

**Veganismo y menopausia: ¿cómo influye en los niveles de  
ácidos grasos omega-3?**

**Veganism and menopause: how does it affect omega-3  
fatty acid levels?**

Trabajo de Fin de Grado

**Gustavo Rodríguez Vargas**

Tutorizado por Covadonga Rodríguez González y Nieves Marta Díaz Gómez

Grado en Biología, julio de 2024

Facultad de Ciencias: Sección de Biología

Universidad de La Laguna

## ÍNDICE

<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
1.1 Marco teórico.....	6
1.1.1 Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Síntesis, balance e importancia biológica.....	6
1.1.2 La dieta vegana/vegetariana, implicaciones nutricionales.....	9
1.1.3 Obtención de omega-3 LC-PUFAs en la dieta.....	11
1.1.4 Implicaciones fisiológicas de la menopausia, sintomatología y factores de riesgo. Omega-3 LC-PUFAs y menopausia.....	12
1.2 Objetivo y problema de investigación.....	13
<b>2. Metodología.....</b>	<b>14</b>
2.1 Diseño del estudio.....	14
2.2 Método de búsqueda.....	14
2.3 Estrategia de búsqueda y selección bibliográfica.....	15
<b>3. Resultados.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Discusión.....</b>	<b>20</b>
4.1 Efecto de la dieta.....	20
4.2 Efecto de los estrógenos / menopausia.....	24
4.3 Factor genético.....	25
<b>5. Conclusiones.....</b>	<b>26</b>
5.1 Conclusions.....	27
<b>6. Bibliografía.....</b>	<b>28</b>
7.1 Bibliografía de artículos seleccionados.....	31

## RESUMEN

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega-3, EPA y DHA, son obtenidos principalmente en la dieta mediante la ingesta de productos procedentes de la pesca y la acuicultura, siendo estos producidos por las algas y bioacumulados en la cadena trófica marina. El aumento en la práctica de dietas veganas o vegetarianas está asociado con múltiples beneficios, entre ellos la ingesta de cantidades considerables de su precursor (ALA), pero los mecanismos enzimáticos están biológicamente limitados en el ser humano y su conversión metabólica en EPA y DHA está condicionada por factores que pueden dificultar su obtención endógena. Teniendo en cuenta los beneficios encontrados en la literatura para estos dos LC-PUFAs, el presente trabajo tiene como objetivo determinar el conocimiento actual sobre la eficacia de las enzimas desaturasas y elongasas, implicadas en la síntesis de EPA y DHA, ante el nulo o mínimo consumo de estos LC-PUFAs en este tipo de dietas, así como establecer una relación con la menopausia y el papel que ejercen los estrógenos y las variantes genóticas en la síntesis *de novo* de estos ácidos grasos. Tras la revisión bibliográfica se deduce una conversión ineficiente de ALA en EPA y especialmente DHA, reforzando la necesidad de suplementación directa y el control dietario, además de una mayor investigación ante el actual desconocimiento, especialmente en este grupo de población: mujeres postmenopáusicas vegetarianas o veganas.

**Palabras clave: menopausia, dieta vegana, vegetariano, ácidos grasos omega-3, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA).**

## ABSTRACT

Long-chain polyunsaturated fatty acids of the omega-3 series, EPA and DHA, are mainly produced by algae and bioaccumulate in the marine food chain, being primarily obtained in the diet through the consumption of fishing and aquaculture products. Despite the fact that the increase in the practice of vegan or vegetarian diets is associated with multiple benefits as the intake of considerable amounts of their precursor (ALA), enzymatic mechanisms are biologically limited in humans and their metabolic conversion to EPA and DHA is conditioned by factors that may hinder their endogenous acquisition. Considering the benefits found in the literature for these two LC-PUFAs, the present work aims to determine the current knowledge on the efficacy of desaturase and elongase enzymes involved in EPA and DHA synthesis, given the minimal or absent consumption of EPA and DHA in such diets. In

addition, to establish a relationship with menopause and the role of estrogens and genotypic variants in *de novo* synthesis of these fatty acids, is also an aim of the present study. After the literature review, an inefficient conversion of ALA to EPA and especially DHA is highlighted, reinforcing the need for research due to the current lack of knowledge, while direct supplementation and dietary control is recommended, mainly in postmenopausal vegan or vegetarian women.

**Key words: menopause, vegan diet, vegetarian, omega-3 fatty acids, alpha-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA)**

## ABREVIATURAS

**AGE:** ácidos grasos esenciales

**ALA (18:3n-3):** ácido alfa-linolénico

**ARA (20:4n-6):** ácido araquidónico

**BDNF:** factor neurotrófico derivado del cerebro

**BMD:** densidad mineral ósea

**CRP:** proteína c-reactiva

**DHA (22:6n-3):** ácido docosahexaenoico

**EO:** aceite de *Echium*

**EPA (20:5n-3):** ácido eicosapentaenoico

**FAO:** Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

**FSH:** hormona foliculoestimulante

**GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina

**IL:** interleucina

**IMC:** índice de masa corporal

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**LC-PUFA:** ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

**LA (18:2n-6):** ácido linoleico

**LH:** hormona luteinizante

**LT:** leucotrieno

**MUFA:** ácidos grasos monoinsaturados

**OA (18:1n-9):** ácido oleico

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PAL (16:0):** ácido palmítico

**POI:** falla ovárica prematura

**PPAR- $\alpha$ :** receptor activado por proliferadores de peroxisoma alfa

**PUFA:** ácidos grasos poliinsaturados

**RL:** radicales libres

**ROS:** especies reactivas de oxígeno

**SNP:** polimorfismo de nucleótido único

**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa

**TX:** tromboxano

## **1. Introducción**

La esperanza de vida humana ha aumentado significativamente a lo largo de los años. En 1900, estaba cerca de los 32 años, aunque en los países más desarrollados alcanzaba los 50 años. A mediados del siglo XX, se situaba en torno a los 70 años y, para finales de este, llegó a los 80 años (Ayuso & Holzmann, 2014; Dattani et al., 2023).

El Instituto Nacional de Estadística (INE, 2022) y la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) demuestran un incremento en la longevidad de las mujeres en el nacimiento de al menos 3 años entre el 2000 y 2019, alcanzando los 86,2 años en España. Además, según el INE, a pesar del descenso ocasionado por la pandemia de COVID-19 (Heuveline, 2022), en 2022 esta cifra llegó a los 85,7 años.

El incremento de la longevidad se justifica por las mejoras en las condiciones de vida de las mujeres, no sólo a nivel de atención sanitaria o nutricional, sino también por cambios sociales, tecnológicos y económicos que han permitido mejorar su calidad de vida.

Considerando que la menopausia es un periodo fisiológico en la vida de las mujeres, condicionado por cambios hormonales que conllevan el cese permanente de la menstruación, la mortalidad decreciente implica una mayor proporción de mujeres en la postmenopausia a nivel global. Así, la mayoría de las mujeres viven casi una tercera parte de su vida en la etapa menopáusica/posmenopáusica, incluso en países menos desarrollados, más susceptibles a la sintomatología característica de esta etapa (Poomalar et al., 2013).

Aunque la menopausia no es una enfermedad, se trata de una transición y estado biológico posterior que conlleva riesgos para la salud y síntomas molestos que pueden afectar al ámbito social y laboral de las mujeres. Por esta razón, cuidar y concienciar a la población sobre el bienestar personal durante este período es una necesidad importante (Aninye, 2021), especialmente si se tiene en cuenta que los cambios hormonales asociados pueden conllevar un mayor riesgo de padecer obesidad y otras patologías relacionadas (Afonso-Alí et al., 2023).

La mayor preocupación global por la salud ha hecho que las dietas veganas y vegetarianas hayan ganado popularidad en los últimos años como un estilo de vida basado en la exclusión

de productos de origen animal, promocionándose por sus múltiples beneficios que incluyen la reducción del riesgo de enfermedades cardíacas, diabetes, obesidad y ciertos tipos de cáncer (Key et al., 2006; Craig, 2009, 2010). A lo largo de la historia, estos movimientos han sido motivados por una serie de razones socioeconómicas, religiosas o filosóficas (Leitzmann, 2014). Así, algunas religiones como el hinduismo promueven la no violencia hacia los seres vivos, considerando la dieta vegetariana más pura, de manera similar a la filosofía del budismo (Leitzmann, 2014; Miki et al, 2020, Ghaffari et al., 2022). Actualmente, además de los anteriores se suman otros factores promovidos por agrupaciones animalistas y manifestaciones en oposición al maltrato animal y en favor de la sostenibilidad ambiental (Leitzmann, 2014; Radnitz et al., 2015; Miki et al., 2020, Ghaffari et al., 2022).

