

# Ruolo degli acidi grassi omega-3 nella dieta dei pazienti affetti da patologie reumatiche infiammatorie

## *Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in diet of patients with rheumatic diseases*

C. Sales<sup>1</sup>, F. Oliviero<sup>2</sup>, P. Spinella<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, <sup>2</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

### SUMMARY

*The beneficial effects of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids have been widely described in the literature in particular those on cardiovascular system. In the last decade there has been an increased interest in the role of these nutrients in the reduction of articular inflammation as well as in the improvement of clinical symptoms in subjects affected by rheumatic diseases, in particular rheumatoid arthritis (RA). Nutritional supplementation with  $\omega$ -3 may represent an additional therapy to the traditional pharmacological treatment due to the anti-inflammatory properties which characterize this class of lipids: production of alternative eicosanoids, reduction of inflammatory cytokines, reduction of T-lymphocytes activation, reduction of catabolic enzymes activity. The encouraging results of dietetic therapy based on  $\omega$ -3 in RA are leading researchers to test their effectiveness on patients with other rheumatic conditions such as systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis. Nutritional therapy based on food rich in  $\omega$ -3 or on supplementation with fish oil capsules, proved to be a valid support to the treatment of chronic inflammatory rheumatic diseases.*

Reumatismo, 2008; 60(2):95-101

### INTRODUZIONE

Gli ultimi decenni sono stati caratterizzati da un notevole cambiamento dello stile di vita della popolazione, in particolare quello legato all'alimentazione. Il progressivo aumento del livello di benessere economico ha provocato un aumento del consumo di alimenti ricchi di acidi grassi polinsaturi (AGP) della serie omega ( $\omega$ ) -6 accompagnato da una netta riduzione nell'introito di grassi della serie  $\omega$ -3. Il rapporto ottimale  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 raccomandato dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SI-NU) attraverso i Livelli di Assunzione Giornalieri Raccomandati di Energia e Nutrienti per la popula-

zione italiana (LARN) è pari a 5:1 (1), ben al di sotto di quello attualmente stimato nelle popolazioni occidentali che arriva ad essere >10:1 (2, 3).

Le malattie reumatiche costituiscono un gruppo di patologie infiammatorie e degenerative eterogenee che affliggono una gran parte della popolazione e il cui aumento di incidenza è legato principalmente all'invecchiamento della popolazione e all'obesità. Anche se la loro patogenesi è complessa e non chiaramente definita, le malattie reumatiche sono caratterizzate da un rilascio prolungato nel tempo di molecole infiammatorie in grado di amplificare il processo flogistico e il danno ai tessuti bersaglio principali, cartilagine e membrana sinoviale.

Indagini epidemiologiche condotte sulle popolazioni eschimesi la cui dieta si distingue per la presenza di alimenti ricchi in acidi grassi  $\omega$ -3, hanno spostato negli ultimi anni l'interesse del mondo scientifico verso i possibili effetti antinfiammatori di questa classe di lipidi anche per le patologie che colpiscono il distretto articolare (4). Mentre gli effetti

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Paolo Spinella

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Padova

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

E-mail: paolo.spinella@unipd.it

benefici degli AGP  $\omega$ -3 sul sistema cardiovascolare sono noti da tempo (5), il ruolo svolto da questi nutrienti nella riduzione della flogosi articolare e nel miglioramento della sintomatologia clinica di soggetti affetti da patologie reumatiche infiammatorie è stato evidenziato solo di recente e soprattutto nei riguardi dell'artrite reumatoide (AR) (6-8). Scopo di questa rassegna è mettere in evidenza come la supplementazione dietetica con AGP  $\omega$ -3 possa rappresentare una terapia di supporto a quella farmacologica tradizionale attuata principalmente con i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), i corticosteroidi e i DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs) (9).

