocitos serían programados para progresar de una actividad proinflamatoria a antiinflamatoria, utilizando en este proceso los metabolitos derivados de los ácidos grasos tanto omega 6 como omega 3. La posibilidad del uso terapéutico de tales lípidos para reducir los efectos adversos de los procesos inflamatorios es uno de los objetivos que se postulan en este trabajo.

La enzima COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos y células y controla la síntesis de aquellas prostaglandinas principalmente involucradas en la regulación de la función homeostática en el cuerpo (importante para la integridad gastrointestinal y la homeostasis vascular)^{44,53}. La COX-1 permanece constante tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Por el contrario, la COX-2 no está expresada en la mayoría de las células, pero es altamente inducible en ciertas células en respuesta a estímulos inflamatorios y así produce la liberación de prostaglandinas (PG). Las PG formadas por la COX-2 intervienen, sobre todo, en el control del dolor y la inflamación. También esta enzima es inducida por una gran variedad de

factores, como promotores de tumores, citocinas, factores de crecimiento e hipoxia, y se encuentra sobreexpresada en la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, además de cánceres colorrectales y de mama⁵⁴⁻⁵⁹.

In vitro, el DHA es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, pero no de la lipooxigenasa. Tanto EPA como DHA son también importantes sustratos para la formación de eicosanoides⁶⁰. Los ácidos grasos omega 3 se convierten en 3-prostanoides y 5-leucotrienos⁶¹. Los eicosanoides derivados de ácidos grasos omega 3 se oponen generalmente a aquellos derivados de ácidos grasos omega 6. Tanto el EPA como el AA son convertidos a prostaglandinas y leucotrienos (LT) por la enzima COX y las lipooxigenasas, respectivamente. Los PUFA n-3 son capaces de inhibir la activación de la expresión genética de citocinas mediadas por COX y 5-LOX (5-lipooxigenasa).

Actualmente, se conocen algunos de los mecanismos por los que actúa; sus principales receptores son los PPAR_γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) y los RXR (*retinoid X receptor*)⁴⁹, receptores nucleares ligados a la actividad de prostaglandinas y leucotrienos el primero y al ácido 9-cis-retinoico, el segundo, aunque existe una gran cantidad de compuestos que actúan sobre dichos receptores, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Entre las actividades relacionadas con estos receptores, las más conocidas están relacionadas con el metabolismo de los lípidos, pero existen algunas que intervienen en las vías de la inflamación y de la nocicepción derivada de esta^{62,63}.

Es sabido que agentes proinflamatorios como IL-1, IL-6 o TNF actúan activando la expresión de COX-2, mientras que activadores de PPAR_γ, como DHA o EPA entre los naturales, así como troglitazona, ciglitazona o rosiglitazona, entre los farmacológicos, inhiben la expresión de COX-2⁶⁴⁻⁶⁸.

Los PUFA de cadena larga n-3 provenientes de la dieta influyen en la producción de los eicosanoides y, por lo tanto, en los procesos inflamatorios de diferentes formas:

- Por competición entre los omega 6 y los omega 3 por la regulación de desaturasas y oxigenasas que posibilitan su síntesis. Tanto EPA como DHA son potentes inhibidores competitivos de las lipooxigenasas y las ciclooxigenasas. Esto explica el potencial de los aceites de pescado y de sus componentes activos purificados para inhibir la producción de eicosanoides omega 6, al mismo tiempo que se incrementa la producción de metabolitos omega 3.
- Por competición de ambas clases de PUFA por su introducción en los lípidos de las membranas celulares, donde podrán actuar como componentes estructurales y como fuente de segundos mensajeros. Un consumo aumentado de PUFA omega 3 de cadena larga hace aumentar la concentración de estos en los fosfolípidos de membrana y hace descender las concentraciones de AA. En consecuencia, las COX y las lipooxigenasas no tienen tanto AA como sustrato disponible para la síntesis de eicosanoides inflamatorios.
- Por regulación de las fosfolipasas A2 y C. Como los sustratos omega 3 compiten por las mismas enzimas que el AA, también compiten por las fosfolipasas.
- Finalmente, mediante la activación de PPAR_γ, que inhibe la expresión del gen de la COX-2.

