

Artículo Revisión / Review Article

Acción de flavonoides sobre la conversión de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir de ácidos grasos esenciales

Action of flavonoids on conversion of long chain polyunsaturated fatty acids from essential fatty acids

RESUMEN

Estudios epidemiológicos y clínicos han reportado múltiples beneficios a partir de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (AGPI-CL n-3) EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico), sin embargo, la sobreexplotación de los recursos marinos limita su disponibilidad actual y futura. El ácido alfa-linolénico (ALA) es precursor metabólico de AGPI-CL n-3, por tanto su consumo es una alternativa a considerarse. No obstante, la conversión de ALA hacia EPA y DHA no es eficiente. Por otra parte, antioxidantes como los flavonoides incrementan la concentración sérica y tisular de AGPI-CL n-3, aunque los mecanismos subyacentes no están completamente dilucidados. Se explora la acción de los AGPI y flavonoides sobre el metabolismo de los AGPI-CL n-3, al modular factores de transcripción como los proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR- α), la proteína de unión a los elementos regulatorios de esteroides (SREBP-1) y la expresión génica de las enzimas ácido graso desaturadas delta 5 (Δ 5) y delta 6 (Δ 6). También se recogen otras hipótesis que explicarían el incremento de AGPI n-3, como la acción antioxidante ejercida por los flavonoides y sus metabolitos.

Palabras clave: Antioxidantes; AGPIs; Desaturadas Δ 5 y Δ 6; Flavonoides; PPAR- α , SREBP-1.

ABSTRACT

Epidemiological and clinical studies have reported multiple benefits from the intake of Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids n-3 (LC-PUFA n-3), EPA (eicosapentaenoic acid) and DHA (docosahexaenoic acid); however, overexploitation of marine sources limits current and future availability. The alpha-linolenic acid (ALA) is a metabolic precursor of PUFAs n-3-LC, therefore its consumption is an alternative to be considered. However, the conversion of ALA to EPA and DHA is not efficient. On other hand, antioxidants such as flavonoids increase serum and tissue concentration of PUFA LC n-3, although the underlying mechanisms are not fully elucidated. The effect of PUFAs and flavonoids on metabolism PUFAs n-3 LC. to modulate transcription factors such as peroxisome proliferators alpha receptor (PPAR- α), the sterol regulatory element-binding protein,

Sixto Reyna ^{G1,2}, Rodrigo Valenzuela³, María Elena Villanueva^{1*}.

1. Universidad Nacional Agraria La Molina, Facultad de Zootecnia, Departamento de Nutrición. Lima - Perú

2. Universidad Técnica de Manabí, Carrera de Medicina Veterinaria, Departamento de Veterinaria. Manabí, Ecuador.

3. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética. Santiago. Chile.

Dirigir a correspondencia a: María Elena Villanueva. Universidad Nacional Agraria La Molina, Facultad de Zootecnia, Departamento de Nutrición. Av. La Molina s/n E-mail: mvillanueva@lamolina.edu.pe

Este trabajo fue recibido el 16 de agosto de 2017. Aceptado con modificaciones: 26 de septiembre de 2017. Aceptado para ser publicado: 03 de enero de 2018.

(SREBP 1) and genic expression of fatty acid desaturase enzymes delta 5 (Δ 5) and delta 6 (Δ 6) was explored. Other hypotheses that could explain the increase of n-3 PUFAs were also included such as antioxidant action, exerted by flavonoids and their metabolites.

Key words: Antioxidants; PUFAs, Desaturase Δ 5 and Δ 6; Flavonoids; PPAR- α , SREBP-1.

INTRODUCCIÓN

A nivel global las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son la principal causa de discapacidad y mortalidad, así de los 57 millones de decesos en el año 2008, 36 millones (63%) se atribuyeron a las ECNT. El 80% de estas muertes (29 millones) ocurrieron en países de ingresos medios o bajos.

La manifestación de las ECNT y la consecuente pérdida de productividad, repercuten negativamente en la economía familiar y nacional, estimándose que anualmente, sólo los costos de servicios de salud empujan a la pobreza a 100 millones de personas, particularmente en las naciones más pobres¹.

Las ECNT se asocian a factores dietarios, entre ellos elevado consumo de ácidos grasos saturados, desequilibrio en la ingesta de ácido linoleico (C18:2 n-6, AL) y ácido α -linolénico (C18:3 n-6, ALA) –precursores de los AGPI CL n-6 y n-3, respectivamente– e insuficiente consumo de ácido eicosapentaenoico (C20:5 n-3, EPA) y docosahexaenoico (C22:6, DHA)²; la dieta occidental presenta una relación de 10: 1 a 20:1, e incluso 30:1 respecto a la ingesta de AGPI n-6: n-3, superior a la tasa recomendada de 4:1³.

Los AGPI n-3 son componentes fundamentales de los fosfolípidos de las membranas celulares, reflejando la composición de la dieta⁴, ejerciendo efectos biológicos sobre el metabolismo de lípidos mediante la síntesis y acción de eicosanoides⁴, e incrementando, en ratones inducidos a esteatosis hepática, la abundancia nuclear de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa, PPAR- α del inglés “peroxisome proliferator-activated receptor- α ” (PPAR- α), y reduciendo la cuantía nuclear de la proteína de unión a los elementos regulatorios de esteroles 1c, SREBP-1c, por sus siglas en inglés “Sterol Regulatory Element-Binding Proteins”, lo que incrementa la β - oxidación y disminuye la lipogénesis⁵, por tanto los AGPI-CL tienen un papel clave en la prevención y manejo de las ECNT⁴.

Adicionalmente, la incorporación de DHA en los fosfolípidos del tejido nervioso de humanos y modelos animales durante la gestación y la lactancia se asocia con el desarrollo del sistema nervioso y la función visual^{6,7}, y su incorporación depende principalmente de la transferencia a través de la placenta y leche materna, respectivamente⁶.

La provisión de EPA y DHA a través de la explotación de recursos marinos, no es sostenible⁸, en este contexto, se ha propuesto la obtención de estos ácidos grasos a partir de ALA, considerando que es precursor de EPA y DHA⁹, sin embargo la eficiencia de este proceso es limitada: en humanos la tasa de conversión de ALA hacia EPA es menor al 8%, mientras la conversión de ALA hacia DHA es inferior a 4%¹⁰.

Ciertos antioxidantes interactúan con el metabolismo lipídico, así el consumo de flavonoides como las antocianinas aumenta la actividad y expresión génica de PPAR- α en ratas obesas¹¹ y disminuye la expresión de SREBP 1c¹². La ingesta de flavonoides también incrementa los niveles plasmáticos de EPA y DHA, aunque no está claro el mecanismo subyacente a este efecto¹³, por tanto la presente revisión hace referencia a las principales fuentes de ALA, la conversión de los AGPI-CL a partir de sus precursores (AL y ALA), la acción y regulación de las enzimas desaturasas, el papel de factores de transcripción (PPAR- α y SREBP-1) y probables mecanismos de acción de los antioxidantes en este proceso.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión incluyó información referente al metabolismo de estos ácidos grasos con énfasis en la asociación entre la ingesta de polifenoles como los flavonoides y los niveles de AGPI-CL en humanos y animales, por ello se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos PubMed de the National Library of Medicine-National Institutes of Health, utilizando los términos “increased EPA and DHA” junto con “anthocyanins”, “flavonoids”, “polyphenols” y “wine”; además de “purple corn and PPAR SREBP expression”, wine consumption polyunsaturated lipids”, polyphenols and lipid peroxidation”, polyphenols and lipid profile in metabolic syndrome y polyphenols and fatty acids n-3 in plasma”.

