

Efecto del uso de los ácidos Ω 3 en pacientes con DM2 con hipertrigliceridemia.

Effect of the use of Ω 3 acids in patients with DM2 and hypertriglyceridemia. Review Article.

Argel de Jesús Concha-May ¹, Guillermo Padrón-Arredondo².

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades crónicas, según la Organización Mundial de la Salud, han causado 38 millones de muertes durante el año 2012 en el mundo. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, presentan anomalías lipídicas, las cuales son potencialmente aterogénicas. Estudios epidemiológicos de nutrición indican que el consumo de los ácidos grasos Ω 3 (1-4 g/dl), el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentaenoico disminuyen significativamente los triglicéridos de 20-50%, aumentan las lipoproteínas de alta densidad de 5 a 10%, y disminuyen las lipoproteínas de baja densidad y las lipoproteínas de muy baja densidad, incidiendo de manera favorable en la salud cardiovascular. **Material y métodos.** Con el objetivo de identificar la eficacia del consumo de ácidos grasos Ω 3 para la reducción de triglicéridos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se realizó una revisión bibliográfica de los trabajos comprendidos del año 2013 al 2018, de pacientes con diabetes tipo 2 con hipertrigliceridemia a los cuales se les administraron ácidos grasos Ω 3. **Resultados.** En esta revisión se pudo evidenciar el efecto hipolipemiante de los ácidos grasos Ω 3 sobre los pacientes con diabetes tipo 2 sobre los triglicéridos, así como disminución de los niveles de c-LDL y aumento del c-HDL. Se apreció también una disminución de la hemoglobina glicosilada. **Conclusión:** se encontraron estudios que mostraron buenos resultados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hipertrigliceridemia, como el efecto hipolipemiante y se puede concluir que es una buena opción como tratamiento en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Hipertrigliceridemia, Ácidos grasos Ω 3.

ABSTRACT

Introduction. Chronic diseases, according to the World Health Organization, have caused 38 million deaths during the year 2012 in the world. Patients with type 2 diabetes mellitus present lipid abnormalities, which are potentially atherogenic. Epidemiological studies of nutrition indicate that the consumption of fatty acids Ω 3 (1-4 g / dl), docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid significantly decrease triglycerides of 20-50%, increase high-density lipoproteins from 5 to 10%, and decrease low-density lipoproteins and very-low-density lipoproteins, with a favorable impact on cardiovascular health. **Material and methods.** To identify the efficacy of Ω 3 fatty acid consumption for the reduction of triglycerides in patients with type 2 diabetes mellitus. A systematic review of the work comprised between 2013 and 2018 was carried out in patients with type 2 diabetes with hypertriglyceridemia, to whom Ω 3 fatty acids were administered. **Results.** In this review the hypolipidemic effect of Ω 3 fatty acids on patients with type 2 diabetes on triglycerides could be evidenced, as well as a decrease in LDL-C levels and an increase in HDL-C. There was also a decrease in glycosylated hemoglobin. Discussion. The lipid-lowering effect of Ω 3 fatty acids could be evidenced in this review. on patients with type 2 diabetes on triglycerides, as well as decreased levels of LDL-c and increased HDL-c. A decrease in glycosylated hemoglobin was also observed. **Conclusion.** We found studies that showed good results in patients with type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia, such as lipid-lowering effect and it can be concluded that it is a good option as a treatment in this type of patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, fatty acids Ω 3.

¹ Médico General, Escuela de Medicina UQROO, Chetumal, Quintana Roo, México.

² Cirujano General Hospital General Playa del Carmen, Solidaridad, Quintana Roo, México.

Correspondencia: Argel de Jesús Concha May.

Correo electrónico: argelconcha@gmail.com

Recibido: 15 de junio de 2019.

Aceptado: 15 de diciembre de 2020.

INTRODUCCIÓN

En México de acuerdo con la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) 2012, las enfermedades no transmisibles de mayor prevalencia e incidencia son: la DMT2, las enfermedades isquémicas del corazón y los tumores malignos; las enfermedades no transmisibles representan 43.5% de los egresos y la mortalidad hospitalarios por ENT representa 73% del total de muertes⁽³⁾. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del año 2016, las tres principales causas de mortalidad en México son: las enfermedades cardíacas 19.9%, la DMT2 15.4%, y los tumores malignos 12.9%^(1, 2).

La principal consecuencia de la transición demográfica que experimentan los sistemas de salud de la mayoría de los países es el envejecimiento, el cual trae consigo una mayor demanda de atención de las enfermedades crónicas de las cuales no existen tratamientos definitivos, siendo esta atención cada vez más compleja y que exigirá un mayor costo⁽³⁻⁵⁾.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con las palabras claves diabetes, mortalidad, ECV, complicación microvascular, aceite de pescado, PUFA, ácidos grasos Ω 3 y Ω 6, del año 2013 al 2018, se incluyeron estudios prospectivos, observacionales, así como revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con los estudios realizados con el uso del Ω 3 sobre los lípidos sanguíneos en pacientes con DMT2.

RESULTADOS

En esta revisión se pudo evidenciar el efecto hipolipemiante de los ácidos grasos Ω 3 sobre los pacientes con diabetes tipo 2 sobre los triglicéridos, así como disminución de los niveles de c-LDL y aumento del c-HDL. Se apreció también una disminución de la hemoglobina glucosilada. (Cuadros 1-6)

CUADRO 1. ANORMALIDADES LIPÍDICAS EN PACIENTES CON DMT2.

Anormalidad Lipídica	Anormalidad en cinética	Anormalidad cuantitativa
↑ VLDL (Hipertrigliceridemia)	↑ Producción ↓ Catabolismo	VLDL grandes Glicación
↑ LDL (Normal o ligeramente elevada)	↓ Catabolismo ↓ Recambio	LDL pequeñas ricas en TG Densas Glicación
↓ HDL	↑ Catabolismo	HDL ricas en TG Glicación

CUADRO 2. Niveles de lípidos séricos basales y después de la suplementación con placebo o EPA.