El factor de transcripción NFκB está involucrado en la regulación de un gran número de genes relacionados con la inflamación: COX-2, TNF, IL-1 y moléculas de adhesión. NFκB existe en forma trimérica inactiva en el citosol celular; una de sus subunidades, el inhibidor de NFκB (IκB) es fosforilado tras la activación celular, lo que libera el dímero NFκB, que es entonces traslocado al núcleo, donde se une a la región promotora de sus genes diana, induciendo su transcripción.

Estudios con células en cultivo han mostrado que el AA activa NFκB en monocitos⁶⁹. Este podría ser el mecanismo por el cual el AA induce COX-2 y las citocinas inflamatorias. Por el contrario, ni EPA ni DHA activan NFκB en monocitos en cultivo⁶⁹ y, por el contrario, previenen la activación de NFκB por TNF en cultivos de células pancreáticas. En este efecto está involucrado un descenso de la degradación de IκB, posiblemente mediante un descenso de su fosforilación⁷⁰. Este efecto se ha observado en diversos sistemas⁷¹ y ha sido asociado con un descenso de la activación de MAP-quinas causantes de fosforilar IκB. Estas observaciones señalan un efecto directo de los PUFA n-3 de cadena larga en la expresión de genes proinflamatorios, mediante la inhibición de la activación de NFκB (fig. 1).

Otros componentes de la dieta o de la cocina tradicional oriental que podrían tener un papel en la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la tercera edad

Otros componentes que pueden ingerirse mediante la dieta como, por ejemplo, la genisteína, isoflavonoide presente en grandes proporciones en la soja y en menor cantidad en otros vegetales, han demostrado capacidad para inhibir el proceso inflamatorio y posiblemente la COX-2⁷². En diversos sistemas *in vitro*, la genisteína ha demostrado capacidad de suprimir la expresión de COX-2 en presencia de estimuladores como el óxido nítrico endotelial, con una eficacia parecida al celecoxib (un inhibidor selectivo de COX-2), pero sin sus efectos secundarios en la función cardiovascular⁷³. Esto señala que la genisteína puede conferir efectos beneficiosos tanto en procesos ateroscleróticos como en la génesis de procesos tumorales⁷⁴.

Los PUFA n-3 de cadena larga, en contraste con el AA, reducen la expresión de COX-2 y NFκB. En una línea de melanoma, se ha demostrado que el tumor de necrosis factor alfa eleva la expresión de ARNm de COX-2 y la producción de PGE₂, lo mismo que el AA, mientras que estas células al ser incubadas con EPA o DHA descendían la expresión de ARNm de COX-2⁷⁵. La genisteína, por su parte, combinada con AA, revierte los efectos de este en la expresión de COX-2 y NFκB. Además, ambos ácidos grasos (omega 6 y omega 3) inducen la expresión de PPARγ en las células estudiadas cuando se cultivan en presencia de genisteína. El PPARγ, a su vez, modula la expresión tanto de COX-2 como de NFκB, al ser activado por DHA. Estos y otros resultados apoyan la premisa de que la genisteína y el DHA podrían tener acciones complementarias, con un papel coordinado como antagonista del AA, mediante el control de la producción de PGE₂ y la expresión NFκB⁷⁶. Estos efectos de los ácidos gra-

dos omega 3 también se han observado en sus derivados metabólicos. En un estudio reciente, se demostró que ratones que recibieron resolvina RvE1 sufrían una reducción significativa en la producción de TNFα, IL-12 p40 y en la expresión de COX-2 y óxido nítrico sintetasa inducible. Se ha señalado que estos efectos podrían ejercerlos mediante la activación de un receptor específico ChemR23, ligado a proteína G, que se ha descrito tanto en humanos como en ratones⁷⁷.