Conversión de AL y ALA hacia AGPI-CL

El AL y ALA contienen el primer doble enlace *cis* entre el sexto y el séptimo átomo de carbono (n-6) o el tercer y cuarto átomo de carbono (n-3) a partir del grupo metilo final de los ácidos grasos¹⁴. AL y ALA son considerados esenciales y deben obtenerse a partir de la dieta¹⁵ ya que las células animales carecen de enzimas desaturasas capaces de añadir enlaces dobles a los ácidos grasos en los últimos nueve carbonos de la molécula, lo que impide la síntesis de novo de AGPI^{13,16}.

La síntesis de AGPI-CL n-3 y n-6 a partir de ALA y AL es posible por una secuencia de desaturaciones y elongaciones catalizadas en ambos casos, por las enzimas desaturasas $\Delta 5$ y $\Delta 6$ ($\Delta 5D$ y $\Delta 6D$) y presumiblemente elongasas 2 y 5¹⁷. En consecuencia, la conversión de ALA hacia EPA compete con la conversión de AL hacia el AA^{16,18}.

Por acción de $\Delta 6D$, ALA es convertido a ácido estearidónico (18:4n-3), que es elongado hacia ácido eicosatetraenoico (20:4n-3). Una posterior desaturación, catalizada por $\Delta 5D$, conduce a la síntesis de EPA¹⁸, que por acción de elongasa-2 genera 22:5n-3; $\Delta 6D$ cataliza la conversión de 24:5n-3 a 24:6n-3. Estas reacciones ocurren en el retículo endoplásmico del hepatocito; posteriormente 24:6n-3 es transferido a los peroxisomas de las células hepáticas, donde es sometido a β -oxidación para formar DHA (22:6n-3)¹⁰. En los peroxisomas también se produce la retro-conversión de DHA hacia EPA¹⁹, este proceso no es muy eficiente en humanos²⁰, particularmente en células neuronales¹⁹.

Probablemente la conversión de EPA hacia DHA es menor que de ALA hacia EPA debido a que implican reacciones adicionales de elongación, desaturación y β -oxidación, que están sujetas a regulación hormonal²¹. Así el nivel plasmático de AGPI-CL, en animales y humanos, es superior en hembras que en machos, fenómeno atribuido a los estrógenos, que median la regulación al alza la expresión de los genes de desaturasas $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ ^{10,22}.

El AL es metabolizado a ácidos grasos n-6 de cadena larga y con más insaturaciones, producto de la inserción de dobles enlaces adicionales mediante consecutivas elongaciones y desaturaciones³. El primer metabolito de

la vía n-6 en mamíferos es el ácido γ -linolenico (18:3n-6, GLA), por acción de la enzima $\Delta 6D$ ^{3,14}.

Posteriormente elongasa-5 cataliza la conversión de GLA en ácido dihomo γ -linolénico (DGLA), que mediante desaturación catalizada por $\Delta 5D$ genera ARA³. En mamíferos, dos ciclos de elongaciones y una desaturación catalizada por $\Delta 6D$ sintetizan el ácido tetracosapentaenoico (24:5n-6), que es transferido del retículo endoplásmico a los peroxisomas, donde la β -oxidación genera el ácido docosapentaenoico (22:5n-6)²⁰. La síntesis de AGPI-CL n-6 y n-3 se aprecia en la figura 1.

Los productos principales de las vías n-6 y n-3 son el AA y DHA respectivamente, con EPA como un importante intermediario de la vía n-3¹⁴. AA y DHA son los mayores componentes acilos de lípidos estructurales hallados en la mayoría de tejidos¹⁴.

A partir de AA y EPA, las enzimas lipooxigenasa (LO) y ciclo-oxigenasa (COX), catalizan la síntesis de eicosanoides²⁰. Los eicosanoides derivados de AA: prostaglandina E2, tromboxano B2 y leucotrieno B4, prostaciclina y lipoxinas4 son proinflamatorios y más potentes que la prostaglandina E3, tromboxano B3 y leucotrieno derivados de EPA⁴.

El ácido dihomogammalinolénico (DGLA), precursor directo de AA en la vía n-6 compite con AA y con EPA por LOX y COX. La acción de LOX/COX sobre DGLA genera las prostaglandinas y tromboxanos serie-1, con potentes efectos antiinflamatorios, vasodilatadores y antiagregantes¹⁴. Además de los eicosanoides, el metabolismo de EPA y DHA generan moléculas con efecto anti-inflamatorio, como las resolvinas de la serie E y D, respectivamente. Adicionalmente, el metabolismo de DHA produce protectinas como docosatrienos y maresinas, que también ejercen actividad antiinflamatoria¹⁴.

Enzimas desaturasas

Delta 5 desaturasa ($\Delta 5D$) y delta 6 desaturasa ($\Delta 6D$) son enzimas clave en la conversión de AGPI n-6 y n-3, y son codificadas por los genes FADS1 y FADS2, respectivamente²². El hígado es el sitio primario para la síntesis de AGPI, ya que presenta la mayor actividad enzimática de $\Delta 6D$ y $\Delta 5D$ ²³, que son reguladas coordinadamente por el estatus nutricional, hormonal e inhibidas por retroalimentación por los productos finales (ARA, EPA y DHA), creando un control para su síntesis¹⁸.

Factores de transcripción: SREBP Y PPAR

Los factores de transcripción SREBP y PPARs juegan papeles clave en la regulación de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ por AGPI²⁴. Las proteínas SREBP pertenecen a la familia de los factores de transcripción del tipo básico hélice-bucle-hélice-cremallera de leucina (bHLH-Zip)²⁵; las tres isoformas de SREBP, SREBP-1a y SREBP-1c y SREBP2 desempeñan diferentes roles en el metabolismo de lípidos²⁶.

La expresión de SREBP-1a es alta en líneas celulares, mientras SREBP-1c lo es en células diferenciadas, incluyendo hepatocitos²⁷; SREBP-1a activa la síntesis de ácidos grasos y colesterol, SREBP 1-c, que es el subtipo predominante en el hígado, estimula la síntesis de ácidos grasos y SREBP-2, la síntesis de colesterol²⁸.

SREBP-2 se expresa de forma ubicua²⁹ y es una de las isoformas predominantes en el hígado, donde preferentemente regula los genes involucrados en la biosíntesis de esteroides³⁰ y presenta una moderada inducción de genes involucrados en la síntesis de ácidos grasos³¹.

