

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

El ácido estearidónico: un ácido graso omega-3 de origen vegetal con gran potencialidad en salud y nutrición

Stearidonic acid: an omega-3 fatty acid from plant origin with great potential in health and nutrition

Miguel Ángel Rincón(1)
Rodrigo Valenzuela(2)
Alfonso Valenzuela (1,3)

ABSTRACT

Healthy benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic acid (20:5, EPA) and docosahexaenoic acid (22:6, DHA) are widely known. They are available in food from marine origin, being fish the main dietary supplier. However, taking into account the international dietary guidelines, fish consumption is very low in Chile and other countries. For this reason, food industry is recently focusing on stearidonic acid (18:4, SDA), a C18-omega-3 fatty acid available in the oil extracted from certain plant species, and that acts as an EPA and DHA precursor in the human metabolism. Metabolic conversion rate of SDA into EPA is much higher than that of α -linolenic acid (18:3, ALA), which is the main omega-3 fatty acid in terrestrial plant sources. SDA supplementation provides several beneficial effects for human health according to the evidence. This paper describes such effects and the potential of some wild plants as SDA supplier.

Key words: omega-3 fatty acids, stearidonic acid, health effects.

(1) Unidad de Alimentos, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Fernando Monckeberg Barros (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile

(2) Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

(3) Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

Dirigir la correspondencia a:
Sr. Miguel Ángel Rincón C.
INTA, Universidad de Chile
El Líbano 5524
Macul, Santiago
Chile
E-mail: marincer@inta.uchile.cl

Este trabajo fue recibido el 31 de Marzo de 2015
y aceptado para ser publicado el 31 de Julio de 2015.

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AG-PICL) de la familia omega-3, eicosapentaenoico (20:5, EPA) y docosahexaenoico (22:6, DHA) son ampliamente conocidos por sus efectos beneficiosos para la salud humana. A ambos ácidos grasos se les atribuye un papel fundamental en la regulación de numerosos aspectos de la función cardiovascular incluyendo inflamación, enfermedad arterial y coronaria y anticoagulación (1, 2, 3). Además, al DHA se le asocia con el desarrollo y función del sistema nervioso y visual y con efectos prometedores sobre la función cognitiva en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (4). Se ha descrito, además, su posible efecto reductor sobre el riesgo de padecer cáncer a través de la regulación de la respuesta inflamatoria (5). EPA y DHA son precursores de ciertos derivados lipídicos que se forman mediante la acción de las enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa, citocromo P450 monooxigenasa y por mecanismos de oxidación por radicales libres (6). Así, el EPA es precursor de prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3, leucotrienos de la serie 5 y resolvinas de la serie E (RvE1 y RvE2), una familia de compuestos resultantes de la actividad de la enzima 2-ciclooxigenasa (COX-2) que actúan como

agentes antiinflamatorios (7). A partir del DHA se genera, por oxidación enzimática o por autooxidación, una familia recientemente descubierta de compuestos con una potente actividad antiinflamatoria denominados protectinas, maresinas y resolvinas de la serie D (RvD1 y RvD2) (7).

En la dieta humana, los peces marinos son la mejor fuente de EPA y DHA. Sin embargo, el consumo de pescado en numerosos países, incluido Chile, es mucho menor que el indicado por las recomendaciones nutricionales (8). Esto debido, probablemente, al elevado costo de estos alimentos, dada la creciente escasez de este recurso derivada, principalmente, de la sobreexplotación de los recursos pesqueros a nivel mundial. Adicionalmente, se debe considerar que el EPA y el DHA, debido a su elevado número de insaturaciones (dobles enlaces carbono-carbono) en su estructura molecular, son ácidos grasos con alta susceptibilidad a la oxidación (9), por lo cual los productos que los contienen tienen una vida media notoriamente menor que aquellos que contienen ácidos grasos omega-3 procedentes de fuentes vegetales (10).