ICEX España Exportación e Inversiones (2023), en su informe *The Green Revolution*, muestra que el sexo femenino lidera desde 2019 este tipo de dietas, y que 1 de cada 8 mujeres en España, el 13,2% de dicha población, la practica. Si bien es mucho más común en jóvenes de hasta 25 años, este modo de vida es llevado a cabo también en edades más avanzadas.

A pesar de sus constatados beneficios, las dietas vegetarianas y veganas destacan por su dificultad para la obtención de productos comerciales adecuados o alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) tales como los ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) y docosahexaenoico (DHA; 22:6n-3) producidos principalmente por las microalgas marinas (Khozin-Goldberg et al., 2011) y bio-acumulados a lo largo de la cadena trófica marina en pescados y mariscos. Salvo las algas marinas, ningún producto vegetal aporta estos ácidos grasos fisiológicamente esenciales (Zárate et al., 2017), de creciente interés en el presente contexto, por ser beneficiosos para mejorar la calidad de vida durante la menopausia, reduciendo los síntomas asociados y promoviendo la salud cardiovascular, cerebral y ósea (Sánchez-Borrego et al., 2017; Ciappolino et al., 2018; Ko & Kim, 2020).

Asegurar una ingesta adecuada de ácidos grasos omega-3, especialmente EPA y DHA, no dependiente exclusivamente de su producción metabólica a partir de su precursor el ácido alfa-linolénico (ALA, 18:3n-3) procedente de productos vegetales, podría ser fundamental para una correcta adaptación fisiológica al periodo menopáusico, especialmente, en mujeres veganas.

## 1.1 Marco teórico

### 1.1.1 Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Síntesis, balance e importancia biológica

Los principales ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) pertenecen a las series omega-3 ( $\omega$ -3) y omega-6 ( $\omega$ -6), destacando entre ellos, los ácidos grasos esenciales (AGE) de 18 carbonos, el ácido linoleico (LA; 18:2n-6) y el alfa-linolénico (ALA; 18:3n-3), precursores, a su vez, de los PUFA de cadena larga fisiológicamente esenciales, denominados LC-PUFAs. Estos últimos constituyen PUFAs de mayor actividad e importancia biológica y nutricional, representados principalmente por el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) entre los omega-3 y el ácido araquidónico (ARA, 20:4n-6), entre los omega-6 (Saini et al., 2018).

En humanos, al igual que en otros vertebrados, los LC-PUFAS son sintetizados por una serie de enzimas desaturasas ( $\Delta$ ) codificadas por genes FADS que permiten la inserción de dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada y por elongasas codificadas por genes de la familia ELOVL, que van añadiendo dos carbonos a la cadena por ciclo (figura 1). Las desaturasas y elongasas capaces de convertir ALA en EPA y DHA o LA en ARA, son las mismas, existiendo una importante competencia enzimática entre ambas rutas (Sprecher et al., 1995; Castro et al., 2016).

Este proceso de síntesis parece además, ser bastante limitante en el ser humano (Baker et al., 2016; Burdge et al., 2002, 2005; Plourde & Cunnane 2007), y está regulado por el propio consumo de PUFAs ALA y LA, y su equilibrio dietario. (Tocher, 2015; Castro et al., 2016).

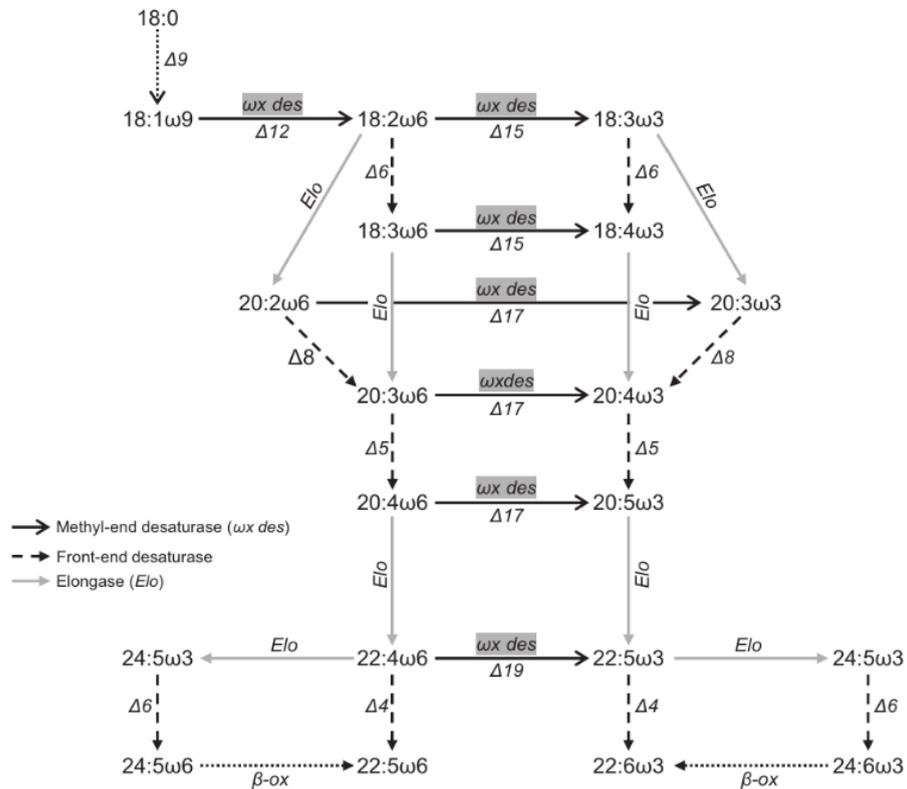


Figura 1. Rutas biosintéticas de LC-PUFAs en animales (Garrido et al., 2019).

Existe ya evidencia suficiente para corroborar el importante papel y balance de los ácidos grasos omega-6 LC-PUFA, considerados más proinflamatorios, como el ARA (20:4n-6) y los omega-3 LC-PUFA antiinflamatorios, EPA (20:5n-3) y DHA (22:6n-3), que juegan un rol determinante en la mayoría de los procesos fisiológicos y bioquímicos fundamentales a nivel de organismo (Zárate et al., 2017).

De acuerdo a diversas revisiones y ensayos (Lauritzen et al., 2001; Simopoulos 2002, 2004, 2011, 2016; Swanson et al., 2012; Zárate et al., 2017; Dasilva & Medina, 2019; Ferreira et al., 2022), entre las funciones y beneficios más destacables de estos ácidos grasos en vertebrados encontramos:

- Mantenimiento de la membrana celular (tanto su integridad como la producción metabólica de energía), favoreciendo los eventos de fusión.
- Mensajeros en vías de señalización celular y expresión génica o ligandos para factores de transcripción.

- Control de la actividad del sistema inmune, la respuesta inflamatoria y precursores de eicosanoides y docosanoides.
- Promueven el desarrollo cognitivo y visual en los individuos jóvenes y constituyen grandes proporciones de los lípidos del sistema nervioso, en particular, del cerebro y la retina.
- Reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer, o trastornos psicóticos y depresivos.

El DHA en concreto, promueve la neurogénesis y la neurotransmisión (Lauritzen et al., 2001) y ejerce funciones de protección frente el estrés oxidativo provocado por especies reactivas al oxígeno (ROS) o radicales libres (RL) (Bazan, 2005; Shimazawa et al., 2009), siendo de especial importancia para el desarrollo del embrión durante el embarazo y del niño durante la lactancia (Zárate et al., 2017).

Los estudios lipidómicos convergen en la misma conclusión sobre las dietas actuales en el sentido de que se está produciendo un aumento excesivo del consumo de ácidos grasos omega-6 que deriva en un incremento del ratio omega-6/omega-3, alcanzando valores de 15-20/1 (Simopoulos; 2002) o incluso 20-25/1 (Simopoulos et al., 2011) en dietas occidentales, altísimos respecto a nuestra base evolutiva (1:1) (Zárate et al., 2017).

Esta proporción desequilibrada origina una mayor incidencia de trastornos cardiovasculares, cáncer, obesidad, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, asma, depresión y otras enfermedades neurodegenerativas, asociadas con el aumento de producción de algunos eicosanoides y la respuesta inflamatoria (Dasilva & Medina, 2019) como el tromboxano A2 (TXA2), leucotrieno B4 (LTB4), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la proteína C-reactiva (CRP) (figura 2). El aumento o disminución de estas moléculas mediadoras se relaciona con el ratio omega-6/omega-3 (Simopoulos, 2002, 2004, 2011, 2016) y sus derivados, eicosanoides y citoquinas proinflamatorias, o docosanoides antiinflamatorios, tales como las resolvinas, maresinas y protectinas, respectivamente (Ferreira et al., 2022).