### Acidi grassi $\omega$ -3 e infiammazione

Il nostro organismo è in grado di sintetizzare solo una parte di AGP mentre altri devono essere necessariamente assunti con la dieta e per tale motivo sono denominati acidi grassi essenziali. Questi sono l'acido linoleico e l'acido  $\alpha$ -linolenico, capostipiti rispettivamente degli acidi grassi  $\omega$ -6 ed  $\omega$ -3. Indispensabili per la costruzione delle membrane cellulari, gli AGP sono utilizzati dall'organismo per la sintesi di molecole lipidiche complesse tra cui importanti mediatori dell'infiammazione quali prostaglandine (PG), trombossani (TX), leucotrieni (LT), lipoxine (LX) ed eicosanoidi in generale.

Dall'acido linoleico (18:2  $\omega$ -6) deriva l'acido  $\gamma$ -linoleico (GLA; 20:3  $\omega$ -6) che è convertito in acido arachidonico (AA; 20:4  $\omega$ -6). Dall'AA derivano gli eicosanoidi della seconda e quarta serie aventi azione proinfiammatoria e protrombotica (Fig. 1). Dall'acido  $\alpha$ -linolenico (18:3  $\omega$ -3) deriva l'acido eicosapentaenoico (EPA; 20:5  $\omega$ -3) dal quale si forma il corrispondente acido grasso a 22 atomi di carbonio, l'acido docopentaenoico (DHA; 22:6  $\omega$ -3) (Fig. 1).

L'acido linoleico ( $\omega$ -6) è molto abbondante in natura e si trova nei semi di molte piante (tranne che nella noce di cocco, nel cacao e nelle palme); esso

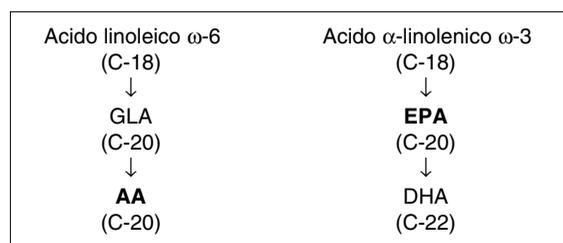


Figura 1 - Schema del metabolismo dell'acido linoleico e  $\alpha$ -linolenico.

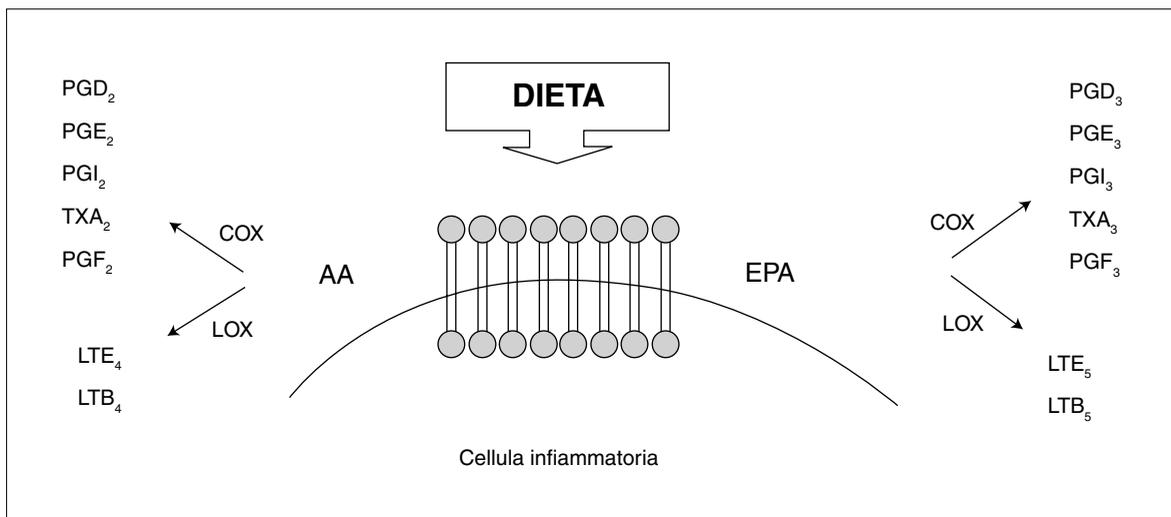
è il principale AGP di alcuni oli vegetali tra cui l'olio di mais e di girasole. L'acido  $\alpha$ -linolenico ( $\omega$ -3) è presente in notevole quantità nei cloroplasti delle verdure e nei semi di lino e di soia.