Los PPARs son miembros de la súper-familia de receptores nucleares de ligandos activados por factores que regulan la expresión de genes específicos mediante mecanismos

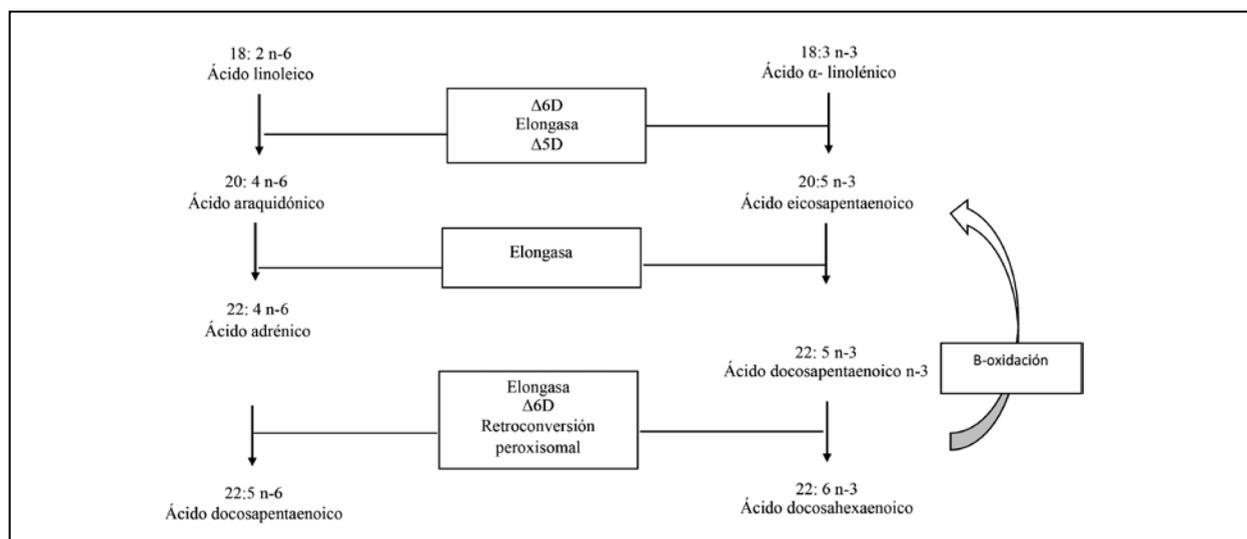


Figura 1. Metabolismo de las dos series de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). El ácido araquidónico es el principal LC-PUFA n-6 derivado del ácido linoleico. Los ácidos grasos eicosapentaenoico y docosahexaenoico son los dos principales LC-PUFA n-3 derivados del ácido α -linolénico. Los LC-PUFA son sintetizados por sucesivas elongaciones y desaturaciones. La retro conversión peroxisomal determina la síntesis de EPA a partir de DHA⁷⁹.

comunes, se conocen tres isoformas de PPARs, α (alfa), β/δ (beta/delta) y γ (gamma)³².

PPAR- γ es expresado principalmente en el tejido adiposo y sistema inmune²⁵ y en músculo e hígado³³; participa en la diferenciación de adipocitos y la sensibilidad a la insulina³⁴. PPAR- β/δ se expresa de forma ubicua²⁵, inhibe la producción de glucosa en el hígado e incrementa la β -oxidación y la termogénesis en el músculo cardíaco; reduce la respuesta inflamatoria de macrófagos y aumenta los niveles de HDL³³. PPAR- α es expresado en el tejido adiposo marrón, hígado, músculo esquelético e intestinos delgado y grueso³⁵.

Los PPARs se activan por concentraciones micromolares de AGPI-CL, estos se unen con mayor afinidad a PPAR- α . El PPAR- α activado se une a los elementos de respuesta para PPAR, (PPRE, del inglés PPAR response element) que se encuentran en genes involucrados en el transporte y oxidación de lípidos y en la termogénesis^{25,35,36}. En el hígado, además de inducir la expresión de enzimas involucradas en la β -oxidación, PPAR- α incrementa la expresión de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ ²³.

Acción de SREBP en la regulación las desaturasas

Los AGPI regulan la lipogénesis a través de SREBP-1. En ratas, estos ácidos grasos reducen la forma nuclear activa de SREBP-1, disminuyen la escisión de la proteína precursora de SREBP-1 y suprimen la expresión de su ARNm^{36,37}. Ya que $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ son dianas de SREBP-1c, es probable que la disminución de la expresión génica de estas enzimas esté mediada por la supresión de SREBP 1-c²³.

En contraste, una dieta baja en AGPI estimula la expresión de desaturasas y elongasas⁴⁴. En el hígado, SREBP-1c activa los genes para la síntesis de ácidos grasos, incluyendo los de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ ²³, ya que la región promotora del gen $\Delta 6D$ contiene un elemento regulador de esteroides de unión a SREBP-1 (SRE, por sus siglas en inglés sterol regulatory elements)³⁷.

La sobreexpresión de SREBP-1c induce la expresión génica de $\Delta 6D$ y $\Delta 5D$ en el hígado de ratones transgénicos²⁸. SRE también es requerido para la activación génica de $\Delta 6D$ humana por medio de SREBP-1c²⁷ y para la supresión génica de $\Delta 6D$ por acción de los AGPI³⁹. Así pues, las enzimas desaturasas son cruciales para la producción de AGPI, que a su vez suprimen a SREBP-1c²³.

Los altos niveles de expresión de $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ en la glándula mamaria en ratones hembras lactantes sugieren la importancia de este tejido en la síntesis de AGPI presentes en la leche materna⁴⁰. En ratas madres lactantes, la suplementación con aceite de chía como fuente de ALA no modificó la expresión génica de SREBP-1 en este tejido; dicha expresión se incrementó al adicionar un extracto de maíz morado como fuente de flavonoides⁴¹.

Acción de PPAR- α en la regulación de las desaturasas

Los PPARs pueden inducir a las desaturasas por mecanismos indirectos: incremento de la degradación

de los ácidos grasos insaturados mediante el estímulo de enzimas involucradas en la β -oxidación a nivel mitocondrial y peroxisómico; la acción sobre los peroxisomas se traduce en mayores requerimientos de ácidos grasos insaturados por los fosfolípidos de membrana, resultando en inducción de las desaturasas. PPAR- α también actúa directamente sobre la inducción génica de $\Delta 6D$ al regular la síntesis de AGPI-CL cuando existen bajos niveles de estos ácidos grasos³⁶.

La activación de PPAR- α reduce la expresión de SREBP-1c en el hígado de ratas⁴². La aparente implicación de PPAR- α como un regulador positivo de la expresión génica de la $\Delta 6D$ presenta un conflicto mecánico porque los AGPI dietarios, ligandos activadores de PPAR, reducen la abundancia de ARNm y la actividad de la $\Delta 6D$ hepática⁴³, no habiendo claridad sobre el mismo, ya que aunque los fibratos, activadores de PPAR- α , regulan al alza la actividad y expresión de $\Delta 6D$, también se ha reportado que disminuyen los niveles de EPA y DHA¹³, esta aparente contradicción se explicaría por la acción de agonistas de PPAR- α en diferentes especies, así el ácido fenófibrico y el ácido fenil acético incrementan la expresión de PPAR- α en hepatocitos de ratas, no así en las células hepáticas de humanos¹⁴.

Regulación de AGPI en función a la afinidad enzimática por el sustrato

La cantidad absoluta de ALA y el ratio AL: ALA influencia en la conversión de ALA a EPA debido a la competencia entre estos ácidos grasos por $\Delta 6D$ ⁴⁴, la enzima limitante en esta vía metabólica¹⁸, en este sentido se ha señalado que la síntesis de AGPI-CL n-3 depende más de la interacción competitiva de las enzimas relacionadas con la elongación y desaturación por el sustrato que de su expresión génica³⁸. Asimismo, la elongación y desaturación de los ácidos grasos está sujeta a regulación por retroalimentación, ya que ARA y DHA suprimen la conversión endógena de AL y ALA en ácidos grasos más largos¹⁶.