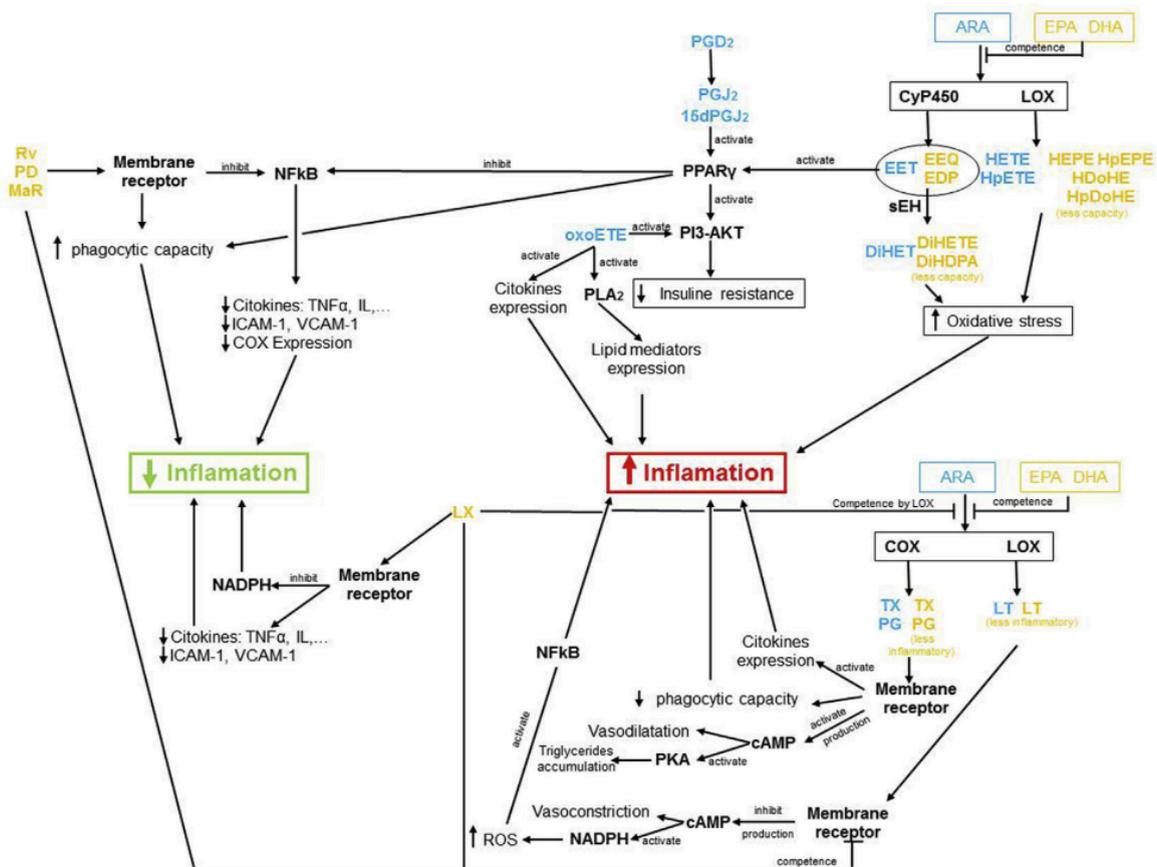


Figura 2. Regulación de la respuesta inflamatoria mediada por ácidos grasos ω-3, EPA y DHA, y ω-6, ARA (Dasilva & Medina, 2019).

### 1.1.2 La dieta vegana/vegetariana, implicaciones nutricionales

*The Vegetarian Society* fue fundada en Inglaterra en 1847 y define el vegetarianismo como “una dieta que excluye el consumo de carne y pescado”, aunque este concepto va mucho más allá. Desde el punto de vista nutricional los vegetarianos pueden permitir el consumo de productos de origen animal como huevos, leche o miel (sin que exista sacrificio del animal).

Por otro lado, *The Vegan Society* fue fundada también en Inglaterra en el año 1944 por Donald Watson y Elsie Shrigley. Define el veganismo o vegetarianismo estricto como “una filosofía y forma de vida que busca excluir, en la medida de lo posible y practicable, toda forma de explotación y crueldad hacia los animales para alimentación, vestimenta o cualquier otro propósito; y por extensión, promueve el desarrollo y uso de alternativas para beneficio de estos, el ser humano y el medio ambiente. En términos dietéticos, denota la práctica de

prescindir de todos los productos derivados total o parcialmente de animales incluyendo carne, lácteos, huevos o miel”.

Las dietas veganas están asociadas con muchos beneficios para la salud debido a su gran contenido en fibra, ácido fólico, carotenoides, vitaminas C y E, potasio, magnesio y su mayor aporte de grasas insaturadas, además de que muchos alimentos vegetales presentan un bajo índice glucémico (Key et al., 2006; Craig, 2009, 2010; Jeitler et al., 2022). En comparación con el vegetarianismo, que puede incluir productos de origen animal, en las dietas veganas, disminuye el contenido en grasas saturadas y colesterol y aumenta el consumo en fibra, favoreciendo la digestión (Craig, 2010).

Los vegetarianos y veganos suelen tener niveles de colesterol inferiores en sangre y baja presión sanguínea (Appleby & Key, 2016), reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares más comunes en los consumidores de carne (Key et al., 2006). Además, seguir una dieta vegana o vegetariana suele estar relacionado con un Índice de Masa Corporal (IMC) inferior (Appleby & Key, 2016), menor riesgo de obesidad debido a una ingesta calórica reducida (Key et al., 2006; Craig, 2009; Appleby & Key, 2016) y una menor incidencia de contraer algunos tipos de cáncer como el cáncer de colon (Craig, 2009) o enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 (Craig, 2010; Appleby & Key, 2016). Pero, por otro lado, eliminar el contenido animal de la dieta incrementa el riesgo de deficiencias nutricionales, especialmente en micronutrientes tales como la vitamina D, la vitamina B12, calcio, hierro y zinc (Key et al., 2006; Allès et al., 2017; Jeiler et al., 2022). La vitamina D es crucial para el mantenimiento de la salud ósea e inmunitaria y su producción por exposición al sol es insuficiente (Craig, 2010) mientras que la vitamina B12 ejerce funciones esenciales como la hematopoyesis (Key et al., 2006). Teniendo en cuenta que los productos lácteos son la fuente principal de calcio, este es otro micronutriente fundamental que en comparación con una dieta omnívora se encuentra en proporciones inadecuadas en la dieta vegana (Craig, 2009, 2010) favoreciendo la aparición, junto con la deficiencia en vitamina D, de enfermedades óseas como la osteoporosis (Craig, 2009, 2010). El hierro y el zinc aunque se encuentran principalmente en legumbres y frutos secos, entre otros alimentos de origen vegetal, tienen una menor biodisponibilidad y su absorción puede verse inhibida o dificultada por fitatos y polifenoles, abundantes en alimentos vegetales, mediante la formación de complejos insolubles (Craig, 2009, 2010; Allès et al., 2017; Neufingerl & Eilander, 2022).

### 1.1.3 Obtención de omega-3 LC-PUFAs en la dieta

La pesca y la acuicultura marinas han supuesto un factor vital en términos de nutrición en los últimos años, por ser la fuente de LC-PUFAs en la dieta (Zárate et al., 2017, Lakra et al., 2019). A pesar de que los peces han perdido en gran medida la capacidad de elongar y desaturar PUFAs precursores como ALA que permiten la síntesis de EPA o DHA, haciéndolos esenciales para estos organismos (Castro et al., 2016, Magalhães et al., 2020), muchas microalgas ricas en estos LC-PUFAs forman parte de la cadena trófica de estos ecosistemas (Khozin-Goldberg et al., 2011), siendo incorporados por el ser humano a través de peces y mariscos. Tanto los informes de la FAO y la OMS (OMS y FAO, 2003), como otros estudios recientes (Gebauer et al., 2006; Kris-Etherton et al., 2009, Zárate et al., 2017) coinciden en la recomendación del consumo diario de entre 450-500 hasta 1000 mg de EPA + DHA, según el estado físico de la persona, equivalente a una ingesta semanal de al menos, dos a cuatro piezas de pescados grasos.