Una alternativa viable a la ingesta directa de EPA y DHA es el consumo de ácidos grasos omega-3 procedentes de fuentes

vegetales. El más abundante de ellos es el ácido α -linolénico (18:3, ALA) el cual se encuentra en aceites extraídos de nuez, lino, soya, chíya y rosa mosqueta, entre otros (11). El ALA es un ácido graso esencial que puede transformarse en el organismo en EPA y DHA a lo largo de la cadena metabólica de los ácidos omega-3 (12) (figura 1). Sin embargo, el primer paso de la cadena metabólica, donde el ALA es transformado en ácido estearidónico (18:4, SDA) es catalizado por la enzima $\Delta 6$ -desaturasa, que presenta una escasa actividad en humanos (13-15). De esta forma, la síntesis metabólica de SDA resulta muy poco eficiente (12). La actividad de la enzima $\Delta 6$ -desaturasa se reduce aún más en algunas condiciones fisiológicas como el envejecimiento, o patológicas como diabetes, niveles elevados de colesterol y de estilos de vida, como lo son el consumo de alcohol y tabaco (12, 16, 17). Así, una ingesta adecuada de SDA puede minimizar el problema de la escasa conversión del ALA en metabolitos superiores al evitar la etapa catalizada por la enzima $\Delta 6$ -desaturasa, la más limitante en el proceso de bioconversión de ALA en EPA y DHA (18). De hecho, se ha comprobado que la conversión metabólica de SDA es más efectiva que la conversión del ALA en AGPICA omega-3 (19, 20): mientras un consumo de 1 g de SDA equivale a entre 200 y 300 mg de EPA (21, 22), es necesaria la ingesta de 4.3 g de ALA para obtener esa misma cantidad de EPA (12).

FUENTES DE SDA

El SDA está presente de forma natural en ciertas especies de algas, hongos y en algunas especies de borragináceas y primuláceas (23). Las fuentes vegetales más ricas en SDA son *Echium plantagineum* (12-15% SDA sobre ácidos grasos totales en el aceite de semilla) y *Buglossoides arvensis* (18-22% SDA) (24). Los aceites refinados extraídos de semillas de estas dos especies han sido recientemente evaluados positivamente como nuevo ingrediente alimentario ("novel food ingredient") por la EFSA (European Food Safety Authority) (25, 26). El SDA también puede encontrarse, aunque en pequeñas proporciones (<4% del total de ácidos grasos) en pescados grasos como sardina y salmón (23). Debido al interés suscitado recientemente por el SDA y sus posibles aplicaciones, algunas compañías han desarrollado procesos de modificación genética para obtener aceites vegetales con elevado contenido en SDA, alcanzando por ejemplo niveles de 20% de SDA sobre ácidos grasos totales en aceite modificado de soya (27).

BENEFICIOS DEL SDA

Se han descrito numerosas evidencias sobre los efectos beneficiosos, o potencialmente beneficiosos, del SDA en la salud humana derivados de una ingesta controlada de este ácido graso. Las principales evidencias se detallan a continuación.

Cáncer

El SDA ha sido descrito como un potente inhibidor del crecimiento tumoral en base a ciertas evidencias: en un ensayo con fibroblastos NIH-3T3 en cultivo, el SDA causó una importante disminución en la tasa de crecimiento celular comparado con el ALA, que no mostró los mismos efectos positivos (28). En otro estudio, utilizando modelos animales (ratones), se comparó la eficacia de determinados ácidos grasos (ácido gamma-linolénico (GLA), ácido linoleico conjugado (CLA), SDA, EPA, DHA y ALA) como inhibidores del crecimiento tumoral. El SDA y el EPA resultaron ser los más efectivos, por encima del DHA (29). Para el resto de ácidos grasos no se observó ningún efecto positivo a las dosis ensayadas. La eficacia del SDA y el EPA se relacionó con alteraciones en la

síntesis de prostaglandinas, de los que el EPA es precursor. A la luz de las evidencias experimentales, SDA sería más efectivo que ALA para reducir el crecimiento tumoral (30). Hay observaciones que revelan que el cáncer de próstata podría ser positivamente modulado a través de la alteración de la relación omega-6/omega-3 aportando el componente omega-3 a través de dietas ricas en SDA. De esta forma, se ha demostrado que el SDA potencia la apoptosis y disminuye la proliferación celular en células de cáncer de próstata en ratones (31). Un estudio reciente ha puesto de manifiesto la efectividad de la suplementación con SDA en el tratamiento de cáncer de mama en humanos (32).