Un estudio realizado en cerdos jóvenes determinó que el consumo de AL y ALA tiene un efecto adverso sobre la síntesis de AGPI-CL n-3 y n-6, respectivamente. Sin embargo, una elevada ingesta de ALA disminuye la concentración hepática de DHA e incrementa los niveles de AL¹⁷. La reducción de la síntesis de DHA se explicaría por la mayor afinidad de $\Delta 6D$ por ALA que por C24:5 n-3, lo cual inhibiría la desaturación de este ácido graso cuando existe abundancia de ALA, previniendo la síntesis de DHA¹⁷. El aumento de AL se atribuye a la mayor tasa de oxidación de ALA, que fluctúa entre 60-85%, mientras es de 65% para DHA, 30% en caso de ARA y 50% para AGPI n-6¹⁶.

Se ha señalado que es posible incrementar el nivel de DHA en ratas alimentadas con dietas que contengan ALA como única fuente de AGPI n-3, cuando su concentración sea inferior a 3% de la energía dietaria. Así, el incremento de DHA no dependería únicamente de un mayor contenido de ALA en la dieta, lo que explicaría aparentes contradicciones entre diversos estudios⁴⁵. Por otra parte, la acumulación de ALA y su conversión en ácidos grasos de cadenas más largas es un proceso tejido dependiente¹⁶.

Flavonoides y metabolismo de AGPI-CL

Una vez que “la paradoja francesa” evidenció que el consumo de bebidas alcohólicas se asociaba con menor incidencia de enfermedades cardio y cerebro vasculares⁴⁶, se atribuyó, al consumo de bebidas alcohólicas en humanos⁴⁷, y etanol en ratas⁴⁸, un efecto protector, mediado por el incremento de AGPI CL en diversos tejidos, postulándose que el etanol podía modificar la actividad enzimática de $\Delta 5$ y $\Delta 6D$, incidiendo en la síntesis de AGPI-CL⁴⁹. Posteriormente, estudios epidemiológicos sugirieron que la ingesta de flavonoides incrementaba la conversión de AGPI n-3 EPA y DHA a partir de ALA⁶¹. Varios de estos estudios en humanos, animales y cultivos celulares se describen en la tabla 1.

En individuos sanos o con dolencias cardíacas, el incremento de la concentración de AGPI n-3 se debería a compuestos no etanólicos presentes de modo particular en el vino^{50,51}, planteándose que los polifenoles presentes en el mismo estimulan la biosíntesis de estos ácidos grasos, al activar reacciones de elongación y desaturación⁵⁰. También en sujetos sanos, se atribuyó a la capacidad antioxidante de los polifenoles la inhibición de la peroxidación de los AGPI^{50,52}.

El suministro de un maíz genéticamente modificado, rico en flavonoides, en especial de antocianinas, incrementó la concentración plasmática de EPA y DHA en ratas¹³. Similares resultados se obtuvieron al suministrar, también a ratas macho, un jugo de arándano rico en antocianinas⁵³, sugiriéndose que el incremento de AGPI se debía a la acción de las antocianinas sobre las $\Delta 5$ y $\Delta 6D$ en acción mediada por PPAR- α en ratas¹³ como en humanos⁴⁹, sin embargo estos estudios no evaluaron la influencia de las antocianinas sobre la actividad de las desaturasas.

En contraste a estudios previos que evaluaron la acción de alimentos ricos en antocianinas sobre el metabolismo de los AGPI^{13,53}, el suministro de antocianinas no influyó en el perfil lipídico y la expresión génica de FADS2 (gen de la desaturasa 2, o $\Delta 6D$) en ratas⁵⁴, estas divergencias probablemente se expliquen en función el perfil de antocianinas empleado por Vauzour et al, rico en delfinina 3 glucósido⁵⁴, mientras que en trabajos previos la antocianina predominante era la cianidina 3 glucósido^{13,53}.

Así mismo Vauzour et al.⁵⁴, no encontraron variaciones en el perfil lipídico en el plasma de mujeres post menopáusicas al suministrar un extracto de sauco rico en antocianinas, no obstante, en este grupo etario el nivel de estrógenos es menor que en mujeres en edad fértil. Al respecto existe evidencia que la síntesis de AGPI n-3 está ligada al estrógeno⁵⁵, ello explicaría por qué la concentración de AGPI n-3 es más alta en mujeres que en hombres.

A nivel hepático las antocianinas activan a la protein quinasa A activada por AMP (AMPK por sus siglas en inglés AMP- activated protein kinase) y esta a su vez incrementa la expresión génica de PPAR- α ^{12,56}. Se postula que la fosforilación y la actividad transcripcional de PPAR- α se incrementa mediante la activación de varios sistemas de protein quinasa, que son activados por receptores de estrógenos ligados a la membrana⁵⁷, estimulando la síntesis de AGPI-CL mediante la inducción de desaturasas y elongasas⁵⁸.

En contraste, AMPK reduce la expresión génica de SREBP-1 y de sus genes diana, entre ellos ACC y ácido graso sintasa (FAS), por tanto la activación de AMPK hepática incrementaría la β -oxidación y simultáneamente reduciría la lipogénesis^{59,56,13}. En la figura 2 se resume la interacción de las antocianinas con el metabolismo de los AGPI.

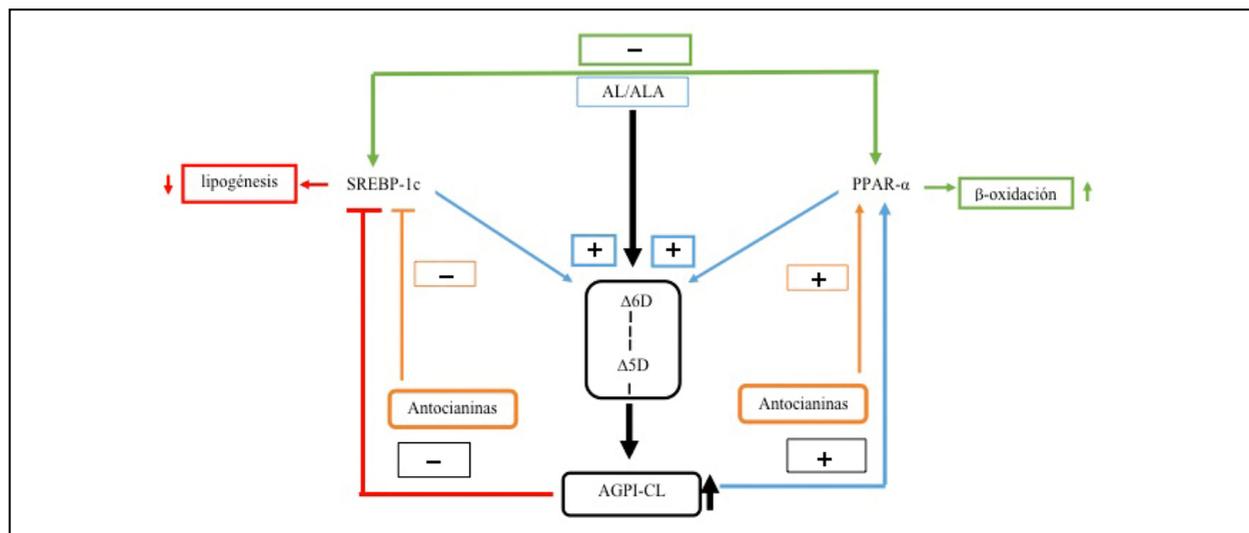


Figura 2. Regulación de las antocianinas sobre el metabolismo lipídico hepático al mediar sobre PPAR- α y SREBP-1 y estos sobre $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$. AGPI-CL actúan como ligandos de PPAR- α , estimulando la síntesis de AGPI-CL y la oxidación de ácidos grasos. Simultáneamente AGPI-CL disminuye la expresión de SREBP-1, reduciendo la síntesis de AGPI-CL y lipogénesis. Las antocianinas y PUFA ejercen similar efecto sobre PPAR- α y SREBP-1. PPAR- α reduce la expresión génica de SREBP-1. AL, ácido linoleico; ALA, ácido alfa-linolénico; $\Delta 6D$, delta 6 desaturasa; $\Delta 5D$, delta 5 desaturasa; LC-PUFA, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; SREBP-1 proteína 1 de unión a los elementos reguladores de esteroides; PPAR- α , receptor alfa activados por proliferadores de peroxisomas.