Junto a la genisteína, hay una gran cantidad de flavonoides e isoflavonoides que han mostrado modulación de COX-2, pero han sido menos estudiados, entre ellos: nobiletina, amentoflavona, quercetina, pentaacetato, flavona, resveratrol, apigenina, chrysin, kaempferol, galangina, que se han descrito en una gran variedad de sistemas⁷⁸. Además, existen otros componentes alimentarios, tales como: la curcumina en el curri, fitoesteroides en la soja, polifenoles en el té verde y el resveratrol en bayas y uvas, que han sido estudiados. El resveratrol se ha descrito que puede limitar la iniciación, promoción y progreso tumoral, además de presentar actividad antiinflamatoria, mediante la inhibición de COX-1 y COX-2⁷⁹. O'Brian (2002) suponía que el resveratrol no era tóxico, ya que representaba el 10% de la biomasa de la piel de las uvas. El resveratrol ha mostrado capacidad de inhibir la transcripción del gen COX-2 dependiente de la proteína cinasa C.

Por su parte la curcumina es un producto natural no nutritivo y no tóxico hallado en la cúrcuma, una especie con la que se fabrica el curri y que se ha utilizado durante siglos en la cocina tradicional de muchos países asiáticos. La curcumina es el mayor constituyente de la cúrcuma que se extrae de los rizomas de la planta *Curcuma longa* L. hallada en el sur y sudeste asiático⁸⁰. En sus países de origen la cúrcuma se ha utilizado en medicina tradicional y posteriormente se han comprobado, mediante estudios científicos, algunas de sus propiedades, sobre todo preventivas. La curcumina también posee una potente actividad antioxidante, que depende de la presencia en su molécula de grupos fenólicos en los anillos aril^{81,82}). Asimismo, ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio que posiblemente dependa de su actividad como inhibidor de la activación de NFκB^{81,83,84}. Su administración ha demostrado ser segura (sin efectos adversos) en protocolos clínicos en los que se suministraban de forma oral hasta 8 g/día durante 3 meses⁸⁵. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos de la curcumina pertenecen al campo de la terapia antitumoral, en cáncer de colon, estómago, duodeno y pecho, su mecanismo de acción todavía no es bien conocido.

La administración combinada de estos y otros componentes podría tener grandes ventajas. Por una parte, dichos componentes contienen principios activos conocidos por la ciencia moderna y en concentraciones que parecen ser seguras y, por otra parte, y tomando como ejemplo un mecanismo tan complejo como es el proceso inflamatorio, dichos componentes actúan en las diferentes vías favoreciendo el balance antiinflamatorio (p. ej., los PUFA n-3 de cadena larga) sin bloquear una vía concreta, lo que podría presentar efectos secundarios graves, como ha sido el caso de los inhibidores específicos de COX-2, rofecoxib, celecoxib, parecoxib, etoricoxib y valdecoxib, que se han retirado del mercado o se ha restringido mucho su uso, o el de la rosigli-

tazona, un agonista específico de PPAR γ ⁸⁶⁻⁸⁹ que, como en el caso anterior, se ha prohibido o restringido su uso debido a sus efectos secundarios. Además, se han demostrado recientemente los efectos aditivos o sinérgicos de estos productos cuando actúan por diferentes vías, como son los agonistas de los dos componentes del heterodímero PPAR γ : RXR^{49,90}.

Conclusiones

En los últimos años algunos científicos han empezado a teorizar sobre la responsabilidad de la dieta en la prevención de las enfermedades de gran prevalencia, como las cardiovasculares, inflamatorias, procesos autoinmunitarios y cáncer. Asimismo, los efectos beneficiosos para la salud de algunos productos de nuestra dieta (p. ej., fibra dietética o aceite de oliva en la dieta mediterránea) son conocidos hoy en día y se recomiendan como parte de una dieta saludable.

Actualmente, ya se han desentrañado muchos de los mecanismos moleculares mediante los cuales estos productos y, en particular, los ácidos grasos poliinsaturados n-3, presentes en cantidades importantes en el pescado azul y los frutos secos, tienen efectos antiinflamatorios y reguladores del metabolismo lipídico, con lo que se reducen los riesgos de accidentes cardiovasculares y mejora el estado de los pacientes con procesos inflamatorios o de dolor, como se ha evidenciado recientemente⁹¹⁻⁹⁴, lo que podría utilizarse para reducir la carga medicamentosa de los pacientes de la tercera edad.