En el caso de las personas veganas o vegetarianas, el contenido directo en LC-PUFAs es prácticamente nulo o considerablemente inferior, no sólo en cuanto a los niveles en sangre de personas con dietas omnívoras, sino también a los niveles recomendados (Key, 2006). Además, aún conociendo los beneficios asociados a la ingesta de DHA y el desarrollo neurocognitivo y retinal en los niños, también está establecido que las mujeres veganas lactantes tienen menores niveles de DHA en plasma y leche (Ureta-Velasco et al., 2023). Esto es debido a que la obtención exógena de estos LC-PUFAs, principalmente por el consumo de pescado y en menor medida, a través de otros medios como el enriquecimiento de huevos de gallinas suplementadas con estos LC-PUFAs (Craig, 2009; Fraeye et al., 2012), excluye de forma absoluta a las personas que llevan una forma de vida vegana o vegetariana estricta.

A pesar de que alimentos de origen vegetal tales como las nueces, semillas de chía o la linaza son mucho más ricos en PUFAs esenciales como el ALA (Sanders, 2009; Lakra et al., 2019; Neufingerl & Eilander, 2022) que otros alimentos, actualmente se sabe que ninguna planta terrestre dispone de EPA, DHA o ARA (Gladyshev et al., 2013). Por ello, las personas que siguen dietas vegetarianas o veganas, cuya alimentación está basada en el consumo excluyente de carne o productos de origen animal, dependen casi de forma exclusiva de una limitada conversión metabólica de precursores  $\omega$ -3 como el ALA o SDA (18:4n-3) en EPA y

DHA (Baker et al., 2016). Algunos estudios demuestran que la ingesta de LA es menor en vegetarianos-veganos que en los que consumen dietas omnívoras y la de ALA puede ser similar o superior, sin embargo, el incremento de ALA en este tipo de dieta parece aumentar solo en cierta medida la síntesis de EPA, pero no la de DHA (Sanders, 2009), por lo que la suplementación nutricional directa de omega-3 LC-PUFAs como los presentes en las algas se hace imprescindible en este grupo poblacional (Lakra et al., 2019).

#### **1.1.4 Implicaciones fisiológicas de la menopausia, sintomatología y factores de riesgo. Omega-3 LC-PUFAs y menopausia.**

La menopausia representa de forma general el cese o la interrupción definitiva de la menstruación debido a la pérdida de actividad ovárica o folicular y por tanto de fertilidad y función reproductiva del organismo (Santoro et al., 2021). Esta puede ocurrir de forma natural, incluyendo la menopausia temprana y la falla ovárica prematura (POI), o inducida, a cualquier edad, fundamentalmente por motivos médicos o tratamientos quirúrgicos, con sintomatología más severa (Gatenby & Simpson, 2023). Según la OMS (2022), queda diagnosticada tras un año desde el último período menstrual o tras doce meses padeciendo amenorrea, y su edad de presentación está entre los 45 y 55 años, pudiendo variar por la influencia de factores genéticos, la obesidad o el consumo de tabaco (Talaulikar, 2022).

A lo largo del proceso menopáusico o climaterio, el eje hipotálamo-hipófisis pierde sensibilidad en los sistemas de retroalimentación hormonal. Durante este periodo de transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva, los ovarios producen menos estrógenos como el estradiol, así como inhibina y progesterona. Esta reducción de las hormonas sexuales femeninas desencadena un aumento de la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo y, a su vez, la hipófisis incrementa la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). Debido a la falla o insensibilidad ovárica, los altos niveles de estas hormonas impiden una producción normal de estrógenos y progesterona, lo que implica una serie de cambios fisiológicos e incrementa el riesgo de padecer algunos problemas de salud (figura 3) derivados principalmente de la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (Monteleone et al., 2018).

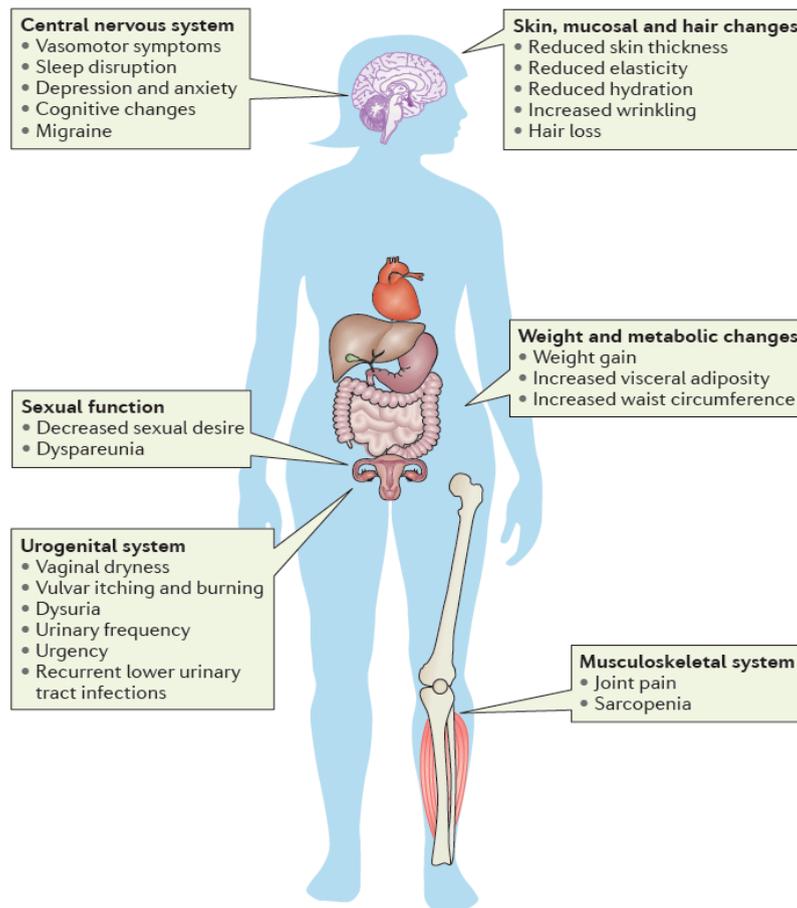


Figura 3. Posibles problemas de salud durante el periodo menopáusico (Monteleone et al., 2018)

Algunos estudios (Sánchez-Borrego et al., 2017; Ciappolino et al., 2018; Ko & Kim, 2020), señalan que una adecuada ingesta de ácidos grasos omega-3 podría ejercer efectos positivos sobre las complicaciones cognitivas, cardiovasculares, óseas, el síndrome metabólico e incluso los trastornos depresivos asociados a la menopausia, siendo escasos los estudios que analizan la posible relación entre la ingesta de omega-3 LC-PUFA, la menopausia y el veganismo.

## 1.2 Objetivo y problema de investigación

Ante el incremento de la esperanza de vida en las mujeres y el consecuente aumento del periodo de menopausia/postmenopausia, así como el auge en la práctica de dietas excluyentes de productos de origen animal, que son la principal fuente de LC-PUFAs esenciales, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica para dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es el conocimiento actual sobre la eficacia de las

enzimas desaturasas y elongasas implicadas en la síntesis de LC-PUFAs, como el EPA y DHA, en las mujeres veganas y menopáusicas, considerando que su consumo puede ser nulo y su conversión puede verse fisiológicamente alterada?

## **2. Metodología**

### **2.1 Diseño del estudio**

Este TFG está basado en una revisión bibliográfica de artículos publicados en revistas científicas que pretende dar respuesta al objetivo y pregunta planteados.

### **2.2 Método de búsqueda**

Se ha establecido la búsqueda a través de cuatro bases de datos incluidas en el punto Q de la biblioteca de la Universidad de La Laguna: *PubMed*, *SpringerLink*, *Cambridge Core* y *ScienceDirect*; además de otras consultas en páginas web específicas:

- Instituto Nacional de Estadística: <https://www.ine.es/>
- Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es>
- The Vegetarian Society: <https://vegsoc.org/>
- The Vegan Society: <https://www.vegansociety.com/>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura: <https://www.fao.org/home/es>

Por último, se realizó una búsqueda intencionada (o dirigida) basada en las referencias incluidas en los estudios seleccionados.

#### **Criterios de inclusión:**

- Artículos en español o inglés
- Búsqueda restringida a los últimos 5 años.
- Artículos con disponibilidad a texto completo (Open Access)

## Descriptores empleados

Para la búsqueda bibliográfica se contemplaron las siguientes palabras clave, incluidas en los *DeCs* (*descriptores en Ciencias de la Salud*) y *MeSH* (*Medical Subject Heading*) junto con los operadores *booleanos* “OR” y “AND” (tabla 1).

Descriptores en español	Descriptores en inglés
Menopausia	Menopause
Ácidos grasos	Fatty acids
Ácido eicosapentaenoico	Eicosapentaenoic acid
Ácido docosahexaenoico	Docosahexaenoic acid
Ácido alfa-Linolénico	Alpha-Linolenic Acid
Vegetariano	Vegetarian
Dieta Vegana	Vegan Diet / Veganism
Veganos	Vegans

Tabla 1. Descriptores empleados en español e inglés.