Enfermedad cardiovascular

Uno de los mayores indicadores de riesgo para la salud cardiovascular es el nivel de triglicéridos (TG) en sangre. Un estudio de 4 semanas con pacientes hipertrigliceridémicos a los que se les suministró aceite de echium (conocido por su contenido en SDA) reportó una importante disminución de los niveles de TG en suero (33). Adicionalmente, otro estudio comparó el efecto de la suplementación con aceite de echium y con aceite de pescado durante 8 semanas. Como resultado, los individuos que recibieron el aceite de echium mostraron niveles menores de TG, colesterol sérico y colesterol LDL comparados con el grupo control, mientras que en los individuos a los que se les suministró aceite de pescado se detectó solo una reducción en el nivel de TG (34).

Recientemente, se ha propuesto un nuevo indicador del factor de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, el denominado "índice omega-3" (35). Este índice se define como la suma del contenido de EPA y DHA en las membranas de los eritrocitos (36). La suplementación con SDA eleva el nivel de EPA en los fosfolípidos de las membranas celulares, lo que a su vez repercute en una alteración del metabolismo celular de forma beneficiosa para la salud cardiovascular al incrementar el índice omega-3 de los eritrocitos (27). Por tanto, es razonable deducir que elevar los niveles de EPA en los tejidos puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se demostró que la suplementación con un aceite de soya modificado con alto contenido en SDA (20%) en humanos sanos incrementó el índice omega-3 en 20% comparado con un grupo control (27). Así, la suplementación con un aceite vegetal rico en SDA podría ser una alternativa al consumo de EPA para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (37).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que provoca inflamación crónica de las articulaciones originando dolor, deformidad y dificultad de movimiento. Su incidencia aumenta a partir de los 40 años de edad tanto en hombres como en mujeres. Otros factores de riesgo son la obesidad y el consumo de tabaco. Diversos estudios experimentales apuntan a una mejora de los síntomas de la artritis reumatoide gracias a la suplementación de ácidos grasos omega-3 como EPA y DHA (38). En ensayos in vitro se ha demostrado que el EPA es capaz de reducir la expresión génica y por tanto la actividad de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX 2), que es clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria por la producción de leucotrieno B4 (LTB4) y de prostaglandina E2 (PGE2) (39). El mismo estudio se llevó a cabo con ALA, que resultó menos efectivo que el EPA. Debido a la capacidad del SDA de metabolizarse más efectivamente a EPA, este ácido graso podría tener un importante potencial en el tratamiento y/o prevención de esta enfermedad.

Dermatitis atópica y acné

Los pacientes con dermatitis atópica muestran un descenso significativo en la actividad de la enzima $\Delta 6$ -desaturasa, esto es, en la conversión metabólica del ALA ingerido con la dieta en SDA y posterior síntesis de EPA (23) (figura 1). La ingesta de SDA y su posterior conversión en EPA podría facilitar la activación de mecanismos para aliviar esta enfermedad. El aceite de echium se emplea usualmente como una fuente de SDA. Este aceite ha mostrado ser efectivo al ser aplicado de forma tópica sobre la piel afectada de dermatitis, inhibiendo hasta en 60% la liberación de prostaglandinas proinflamatorias (PGE2) y comparado con el tejido control sin tratamiento (23, 40).