Grupo variable	Placebo			EPA		
	Basal	Después	P	Basal	Después	P
Colesterol total mmol/L	204.44±43.91	226.27±38.73	>0.05	211.22±43.57	207.16±39.69	>0.05
Colesterol LDL mmol/L	92.61±35.92	95.73±29.86	>0.05	96.33±39.13	81.4±32.63	>0.05
Colesterol HDL mmol/L	76.22±32.85	76.50±20.81	>0.05	77.72±314.92	101.61±16.37	>0.001
Triglicéridos mmol/L	221.50±121.49	162.8±158.81	>0.05	218.61±94.52	176.48±133.75	>0.05
Colesterol HDL mmol/L	76.22±32.85	76.50±20.81	>0.05	77.72±314.92	101.61±16.37	>0.001
Triglicéridos mmol/L	221.50±121.49	162.8±158.81	>0.05	218.61±94.52	176.48±133.75	>0.05

CUADRO 3. Efecto de los ácidos grasos Ω 3 en lípidos sanguíneos.

Variables	Omega-3 (n=29)			Placebo (n=25)		
	Basal	Final	P	Basal	Final	P
Colesterol total mmol/L	203.38±33.72	199.10±47.63	0.542	180.32±30.56	209.75±36.80	0.000
Triglicéridos mmol/L	186.24±85.58	137.28±65.39	0.002	269.40±169.30	251.20±149.76	0.503
Colesterol HDL mmol/L	43.52±7.95	48.13±14.59	0.076	38.35±9.51	40.01±9.28	0.384
Colesterol LDL mmol/L	131.00±34.66	129.82±44.74	0.869	109.40±34.22	127.26±38.80	0.076

CUADRO 4. Efecto de los ácidos grasos Ω 3 en los niveles de lípidos a los 3 y 6 meses de tratamiento.

Variables	Aceite de pescado (n=49)	Placebo grupo (n=50)	p*
TG mmol/L			
Basal	1.60±0.92	1.73±0.90	0.007
3 meses	1.36±0.70*	1.76±0.97	
6 meses	1.26±0.66*	1.78±0.95	
TC mmol/L			
Basal	4.63±0.76	4.44±0.94	0.454
3 meses	5.36±0.88	5.08±0.97	
6 meses	5.28±0.80	5.19±1.08	
HDL-C mmol/L			
Basal	1.36±0.35	1.26±0.27	0.006
3 meses	1.53±0.34*	1.34±0.33	
6 meses	1.56±0.39*	1.35±0.28	
LDL-C mmol/L			
Basal	3.34±0.70	3.27±0.85	0.911
3 meses	3.87±0.92	3.71±0.94	
6 meses	4.11±0.95	4.08±1.07	
LDL-C/HDL-C			
Basal	2.60±0.86	2.69±0.86	0.152
3 meses	2.68±0.97	2.90±0.96	
6 meses	2.86±1.01	3.15±1.08	

CUADRO 5. EFECTO DEL ACEITE DE PESCADO ENRIQUECIDO CON DHA.

Variable	DHA enriquecido con aceite de pescado		Control		P
	Basal	Final	Basal	Final	
TG (mg/d)	193.2±108.2	143.8±63.4**	158.4±70.3	174.3±88.0	0.1*

CUADRO 6. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DIFERENTES.

Variables	Grupo 1 (n=31)	Grupo 2 (n=29)	Grupo 3 (n=27)	P
TC mg/dL				
Basal	211.41=18.92	204.72=19.08	207.29=15.19	0.34
12 semanas	194.19=18.59	195.89=18.42	205.55=27.18	0.11
p	0.0001	0.01	0.71	
TG mg/dL				
Basal	199.32=19.91	192.27=24.09	202.333=16.91	0.17
12 semanas	188.48=22.77	175.96=25.75*	195.14=19*	0.01
p	0.02	0.001	0.04	
LDL mg/dL				
Basal	121.58=14.83	115.03=14.02	113.70=14.05	0.08
12 semanas	117.93=16.55*	109.86=10.70	103.03=13.92*	0.001
p	0.12	0.04	0.002	

DISCUSIÓN

La DMT2 es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por grados variables de resistencia a la insulina, alteración de la secreción de la insulina y aumento de la producción de la glucosa, causado por una interacción compleja de defectos genéticos, metabólicos y ambientales, los cuales tienen un fenotipo en común, la hiperglucemia, la cual tiene complicaciones irreversibles que afectan la calidad de vida de quien la padece⁽⁶⁻⁹⁾.

La prevalencia de la DMT2 en México es del 12%. Según la encuesta nacional de salud y nutrición medio camino (ENSANUT MC) del año 2016, la prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes es del 9.4% (10.3% de las mujeres y 8.4% de los hombres) observándose un ligero aumento con respecto a la ENSANUT 2012 (9.2%), el reporte de DMT2 por diagnóstico médico previo fue mayor entre mujeres que entre hombres, tanto a nivel nacional (10.3% vs. 8.4%), como el localidades urbanas (10.5% vs. 8.2%) o rurales (9.5% vs. 8.9%)⁽¹⁰⁾.

En el año 2017 murieron en México aproximadamente 4 millones de personas entre 20 y 79 años a causa de la DMT2. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS); México presenta una de las más altas tasas de mortalidad por DMT2 del continente, la tasa general de mortalidad en el año 2013 fue del 70.8 por 100,000 habitantes, Quintana Roo tuvo una tasa de mortalidad inferior a 45 por 100,000 habitantes en el año 2013. De acuerdo con la INEGI, México tuvo 105,574 defunciones por diabetes en el año 2016⁽¹¹⁾.