### 2.3 Estrategia de búsqueda y selección bibliográfica

Una vez definida la búsqueda se identificaron 372 artículos entre las diferentes bases de datos incluidas en la revisión, de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos. Finalmente, fueron seleccionados 11 artículos para llevar a cabo la revisión bibliográfica. El proceso de selección bibliográfica queda descrito a continuación a través de un diagrama de flujo (figura 4).

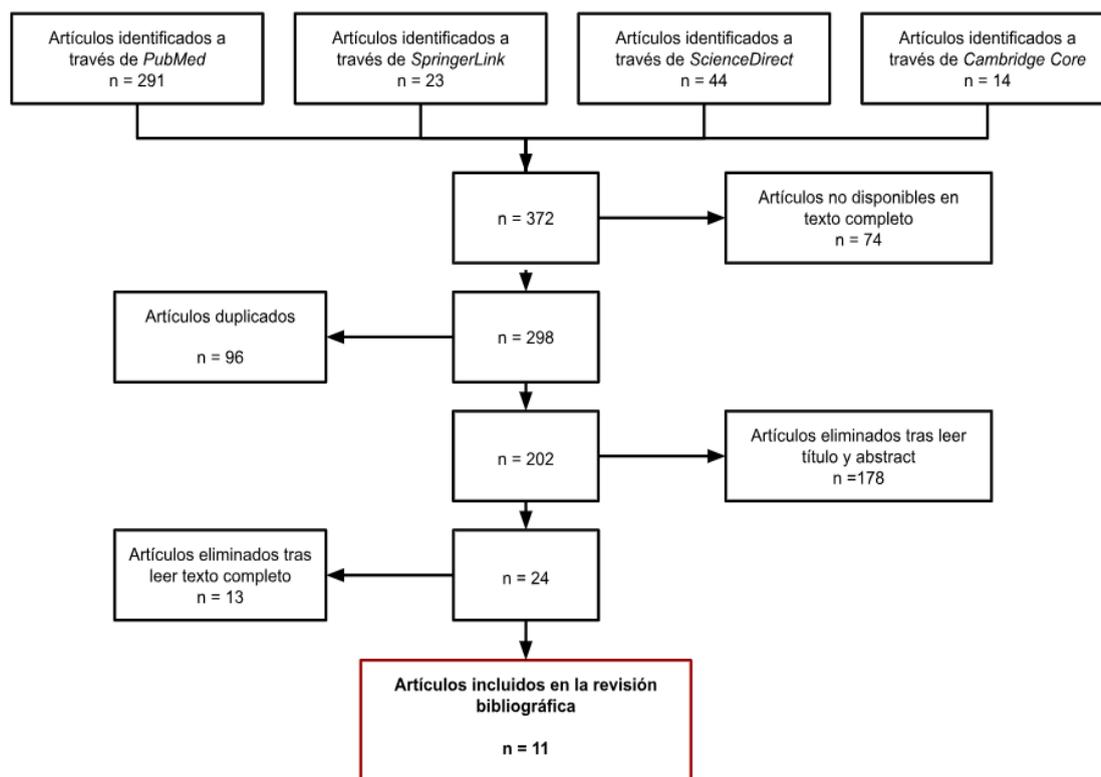


Figura 4. Diagrama de flujo resumen de la búsqueda y selección bibliográfica.

### 3. Resultados

En la siguiente tabla se muestran los artículos seleccionados según las bases de datos utilizadas (tabla 2). En la tabla 3 se recoge un resumen de los estudios incluidos en la búsqueda bibliográfica con la información más relevante extraída de cada uno de ellos.

FUENTE DE INFORMACIÓN	HALLAZGO
<b>PubMed</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daily Consumption of <math>\alpha</math>-Linolenic Acid Increases Conversion Efficiency to Eicosapentaenoic Acid in Mice</li> <li>- Impact of FADS gene variation and dietary fatty acid exposure on biochemical and anthropomorphic phenotypes in a Hispanic/Latino cohort</li> <li>- Dietary Alpha-Linolenic Acid Supports High Retinal DHA Levels</li> <li>- Different Dietary Ratios of Camelina Oil to Sandeel Oil Influence the Capacity to Synthesise and Deposit EPA and DHA in Zucker Fa/Fa Rats</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiency or activation of peroxisome proliferator-activated receptor reduces the tissue concentrations of endogenously synthesized docosahexaenoic acid in C57BL/6J mice</li> <li>- Fatty Acid Profile and Cardiometabolic Markers in Relation with Diet Type and Omega-3 Supplementation in Spanish Vegetarians</li> <li>- Single-Dose SDA-Rich <i>Echium</i> Oil Increases Plasma EPA, DPAn-3, and DHA Concentrations</li> <li>- Dietary docosahexaenoic acid (DHA) downregulates liver DHA synthesis by inhibiting eicosapentaenoic acid elongation</li> </ul>
<b>Cambridge Core</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Low-linoleic acid diet and oestrogen enhance the conversion of <math>\alpha</math>-linolenic acid into DHA through modification of conversion enzymes and transcription factors</li> </ul>
<b>ScienceDirect</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effects of menopausal hormone therapy on erythrocyte n-3 and n-6 PUFA concentrations in the Women's Health Initiative randomized trial</li> </ul>
<b>SpringerLink</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Associations of long chain polyunsaturated fatty acids with bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women</li> </ul>

Tabla 2. Artículos seleccionados en base a la fuente de información consultada

<b>Título del artículo</b>	<b>Publicación</b>	<b>Año</b>	<b>Datos destacables</b>
Daily Consumption of $\alpha$ -Linolenic Acid Increases Conversion Efficiency to Eicosapentaenoic Acid in Mice	MDPI ( <i>Nutrients</i> )	2024	Estudio realizado con ratones de la cepa C57BL/6 en el que se demuestra un aumento de las concentraciones de EPA al igual que la expresión de ELOVL5, tras una dieta rica en ALA basada en aceite de perilla (rica en ALA) respecto a una con aceite de oliva (rico en LA).

Impact of FADS gene variation and dietary fatty acid exposure on biochemical and anthropomorphic phenotypes in a Hispanic/Latino cohort	<i>Frontiers in Nutrition</i>	2023	Ensayo clínico con 135 participantes de población Hispano/Latina con un 83,7% de mujeres para establecer la relación entre los niveles de PUFA circulantes, un haplotipo de FADS, sus variantes polimórficas y la síntesis de LC-PUFAs. El genotipo TT rs 174537 se encontró en más de la mitad de los individuos de estudio y se asoció con una menor conversión.
Low-linoleic acid diet and oestrogen enhance the conversion of $\alpha$ -linolenic acid into DHA through modification of conversion enzymes and transcription factors	<i>British Journal of Nutrition</i>	2019	Estudio realizado en 42 ratas divididas en 6 grupos y con 3 dietas controladas para ALA y LA, todas ovariectomizadas tras 8 semanas de vida y la mitad sometidas a tratamientos de inyección de estrógenos simulando el ciclo estral. Tras 12 semanas fueron sacrificadas y se observó que la dieta con mayor concentración de LA disminuye la conversión a DHA, a su vez, los estrógenos mejoraron la conversión de ALA a DHA.
Effects of menopausal hormone therapy on erythrocyte n-3 and n-6 PUFA concentrations in the Women's Health Initiative randomized trial	<i>The American Journal of Clinical Nutrition</i>	2021	Ensayo clínico aleatorizado realizado en 1170 mujeres postmenopáusicas entre 50-79 años con o sin útero sometidas a tratamiento hormonal (estrógenos y/o progesterona) o placebo para determinar la concentración de ácidos grasos en sangre. Aunque la dieta no estuvo controlada se concluyó que la terapia hormonal aumentó la concentración de DHA y DPA (22:5n-3).
Associations of long chain polyunsaturated fatty acids with bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women	<i>European Journal of Nutrition</i>	2023	Estudio realizado en 300 mujeres postmenopáusicas en el que se determinó la densidad mineral ósea (BMD) del fémur en relación con el ratio sanguíneo de ácidos grasos n-6/n-3. Se demostró que un menor ratio está asociado con una menor resorción ósea.
Dietary Alpha-Linolenic Acid Supports High Retinal DHA Levels	MDPI ( <i>Nutrients</i> )	2022	Estudio realizado en cobayas en estado de gestación con cinco dietas controladas donde el LA se mantiene constante y el ALA en proporciones crecientes. Las crías alimentadas durante tres semanas con la misma dieta que las madres presentaron niveles superiores de DHA retinal en dietas con ratios inferiores de LA:ALA.
Different Dietary Ratios of Camelina Oil to Sandeel Oil Influence the Capacity to	MDPI ( <i>Nutrients</i> )	2023	Estudio realizado en 36 ratas Zucker fa/fa sometidas a dieta control, dieta con aceite de camelina ( <i>Camelina sativa</i> ) rico en ALA y cantidades variables de aceite de eperlano