Il metabolismo delle famiglie di AGP  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 segue vie distinte pur utilizzando e competendo, sebbene con diversa affinità, per gli stessi complessi enzimatici. Durante i processi di flogosi, gli acidi grassi rilasciati dai fosfolipidi di membrana sono trasformati dalle ciclossigenasi (COX) e dalle 5-lipossigenasi (5-LOX) in eicosanoidi. Essendo l'AGP maggiormente rappresentato nelle cellule infiammatorie, l'AA diventa il substrato principale per la sintesi degli eicosanoidi. Prostaglandine, trombossani, leucotrieni e altri derivati ossidati vengono in tal modo coinvolti nella modulazione della intensità e della durata della risposta infiammatoria, avendo spesso effetti opposti (10).

È stato dimostrato che la quantità di AA presente nelle cellule infiammatorie e la capacità di produrre eicosanoidi della serie 2 possono venire aumentate attraverso la somministrazione dell'acido grasso o del suo precursore (11, 12) mettendo in evidenza i potenziali effetti della dieta nell'influenzare il processo infiammatorio. La supplementazione dietetica di un giovane adulto con 1,5g AA/die per 7 settimane provoca un marcato aumento di PGE2 e LTB4 da parte delle cellule mononucleate stimulate con endotossine (13). Al contrario, un aumentato consumo di AGP  $\omega$ -3, come l'EPA e il DHA, conduce ad una loro maggiore incorporazione nei fosfolipidi delle cellule infiammatorie a spese dell'AA che invece diminuisce (14, 15). Infatti, per omologia strutturale gli AGP  $\omega$ -3 competono con l'AA conducendo alla formazione di eicosanoidi della terza e quinta serie meno attivi e meno potenti (Fig. 2) (16). Ad esempio, il LTB5 ha una attività chemotattica da 10 a 100 volte inferiore rispetto al corrispondente LTB4 (17), mentre le PGE della serie 3 inducono una diminuita espressione genica delle COX-2 nei fibroblasti e produzione di IL-6 da parte dei macrofagi (18). PGE2 e PGE3 sembrano invece avere la stessa capacità inibitoria sulla produzione di TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (19).

In base alla disponibilità di AGP nell'organismo, vengono quindi sintetizzati mediatori di una serie specifica che hanno attività biologica di differente intensità (Fig. 2).

Recentemente è stata identificata una nuova classe di lipidi, derivanti da EPA e DHA, denominati "resolvine" e "protectine". Si tratta di mediatori endogeni a cui è stata riconosciuta una potente attività immunoregolatrice e un ruolo di primo piano



**Figura 2** - Principali eicosanoidi derivati per azione delle fosfolipasi di membrana dall'acido arachidonico (AA) e dall'acido eicosapentaenoico (EPA). La qualità degli alimenti introdotti con la dieta è in grado di spostare la produzione di eicosanoidi verso la serie 2 e 4 (a partire dall'AA) o verso la serie 3 e 5 (a partire dall'EPA).

nel promuovere la risoluzione del processo infiammatorio (20).

Dall'EPA, attraverso la via della COX-2, originano le resolvine E che vengono trasformate nei corrispondenti epimeri bioattivi la cui proprietà antiflogistica si estrinseca favorendo la produzione di citochine antinfiammatorie (IL-10 e TGF $\beta$ 1), riducendo la chemotassi neutrofila, la produzione di citochine infiammatorie e la permeabilità vascolare (21, 22). Dal DHA originano invece le resolvine D, aventi azione antinfiammatoria simile alle resolvine E, e le protectine aventi azione immunoregolatrice e benefica nei confronti di vari tessuti dell'organismo in particolare quelli del sistema nervoso (23, 24).