Modelo experimental (Estudios clínicos o modelos animales)	Duración	Fuente de polifenoles y ácidos grasos	Dosis/concentración	Efecto	Mecanismo de acción propuesto	Referencia
74 individuos sanos: 33 mujeres 24.6 ± 3.9 años; 34 hombres 25.0 ± 4.8 años.	8 semanas	Margarina comercial a base de aceite de colza. Cápsulas de extracto de piel de cebolla	ALA: 3.6 g/día Quercetina : 190 mg/día	↑ALA, EPA y DPA en fosfolípidos séricos y eritrocitos por acción de ALA. No se observó efectos de quercetina.	↑Incorporación de ácidos grasos dietarios. ↑Elongación y desaturación. Elongación y desaturación. ↓Biodisponibilidad de quercetina. Posible dosis insuficiente	Burak, et al 2017 ⁴⁹
36 ratas macho Wistar (75-100 g)	12 semanas	Trigo integral (WRy)	39% y 79% de dietas experimentales corresponden a WR	↑AGPI CL n-3 en sangre e hígado Mejora de composición microbiota intestinal	Síntesis de AGPI CL, mediada por metabolitos hepáticos y microbianos de polifenoles. Posible efecto del ácido fenólico.	Ounnas et al., 2017 ⁶⁷
36 ratas lactantes Sprague-Dawley	3ra semana edad - día 16 de lactancia (113.11±2.98 -127.67±16.77 días)	Extracto de maíz morado (EMM). Aceite de chía (Ch) (Salvia hispánica L.)	EMM: 401 mg ANT/kg alimento. Ch: 20% de energía dietaria	Ch↓ expresión de Δ5 y Δ6D. EMM↑ expresión de SREBP-1, Δ5 y Δ6D	ALA↓ expresión de desaturasas. EMM↑ expresión de Δ5 y Δ6D a través de SREBP-1. Gestación y lactancia podrían enmascarar acción lipolítica de Ch y EMM.	Reyna et al., 2016 ⁴¹
24 Ratas macho (24 meses de edad)	4 semanas	Naringenina (NA) Hesperetina (HES)	Administración oral de 15 mg/kg/día de NA o HES.	↑AGPI n-3 y n-6. ↓Proporción n-6/n-3 ↑Actividad de SOD1, SOD2, GPx, GR y GSH en el hígado	Probable acción de flavonoides sobre Δ5 y Δ6D y control del daño oxidativo	Miler et al., 2016 ⁶⁴
24 ratas macho Wistar (75-100 g)	12 semanas	Centeno integral (WR) y centeno refinado (RR)	Dietas experimentales preparadas con 50% de WW o RR.	WR↑ EPA y DHA plasmático y hepático y la diversidad bacteriana en heces, cambios marginales de microbiota cecal	WR estimula la síntesis endógena de AGPI-CL n-3 Polifenoles protege a AGPI-CL de oxidación	Ounnas et al., 2016 ⁶⁶
30 ratas macho Wistar	12 semanas	Aleurona de trigo (WA) con menor o mayor contenido de ácido ferúlico (AF) y fibra (F):WA-A y WA-B	WA-A: 1280 mg AF y 15g F/100 g. WA-B: 2690 mg AF y 55.5 g F/100 g.	WA↑ Metabolitos de polifenoles en orina, que a su vez se asocian con ↑ en plasma. WA-B↑ niveles de EPA en el plasma de ratas, sin afectar otros PUFA n-3 o n-6	↑EPA plasmático por actividad antioxidante de los polifenoles WA. Elongaciones y desaturaciones mediadas por PPAR, al ser activado por polifenoles. Elevado tenor de fibras modificaría microbiota intestinal, que estimularía elongaciones y desaturaciones de ALA	Ounnas et al., 2015 ⁶⁵
Exp. 1: 40 Ratas macho, línea Wistar 7-8 semanas	Exp. 1: 8 semanas	Expr. 1: Antocianinas pura	Exp. 1: 240 mg/kg dieta (aprox. 11 mg/kg/día/rata).	No modificación del perfil lipídico los modelos empleados y expresión génica de FADS2	Alta concentración de D3G probablemente enmascara efecto de ANT sobre síntesis de EPA y DHA.	Vauzour et al., 2015 ⁵⁴
Exp. 2: 13 Muestras de plasma de mujeres post menopáusicas	Exp. 2: 12 semanas Exp. 3: 24-48 h de incubación	Exp. 2: Extracto de sauco. Exp. 3 α-linolénico (ALA), antocianinas y derivados	Exp. 2: 500 mg/día de glicósido de cianidina, a partir de extracto de sauco Exp. 3: 5 μM antocianinas y 50 μM ALA	↓ de EPA (43 y 60%) tras 24 y 48 h de incubación de células HepG2,	Bajo nivel de estrógeno en sujetos de estudio; menor síntesis de EPA y DHA que en hembras en edad reproductiva	
Exp. 3: células HepG2 (2x10⁶ /pocillo)				↓Expresión de FADS2.	Altos niveles de ALA en la dieta y cultivos celulares	
150 truchas arcoiris	8 semanas	Inclusión del 5% maíz morado(MM) en la dieta)	Concentración de Peo3G, C3G y Pel3G en el MM fue 64.8 ± 2.2, 21.5 ± 4.3 y 18.7 ± 1.7 mg/g, respectivamente.	↑PUFA n-3 y n-6 en el tejido corporal y de PUFA n-3 en el plasma. ↑TAC en plasma y expresión de gp1x en eritrocitos	Protección <i>in vivo</i> contra la peroxidación lipídica	Villasante et al, 2015 ⁶¹