Synthesise and Deposit EPA and DHA in Zucker Fa/Fa Rats			( <i>Osmerus eperlanus</i> ) rico en EPA y DHA. Las ratas que consumieron una dieta rica en ALA tuvieron un porcentaje de conversión mayor de DHA y DPA respecto a la dieta control mientras que la sustitución de un 25% del aceite de eperlano en la dieta con aceite de camelina no tuvo efectos significativos en la cantidad de LC-PUFAs circulantes, mostrando un efecto anti-inhibitorio de la dieta piscívora en la biosíntesis <i>de novo</i> .
Deficiency or activation of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ reduces the tissue concentrations of endogenously synthesized docosahexaenoic acid in C57BL/6J mice	<i>Nutrition Research and Practice</i>	2019	Estudio múltiple realizado en ratones homocigóticos (KO), heterocigóticos (HZ) y wild-type (WT) para el receptor PPAR- $\alpha$ . Los ratones KO mostraron una reducción hepática, aunque no en la corteza cerebral, de la concentración de enzimas y ARNm relacionado con la síntesis <i>de novo</i> de LC-PUFAs. Por otro lado, la activación de PPAR- $\alpha$ , redujo la concentración de DHA general.
Fatty Acid Profile and Cardiometabolic Markers in Relation with Diet Type and Omega-3 Supplementation in Spanish Vegetarians	MDPI ( <i>Nutrients</i> )	2019	Estudio realizado en 105 personas, la mayoría mujeres, veganas y ovolactovegetarianas en Madrid, España. Los resultados muestran que la dieta occidental/mediterránea presenta altos niveles de LA y OA pero el consumo de PUFAs omega-3 es bastante escaso. A su vez el consumo de semillas ricas en ALA da lugar a una conversión casi imperceptible ( $\leq 1\%$ ) de DHA y la suplementación contemplada, aunque no se indicó el tipo, permite el incremento de EPA pero no el de DHA.
Single-Dose SDA-Rich <i>Echium</i> Oil Increases Plasma EPA, DPA n-3, and DHA Concentrations	MDPI ( <i>Nutrients</i> )	2019	Estudio realizado en doce hombres jóvenes sanos con una ingesta de pescado menor a una pieza por semana y sometidos a una dosis única de aceite de <i>Echium</i> (EO) rico en SDA. Se encontró que el EO es una fuente alternativa eficaz para aumentar los niveles plasmáticos de EPA, DPA n-3 y DHA.
Dietary docosahexaenoic acid (DHA) downregulates liver DHA synthesis by inhibiting eicosapentaenoic acid elongation	<i>Journal of Lipid Research</i>	2024	Estudio realizado en ratones macho alimentados con dietas específicas ricas en DHA y ALA. La expresión hepática del ARNm de ELOVL2 fue de un 33% inferior en el grupo alimentado únicamente con DHA, al igual que la expresión de ELOVL5, que se redujo en un 45% en comparación con una dieta rica en ALA. Se establece un mecanismo de retroalimentación negativa por el que se produce un aumento de EPA y no de DHA basado en una reducción de la actividad metabólica y no un aumento de la

			retroconversión, inhibiéndose la elongación del EPA por la propia presencia de DHA.
--	--	--	---

Tabla 3. Artículos seleccionados y principales hallazgos o datos relevantes

#### 4. Discusión

El presente Trabajo de Fin de Grado se basa en una revisión bibliográfica que trata de determinar el conocimiento actual sobre la eficacia de las enzimas desaturasas y elongasas implicadas en la síntesis de LC-PUFA como EPA y DHA, en las mujeres veganas y menopáusicas, donde su consumo puede ser nulo y su conversión puede verse fisiológicamente alterada, respectivamente.

La realización de este trabajo implicó la búsqueda y selección de estudios que analizaran la relación existente entre la dieta y la deficiencia estrogénica en la obtención *de novo* de LC-PUFAs como el DHA o el EPA a partir de ALA, así como el análisis de factores genéticos que puedan tener cierta influencia en esta conversión.

Es importante reseñar que la mayoría de los ensayos se realizan en roedores de experimentación, animales que por su dotación genética y su alimentación herbívora, muestran una elevada tasa de producción compensatoria de omega-3 LC-PUFA a partir de ALA (Salem et al., 2015; Zhang et al., 2023) y que, por lo tanto, difieren de los humanos en cuanto a esta capacidad (Burdge et al., 2002, 2005; Brenna et al., 2009). Los estudios realizados en humanos son, sin embargo, mucho más escasos y se basan casi exclusivamente en relacionar la dieta con los niveles séricos de EPA y DHA.

##### 4.1 Efecto de la dieta

Respecto al papel de la dieta, la mayoría de los estudios revisados muestran correlación positiva entre el consumo de precursores PUFAS, principalmente el ALA, y la síntesis metabólica de LC-PUFAs como el DHA y el EPA. Así, Watabe et al. (2024), en ratones sometidos a dietas vegetales ad libitum, comparando el efecto del aceite de perilla (*Perilla frutescens*) rico en ALA, respecto a otra dieta basada en aceite de oliva, rico en LA, constata que la concentración de EPA aumenta hasta 20 veces, representando una aportación que puede ser beneficiosa, sin embargo, el aumento del DHA no fue significativo. Por otro lado, la expresión de enzimas fundamentales como ELOVL5 se vio incrementada en un 48%.

Si nos remitimos a la figura 1 de la biosíntesis de EPA y DHA, entenderemos porqué el incremento dietario de ALA, propio de la población vegana que consume hoja verde y semillas de chía y lino entre otros alimentos, no incrementa necesariamente la producción de DHA y sí la de EPA. El primer paso de la ruta es la conversión de 18:3n-3 (ALA) a 18:4n-3 (SDA) mediante la acción de una  $\Delta 6$ , seguido de la elongación y la acción de una  $\Delta 5$  para generar 20:5n-3 (EPA). El problema estriba en que para llegar de EPA a DHA (22:6n-3), necesitaremos de nuevo la acción de la  $\Delta 6$  que convierte 24:5n-3 en 24:6n-3, antes de que este último sea beta oxidado en el peroxisoma para generar 22:6n-3. Esta  $\Delta 6$  es la misma que actúa en el primer paso de ALA a SDA, por lo que existe cierta inhibición competitiva en la producción de DHA generado por el propio incremento dietario de ALA. No obstante, el incremento significativo de EPA y el ligero aumento de DHA reportado en el estudio, pueden considerarse como mejoras nutricionales. La inhibición enzimática competitiva como posible explicación de los hallazgos del estudio de Watabe, no ha sido tenido en cuenta por los autores del artículo, si bien, existen evidencias experimentales *in vitro* de dicha circunstancia (Portolesi et al., 2007).

Si la dieta incluyera SDA directamente, como el presente en bastantes borragináceas como el género *Echium*, esta conversión se vería facilitada respecto al ALA. Este efecto está demostrado en estudios en humanos como el de Greupner et al. (2019), en el que se produce un aumento base del EPA y DHA plasmático en un 47% y 21% respectivamente.

Lo que resulta evidente es que sin el consumo directo, la deficiencia de ALA conlleva una pérdida aún mayor no solo de EPA, sino también del DHA. Sinclair et al. (2022) demuestran que en cobayas embarazadas alimentadas con diferentes dietas en concentración creciente de ALA, ocurre una mayor conversión a DHA. El estudio concluye que una dieta con diferentes aceites de origen vegetal con cantidades de ALA que represente al menos un 17,3% de los ácidos grasos totales, en un ratio de 1:1 respecto a LA, alcanzan un valor adecuado de DHA, hasta un 16,8%, en la retina de los descendientes tras tres semanas desde su nacimiento. En el cerebro este valor varía de acuerdo al ratio de LA:ALA entre un 1,7% cuando es de 103:1 y 6,9% en el caso de un ratio 1:1. Por otro lado, aunque los niveles de ARA se mantuvieron similares, otros n-6 como el 22:5n-6 disminuyeron proporcionalmente, lo que se puede explicar porque la ruta de conversión de LA a ARA y 22:5n-6, comparte las mismas enzimas desaturas y elongasas que la ruta de conversión de ALA a EPA y DHA. Se establece por

tanto, otra competitividad enzimática que ejerce el LA en la síntesis de omega-3 LC-PUFAs y que también queda demostrado por Kim y colaboradores (2019) en estudios con ratas ovariectomizadas. En este modelo animal, se constató que una dieta rica en LA disminuye la expresión hepática de FADS 1-2, ELOVL 2-5 y produce una modificación en los factores de transcripción reguladores de la síntesis de estas enzimas con una disminución de expresión de PPAR- $\alpha$  o de SREBP-1 y, por consecuencia, una disminución en la biosíntesis final de EPA y DHA. Este es uno de los aspectos preocupantes del elevado ratio omega-6/omega-3 de la dieta occidental (Zárate et al., 2017). Así, no sólo es recomendable incrementar la ingesta de EPA y DHA, sino disminuir la ingesta de LA y ARA, para equilibrar este ratio y las rutas biosintéticas de LC-PUFA y de sus derivados eicosanoides y docosanoides, asociados al control y resolución de la inflamación (Zárate et al., 2017; Dasilva & Medina, 2019).