#### **Altre proprietà antinfiammatorie degli acidi grassi $\omega$ -3**

Nonostante l'antagonismo enzimatico nei confronti dell'AA rappresenti l'effetto antinfiammatorio principale, gli AGP  $\omega$ -3 possiedono altre proprietà in grado di influenzare il processo flogistico indipendenti dalla formazione degli eicosanoidi. È stato dimostrato che l'EPA e il DHA sono in grado di inibire l'attivazione del fattore nucleare kB (25) coinvolto nella trascrizione di geni codificanti per numerosi fattori immunomodulatori, e per citochine infiammatorie quali IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 (26, 27). Di particolare interesse, la correlazione inversa trovata tra il contenuto cellulare di EPA e la capacità di produrre TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  in risposta a LSP (28). Gli AGP  $\omega$ -3 introdotti con la

dieta possono inoltre modificare la composizione dei microdomini di membrana delle cellule T che partecipano attivamente ai meccanismi di traduzione del segnale modulando in vivo la produzione di queste citochine (29).

Un'altra proprietà antinfiammatoria degli AGP  $\omega$ -3 è svolta nei confronti delle molecole di adesione che mediano il passaggio dei leucociti dal circolo sanguigno ai tessuti. È stato dimostrato che gli AGP  $\omega$ -3 riducono l'espressione di alcune molecole di adesione sulla superficie cellulare di monociti (30) macrofagi (31) e cellule endoteliali (32). Recentemente è stato osservato come monociti isolati da volontari sani dopo l'assunzione di 6 g/die di olio di pesce per 12 settimane (corrispondenti a 1,02 g EPA e 0,69 g DHA) subiscono delle modificazioni funzionali che portano alla riduzione del flusso di neutrofili indotto in co-cultura con cellule endoteliali (33).

Le cellule T e le cellule del panno sinoviale dei soggetti affetti da AR possiedono una quantità elevata di molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e il numero di molecole espresse sulle cellule che presentano l'antigene, nonché la concentrazione dell'antigene, sono fattori importanti nella risposta mediata dai linfociti T. Gli AGP  $\omega$ -3 sono in grado di ridurre l'attivazione delle cellule T diminuendo l'espressione delle molecole MHC. Due studi condotti da Hughes e coll. hanno infatti dimostrato che i monociti umani mostrano una ridotta capacità di presentare l'antigene dopo stimolazione con IFN- $\gamma$  in

presenza di EPA e DHA in proporzione 3:1 (equivalente a quella delle comuni capsule di olio di pesce) (34,35).

Altri studi sono stati condotti sui possibili effetti degli AGP  $\omega$ -3 sugli enzimi catabolici coinvolti nella degradazione della cartilagine articolare durante processi infiammatori cronici, tra cui le metalloproteasi della matrice. Uno di questi (36) descrive i meccanismi molecolari con cui gli AGP  $\omega$ -3 possono modulare l'espressione e l'attività di fattori di degradazione della cartilagine articolare in corso di AR. I dati ottenuti hanno messo in luce come l'incorporazione di AGP  $\omega$ -3 all'interno della membrana plasmatica di condrociti bovini conduca alla riduzione dose-dipendente dell'espressione e dell'attività delle aggregasi (enzimi che degradano i proteoglicani), nonché alla riduzione dell'espressione di IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e della COX-2. Uno studio successivo (37) ha inoltre evidenziato che l'espressione di mRNA, che codifica per ADAMTS-4 (endopeptidasi), MMP-13 (collagenasi), MMP-3 (elastasi) è abolita in presenza di AGP  $\omega$ -3.

La terapia nutrizionale con AGP  $\omega$ -3 può quindi influenzare l'infiammazione attraverso:

1. la produzione di eicosanoidi alternativi;
2. la riduzione della produzione di citochine infiammatorie;
3. la riduzione dell'attivazione dei linfociti T;
4. la riduzione dell'attività di enzimi catabolici.