Para finalizar, recordar que aunque es una creencia común que las preparaciones con productos naturales son más seguras que las farmacológicas, muchas de ellas pueden presentar interacciones y efectos secundarios importantes, por lo que siempre es necesario probarlas clínicamente (mediante estudios controlados con placebo) y realizar un correcto asesoramiento profesional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Blasco F, Martínez J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005;29:152-62.
2. Zhang X. Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/ Alternative Medicine: A Worldwide Review. Geneva: World Health Organization; 2001. p. 1-188.
3. WHO/FAO expert consultation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. WHO technical report series 894; 2000. p. 1-253.
4. Grupo Internacional de Expertos. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: Informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. OMS, Serie de Informes Técnicos 916; 2003. p. 1-152.

5. Special issue - Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: scientific background papers of the joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January - 1 February 2002. Public Health Nutrition. 2004;7 Suppl 1001:1-250.
6. Laposata M. Fatty acids. Biochemistry to clinical significance. Am J Clin Pathol. 1995;104:172-9.
7. Williams GM, Williams CL, Weisburger JH. Diet and cancer prevention: the fiber first diet. Toxicol Sci. 1999;52 Suppl 2:72-86.
8. Yaqoob P. Monounsaturated fats and immune function. Braz J Med Biol Res. 1998;31:453-65.
9. Tracy RP. Diet and hemostatic factors. Curr Atheroscler Rep. 1999;1:243-8.
10. Wargovich MJ, Cunningham JE. Diet, individual responsiveness and cancer prevention. J Nutr. 2003;133 Suppl 7:S2400-3.
11. Linares A, Perales S, Palomino-Morales RJ, Castillo M, Alejandro MJ. Nutritional control, gene regulation, and transformation of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2006;6:151-68.
12. Casadesus G, Moreira PI, Nunomura A, Siedlak SL, Bligh-Glover W, Balraj E, et al. Indices of metabolic dysfunction and oxidative stress. Neurochem Res. 2007;32:717-22.
13. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. Public Health Nutr. 2006;9:1073-6.
14. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. Public Health Nutr. 2009;12:1607-17.
15. Vareiro D, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Bertomeu I, Buckland G, Vaz de Almeida MD, et al. Availability of Mediterranean and non-Mediterranean foods during the last four decades: comparison of several geographical areas. Public Health Nutr. 2009;12:1667-75.
16. Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Mini Rev Med Chem. 2009;9:1030-9.
17. Siddiqui RA, Harvey KA, Ruzmetov N, Miller SJ, Zaloga GP. n-3 fatty acids prevent whereas trans-fatty acids induce vascular inflammation and sudden cardiac death. Br J Nutr. 2009;102:1811-9.
18. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Harris WS. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability. Nat Rev Cardiol. 2009;6:753-8.
19. Williamson C. Dietary factors and depression in older people. Br J Community Nurs. 2009;14:422, 424-6.
20. Zuliani G, Galvani M, Leitersdorf E, Volpato S, Cavalieri M, Fellin R. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of dyslipidemias. Curr Pharm Des. 2009;15:4087-93.
21. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. Biochimie. 2009;91:791-5.
22. Seki H, Tani Y, Arita M. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2009;89:126-30.
23. Rao S, Abdel-Reheem M, Bhella R, McCracken C, Hildebrand D. Characteristics of high alpha-linolenic acid accumulation in seed oils. Lipids. 2008;43:749-55.
24. Ayerza R. The seed's protein and oil content, fatty acid composition, and growing cycle length of a single genotype of chia (Salvia hispanica L.) as affected by environmental factors. J Oleo Sci. 2009;58:347-54.
25. De Gomez Dumm INT, Brenner RR. Oxidative desaturation of alpha-linolenic, linoleic, and stearic acids by human liver microsomes. Lipids. 1975;10:315-7.
26. Smopoulous AP. The importance of the omega-6/ omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med. 2008;233:674-88.