Los mediadores con actividad proinflamatoria LTB4 y PGE2 están implicados en la iniciación de las lesiones por acné y están presentes en las glándulas sebáceas de la piel. Mediante un mecanismo de bloqueo del LTB4 se logró reducir un 70% la probabilidad de sufrir lesiones acnéicas (41). A través de su papel como precursor de EPA, que es un agente reductor de la producción de LTB4 como se ha citado anteriormente, el SDA podría también ser efectivo en tratamientos anti acné.

CONCLUSIONES

En base a las evidencias expuestas en este artículo es factible considerar que el SDA, un ácido graso omega-3 de origen vegetal, puede tener potenciales aplicaciones en el tratamiento o prevención de diversas patologías, con efectos similares a otros AGPICL omega-3 como el EPA y el DHA. El hecho de que los aceites ricos en SDA se obtienen principalmente de fuentes vegetales, hace de estos productos una alternativa más sostenible y renovable que los tradicionales aceites de pescado empleados como fuentes alimentarias de EPA y DHA, además de minimizar problemas asociados con el aceite de pescado tales como su sabor, estabilidad y vida media. El desarrollo de estrategias de modificación genética de especies vegetales para obtener aceites ricos en SDA ofrece productos a bajo coste, aunque la oposición que existe actualmente por parte del consumidor hacia los organismos modificados genéticamente hace aconsejable evaluar la explotación potencial de recursos naturales de origen vegetal con fines agronómicos para obtener aceites con SDA. El reciente interés por el SDA tanto por parte de la industria como de la comunidad científica pone de manifiesto la necesidad de realizar trabajos adicionales que confirmen la efectividad de este ácido graso en ensayos in vivo e in vitro en diversas patologías y la mejor forma de suministrar este ingrediente activo como parte de una dieta equilibrada, con especial atención a la hora de evaluar su biodisponibilidad. Además, plantea un desafío agronómico referido a la producción masiva de plantas cuya semilla aporte SDA en condiciones comercialmente atractivas. Cabe destacar que *Echium plantagineum* y *Buglossoides arvensis* crecen en forma silvestre en países con clima mediterráneo. En Chile, *Echium* (conocida como "viborera") es una maleza que crece desde la sexta hasta la novena región. *Buglossoides* es una planta también silvestre que crece desde la octava a la undécima región. Ensayar la producción programada de estas especies, tal y como se ha hecho recientemente con la chía (*Salvia hispanica* L) en Chile (42), para evaluar la potencialidad del aceite con alto contenido en SDA extraído de sus semillas, puede representar un desafío interesante.

RESUMEN

Los beneficios para la salud de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 eicosapentaenoico (20:5,EPA) y docosahexaenoico (22:6, DHA) son ampliamente conocidos y están

disponibles principalmente en alimentos de origen marino como el pescado. Sin embargo, en función de las recomendaciones internacionales acerca del consumo de pescado, éste es muy reducido en muchos países, incluido Chile. Por ello, la industria de alimentos está mostrando un interés creciente por el ácido estearidónico (18:4, SDA), un ácido graso omega-3 de 18 carbonos presente en los aceites de semilla de ciertas especies vegetales y que actúa como precursor del EPA y DHA en el metabolismo humano. La tasa de conversión de SDA en EPA resulta ser mucho más elevada que la del ácido α -linolénico (18:3, ALA), que es el principal ácido graso omega-3 en fuentes vegetales terrestres. La suplementación con SDA aporta una variedad de efectos beneficiosos para la salud humana según los estudios realizados. En el presente artículo se discuten algunos efectos en la salud derivados del SDA y la potencialidad de algunas plantas de origen silvestre para convertirse en aportadoras de SDA.