En un estudio realizado en Madrid a personas de diferente sexo veganas y lacto-ovo vegetarianas, Salvador et al. (2019), se encontró que los veganos presentaron en sangre, una mayor proporción de OA (ácido oleico, 18:1n-9) y menor de ELA (ácido elaídico, 18:1n-9 trans) en comparación con los lacto-ovo vegetarianos, y un porcentaje inferior de LC-PUFAs como el DHA. Los ácidos grasos más abundantes en sangre fueron en orden decreciente LA, OA y PAL (ácido palmítico) mientras que los n-3, a excepción del ALA, se encontraban en niveles inferiores a la población no vegana. Este hecho se cree que está en gran parte relacionado con el alto consumo de aceite de oliva, girasol y soja (rico en LA, OA y PAL) y otros productos derivados, que generalmente se produce en veganos y vegetarianos. Esto se puede explicar por la inhibición competitiva ya comentada entre LA y ALA y entre ALA y 24:5n-3, en la generación de EPA y DHA, suponiendo un mayor riesgo para las dietas excluyentes de pescado y estableciéndose una conversión de ALA a DHA inferior al 1%, incluso cuando aumenta el consumo de alimentos ricos en ALA como la linaza. Además, las personas que consumieron suplementos omega-3 sólo vieron aumentados sus niveles de EPA. Los autores de este estudio no ofrecen detalles de esta suplementación, denominada de forma general como omega-3, que fue utilizada por menos del 10% de los participantes. Podría tratarse de espirulina u otros productos de herbolario ricos en ALA, que pueden secuestrar la  $\Delta 6$  e impedir un adecuado aumento de DHA (figura 1).

Østbye et al. (2023), proporcionaron a ratas, diferentes dietas de origen vegetal y animal, para ver el efecto sobre la conversión metabólica a DHA. Unas dietas eran ricas en aceite de

camelina (*Camelina sativa*) con alto contenido en ALA, otras ricas en aceite del pez eperlano (*Osmerus eperlanus*), con alto contenido en EPA, DHA y ácido cetoleico (22:1n-11), y otras eran una combinación de estos en diferentes porcentajes, en comparación con una dieta control basada en aceite de soja. Comprobaron que se producía una elevación de los niveles sanguíneos de ALA de hasta un 2,21% en la dieta rica en aceite de camelina, con un incremento del EPA, DPA y DHA mayor en comparación con el grupo control. A su vez, las ratas cuya alimentación contenía aceite de eperlano reducían la expresión de algunas desaturasas como FADS1 o elongasas como ELOVL5, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de estas enzimas entre el grupo control y el grupo alimentado con aceite de camelina. La relevancia del estudio recae en que se comprobó que el aceite de eperlano, aunque permite la incorporación directa de EPA y DHA, puede ser sustituido hasta en un 25% con aceite de camelina sin tener un efecto significativo en los niveles sanguíneos de LC-PUFAs en ratas. Los autores del trabajo, discuten los resultados en el sentido de que algunos ácidos grasos o componentes nutricionales podrían influenciar la inhibición sintética de DHA o EPA, probablemente provocada por mecanismos limitantes de producción o retroalimentación negativa. En este estudio se señala al ácido cetoleico como compuesto bioactivo por ser altamente abundante en el pez eperlano, no obstante, el potencial efecto de este ácido graso en la síntesis de LC-PUFA necesita de investigaciones más profundas. Sin embargo, los investigadores no plantean en este trabajo que la propia ingesta de LC-PUFAs puede inhibir su síntesis *de novo* (Metherel et al., 2024).

En general, se evidencia que los roedores como la rata y el ratón tienen una importante capacidad metabólica y por lo tanto compensatoria, hacia la síntesis de LC-PUFA. Un estudio aún más reciente, demuestra que la propia ingesta o presencia de los LC-PUFA preformados como el DHA, puede regular inhibitoriamente su propia síntesis. Así, Metherel et al. (2024), evidencia que los ratones alimentados con dietas ricas en DHA mostraron una disminución en la expresión hepática de ELOVL2 en un 33% y de ELOVL5 en un 45%. En el estudio se plantea la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativa que permite el aumento de EPA por la reducción de la actividad enzimática y no por un aumento en la retroconversión metabólica. Este hecho estaría atribuido a la disminución en la expresión de estas enzimas que impediría, a su vez, la elongación del EPA en DHA.

Lo que parece estar claro, tras la revisión bibliográfica realizada, es la elevada capacidad de síntesis compensatoria de EPA y DHA del modelo animal roedor, que no es tan evidente para el ser humano. Se evidencia también la necesidad de realizar más estudios de seguimiento de ingesta dietaria de ALA, EPA y DHA en la población vegana, además de sus posibles efectos.

#### **4.2 Efecto de los estrógenos / menopausia**

Kim y colaboradores (2019), demuestran que la administración de estrógenos por inyección de 17 $\beta$ -estradiol-3-benzoato en ratas, incrementa la expresión de las enzimas necesarias para la conversión de ALA a DHA sin cambios aparentes en la concentración de EPA. Además, se comprueba que existe un efecto sinérgico entre la dieta baja en LA y los estrógenos, potenciando el aumento de DHA.

Estos resultados coinciden con los de Harris et al. (2021), que analizan el efecto de la terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas y su influencia en la concentración de PUFAs n-3 y n-6 en sangre. En este caso, las concentraciones de PUFAs en las mujeres con tratamiento de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, aumentó para el DHA en un 11% en comparación con el grupo placebo y en un 13% para el DPA n-6 con una consecuente reducción del DPA n-3 en un 10% y del ALA un 2%. Sin embargo, las concentraciones de EPA no son modificadas de forma significativa. El incremento en la síntesis de DHA, justificaría la bajada del precursor ALA y de varios intermediarios metabólicos como el propio EPA y el DPA-n-3, evidenciando también la relevancia fisiológica del DHA, al priorizarse su síntesis como metabolito final de la ruta. No obstante, tras el año de tratamiento, el índice de conversión global fue sólo un 0,4% superior en presencia de terapia hormonal, lo que se asocia a una reducción del 2% del riesgo de padecer enfermedades relacionadas con la postmenopausia, lo cual no es considerado clínicamente significativo por el autor.

Hsiao et al. (2019), en un estudio realizado en ratones, pudieron comprobar que la activación de PPAR- $\alpha$  asociada a trastornos metabólicos como la dislipidemia, común durante la menopausia, y el uso de agonistas como los fibratos para su tratamiento, aumenta los niveles hepáticos de FADS1-2 y ELOVL5 pero también produce una reducción de la concentración de DHA en retina, hígado y cerebro además de una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), en la corteza cerebral.

Los estrógenos ejercen un papel fundamental en la obtención metabólica de LC-PUFAs como el DHA y por tanto se sabe que la menopausia, caracterizada por una disminución en los niveles de estrógenos, hace aún más vulnerables a las mujeres en etapa postmenopáusica a la obtención enzimática de LC-PUFAs (Giltay et al., 2004). Aunque los resultados parecen coincidir en que el tratamiento con estrógenos puede ejercer ciertos efectos para potenciar la producción de DHA, las evidencias no son aún concluyentes y es necesaria mucha más investigación en este sentido.

Por otro lado, en el estudio realizado por Feehan et al. (2023), se constata que existe una correlación entre un adecuado ratio n-3/n-6 y la reducción de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas. Los resultados manifiestan la necesidad de suplementación y control dietario para evitar los factores de riesgo derivados de un aumento de los omega-6, que pueden acelerar la pérdida de masa ósea mediante la sobreexpresión de eicosanoides y citoquinas proinflamatorias.