### Applicazioni cliniche

In ambito reumatologico la maggior parte degli studi che hanno indagato gli effetti della dieta sul decorso delle malattie infiammatorie croniche sono stati rivolti all'AR (38-40). Da questi studi è emerso che l'integrazione della dieta dei pazienti affetti da AR con AGP  $\omega$ -3 conduce ad un progressivo miglioramento della sintomatologia con conseguente riduzione dell'uso di farmaci sintomatici (FANS) spesso responsabili di effetti collaterali importanti. I benefici clinici più significativi sono stati rilevati dopo la dodicesima settimana del trattamento dietetico con una dose di AGP  $\omega$ -3 >2,6 g/die. La riduzione del dolore, del numero delle articolazioni colpite e della rigidità articolare vengono attribuiti all'inibizione della produzione di eicosanoidi e delle citochine infiammatorie dai tessuti periferici. Non trascurabile il fatto che gli AGP  $\omega$ -3, oltre agli effetti antinfiammatori, determinano una significativa riduzione del rischio cardiovascolare che nei pazienti affetti da AR è aumentato (41).

**Tabella I** - Alimenti ad elevato contenuto di AGP  $\omega$ -3.

ALA	verdure a foglie verdi, semi di soia, semi di lino, oli vegetali in generale
EPA	olio di pesce, pesce azzurro, olio di canola, noci, carni bianche, uova.
DHA	olio di pesce, alcuni tipi di alghe, pesce azzurro, olio di canola, noci, carni bianche, uova

ALA: acido alfa-linolenico; EPA: acido eicosapentaenoico;  
DHA: acido docosaenoico.

**Tabella II** - Contenuto di AGP  $\omega$ -3 in pesci e crostacei.

	gr/100 gr di prodotto
salmone	1,8
acciughe	1,7
sardine	1,4
aringhe	1,2
sgombro	1
trota	1
pesce spada	0,7
tonno bianco	0,7

Recentemente sono stati indagati gli effetti della somministrazione intravenosa di AGP  $\omega$ -3 in pazienti con AR dimostrando che questo tipo di applicazione terapeutica, oltre ad essere ben tollerata, porta ad un miglioramento della fase acuta della malattia (42). Lo stesso tipo di studio è stato effettuato su un paziente affetto da spondiloartrite sieronegativa ottenendo anche in questo caso risultati positivi (43).

La somministrazione intravenosa di AGP  $\omega$ -3 permette di superare il problema della compliance nei confronti della terapia nutrizionale che necessita di un ruolo attivo del paziente e conduce inoltre a risultati più rapidi (1 settimana) confrontati con quelli ottenuti mediante il supporto dietetico (3-4 settimane). D'altra parte la somministrazione per via parenterale sottopone il paziente ad una metodica terapeutica invasiva che necessita dell'intervento di personale medico-infermieristico e, aspetto non meno importante, gli conferisce un ruolo passivo nella gestione della malattia che lo affligge. È dimostrato infatti che assumere in parte il controllo del proprio stato di salute, in questo caso mediante l'adozione di specifici suggerimenti dietetici, migliora la compliance dei pazienti anche nei confronti della terapia farmacologica dall'uso della quale non si può comunque prescindere. Gli studi che negli ultimi vent'anni hanno indagato gli effetti della dieta a base di  $\omega$ -3 negli indivi-

dui affetti da AR sono stati molti e i risultati ottenuti stanno portando i ricercatori a testarne la validità anche su pazienti affetti da altre patologie reumatiche. In uno studio svedese (44) è stata indagata per la prima volta la validità della supplementazione dietetica con  $\omega$ -3 ad alte dosi (4, 55 g/die) sull'attività di malattia in soggetti affetti da spondilite anchilosante (SA), malattia infiammatoria cronica che affligge principalmente lo scheletro assiale e le grandi articolazioni periferiche. Tale studio ha dimostrato che un adeguato apporto alimentare di AGP  $\omega$ -3 porta ad una diminuzione degli indici di attività della SA. Altri studi, con coorti più numerose di pazienti, sono sicuramente necessari per supportare e confermare i dati ottenuti dagli autori scandinavi.