La DMT2 presenta manifestaciones que corresponden a una enfermedad metabólica, causando un deterioro del organismo, produciendo complicaciones siendo la más frecuente la aterosclerosis de los grandes vasos sanguíneos, cuya localización puede ser miocárdica, cerebral y vascular periférica⁽¹²⁾.

La principal complicación de la DMT2 son las ECV, principalmente la enfermedad coronaria, la cual causa 80% de las muertes en estos pacientes. La DMT2 presenta anomalías lipídicas comunes, las cuales consisten en el aumento de la concentración de los triglicéridos (TG), disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y aumento en el número de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) pequeñas y densas, los cuales se asocian con la resistencia a la insulina y con la hiperinsulinemia, aumentando el riesgo de ECV⁽¹³⁾.

Dislipidemias y ácidos grasos Ω 3. Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades, causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas, los cuales son factores de riesgo modificables y se clasifican en primarias (causadas por defectos genéticos) o secundarias (asociadas con la obesidad, DMT2, hipotiroidismo, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y algunos medicamentos).

Sin embargo, estudios epidemiológicos de nutrición indican que el consumo de los ácidos grasos Ω 3 (1 a 4 g/d), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) disminuyen significativamente los TG del 20 al 50%, aumentan c-HDL del 5 al 10%, disminuyen c-LDL y la lipoproteína de muy baja densidad (c-VLDL), incidiendo de manera favorable en la salud cardiovascular, siendo un tratamiento seguro y bien tolerado⁽¹⁴⁾.

Existen estudios que demuestran el efecto hipotriglicéridémico de los ácidos grasos Ω 3, en pacientes con DMT2, principalmente con hipertriglicéridemia, este efecto depende de la dosis y la principal fuente de este suplemento son los aceites de pescado (EPA o DHA)⁽¹⁵⁾.

La dislipidemia diabética se caracteriza por hipertriglicéridemia con c-VLDL elevado y niveles de c-HDL reducidos en la sangre. La FDA y la Sociedad Europea de Cardiología aprueban el uso de Ω 3 como tratamiento en la hipertriglicéridemia. Se recomienda una dosis de 2 a 4 g al día; en pacientes con niveles de TG superiores a 500 mg/dl se recomienda 4 g al día de EPA y DHA; el uso del Ω 3 reduce 45% los niveles de TG y en más del 50% los niveles de colesterol VLDL; en sujetos sanos reduce del 20 al 50% los TG plasmáticos, y en pacientes con DMT2 con hipertriglicéridemia los reduce aún más, otros beneficios que han demostrado los ácidos grasos Ω 3 son en el tratamiento de trastornos neurológicos, cánceres, afecciones inflamatorias, trastornos oftalmológicos, mejoran la efectividad de las estatinas en el perfil lipídico y disminuyen el riesgo de enfermedad vascular coronaria⁽¹⁶⁾.

Diabetes y dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares como los ataques cardíacos, los eventos cerebrovasculares y la insuficiencia circulatoria en los miembros inferiores son causadas por las complicaciones macrovasculares. La DMT2 representa un

alto riesgo cardiovascular. El riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular es de dos a seis veces más alto en personas con DMT2, 58% de las muertes de pacientes con DMT2 se debe a causa cardiovascular, también se asocia con mayor riesgo de sufrir infarto al miocardio⁽¹⁷⁾.

La dislipidemia y la DMT2, son los principales factores que han incrementado la mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), en los países occidentales. Ensayos clínicos demuestran que las personas con DMT2 tienen una mayor incidencia de padecer eventos cardiovasculares que los pacientes sin DMT2⁽²¹⁾.

Lípidos y lipoproteínas. En la circulación sanguínea encontramos cuatro tipos de lípidos: colesterol, ésteres de colesterol, TG y fosfolípidos y debido a que las grasas tienen la característica de ser hidrófobas, necesitan a las lipoproteínas para llegar hasta los órganos. El colesterol se sintetiza principalmente en el hígado y mucosa intestinal mediante la acción de la hidroximetilglutaril coenzima-A (HMG CoA) reductasa, cuando hay colesterol en exceso, éste se esterifica con un ácido graso almacenándose como éster de colesterol hasta que se necesite, es esencial para la formación de las hormonas corticoesteroides y los ácidos biliares⁽¹⁸⁾.

Los quilomicrones contienen apolipoproteínas apo A-1, apo B-48, apo C-II, apo C-III y apo-E, los TG que son obtenidos de la ingesta son hidrolizados en la luz intestinal, absorbidos como ácidos grasos y reesterificados en forma de TG y se empaquetan en forma de quilomicrones, posteriormente llegan a los tejidos muscular y adiposo donde se cataliza la hidrólisis mediante la lipoproteína lipasa (LPL) enzima que se encuentra anclada en los capilares, que es activada por la presencia de Apo-C-II, esta reacción causa la reducción del tamaño de los quilomicrones debido a que se reduce el núcleo formando quilomicrones residuales, los cuales son captados por los receptores hepáticos que reconocen apo-E, constituyendo uno de los orígenes de las HDL.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se sintetizan en el hígado, estimulado por el catabolismo de los quilomicrones residuales y presenta una estructura y proceso por el cual se generan los ácidos grasos a partir de los TG, similares al quilomicron a excepción que no contiene apo A-1 y presentan formas completas de apo-B100, su principal función es el transporte de los TG a los tejidos muscular y adiposo.

Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) mayormente provienen de la lipólisis de las VLDL, por lo que su composición es similar, pero más pequeñas y densas, se cree que la mayoría de la IDL son capturadas a nivel hepático, y la otra mitad son convertidas en LDL.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL) su principal función es el transporte y entrega de colesterol a las células, tejidos periféricos e hígado, contienen apo-B100 y ésteres de colesterol. Los receptores de LDL reconocen a la apo B-100 y apo-E, estos receptores se sintetizan y viajan a la membrana plasmática,

fijándose a la proteína clatrina, y por medio de la endocitosis se forman endosomas y son hidrolizadas las proteínas y los lípidos, formando aminoácidos y colesterol no esterificado el cual es tóxico en exceso, este es utilizado para la síntesis de membranas, hormonas esteroideas, enzimas, o depositados en formas de ésteres de colesterol; el receptor cuando termina su ciclo se recicla o es degradado por PCSK9⁽¹⁹⁾.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Son macromoléculas constituidas mayormente en 70% de la proteína Apo-I, la cual se produce en el hígado y en el intestino, estos tejidos se encargan de la lipidación de las moléculas Apo A-I recién secretadas pobres en lípidos mediante el receptor de ABCA-1 Transportador en casete de unión de adenosín trifosfato tipo 1), se forman las HDL, los cuales realizan la captación de colesterol dando como resultado la formación de partículas discoidales de HDL, la segunda proteína que forma las HDL, es la Apo-II, hay cinco subtipos de HDL (HDL2a, HDL2b, HDL3a, HDL3b, HDL3c), las HDL extraen el colesterol de las lesiones ateroscleróticas y lo transportan al hígado⁽²⁰⁾.

Las HDL poseen enzimas como la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), paraoxonasa-1 (PON-1), el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa, proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y de fosfolípidos (PLTP), esta lipoproteína realiza un proceso llamado transporte reverso, donde se realiza transferencia de apoproteínas y lípidos. El HDL realiza la toma de colesterol de las membranas para revertir la acumulación en los tejidos, esto es parte de la maduración de la macromolécula⁽²¹⁾.

La lipoproteína-a (LP-a) es una partícula lipoprotéica similar a las LDL, pero con densidad media, su función es desconocida, parece intervenir en la formación de placas de ateroma y en el proceso de formación del trombo, tiene la capacidad de promover la inflamación debido a su alto contenido en fosfolípidos oxidados, o por la capacidad antifibrinolítica, se desconoce su mecanismo de aterogenicidad pero puede relacionarse a la semejanza con la LDL, se encuentra unida a una apoproteína-a de forma covalente⁽²²⁾.

Lipoproteínas en la DMT2. Los pacientes con DMT2 presentan anomalías lipídicas, las cuales son potencialmente aterogénicas. La resistencia a la insulina causa un desbalance y desregulación de las hormonas y enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico a nivel del hígado, esto se ha definido como dislipidemia aterogénica, la cual está caracterizada por TG elevados, baja concentración de c-HDL y aumento de c-LDL pequeñas y densas, llamadas LDL tipo B, las cuales son susceptibles de oxidarse. La resistencia a la insulina que caracteriza a la DMT2 ejerce un efecto inhibitorio sobre la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, causando lipólisis, salida de ácidos grasos y reducción de la degradación de la apolipoproteína-B, aumentando el ensamble de las lipoproteínas de muy baja densidad, expresando así alteraciones de la LDL y HDL⁽²³⁾.

Las partículas de LDL pequeñas y densas que se encuentran en la DMT2, son más aterogénicas, debido a que tienen una mayor

facilidad a la glicosilación y a la oxidación. A pesar de que una persona con DMT2 tenga un buen control de la glucosa, presenta anomalías en el metabolismo de las grasas, esto debido a los altos niveles de insulina y resistencia a la insulina: 1) La lipoproteína lipasa está disminuida dando como resultado un catabolismo reducido de quilomicrones y VLDL, 2) Se aumenta la liberación de los ácidos grasos en el tejido adiposo, 3) Aumento de la producción de ácidos grasos en el hígado, 4) Aumento de la producción de VLDL hepática⁽²⁴⁾.

En las placas de aterosclerosis de los seres humanos se ha evidenciado la aterogenicidad de las VLDL, así como sus remanentes. En pacientes con DMT1 y DMT2 con control, presentan una elevación en la concentración plasmática de VLDL, esta lipemia grave se asocia con la falta o deficiencia de insulina debido a una disminución de la transcripción del gen LPL⁽²⁵⁾.

En pacientes con DMT2 crónicos la función antioxidante, anti-inflamatoria y anti-agregante de las HDL se encuentra disminuida, adquiriendo un perfil pro-inflamatorio causado por la LDL oxidadas, las cuales inducen la liberación de mediadores inflamatorios derivados de endotelio y la expresión de moléculas de adhesión, causando modificaciones de los componentes básicos de las HDL como la glicosilación enzimática de la apo A-I, disminución de los niveles de la lecitina colesterol aciltransferasa, la proteína transportadora de ésteres de colesterol, la paraoxonasa-1, la acetil-hidrolasa del factor activador de plaquetas y la glutatión peroxidasa⁽²⁶⁾.

Existen dos tipos de VLDL, VLDL-1 Y VLDL-2 las cuales son reguladas por la insulina mediante su inhibición en la producción. Las VLDL-2 son intermediarias en la síntesis de VLDL-1, aunque igual pueden ser secretadas directamente del hígado, y las VLDL-1 por acción de la lipasa lipoproteica circulante pueden producir VLDL-1

En pacientes con DMT2 con resistencia a la insulina, ésta deja de inhibir la producción de la VLDL-1, aumentando la producción hepática incrementada de VLDL. El hiperinsulinismo, aumenta la transcripción del Elemento de Unión Regulador de Esterol Proteína 1 (Sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1c) lo que incrementa la producción de miRNA33b que es codificado por una región intrónica del gen de SREBP1c, estas alteraciones acrecientan la producción de VLDL al favorecer la síntesis de ácidos grasos y TG, causando aumento de la actividad plasmática de la CETP y altera la composición de las HDL, mediante la transferencia de TG de las VLDL hacia las HDL a través de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol. La producción de las HDL se ve disminuida en los pacientes con DMT2 debido a la supresión del transportador en casete de adenosín-trifosfato tipo 1, transportador necesario para el ensamblaje de las partículas de HDL, esta supresión es causada por un aumento en la transcripción de miRNA33 mediado por la insulina. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina que se presenta en etapas tempranas de la DMT2, ocasionando una falta de inhibición de la lipólisis periférica causando un aumento de los ácidos grasos libres circulantes disminuyendo la expresión de

ABCA-1 a nivel hepático lo que deriva en una disminución de la producción de HDL⁽²⁷⁾.