48 ratas macho Wistar (75-100 g)	2 semanas	Pellets con aleurona de trigo (WA) y control (CP). Aceite de linaza	WA y CP: 53.4 y 8.4 mg/de AF/rata/día. Aceite de palma (AP) y aceite de linaza (AL): 200 µL/ día (92 mg/día de ALA).	Polifenoles de WA interfieren en metabolismo de AGPI CL n-3, sin afectar a AGPI n-6 en plasma, pero no en hígado. Mecanismos de acción de polifenoles no están totalmente identificados.	AP: Microbiota intestinal ↑Síntesis de EPA, desde ALA. AL: exceso de ALA ↓ EPA, posiblemente por inhibir crecimiento de bacterias, y la ruta de LCPUFA n-3	Ounnas et al., 2014 ²¹
4 Vacas lecheras (Holstein), 616±53 kg; 87±29 días lactancia	28 días granada alto (ECG),	Extracto de cáscara de 1200 ml en fenoles y taninos	ECG: 0, 400, 800 y ↓Proporción n-6/n-3	↑EPA y DHA secundarios disminuyen en leche.	Posiblemente metabolitos et al., 2014 ⁶³ bio-hidrogenación ruminal o actividad de bacterias ruminales. ↑Biosíntesis de PUFA n-3 en glándula mamaria.	Abarghuei
21 ratas macho destetadas inducidas a Síndrome Metabólico (SM)	24 semanas	Infusión de cálices de Hibiscus sabdariffa (HSL).	15 g de HSL en 1000 ml de agua	↑LA, ALA y DHA en ratas SM+ HSL, en relación a ratas SM. Restauración de actividad Δ6D, en relación a ratas SM.	Elevado nivel de antioxidantes en la infusión, entre ellos antocianinas.	Pérez-Torres et al., 2014 ⁶²
Eritrocitos de 25 mujeres aparentemente sanas, 35.2±7.7 años	3 meses	100 ml diarios de Jugo de sauco, rico en polifenoles, como parte de la dieta	120.9 mg de glucósidos de antocianinas y 442mg de pro-antocianidinas/100 g de jugo.	Consumo de jugo de sauco incrementó actividad de SOD y GPx ↓la tasa AGPI n-6/n3, ↑total AGPI n-3	El consumo de jugo de sauco, protege indirectamente a lípidos de membrana del daño oxidativo, al incrementar la actividad enzimática de SOD y GPx	Kardum et al., 2014 ⁶⁰
344 Ratras macho Fisher	10 semanas	Antocianinas de jugo de arándano	50 mg/Kg/día	↑AGPI plasmático.	Posible efecto de las antocianinas en el perfil de ácidos grasos.	Graf et al., 2013 ⁵³
Plasma de 5 hombres normo-lipidémicos, no fumadores, de 25-45 años de edad		Extracto de vino tinto	Polifenoles 1.75-5 µg/ml	Protección de peroxidación de AGPI plasmático n-6 y principalmente n-3	Inhibición de radicales libres de modo dosis dependiente	Cazzola y Cestaro, 2011 ⁵²
90 ratas macho Wistar (un mes de edad)	8 semanas	Maíz genéticamente modificado, rico en antocianinas.	0.24 ±0.01 mg de ANT/ gramo de pellets	↑Niveles plasmáticos de EPA y DHA.	Acción de flavonoides (antocianinas) sobre Δ5, Δ6D y PPAR-α.	Toufeksian et al., 2011 ¹³
61 ratas macho Wistar	7 semanas	etanol en el agua de bebida	6% y 12% (v/v)	↑La concentración de AGPI n-3 en plasma, membranas celulares y fosfolípidos de mitocondrias cardiacas.	El estudio no fue diseñado para investigar mecanismos biológicos.	Giraud et al., 2008 ⁴⁸
353 pacientes con antecedentes de infarto al miocardio	Evaluación del consumo de ALA y etanol, durante 27 meses	Grupo dieta mediterránea rica en ALA Grupo control: baja ingesta de ALA	GDM: Consumo de etanol: 7.3% de energía dietaria (88% de etanol del vino). Grupo control: consumo etanol: 8% de la energía dietaria (95% de etanol de vino)	Alta ingesta de ALA: CMV ↑37% EPA y 10% DHA. Baja ingesta de ALA, ↑50% EPA en 50% y 21%. de DHA plasmático	No se descarta la posibilidad de que el efecto sea mediado por los demás componentes del vino	de Lorgeril et al., 2008 ⁵¹
46 hombres, de 35 a 65 años de edad	3 meses	Bebidas alcohólicas (cerveza, vino, cidra aperitivos y licores)	0, <35 y 35-65 g. de alcohol/día	Enriquecimiento de AA y EPA en fosfolípidos de partículas de HDL	Etanol puede ocasionar cambios en la actividad enzimática de Δ5 y Δ6D	Perret et al. 2002 ⁴⁷

AF: ácido ferúlico; ANT: Antocianinas; EMM: Extracto de maíz morado; TAD: Capacidad antioxidante total; CFIA: Cuestionario de frecuencia de ingesta alimentaria; GDM: Grupo dieta mediterránea; CMV: Consumo moderado de vino.

Empleando de jugo de sauco, pudo apreciarse el incremento del total de AGPI n-3, y de la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) en mujeres (35.2 ± 7.7 años), sugiriendo que los polifenoles, entre ellos antocianinas y pro-antocianidinas, protegerían indirectamente a los lípidos del daño celular, al incrementar la actividad de las enzimas antioxidantes e inhibir la formación de radicales libres, y esto redundaría en la conservación de AGPI, en particular n-360. Así mismo, se ha reportado que la inclusión de maíz morado en la dieta de truchas arcoíris, incrementa los niveles de AGPI n6 y n3 en el tejido corporal y el plasma, la capacidad antioxidante total (TAC) y la expresión de GPX-1. Por tanto, flavonoides como las antocianinas ejercerían un efecto protector contra la peroxidación lipídica⁶¹.

A favor de la hipótesis de que los flavonoides también incrementan la concentración de los AGPI mediante la modificación de la actividad enzimática o la expresión génica de las enzimas $\Delta 5$ y $\Delta 6D$, se ha informado que el consumo de una infusión de Hibiscus sabdariffa restaura la actividad de $\Delta 5$ y $\Delta 6D$ en ratas inducidas a Síndrome Metabólico, relacionando este efecto al elevado nivel de antioxidantes en la infusión⁶². En caso de bovinos, el consumo de un extracto de cáscara de granada, rica en polifenoles, se tradujo en mayor contenido de EPA y DHA en leche, atribuyendo este efecto a una reducción en la bio-hidrogenación ruminal y al incremento de las rutas encargadas de la síntesis de AGPI-CL en la glándula mamaria⁶³.

Del mismo modo, la suplementación con una elevada dosis de aceite de chía como fuente de ALA inhibe la expresión génica de $\Delta 5$ y $\Delta 6D$, mientras la adición dietaria de un extracto de maíz morado, como fuente de antocianinas, incrementa la expresión de SREBP-1 y de $\Delta 5$ y $\Delta 6D$ en la glándula mamaria de ratas lactantes, probando que las estos flavonoides inciden sobre el metabolismo de los PUFA-CL⁴¹. Otros flavonoides como naringenina y hesperetina también incrementan la concentración de AGPI n-3 y reduciendo la proporción n-6/n-3, elevando adicionalmente la actividad de SOD1, SOD2, GPx, GR y GSH en el hígado de ratas macho, postulándose que estos flavonoides además de influir sobre las enzimas desaturasas $\Delta 5$ y $\Delta 6$, ejercen un control sobre el daño oxidativo⁶⁴.

Además del posible efecto antioxidante y la activación de las elongaciones y desaturaciones mediadas por PPAR- α , se ha sugerido una posible acción de los flavonoides sobre la composición de la microbiota intestinal, lo que incrementaría la síntesis de AGPI-CL n-3 al activar los procesos de elongación y desaturación, así, Ounnas²¹ señala que el ácido ferúlico de la aleurona de trigo incrementa la concentración de AGPI n-3 en el plasma, y que estos se relacionan con la concentración de metabolitos de polifenoles en la orina⁶⁵, observando también incremento de AGPI n-3 en sangre y tejido hepático de ratas al suplementarlas con dietas que incluían 50% de centeno integral, evidenciando cambios marginales en la composición de la microbiota intestinal⁶⁶, del mismo modo, al incluir hasta un 79% de

trigo integral en la dieta de ratas Ounnas et al.⁶⁷ informaron de modificaciones en la microbiota intestinal, e incremento de AGPI n-3 en la sangre.

CONCLUSIÓN

Los ácidos grasos alfa-linolenico (ALA, 18:3n-3) y linoleico (AL, 18:2n-6) son los precursores de los AGPI-CL n-3 y n-6, respectivamente, y son esenciales para la síntesis de los mismos, por lo que deben suministrarse en la dieta.