Più recentemente è stato pubblicato uno studio (45) che ha valutato l'efficacia degli AGP  $\omega$ -3 sull'attività della malattia e lo stress ossidativo nella dieta di individui affetti da lupus eritematoso sistemico (LES). Questo studio è stato il primo a valutare gli effetti di questa classe di lipidi sulla funzione endoteliale vascolare compromessa dalla malattia. I risultati ottenuti non solo hanno confermato i benefici della dietoterapia con omega-3 sull'attività della malattia, ma hanno anche messo in evidenza

l'efficacia degli AGP  $\omega$ -3 nel migliorare la funzionalità vascolare e nel ridurre lo stress ossidativo legato al lupus. Gli effetti protettivi degli omega-3 sul sistema cardiovascolare sono ampiamente riconosciuti dalla comunità scientifica internazionale (5) e in ambito reumatologico questo rappresenta un valore aggiunto all'efficacia di questa terapia nutrizionale nei confronti di quelle malattie reumatiche nelle quali è presente una compromissione del sistema cardiovascolare come nel caso dell'AR e dello stesso LES.

In conclusione, la terapia nutrizionale basata sull'introduzione nella dieta di alimenti ad alto contenuto di AGP  $\omega$ -3 o con la supplementazione di integratori quali le capsule di olio di pesce ha dimostrato effetti benefici nelle malattie infiammatorie croniche reumatologiche (46).

Un adeguato apporto di AGP  $\omega$ -3, accompagnato da una riduzione nell'introito di AGP  $\omega$ -6, può giocare un ruolo importante nell'alleviare i sintomi di alcune malattie reumatiche. Ulteriori studi sono necessari al fine di ottimizzare la dieta dei pazienti affetti da reumatismi infiammatori cronici, anche se un simile approccio è da considerarsi esclusivamente di supporto e in nessun caso sostitutivo della terapia farmacologica tradizionale.

#### RIASSUNTO

Gli effetti benefici degli acidi grassi polinsaturi (AGP) della serie  $\omega$ -3 sono ampiamente descritti in letteratura soprattutto quelli legati al sistema cardiovascolare. Negli ultimi anni particolare interesse è stato rivolto al ruolo di questi nutrienti nella riduzione della flogosi articolare e nel miglioramento della sintomatologia clinica di soggetti affetti da malattie reumatiche infiammatorie, in particolare da artrite reumatoide (AR). La supplementazione dietetica con AGP  $\omega$ -3 può rappresentare una terapia aggiuntiva rispetto a quella farmacologica tradizionale grazie alle proprietà antinfiammatorie che caratterizzano questa classe di lipidi: produzione di eicosanoidi alternativi, riduzione della produzione di citochine infiammatorie, riduzione dell'attivazione dei linfociti T, riduzione dell'attività di enzimi catabolici. I risultati incoraggianti della terapia dietetica a base di acidi grassi  $\omega$ -3 ottenuti nell'AR hanno portato negli ultimi anni i ricercatori a testarne la validità anche su pazienti affetti da altre patologie reumatiche quali il lupus eritematoso sistemico e la spondilite anchilosante. La terapia nutrizionale, attuata mediante l'introduzione nella dieta di alimenti ad alto contenuto di AGP  $\omega$ -3 o con la supplementazione di integratori quali le capsule di olio di pesce, è risultata essere di valido supporto al trattamento farmacologico delle malattie infiammatorie croniche anche in ambito reumatologico.

**Parole chiave** - Acidi grassi polinsaturi, dieta, alimentazione, infiammazione, malattie reumatiche.

**Key words** - Polyunsaturated fatty acids, diet, nutrition, inflammation, rheumatic diseases.

#### BIBLIOGRAFIA

1. LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti), Società Italiana di Nutrizione Umana, 1996.
2. Miggiano GAD, Gagliardi R. Dieta, nutrizione e artri-

te reumatoide. Clin Ter 2005; 156: 115-23.

3. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. Biomed Pharmacother 2006; 60: 502-7.