27. Hague TA, Christoffersen BO. Effect of dietary fats on arachidonic acid and eicosapentaenoic acid biosynthesis and conversion to C22 fatty acids in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1984;796:205-17.
28. Hague TA, Christoffersen BO. Evidence for peroxisomal retro-conversion of adrenic acid (22:4n6) and docosahexaenoic acid (22:6n3) in isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 1986;875:165-73.
29. Ghafoorunissa IM. N-3 fatty acids in Indian diets—comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) vs product (long chain n-3 polyunsaturated fatty acids). *Nutr Res*. 1992;12:569-82.
30. Carlson SE, Rhodes PG, Ferguson MG. Docosahexaenoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:798-804.
31. Singer P, Jaeger W, Voigt S, Theil H. Defective desaturation and elongation of n-6 and n-3 fatty acids in hypertensive patients. *Prostaglandins Leukot Med*. 1984;15:159-65.
32. Honigsmann G, Schimke E, Beitz J, Mest HJ, Schliack V. Influence of a diet rich in linolenic acid on lipids, thrombocyte aggregation and prostaglandins in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1982;23:175.
33. Smopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:438-63.
34. Smopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70 Suppl:S60-9.
35. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med*. 1985;312:283-9.
36. Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ, Cordain L, Mann NJ. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the Paleolithic. *World Rev Nutr Diet*. 1998;83:12-23.
37. Simopoulos AP. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. En: Papas A, editor. *Antioxidants in nutrition and health*. Boca Raton: CRC Press; 1999. p. 65-88.
38. Smopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins, Leukotr Essent Fatty Acids*. 1999;60:421-9.
39. Smopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:365-79.
40. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119:902-7.
41. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes. *Nature*. 2007;447:869-74.
42. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Rev Immunol*. 2008;8:349-61.
43. Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J*. 2008;22:3595-606.
44. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids*. 2003;38:343-52.
45. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75:197-202.
46. Weylandt KH, Kang JX. Rethinking lipid mediators. *Lancet*. 2005;366:618-20.
47. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol*. 2005;6:1191-7.
48. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem*. 2003;278:14677-87.
49. Zapata-González F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroya F, Diaz-Delfin J, et al. Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic acid, mainly through PPAR(gamma):RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids. *J Leuk Biol*. 2008;84:1172-82.
50. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*. 2002;196:1025-37.
51. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med*. 2000;192:1197-204.
52. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids*. 2004;39:1125-32.
53. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*. 2001;36:1007-24.
54. Sano H, Hla T, Maier JA, Crofford LJ, Case JP, Maciag T, et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest*. 1992;89:97-108.
55. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl*. 1997;49:15-9.
56. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:11-21.
57. Howe LR, Subbaramaiah K, Brown AMC, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2: A target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:97-114.
58. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*. 2000;60:1306-11.
59. Barry EL, Sansbury LB, Grau MV, Ali IU, Tsang S, Munroe DJ, et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms, aspirin treatment, and risk for colorectal adenoma recurrence - data from a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2726-33.
60. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition*. 1998;14:627-33.
61. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:215-22.
62. Bailey ST, Ghosh S. 'PPAR'ing ways with inflammation. *Nat Immunol*. 2005;6:966-7.
63. Marion-Letellier R, De'Chelotte P, Lacucci M, Ghosh S. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gut*. 2009;58:586-93.
64. Subbaramaiah K, Lin DT, Hart JC, Dannenberg AJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress the transcriptional activation of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of activator protein-1 and CREB-binding protein/p300. *J Biol Chem*. 2001;276:12440-8.
65. Yang WL, Frucht H. Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis*. 2001;22:1379-83.
66. Yamazaki K, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Kanemura N, Araki H, et al. Synergistic effects of RXR alpha and PPAR gamma ligands to inhibit growth in human colon cancer