La hiperglucemia sostenida y las altas concentraciones de VLDL, causan modificaciones estructurales en las LDL como; la modificación de las LDL por glicosilación, lo que incrementa el paso a través del endotelio vascular, aumenta la fagocitosis y el depósito de colesterol en la íntima arterial; aparición de las LDL pequeñas y densas con disminución de la afinidad de sus receptores, causando un aumento del tiempo de vida media en la circulación sanguínea, aumentando el paso a través del endotelio vascular, favoreciendo la aterogénesis. Las LDL oxidadas producen lesiones endoteliales mediante el efecto quimiotáctico para que los monocitos circulantes penetran hacia la íntima y se transforman en macrófagos y luego en células espumosas cargadas de ésteres de colesterol, así como agregación plaquetaria en el área de lesión arterial y liberación de tromboxano, todas estas modificaciones de la lipoproteína LDL son elementos que caracterizan al desarrollo de la aterosclerosis.

La lipoproteína-A en niveles elevados se considera como factor de riesgo en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) para enfermedad cardiocoronaria, esta lipoproteína inhibe la actividad de plasminógeno y estimula la expresión genética del inhibidor del activador de plasminógeno⁽²⁸⁾.

La hiperglucemia en pacientes con DMT2 estimula la expresión del receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LOX-1), este es un receptor endotelial del tipo de lecitina que le confiere actividad adhesiva y promotora de endocitosis, lo que permite el paso de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL^{OX}), las lipoproteínas remanentes (RLPs) y los monocitos circulantes al subendotelio.

Estos monocitos se transforman en macrófagos residentes por internalización de lípidos y lipoproteínas dando origen a las células espumosas y en estrías grasas. La LOX-1 es un factor que influye en la formación de la placa ateromatosa por medio de la disfunción endotelial, el aumento de la actividad de factores que contribuyen a la trombogénesis, la infiltración de los monocitos en el subendotelio y la apoptosis de las células endoteliales, aumentando la isquemia de miocardio y la mortalidad por ECV⁽²⁹⁾.

Dislipidemia. Las dislipidemias son un conjunto de síndromes de diferentes etiologías, causadas por las concentraciones anormales de lipoproteínas sanguíneas, y se clasifica para los pacientes en: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta y hipoalfalipoproteinemia⁽³⁰⁾.

Se clasifican fenotípicamente en hipercolesterolemia (aumento exclusivo de los niveles de c-LDL), hipertrigliceridemia (elevación de los TG \geq 150 mg/dl, sin alteración de los niveles de c-LDL), hiperlipidemia mixta (aumento concomitante de c-LDL y triglicéridos), c-HDL bajo aislado (c-HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl en mujeres en presencia de c-LDL y TG adecuados).

Por etiología las dislipidemias se clasifican en formas primaria o genética (causada por mutaciones puntuales o polimorfismo en los genes los cuales alteran el metabolismo de las lipoproteínas) y secundarias (causada por enfermedad capaz de provocar hiperlipemia como la diabetes, hipotiroidismo, etc., los cuales generan trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas) mixtas (origen multifactorial, donde se combina alteraciones poligénicas predisponentes y causas secundarias)⁽³¹⁾.

La lipemia diabética, presenta un aumento de la síntesis de TG asociada con una disminución de la actividad de LPL a causa de una disminución total o parcial de insulina, de acuerdo con la clasificación de la OMS 1970 formando un patrón lipoprotéico tipo V (acumulación de VLDL y quilomicrones en plasma).

En los pacientes con DMNID hay disminución de c-HDL, asociándose con un aumento de VLDL causado por incremento de la síntesis hepática de TG y de la disminución del catabolismo⁽³²⁾.

Fisiopatología de la dislipidemia aterogénica. La resistencia a la insulina (RI) es el mecanismo de la DMT2, por la cual se produce la dislipidemia aterogénica. En condiciones normales la lipólisis de los TG en los adipocitos es suprimida por la insulina, pero en la DMT2 la insulina ejerce una menor inhibición sobre la lipasa sensible a hormonas de los adipocitos viscerales y causa de la RI este fenómeno no ocurre, dando como resultado aumento en los ácidos grasos libres (FFA) en la circulación portal y se transportan al hígado (fenómeno conocido como esteatosis hepática no alcohólica).

Las proteínas reguladoras de la producción de TG en el hígado, llamadas Proteínas de Unión a Elementos Reguladores de Esterol, (SERBPS, por sus siglas en inglés) son estimuladas por la RI, generando mayor producción de TG y de apo-B, los cuales son ensamblados en las VLDL. A nivel circulatorio se sobre expresa la enzima CETP por acción de la RI, catalizando el transporte de TG desde las VLDL a las HDL, aumentando su tamaño y siendo más susceptibles a la degradación hepática al ser reconocidos por los SR (receptores de Scavenger), y el paso de colesterol de las HDL hacia las VLDL, disminuyendo el tamaño y generando partículas IDL y al final partículas más pequeñas de LDL generando una dislipidemia aterogénica propia del paciente con diabetes⁽³³⁾.

Tratamiento de la dislipidemia aterogénica (DA).