Palabras clave: Ácidos grasos omega-3, ácido estearidónico, efectos en salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidd P.M. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007, 12:207-27.
2. Deckelbaum R.J. Torrejón C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. *J Nutr*. 2012, 142:587S-91S.
3. Rincón Cervera M.A. Suárez Medina M.D. Guil Guerrero J.L. Fatty acid composition of selected roes from some marine species. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2009, 111:920-925.
4. Swanson D. Block R. Mousa S.A. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr*. 2012; 3:1-7.
5. Lenihan-Geels G. Bishop K.S. Ferguson L.R. Alternative sources of omega-3 fats: can we find a sustainable substitute for fish? *Nutr*. 2013; 5:1301-15.
6. Masoodi M. Mir A.A. Petasis N.A. Serhan C.N. Nicolaou A. Simultaneous lipidomic analysis of three families of bioactive lipid mediators leukotrienes, resolvins, protectins and related hydroxy-fatty acids by liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008; 22:75-83.
7. Dasilva G. Pazos M. Gallardo J.M. Rodríguez I. Cela R. Medina I. Lipidomic analysis of polyunsaturated fatty acids and their oxygenated metabolites in plasma by solid-phase extraction followed by LC-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2011; 406:2827-39.
8. Diagnóstico del consumo interno de productos pesqueros en Chile, informe final. Subsecretaría de Pesca, Gobierno de Chile, SCL econometrics, 2012.
9. Miyashita K. Paradox of omega-3 PUFA oxidation. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2014; 116:1268-79.
10. Frankel E.N. Formation of headspace volatiles by thermal decomposition of oxidized fish oils vs. oxidized vegetable oils. *J Am Oil Chem Soc*. 1993, 70:767-72.
11. Morales P. Valenzuela R. González D. González M. Tapia G. Sanhueza J. Valenzuela A. Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica. *Rev Chil Nutr*. 2012; 39:79-7.
12. Guil-Guerrero J.L. Rincón-Cervera M.A. Venegas-Venegas E. Gamma-linolenic and stearidonic acids: purification and upgrading of C18-PUFA oils. *Eur J Lipid Sci Technol*.