- cells—phosphorylated RXR alpha is a critical target for colon cancer management. *Gut*. 2007;56:1557-63.
67. Sato N, Kozar RA, Zou L, Weatherall JM, Attuwaybi B, Moore-Olufemi SD, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor [gamma] mediates protection against Cyclooxygenase-2-induced gut dysfunction in a rodent model of mesenteric ischemia/reperfusion. *Shock*. 2005;24:462-9.
68. Vecchini A, Ceccarelli V, Susta F, Caligiana P, Orvietani P, Biniaglia L, et al. Dietary α -linolenic acid reduces COX-2 expression and induces apoptosis of hepatoma cells. *J Lipid Res*. 2004;45:308.
69. Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T, Varesio L, Carini R, Scavazza A, et al. Nuclear factor κ B is activated by arachidonic acid but not by eicosapentenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;229:643-7.
70. Ross JA, Moses AG, Fearon KC. The anti-catabolic effects of n-3 fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:219-26.
71. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF- κ B inhibition by ω -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- α transcription. *Am J Physiol*. 2003;284:L84-9.
72. Paradkar PN, Blum PS, Berhow MA, Baumann H, Kuo SM. Dietary isoflavones suppress endotoxin-induced inflammatory reaction in liver and intestine. *Cancer Letters*. 2004;215:21-8.
73. Ye F, Wu J, Dunn T, Yi J, Tong X, Zhang D. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in head and neck cancer cells by genistein. *Cancer Letters*. 2004;211:39-46.
74. Chung MH, Kim J-H, Keum J-S, Lee SS Y, Surh Y-J. Genistein inhibits NF- κ B-dependent COX-2 Expression in Human Breast Epithelial Cells. *Journal of Korean Association of Cancer Prevention*. 2002;7:229-32.
75. Denkins Y, Kempf D, Ferniz M, Nileswhar S, Marchetti D. Role of ω -3 polyunsaturated fatty acids on cyclooxygenase-2 metabolism in brain-metastatic melanoma. *J Lipid Res*. 2005;46:1278.
76. Horia E, Watkins BA. Complementary actions of docosahexaenoic acid and genistein on COX-2, PGE2 and invasiveness in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2007;28:809.
77. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*. 2005;201:713-22.
78. O'Leary KA, De Pascual-Teresa S, Needs PW, Bao YP, O'Brien NM, Williamson G. Effect of flavonoids and vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutation Res*. 2004;551:245-54.
79. O'Brian C. Resveratrol: A Nutritional Suppressor of EGFR-Dependent Erk 1/2. *Nutritional Genomics and Proteomics in Cancer Prevention [Abstract]*. 2002.
80. Govindarajan VS. Turmeric—chemistry, technology, and quality. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1980;12:199-301.
81. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NF κ B, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:45-51.
82. Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, Deck LM, Vander Jagt DL. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorg Med Chem*. 2005;13:3811-20.
83. Yamamoto Y, and Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest*. 2001;107:135-42.
84. Bharti AC, Donato N, Singh S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and I κ B α kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood*. 2003;101:1053-62.
85. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003;9:161-8.
86. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
87. Liebson PR. The thiazolidinedione controversy in cardiovascular risk. *Preventive Cardiology*. 2010;13:209-12.
88. Rennings J, Smits P, Stewart MW, Tack CJ. Autonomic neuropathy predisposes to rosiglitazone-induced vascular leakage in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled trial on thiazolidinedione-induced vascular leakage. *Diabetologia*. 2010;53:1856-66.
89. Clifford RJ. Revisiting the Rosiglitazone Story —Lessons Learned. *N Engl J Med*. 2010;363:803-6.
90. Zapata-Gonzalez F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroja F, De Madariaga A, Domingo JC. 9-cis-retinoic acid (9cRA), a retinoid X receptor (RXR) ligand, exerts immunosuppressive effects on dendritic cells by RXR-dependent activation: inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] blocks some of the 9cRA activities, and precludes them to mature phenotype development. *J Immunol*. 2007;178:6130-9.
91. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nature Chemical Biology*. 2010;6:401-2.
92. Groeger AL, Cipollina C, Cole MP, Woodcock SR, Bonacci G, Rudolph TK, et al. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nature Chemical Biology*. 2010;6:433-41.
93. Sommer C, Birklein F. Fighting off pain with resolvins. *Nature Medicine*. 2010;16:518-20.
94. Xu Z-Z, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, et al. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nature Medicine*. 2010;16:592-7.