Según los estudios del Grupo Italiano por el estudio de la supervivencia del infarto miocárdico (GISSI-PT) y estudio de intervención de lípidos ácido eicosapentaenoico Japón (JELIS) la utilización como monoterapia y combinada con estatinas ha demostrado la reducción de eventos cardiovasculares⁽³⁴⁾.

Ácidos grasos Ω 3.

Los ácidos grasos Ω 3 se encuentran en tres principales formas en los alimentos: EPA, DHA, estos se pueden encontrar en los aceites de pescado (salmón, atún, sardinas) y algas; y alfa linolénica (a-ALA), que se puede encontrar en aceites vegetales, chía, nueces, cacahuates y aceitunas. Los EPA, DHA Y ALA se obtiene

mediante la dieta, ya que son ácidos grasos esenciales, por lo que el organismo no los sintetiza⁽³⁵⁾.

Metabolismo de los ácidos grasos Ω 3. Los ácidos grasos Ω 3 disminuyen la expresión de los genes que regulan la síntesis de novo de los lípidos y activan los genes de transporte y oxidación de ácidos grasos, mediante tres factores principales involucrados en el metabolismo lipídico; activan los PPAR α (receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa), reducen la concentración de ChREBP (proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono) /MLX (Max. -like factor X), reduce la concentración de SREBP-1⁽³⁶⁾.

Los ácidos grasos poliinsaturados inhiben varias transcripciones involucradas en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos incluyendo SREBP1, ChREBP y MLX, los Ω 3 controlan el SREBP1 mediante la regulación de la transcripción del gen SREBP1C, los mecanismos moleculares para el control de ChREBP y MLX por AGP1CL aún siguen sin definirse⁽³⁷⁾.

Los PPAR α son factores de transcripción dependientes de ligando, se encuentran más elevados en tejidos con activo catabolismo de los ácidos grasos, estos se activan por medio de los ácidos grasos Ω 3. Las actividades biológicas y terapéuticas son resultado de la combinación de 2 mecanismos: 1) una transactivación dependiendo de ligando encargado de controlar los efectos metabólicos, 2) una transrepresión dependiente de ligando que controla los efectos vasculares. El efecto agonista del PPAR α en la eliminación del plasma de las lipoproteínas ricas en TG puede deberse a cambios de la expresión hepática de los inhibidores apo-C-III (apolipoproteína clave involucrada en el control y aclaramiento de TG VLDL) activadores apo A-V de la actividad LPL⁽³⁸⁾.

Los ácidos grasos Ω 3 inhiben la expresión de SREBP-1c, el cual es un factor de transcripción necesario para inducir la síntesis hepática de TG y ácidos grasos mediados por insulina, al igual se inhiben los receptores X hepáticos (LXR) estos participan en la síntesis de lípidos y son regulados por SREBP-1c⁽³⁹⁾.

Efecto de los ácidos grasos Ω 3. En un ensayo controlado aleatorizado doble ciego con una población de 185 pacientes chinos con DMT2 que se dividieron en 3 grupos: grupo 1 con 63 pacientes, se le administró capsulas de aceite de pescado que contienen 2 g/día de DHA y EPA; al grupo 2 con 61 pacientes, se le administró cápsulas de aceite de linaza que contiene 2.5 g/día de ALA, y al grupo 3 con 61 pacientes se le administró cápsulas de aceite de maíz por 180 días. Después del análisis post hoc, el grupo 1 tuvo una disminución significativa de colesterol total (p=0.029), c-HDL (p= 0.038) y TG (p= 0.001) en comparación al grupo 3, y el grupo 1 comparado con el grupo 2 tuvo una disminución significativa de c-LDL (p= 0.025), colesterol total (p= 0.007), c-HDL (p<0.001) y TG (P= 0.043) después de la intervención⁽⁴⁰⁾.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con 36 pacientes con DMT2, se clasificaron en dos grupos al azar para suplementación con 2 g/día de cápsulas de EPA (éster etílico del ácido eicosapentaenoico) o placebo en cápsulas de 1 g durante

8 semanas, se obtuvo como resultado un aumento significativo de c-HDL, así como una ligera reducción del colesterol total, c-LDL, TG y hemoglobina glicosilada (7.89 a 7.86) en el grupo de suplemento⁽⁴¹⁾.

En un estudio piloto aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo, con 54 pacientes con DMT2, se clasificaron en dos grupos el primero con 29 pacientes, recibió 1 g/día (DHA + EPA enriquecido con pescado) y el segundo grupo con 25 pacientes, recibió placebo (1 g de carbohidratos y 1.7 mg de sodio por cápsula blanda) durante 24 semanas, en el primer grupo se obtuvo la mejoría del perfil lipídico con una disminución significativa en los TG, colesterol total, c-LDL y hemoglobina glicosilada (9.6% a 8.2%) y un aumento de c-HDL⁽⁴²⁾.

En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, con 100 pacientes DMT2 del hospital Guanlin en la ciudad de Yixing, China, fueron asignados al azar en dos grupos, al primero se le administró 4 cápsulas de 1 g/día de aceite de pescado, cada capsula contiene 1.34 g EPA y 1.07 g DHA y al segundo grupo se administró placebo (aceite de maíz) por 6 meses, obteniendo como resultado la disminución de TG de -21.25% (p=0.007) con la mayor reducción dentro de los primeros 3 meses seguida por una reducción progresiva, aumento de c-HDL (p= 0.006) y la disminución hemoglobina glicosilada (7.72% a 7.34%) en el grupo de aceite de pescado⁽⁴³⁾.

En otro ensayo controlado aleatorio doble ciego, con 72 pacientes DMT2 fueron asignados al azar para administrar 4 cápsulas al día de aceite de pescado enriquecido con DHA, cada capsula contiene (600 mg de ácidos grasos Ω 3; 362.5 mg de DHA + 100 mg de EPA) y otro grupo con placebo durante 8 semanas obteniendo como resultado la disminución de los TG (p=0.01)⁽⁴⁴⁾.