- 2010; 112:1068-81.
13. Horrobin D.F. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of $\Delta 6$ -desaturase. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57:732S-7S.
 14. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res.* 1998; 68:159-73.
 15. Rincón-Cervera M.A. Guil-Guerrero J.L. Preparation of stearidonic acid-enriched triacylglycerols from Echiium plantagineum seed oil. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2010; 112:227-32.
 16. El-Badry A.M. Graf R. Clavien P.A. Omega 3 – omega 6: what is right for the liver? *J Hepat.* 2007; 47:718-25.
 17. Patterson E. Wall R. Fitzgerald G.F. Ross R.P. Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012; article ID 539426. DOI:10.1155/2012/539426.
 18. Horrobin D.F. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of 6-desaturase. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57:732S-7S.
 19. Lemke S.L. Maki K.C. Hughes G. Taylor M.L. Krul E.S. Goldstein D.A. Su H. Rains T.M. Mukherjee R. Consumption of stearidonic acid-rich oil in foods increases red blood cell eicosapentaenoic acid. *J Acad Nutr Diet.* 2013; 113:1044-56.
 20. James M.J. Ursin V.M. Cleland L.G. Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:1140-5.
 21. Pottel L. Lycke M. Boterberg T. Foubert I. Pottel H. Duprez F. Goethals L. Debruyne P.R. Omega-3 fatty acids: physiology, biological sources and potential applications in supportive cancer care. *Phytochem Rev* 2014; 13:223–44.
 22. Surette M.A. Dietary omega-3 PUFA and health: stearidonic acid-containing seed oils as effective and sustainable alternatives to traditional marine oils. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57:748-59.
 23. Guil-Guerrero J.L. Stearidonic acid (18:4n-3): metabolism, nutritional importance, medical uses and natural sources. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2007; 109:1226–36.
 24. Walker C.G. Jebb S.A. Calder P.C. Stearidonic acid as a supplemental source of -3 polyunsaturated fatty acids to enhance status for improved human health. *Nutr.* 2013; 29:363-9.
 25. Commission Decision 2008/558/EC, authorising the placing on the market of refined echium oil as novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. 27 June 2008.
 26. Scientific Opinion on the safety of refined Buglossoides oil as a novel food ingredient. *EFSA* 2015, 13:4029. DOI:10.2903/j.efsa.2015.4029.
 27. Harris W.S. Lemke S.L. Hansen, S.N. Goldstein D.A. DiRienzo M.A. Su H. Nemeth M.A. Taylor M.L. Ahmed G. Cherian G. Stearidonic acid-enriched soybean oil increased the ω -3 index, an emerging cardiovascular risk marker. *Lipids* 2008; 43:805–11.
 28. Cantrill R.C. Huang Y.S. Ells G.W. Horrobin D.F. Comparison of the metabolism of alpha-linolenic acid and its delta 6 desaturation product, stearidonic acid, in cultured NIH-3T3 cells. *Lipids* 1993; 28:163–6.
 29. Petrik M.B. McEntee M.F. Johnson B.T. Obukowicz M.G. Whelan J. Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not a-linolenic, conjugated linoleic or γ -linolenic acids, reduce tumorigenesis in *ApcMin/1* mice. *J Nutr.* 2000; 130:2434–43.
 30. Horia E. Watkins B. Comparison of stearidonic acid and a-linolenic acid on PGE production and COX-2 protein levels in MDA-MB-231 breast cancer cell cultures. *J Nutr Biochem.* 2005; 16:184–92.
 31. Kelavkar U.P. Hutzley J. Dhir R. Kim P. Allen K.G.D. McHugh K. Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the omega 6:omega 3 ratio in diet: Athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy. *Neoplasia* 2006; 8:112–24.
 32. Subedi K. Yu H.M. Newell M. Weselake R.J. Meesapyodsuk D. Qiu X. Shah S. Field C.J. Stearidonic acid-enriched flax oil reduces the growth of human breast cancer in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 149:17-29.
 33. Surette M.E. Edens M. Chilton F.H. Trampusch K.M. Dietary Echium Oil increases plasma and neutrophil long-chain (n-3) fatty acids and lowers serum triacylglycerols in hypertriglyceridemic humans. *J Nutr.* 2004; 134:1406-11.
 24. Kuhnt K. Fuhmann C. Köhler M. Kiehntopf M. Jahreis G. Dietary Echium Oil increases long-Chain n-3 PUFAs, including docosapentaenoic acid, in blood fractions and alters biochemical markers for cardiovascular disease independently of age, sex and metabolic syndrome. *J Nutr.* 2014; 144:447-60.
 25. Harris W.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007; 55:217–23.
 26. Harris W.S. Von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med.* 2004; 39:212–20.
 27. Deckelbaum R.J. Calder P.C. Harris W.S. Akoh C.C. Maki, K.C. Whelan J. Banz W.J. Kennedy E. Conclusions and recommendations from the symposium, Heart Healthy Omega-3s for Food: Stearidonic acid (SDA) as a Sustainable Choice. *J Nutr.* 2012; 142:641S-3S.
 28. Miles E.A. Calder P.C. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Brit J Nutr.* 2012, 107:S171-S84.
 29. Hurst S. Zainal Z. Caterson B. Hughes C.E. Harwood J.L. Dietary fatty acids and arthritis. *Prost Leukotr Essential Fatty Acids* 2010; 82:315-18.
 30. Coupland K. Coupland D. Nichols J.A. New sources of lipids containing stearidonic acid – powerful moderators of inflammation. *IFSCC 19th Congress.* Australia, 1996.
 31. Alestas T. Ganceviciene R. Fimmel S. Müller-Decker K. Zouboulis C.C. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med.* 2006; 84:75-87.
 32. Silva H, Arriagada C, Baginsky C. Efecto de la fecha de siembra en la tasa de crecimiento relativa, tasa de asimilación neta y parámetros derivados en Chía (*Salvia hispánica L*) establecida en la Región Metropolitana de Chile. *Rev Agronomía (en evaluación)* 2015.