4. O'keef JH Jr, Harris WS. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come to age. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 607-14.
5. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Result of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
6. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16: 97-109.
7. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 35: 77-94.
8. Simopoulos AP. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21: 495-505.
9. James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid* 2003; 68: 399-405.
10. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2: 612-9.
11. Peterson LD, Jeffery NM, Thies F, Sanderson P, Newsholme EA, Calder PC. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. *Lipids* 1998; 33: 171-80.
12. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with alpha-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr* 2001; 131: 1918-27.
13. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Mackey BE. Arachidonic acid supplementation enhances synthesis of eicosanoids without suppressing immune functions in young healthy men. *Lipids* 1998; 33: 125-30.
14. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipids and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 260-74.
15. Gibney MJ, Hunter B. The effects of short- and long-term supplementation with fish oil on the incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 255-9.
16. Von Schacky C, Kiefl R, Jendraschak E, Kaminski WE. N-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans in vitro, ex vivo and in vivo. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 302-9.
17. Goldman DW, Pickett WC, Goetzl EJ. Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B5 (LTB5) derived from eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 282-8.
18. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1751-6.
19. DooperMMBW, Wassink L, M'Rabet L, Graus YMF. The modulatory effects of prostaglandin-E on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells are independent of the prostaglandin subtype. *Immunology* 2002; 107: 152-9.
20. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004; 73: 155-72.
21. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Gronert K, Chiang N. Anti-inflammatory lipid signals generated from dietary n-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and n-3 PUFA therapeutic actions. *J Physiol Pharmacol* 2000; 4: 643-54.
22. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002; 196: 1025-37.
23. Hong S, Gronert K, Devchand P, Moussignac R-L, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autocoids in antiinflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 14677-87.
24. Serhan CN. New endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators: implications for rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheum* 2007; 3: 570-9.
25. Zhao Y, Joshi-Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kB activation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 71-8.
26. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, E spat NJ. NF-kB inhibition by n-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF transcription. *Am J Physiol* 2003; 284: L84-9.
27. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Biol Med* 1997; 400: 589-97.
28. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1b production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 116-22.
29. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 345-58.
30. Hughes DA, Southon S, Pinder AC. (n-3) Polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes in vitro. *J Nutr* 1996; 126: 603-10.
31. Miles EA, Wallace FA, Calder PC. Dietary fish oil reduces intercellular adhesion molecule 1 and scavenger receptor expression on murine macrophages. *Atherosclerosis* 2000; 152: 43-50.

32. Collie-Duguid ES, Wahle KW. Inhibitory effect of fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids on the expression of endothelial cell adhesion molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 220: 969-74.
33. Luu NT, Madden J, Calder PC, Grimble RF, Shearman CP, Chan T, et al. Dietary supplementation with fish oil modifies the ability of human monocytes to induce an inflammatory response. *J Nutr* 2007; 137: 2769-74.
34. Hughes DA, Southon S, Pinder A. n-3 Polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes in vitro. *J Nutr* 1996; 126: 603-10.
35. Hughes DA, Pinder CA. n-3 Polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 357-60.
36. Curtis C, Huges G, Flannery C, Little C, Harwood J, Caterson B. n-3 Fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem* 2000; 275: 721-4.
37. Curtis C.L, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Heghes CE, Wilson C, et al. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1544-53.
38. Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 27-36.
39. Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, Litts LL, Mul-laly PM, Rynes RI, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical and Immune Correlates* 1995; 38: 1107-14.
40. Volker D, Fitzgerald P, Major J, Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2343-6.
41. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.
42. Leeb BF, Saunter J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids* 2006; 4: 29-34.
43. Fassl C, Sautner J, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in a patient with active spondy-larthritis - a case report. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 577-578.
44. Sundstrom B, Stalnacke K, Hagfors L, Johansson G. Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 359-62.
45. Wrigth SA, O'Prey FM, McHenry MT, Leahey WJ, Devine AB, Duffy EM et al. A randomised placebo controlled interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 841-8.
46. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (Suppl): 1505S-19S.