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, con 100 pacientes con DMT2, de los cuales 87 completaron el estudio. Se formaron 3 grupos, mediante una aleatorización simple: el primer Grupo 1 recibió metformina 500 mg + glimepirida 1 mg + vitamina E 400 mg; el Grupo 2 metformina 500 mg + glimepirida 1 mg + 180 mg de ácido eicosapentaenoico + 120 mg de DHA; el Grupo 3 sirvió de control con metformina 500 mg + glimepirida 1 mg, durante un periodo de 12 semanas. Se realizó una prueba post hoc de Bonferroni, y se observó que se redujeron los TG significativamente en pacientes del Grupo 2 en comparación con el Grupo 3 (p=0.01) a las 12 semanas⁽⁴⁵⁾.

En el metaanálisis de Wong con 97 pacientes con DMT2 sin ECV previa, mostró la disminución de TG con la suplementación con ácidos grasos Ω 3 (4 g/día) en comparación con el aceite de oliva (4 g/día) con un resultado de -0.47 mmol/L [IC del 95%: -0.71; 0.23], p<0.001. ⁽⁵⁶⁾ Durán-Alcocer A, et al., publicaron un trabajo similar al nuestro enfocado a las habilidades cognitivas en niños sanos con resultados similares a los encontrados en nuestra revisión⁽⁴⁶⁾.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con DMT2 tienen alteración del perfil lipídico ocasionando hipertrigliceridemia, lo que lleva a complicaciones como las enfermedades cardiovasculares. Con base en los resultados de la investigación bibliográfica se puede recomendar el uso de ácidos grasos Ω 3 como monoterapia a dosis de 2 a 4 g/día, ya que tiene un efecto hipolipemiante, disminuyen los TG, aumentan el c-HDL y tienen una disminución de la hemoglobina glicosilada, sin embargo, se observó una gran mejoría cuando se usa el ácido graso Ω 3 en terapia combinada con otros hipolipemiantes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: No hubo fuentes de financiamiento para este trabajo.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. México: IEPSA; 2013. Estrategia nacional para la prevención y el control del sobrepeso, la obesidad y la diabetes; 2013 septiembre. [103 paginas]. Disponible en: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia_con_portad_a.pdf.
2. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. México: FMD; 2018. Defunciones por diabetes en México; 2018. [2 págs.]. Disponible en: <http://findiabetes.org/defunciones-diabetes-mexico/>.
3. Merodio Z, Rivas V, Martínez A. Percepción del apoyo familiar y dificultades relacionadas con la diabetes en el adulto mayor. *Horizonte Sanitario*. 2015 Abril; 14(1):14-20.
4. Larry J. Harrison's Endocrinology. 2nd ed. Chicago: The McGraw-Hill; 2010. Chapter 19, diabetes mellitus; pp. 267-313.
5. Casanova K. Nivel de conocimiento sobre Diabetes Mellitus que tienen los pacientes diagnosticados del servicio médico Sanitas de Venezuela entre diciembre 2015 a julio 2016, *Dia Int Endocrinol*. 2017; 9(2):1-6.
6. Barba JR. México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2018; 65(1):4-17.
7. Cuevas A. Dislipidemia diabética. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2016 febrero; 27 (2): Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0716864016300049/1-s2.0-S0716864016300049-main.pdf?_tid=89c26839-2ab9-4855-9533-96b81857313f&acdnat=1526535319_611f1feda848b1274482653e076139a8.
8. Rosenson R. Secondary causes of dyslipidemia. Up to Date. 2017 September. Disponible en: https://www.uptodate-com.etechniconicryt.idm.oclc.org/contents/secondary-causes-of-dyslipidemia?search=dyslipidemias%20in%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