El principal producto de AL es el ácido araquidónico, cuyos eicosanoides presentan potentes propiedades pro-inflamatorias, pro-agregantes y vasoconstrictoras, mientras los eicosanoides derivados de EPA, producto intermediario del metabolismo de ALA, presentan propiedades opuestas a los derivados de AGPI n-6. El DHA, principal producto del metabolismo de ALA, genera protectinas, maresinas y resolvinas, con actividad inflamatoria.

EPA y DHA pueden obtenerse de pescados grasos o azules, desafortunadamente la sobreexplotación de estas especies y la polución de los mares restringen la disponibilidad y acceso de estos alimentos para la población.

El consumo de ALA presenta beneficios para la salud, independientemente de su síntesis hacia EPA y DHA, sin embargo, al menos parcialmente sus efectos se atribuyen a la síntesis hacia EPA y DHA.

La conversión de ALA hacia estos ácidos grasos es limitada, dependiendo de múltiples factores como la competencia de AL y ALA por las enzimas de una misma ruta metabólica, preferencia de $\Delta 6D$ por ALA, expresión génica de elongasas y desaturasas, proporción AL: ALA en la dieta, dosis de ALA, AL o de AGPI n-3 o n-6, retroalimentación negativa de la síntesis de AGPI mediada por el producto, estimulación de factores de transcripción como SREBP-1c y PPAR- α y factores hormonales como la insulina, que estimula la expresión de $\Delta 6D$, o el estrógeno, que al modular PPAR- α estimula las síntesis de PUFAs n-3, determinando que este proceso sea más eficiente en el género femenino, además de que la conversión de AGPI es un proceso tejido-dependiente. Aún no está completamente dilucidado el efecto específico de todos estos factores y las interacciones que podrían darse entre ellos durante la síntesis de PUFAs.

En modelos animales y en humanos se ha evidenciado que la ingesta de antioxidantes contribuye a incrementar la concentración de PUFAs n-3, en este sentido se han propuesto diversos mecanismos de acción entre ellos: incremento de la actividad de las enzimas desaturasas, elongación y desaturación de ALA por la microbiota intestinal, o la incorporación de polifenoles a la bicapa de lípidos, protegiendo a DHA de la acción de radicales libres. Aún se debe corroborar si estas hipótesis son ciertas.

Agradecimientos. Sixto Reyna Gallegos es beneficiario de una beca doctoral de la Secretaría Nacional de

Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) del gobierno ecuatoriano, por lo que deja expresa constancia de su agradecimiento a dicha institución

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. *Global status report on non-communicable diseases 2010* [internet]; Switzerland: WHO Press; 2011 [Octubre 26, 2017] Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf
- Bermúdez OI, Toher C, Montenegro-Bethancourt C, Vossenaar M et al. *Dietary intakes and food sources of fat and fatty acids in Guatemalan schoolchildren: A cross-sectional study. BCM Nutrition Journal* 2010; 9: 20.
- Patterson E, Wall R, Fitzgerald DF, Ross RP et al. *Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. J Nutr Metab* 2012; 539426.
- Flachs P, Rossmesl M, Bryhn M, Kopecky J. *Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. Clin Sci* 2009; 116: 1-16.
- Dossi CG, Tapia GS, Espinoza A, Videla LA et al. *Reversal of high-fat-diet-induced hepatic steatosis by n-3 LCPUFA: Role of PPAR- α and SREBP 1-c. J Nutr Biochem* 2014; 25(9): 977-984.
- Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LBS et al. *DHA effects in brain development and function. Nutrients* 2016; 8(1): 6.
- Iamandi G, Mocanu V, Oboroceanu T, Luca V. *Involvement of N6 and N3 polyunsaturated fatty acids on the lipidic profile in central nervous system of the animals of experience. Romanian Neurosurgery* 2010; XVII (4): 396-402.
- FAO. 2016. *The State of World Fisheries and Aquaculture 2016* [internet] (Food and Agricultural Organization, Rome, 2016) [Octubre 28, 2017] Available from <http://www.fao.org/3/a-i5555e.pdf>
- Harris WS. *Alpha-linolenic: a gift from the land?. Circulation* 2005; 111(22): 2872-2874.
- Kim KB, Nam YA, Kim HS, Hayes AW et al. *α -linolenic acid: Nutraceutical, pharmacological and toxicological evaluation. Food Chem Toxicol* 2014; 70: 163-178.
- Seymour EM, Tanone II, Urcuyo-Llanes DE, Lewis SK et al. *Blueberry intake alters skeletal muscle and adipose tissue peroxisome proliferator-activated receptor activity and reduces insulin resistance in obese rats. J Med Food* 2011; 14(12): 1511-1518.
- Hwang YP, Choi JH, Han EH, Kim HG et al. *Purple sweet potato anthocyanins attenuate hepatic lipid accumulation through activating adenosine monophosphate-activated protein kinase in human HepG2 cells and obese mice. Nutr Res* 2011; 31(12): 896-906.
- Toufektsian MC, Salen P, Laporte F, Tonelli C et al. *Dietary flavonoids increase plasma very long-chain (n-3) fatty acids in rats. J Nutr* 2011; 141(1): 37-41.
- Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. *Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. Prog Lipid Res* 2011; 50(4): 372-387.
- Ristic-Medic D, Vuić V, Takić M, Karadžić I et al. *Polyunsaturated fatty acids in health and disease. J Serb Chem Soc* 2013; 78(9): 1269-1289.
- Barceló-Coblíjin G, Murphy EJ. *Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: Benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. Prog Lipid Res* 2009; 48(6): 355-374.
- Smink W, Gerrits JW, Gloaguen M, Ruiter A et al. *Linoleic and α -linolenic acid as precursor and inhibitor for the synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in liver and brain of growing pigs. Animal* 2012; 6(2): 262-270.
- Calder PC. *Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. J Nutr* 2012; 142(3): 592S-599S
- Park HG, Lawrence P, Engel MG, Kothapalli K et al. *Metabolic fate of docosahexaenoic acid (DHA; 22:6n-3) in human cells: Direct retroconversion of DHA to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) dominates over elongation to tetracosahexaenoic acid (24:6n-3). FEBS Letters* 2016; 590: 3188-3194.
- Russo GL. *Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. Biochem Pharmacol* 2009; 77(6): 937-946.
- Ounnas F, Privé F, Salen P, Hazane-Puch F et al. *Wheat aleurone polyphenols increase plasma eicosapentaenoic acid in rats. Food Nutr Res* 2014; 58: 24604.
- Coates W. *ALA Sources-Plants, Seeds, and Nuts. In F. De Meester, R. Ross and S. Zibadi, Eds. Omega-6/3 Fatty Acids. Functions, Sustainability Strategies and Perspectives. Humana Press Inc, New York, 2013, p. 309-316.*
- Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M et al. *Dual regulation of mouse $\Delta 5$ - and $\Delta 6$ -desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR α . J Lipid Res* 2002; 43(1): 107-114.
- Jump DB. *Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14 (2): 115-120.
- Georgiadi A, Kersten S. *Mechanism of gene regulation by fatty acids. Adv. Nutr* 2012; 3: 127-134.
- Shao W, Espenshade PJ. *Expanding roles for SREBP in metabolism. Cell Metab* 2012; 16(4): 414-419.
- Nakamura MT, Nara TY. *Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68(2): 145-150.
- Ye J, DeBose-Boyd RA. *Regulation of cholesterol and fatty acid synthesis. Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3: a004754.
- Dessalle K, Euthine V, Chanon S, Delarichaudy J et al. *SREBP-1 Transcription factors regulate skeletal muscle cell size by controlling protein synthesis through myogenic regulatory factors. PLoS ONE* 2012; 7(11): e50878.
- Espenshade PJ. *SREBPs: sterol-regulated transcription factors. J Cell Sci* 2006; 119: 973-976.
- Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P et al. *SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. Biochimie* 2004; 86(11): 839-848.
- Dong X, Xu H, Mai K, Xu W et al. *Cloning and characterization of SREBP-1 and PPAR- α in Japanese seabass *Lateolabrax japonicus*, and their gene expressions in response to different dietary fatty acids profiles. Comp Biochem Physiol B: Biochem Mol Biol* 2015; 180: 48-56.
- Barish G, Narkar V, Evans R. *Review series PPAR δ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome. J Clin Invest* 2006; 116(3): 590-597.
- Sandoval AG, Manzur F, Gómez D, Gómez C. *Nuclear receptors and lipid metabolism: Cardiovascular implications. Rev. Colomb. Cardiol* 2009; 16(1): 29-34.
- Contreras AV, Torres N, Tovar AR. *PPAR- α as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. Adv Nutr* 2013; 4(4): 439-452.
- Fan W, Evans R. *PPARs and ERRs: Molecular mediators of mitochondrial metabolism. Curr Opin Cell Biol* 2015; 33: 49-54.

37. Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, Prado del M, Torres N. Molecular mechanisms of action and health benefits of polyunsaturated fatty acids. *Rev Invest Clín* 2005; 57(3): 457-472.
38. Tu WC, Cook-Johnson RJ, James MJ, Mühlhäusler BS et al. Omega-3 long chain fatty acid synthesis is regulated more by substrate levels than gene expression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 83(2): 61-68.
39. Nara TY, He WS, Tang C, Clarke SD et al. The E-box like sterol regulatory element mediates the suppression of human Delta-6 desaturase gene by highly unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296(1): 111-117.
40. Rudolph MC, McManaman JL, Phang T, Russell T, Kominsky DJ, Serkova NJ. Metabolic regulation in the lactating mammary gland: A lipid synthesizing machine. *Physiol Genomics* 2007; 28(3): 323-336.
41. Reyna S, Gonzáles C, Valenzuela R, Villanueva ME. Effect of purple corn extract on gene expression of sreb-1, A5d y A6d in mammary gland of nursing rats supplemented with chia oil (*Salvia Hispánica* L.). *Rev Chil Nutr* 2016; 43(3):296-302.
42. Ren T, Zhu J, Zhu L, Cheng M. The combination of blueberry juice and probiotics ameliorate non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by affecting SREBP-1c/ PNPLA-3 pathway via PPAR- α . *Nutrients* 2017; 9:198.
43. Nakamura MT, Cho HP, Clarke SD. Regulation of hepatic delta-6 desaturase expression and its role in the polyunsaturated fatty acid inhibition of fatty acid synthase gene expression in mice. *J Nutr* 2000; 130(6): 1561-1565.
44. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: Biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(4): 281-302.
45. Gibson RA, Neumann MA, Lien EL, Boyd KA et al. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid is inhibited by diets high in polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88(1): 139-146.
46. Richard JL. Coronary risk factors. The French paradox. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80: 17-21.
47. Perret B, Ruidavets JB, Vieu C, Jaspard B et al. Alcohol consumption is associated with enrichment of high-density lipoprotein particles in polyunsaturated lipids and increase cholesterol esterification rate. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(8): 1134-1140.
48. Guiraud A, de Lorgeril M, Zeghichi S, Laporte F et al. Interactions of ethanol drinking with n-3 fatty acids in rats: Potential consequences for cardiovascular system. *Br J Nutr* 100: 1237-1244.
49. Burak C, Wolfram S, Zur B, Langguth P, Fimmers R et al. Effects of the flavonol quercetin and α -linolenic acid on n-3 PUFA status in metabolically healthy men and women: A randomised, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *Br J Nutr* 2017; 117(5): 698-711.
50. Di Giuseppe R, de Lorgeril M, Salen P, Laporte F et al. Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 354-362.
51. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Boucher F et al. Interactions of wine drinking with omega 3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A fish-like effect of moderate wine drinking. *Am Heart J* 2008; 155(1): 175-181.
52. Cazzola R, Cestaro B. Red wine polyphenols protect n-3 more than n-6 polyunsaturated fatty acid from lipid peroxidation. *Food Res Int* 2011; 44: 3065-3071.
53. Graf D, Seifert S, Jaudszus A, Bub A et al. Anthocyanin rich juice lowers serum cholesterol, leptin, and resistin and improves plasma fatty acids composition in Fischer rats. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e 66690.
54. Vauzour D, Tejera N, O'Neill C, Booz V et al. Anthocyanins do not influence long chain n-3 fatty acid status: studies in cells, rodents and humans. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 211-218.
55. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002; 88(4): 411-420.
56. Takikawa M, Inoue S, Horio F, Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Nutr* 2010; 140(3): 527-533.
57. Kidson AP, Stroud CK, Stark KD. Elevated production of docosahexaenoic acid in females: Potential molecular mechanisms. *Lipids* 2010; 45(3) 209-224.
58. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19(3): 242-247.
59. Guo H, Lui G, Zhong R, Wang Y et al. Cyanidin-3-O- β -glucoside regulates fatty acid metabolism via an AMP-activated protein kinase-dependent signaling pathway in human HepG2 cells. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 10.
60. Kardum N, Takić M, Šavikin K, Zec M, Zduñić G, Spasić S, Konić-Ristić A. Effects of polyphenol-rich chokeberry juice on cellular antioxidant enzymes and membrane lipid status in healthy women. *J Funct Foods* 2014; 9: 89-97.
61. Villasante A, Patro B, Chew B, Becerra M et al. Dietary intake of purple corn extract reduces fat body content and improves antioxidant capacity and n-3 polyunsaturated fatty acid in plasma of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *J World Aquacult Soc* 2015; 46(4): 381-394.
62. Pérez-Torres I, Zúñiga A, Beltrán-Rodríguez U, Díaz-Díaz E et al. Modification of the liver fatty acids by *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus (Malvaceae) infusion, its possible effect on vascular reactivity in a metabolic syndrome model. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(3): 123-131.
63. Abarghuei MJ, Rouzbehan Y, Salem AZM, Zamiri MJ. Nitrogen balance, blood metabolites and milk fatty acid composition of dairy cows fed pomegrate – peel extract. *Livest Sci* 2014; 164: 72-80.
64. Miler M, Zivanović J, Ajdzanović V, Orescanin-Dusić Z et al. Citrus flavanones naringenin and hesperetin improve antioxidant status and membrane lipid compositions in the liver of old-aged Wistar rats. *Exp Gerontol* 2016; 84: 49-60.
65. Ounnas F, Salen P, Demeilliers C, Calani L et al. Wheat aleurone fractions and plasma n-3 fatty acids in rats. *Int J Food Sci Nutr* 2015; 66:(4): 391-394.
66. Ounnas F, Privé F, Salen P, Gaci N. Whole rye consumption improves blood and liver n-3 fatty acid profile and gut microbiota composition in rats. *PLoS ONE* 2016; 11(2): e0148118.
67. Ounnas F, de Lorgeril M, Salen P, Laporte F et al. Rye polyphenols and the metabolism of n-3 fatty acids in rats: a dose dependent fatty fish-like effect. *Sci Rep* 2017; 7: 40162.