9. Canalizo E, Favela EA, Salas JA, Gómez R, Jara R, Torres L, Viniestra A. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51(6):700-9.
10. Fernández JC. Hipolipemiantes y el uso de terapias combinadas en el tratamiento de las dislipidemias: una breve revisión. *Revista CENIC. Cienc Biol.* 2013; 44(2):1-14.
11. Goncalves CE, Camara K, Santos AC, Dullius J. Safety in the hypertriglyceridemia treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp.* 2015; 31(2):570-6.
12. Chauhan S, Kodalf H, Noor J, Ramteke K, Gawai V. Role of Ω -3 fatty acids on lipid profile in diabetic Dyslipidemia: single blind randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar; 11(3): OC13–OC16.
13. Rodríguez E, González M, Ruiz J. Omacor (Una formulación concentrada de ácidos Ω 3), en el tratamiento de los triglicéridos elevados. *Arch Venez Farmacol Terap.* 2014; 33(1):13-9.
14. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. México: FDM. Riesgo Cardiovascular en Diabetes Mellitus Tipo 2; 2018. Disponible en: <http://fmdiatabetes.org/riesgo-cardiovascular-diabetes-mellitus-tipo-2/>.
15. Lahera V, Heras N, Diabetes y riesgo cardiovascular. Libro de salud cardiovascular. 111-19. Recuperado de: https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap11.pdf.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. España: IM&C; 2004. Guía de Buena Práctica Clínica en Dislipidemia. 106 págs. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_dislipemias.pdf.
17. Errico TL, Chen X, Martín JM, Julve J, Escola JC, Blanca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas. *Plasm Clin Invest Arterioscl.* 2013; 25(2): 98-103.
18. Ponce Y, Ponche A, Rodríguez A, Ilanéz C, Las lipoproteínas de alta densidad: protectoras vasculares contra la aterosclerosis. *Corsalud.* 2013; 5(4): 366-78.
19. Marín-Palma D, Taborda NA, Urcuqui-Inchima S, Hernández JC. Inflamación y respuesta inmune innata: participación de las lipoproteínas de alta densidad. *Iatreia.* 2017; 30(4):423-35.
20. Carvajal PA, Correa AM, Reyes LM, Díaz RE, González EM, García M. Lipoproteína(a) y fibrinógeno como predictores de complicaciones en pacientes con síndrome coronario agudo. *Corsalud.* 2015; 7(4):275-84.
21. III Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemia. Dislipidemia aterogénica: diabetes tipo 2 y prediabetes. *Avances Cardiol.* 2014; 34 (Supl. 2): 91-100.
22. Larry J. Harrison's endocrinology. Second edition. United States: The McGraw-Hill; 2010.p.242-323.
23. Gardner DG, Shoback D. Greenspan. *Endocrinología Básica y Clínica.* Novena edición. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2012.p.685.
24. Awad F, Contreras-Duarte S, Molina P, Quiñones V, Serrano V, Abbott, E, Maiz A, Busso D Rigotti, A. Disfuncionalidad antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes diabéticos descompensados. *Nutr Hospit.* 2015; 32(3):1131-8.
25. Muñoz L, Aguilar CA. Lipoproteínas de alta densidad y su papel en la diabetes mellitus tipo 2. ¿Un marcador diagnóstico temprano subestimado? *Rev ALAD.* 2014; 6:41-54.
26. Alvarado VM. Uso de Ω 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria. [Tesis maestría]. Guatemala. Escuela de Estudios de Postgrados de la Facultad de Ciencias Médicas.2014. Recuperado de: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9292.pdf.
27. Wigdorovitz R, Inés G, Lucero D. Efectos inflamatorios, oxidativos y aterogénicas del receptor endotelial de la lipoproteína de baja densidad oxidada-1. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2016; 50(4):629-34.
28. Secretaría de Salud. México: IEPSA; 2002. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias; 2012. [57 págs.]. Disponible en: <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/eyr/IMSS-233-09.pdf>.
29. Ministerio de Salud. Orientación Técnica. Dislipidemias. 2018. [83 págs.]. Disponible en: <http://soched.cl/guias/Dislipidemias-MINSAL-Chile-2018.pdf>.
30. Farreras, Rozman. *Medicina Interna.* 16ª. Ed: Elsevier. Cap. 15, Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas; pp. 1899-1921.
31. Castillo J. Fisiología y fisiopatología de los lípidos, ¿es útil la electroforesis de lipoproteínas y/o medición de la apo A, apo B? Capítulo 1: 7-12. Disponible en: http://www.endocrino.org/wp-content/uploads/2015/12/Fisiología_Fisopatología.pdf.
32. Fanlo M, Pinto X. Guías de práctica clínica de manejo de la dislipidemia en diabéticos y otros grupos de riesgo. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015; 15(A): 8-13.
33. Millán J, Díaz A, Blasco M, Pérez F, Serrano A, Rodríguez L, et al. Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en atención primaria. 2013. Disponible en: <http://www.se-arteriosclerosis.org/assets/dislipemia-aterog%C3%A9nica.pdf>.
34. Castellanos L, Rodríguez M. El efecto de Ω 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Rev Chil Nutr.* 2015; 42(1): 90-5.
35. Ventoso B. Efectos de los ácidos grasos Ω 3 en terapia cardiovascular. 1ª. Ed. Área de innovación y Desarrollo, SL; 2017. pp.31-32.
36. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Ω -3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012; 53: 2525-45.
37. Panadero M, González M, Herrera E, Bocos C. Modulación del PPAR α por agentes farmacológicos y naturales y sus implicaciones metabólicas. *Clin Invest Arterios.* 2008; 20(6): 259-89.
38. Sanhueza J, Durán S, Torres J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp.* [Internet]. 2015; 32(3):1362-1375.
39. Zheng JS, Lin M, Fang L, Yuan L, Jin Y, Feng J, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements on glycemic traits in Chinese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized controlled trial. *Mol Nut Food Res.* 2016: 1-31.
40. Golzari MH, Hosseini S, Koohdani F, Yaraghi A, Javanbakht MH, Honarvar NM, et al. The Effect of Eicosapentaenoic Acid on the serum levels and enzymatic activity of Paraoxonase 1 in the patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Irani.* 2017; 5(8): 486-95.
41. Jacobo M, Valdés R, Guadarrama AL, Pardo RV, Martínez BE, Harbige LS. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on metabolic and inflammatory biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus patients. *Nutrients.* 2017; 9:5-11.
42. Wang F, Wang Y, Zhu Y, Liu X, Xia H, Yang X, Sun G. Treatment for 6 months with fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids has neutral effects on glycemic control but improves dyslipidemia in type 2 diabetic patients with abdominal obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017 Oct; 56(7):2415-22.
43. Toupchian O, Sotoudeh G, Mansoori A, Nasli E, Djalali M, Ali S, et al. Effects of DHA-enriched fish oil on monocyte/macrophage activation marker sCD163, asymmetric dimethyl arginine (ADMA), and insulin resistance in type 2 diabetic patient. *J Clin Lipidol.* 2016; 1-29.
44. Jeppesen C, Schiller K, Schulze M. Ω 3 and Ω 6 acids and type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013; 13:279-88.
45. Dass AS, Narayana S, Venkatarathnamma PN. Effect of Vitamin E and Ω 3 fatty acids in type 2 diabetes mellitus patients. *J Adv Pharm Technol Res.* 2018: 9:32-6.
46. Durán-Alcocer A, Aguilar-Shamira T, Villanueva-Morales IC, Castillo-Ávila P, Barrios-de-Tomasi J. La ingesta de ácidos grasos omega 3 mejora las habilidades cognitivas de niños sanos. *Rev Salud Q. Roo.* 2014; 7(22) Ene/Mar: 19-22.