### **4.3 Factor genético**

Los factores genéticos tienen cierta influencia en la síntesis de LC-PUFAs y pueden estar determinados por el país de procedencia o raza e incluso mecanismos epigenéticos derivados de la dieta. Así, estudios como el de Sergeant et al. (2023), realizados en personas de ascendencia hispana/latina, muestran que existen variantes genéticas o polimorfismos para los genes FADS, tales como el SNP rs 174537, asociado con la regulación de los niveles de PUFAs en el organismo. Algunos genotipos como el TT rs 174537, presente en el 53% de los sujetos del estudio, implica una menor capacidad de síntesis *de novo* de LC-PUFAs lo que adquiere particular relevancia en madres gestantes y lactantes, veganas y menopáusicas. Otros genotipos como el GG, más común en individuos con ascendencia africana o europea/americana, presentan sin embargo, concentraciones de EPA hasta un 23% superiores.

Por otro lado Hsiao y colaboradores (2019), demuestran que en ratones homocigotos para el gen que codifica el receptor PPAR- $\alpha$  se observan niveles más bajos de DHA en el hígado, al igual que en los niveles de ARNm de FADS1 o FADS2, fundamentales para la síntesis de LC-PUFA, sin embargo, no se constataron cambios a nivel de corteza cerebral. Los resultados de este estudio son opuestos a lo que se podría esperar ya que una disminución de PPAR- $\alpha$  estaría asociada con una disminución de la  $\beta$ -oxidación y una acumulación de DHA. Una

posible explicación es que al reducir los niveles de desaturasas claves para la obtención de LC-PUFAs no se produjo el aumento esperado de DHA. No obstante, la interpretación de estos resultados requiere de investigaciones más profundas.

En cualquier caso, se evidencia que la determinación o estudio genético puede ser importante, especialmente para asignar una suplementación adecuada o adaptada en personas veganas y menopáusicas con una mayor susceptibilidad a padecer la deficiencia en LC-PUFAs.

A pesar de los hallazgos obtenidos, una de las principales limitaciones en la búsqueda bibliográfica fue la ausencia relativa de ensayos clínicos en mujeres veganas en estado menopáusico o postmenopáusico en los últimos cinco años. Se considera que en ello puede influir el hecho de que el sexo femenino está poco representado en los ensayos clínicos y otros estudios, a pesar de las diferencias fisiológicas que presenta respecto al sexo masculino. A ello se suma el hecho de que, los ensayos con animales, se realizan en muchas ocasiones en ejemplares machos, a lo que se añade la elevada capacidad sintética de LC-PUFA en estos modelos animales en comparación con el ser humano. Por todo ello los resultados presentados en estudios de experimentación animal incluidos en la revisión no deben ser extrapolados de forma directa al ser humano, pero sí permiten establecer conclusiones de relevancia científica y motivar futuros trabajos de investigación que vayan aportando nuevos conocimientos en este campo.

## **5. Conclusiones**

- El mayor aporte de ALA, característico de dietas veganas, favorece la obtención endógena de EPA y, en menor medida, de DHA, aunque en cantidades mínimas y de manera ineficiente, estableciéndose la necesidad de aportarlos directamente en la dieta.
- La ruta enzimática de síntesis humana de EPA y DHA está altamente limitada y regulada, existiendo mecanismos de retroalimentación negativa que incluyen la propia presencia de DHA en la dieta.
- Existe una inhibición enzimática competitiva establecida por la actividad de la  $\Delta 6$  necesaria para la conversión de ALA en SDA y también para la obtención de DHA,

aunque esta puede ser evitada de forma significativa con la incorporación de SDA en la dieta.

- El mayor consumo de LA y el desequilibrio n-3/n-6, característico de dietas occidentales, puede ejercer un efecto enzimático competitivo que disminuye la eficacia de síntesis de omega-3 LC-PUFA por el incremento de la actividad en la ruta omega-6.
- Los estrógenos ejercen un papel fundamental en la síntesis *de novo* de LC-PUFAs, especialmente de DHA, convirtiendo a la menopausia en un factor de riesgo debido a la disminución de estas hormonas.
- Desde el punto de vista genético existen polimorfismos o variantes genéticas que tienen cierta influencia en la obtención de LC-PUFAs, pudiendo limitar sustancialmente el aporte metabólico de estos ácidos grasos.
- Se hace necesario realizar más investigaciones para explorar a fondo la relación entre la importancia de los omega-3 LC-PUFA, su síntesis y la salud de mujeres veganas y menopáusicas, que permitan promover una educación adecuada e identificar las mejores prácticas dietéticas y suplementarias para este sector de la población.

## **5.1 Conclusions**

- Greater ALA consumption in vegan diets favors the endogenous synthesis of EPA and, to a lesser extent, DHA, although in minimal quantities and in an inefficient way, establishing the need for direct supplementation.
- Human enzymatic pathway of EPA and DHA synthesis is highly limited and regulated, primarily by negative feedback mechanisms that include the presence of DHA in the diet.
- A competitive enzymatic inhibition is established by the activity of  $\Delta 6$  desaturase, which is necessary for the ALA to SDA conversion and also for obtaining DHA. However, this inhibition can be relatively avoided by SDA consumption in the diet.

- Higher LA consumption and n-3/n-6 imbalance, characteristic of Western diets, can set up an enzymatic competitive effect that reduces the efficiency of omega-3 LC-PUFA synthesis by increasing the activity of the omega-6 pathway.
- Estrogens play a fundamental role in the *de novo* synthesis of LC-PUFAs, especially DHA, making menopause a risk factor due to the decrease in these hormones.
- Genetic polymorphisms and genetic variants can influence the synthesis of LC-PUFAs, significantly limiting the metabolic availability of these fatty acids.
- It is necessary to conduct more research to fully explore the relationship between omega-3 LC-PUFAs, their synthesis, and the health of vegan and menopausal women, in order to promote proper education and identify the best dietary and supplementary practices for this sector of the population.

## 6. Bibliografía

1. Afonso-Alí, A., Porrini, E., Teixido-Trujillo, S., Pérez-Pérez, J. A., Luis-Lima, S., *et al.* (2023). The role of gender differences and menopause in obesity-related renal disease, renal inflammation and lipotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12984.
2. Allès, B., Baudry, J., Méjean, C., Touvier, M., Péneau, S., *et al.* (2017). Comparison of sociodemographic and nutritional characteristics between self-reported vegetarians, vegans, and meat-eaters from the NutriNet-Santé study. *Nutrients*, 9(9), 1023.
3. Aninye, I. O., Laitner, M. H. y Chinnappan, S. (2021). Menopause preparedness: perspectives for patient, provider, and policymaker consideration. *Menopause*, 28(10), 1186-1191.
4. Appleby, P. N. y Key, T. J. (2016). The long-term health of vegetarians and vegans. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(3), 287-293.
5. Ayuso, M. y Holzmann, R. (2014). *Longevidad: un breve análisis global y actuarial. Documentos de trabajo Instituto BBVA de Pensiones*, 1, 1-14.
6. Baker, E. J., Miles, E. A., Burdge, G. C., Yaqoob, P. y Calder, P. C. (2016). Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Progress in lipid research*, 64, 30-56.
7. Bazan, N. G. (2005). Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain pathology*, 15(2), 159-166.
8. Brenna, J. T., Salem Jr, N., Sinclair, A. J. y Cunnane, S. C. (2009).  $\alpha$ -Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 80(2-3), 85-91.
9. Burdge, G. C., Jones, A. E. y Wootton, S. A. (2002). Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in young men. *British Journal of Nutrition*, 88(4), 355-363.
10. Burdge, G. C. y Calder, P. C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction Nutrition Development*, 45(5), 581-597.
11. Burdge, G. C. y Wootton, S. A. (2002). Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *British Journal of Nutrition*, 88(4), 411-420.
12. Castro, L. F. C., Tocher, D. R. y Monroig, O. (2016). Long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis in chordates: Insights into the evolution of Fads and Elovl gene repertoire. *Progress in lipid research*, 62, 25-40.

13. Ciappolino, V., Mazzocchi, A., Enrico, P., Syrén, M. L., Delvecchio, G., *et al.* (2018). N-3 polyunsaturated fatty acids in menopausal transition: A systematic review of depressive and cognitive disorders with accompanying vasomotor symptoms. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(7), 1849.
14. Craig, W. J. (2009). Health effects of vegan diets. *The American journal of clinical nutrition*, *89*(5), 1627S-1633S.
15. Craig, W. J. (2010). Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutrition in Clinical Practice*, *25*(6), 613-620.
16. Dasilva, G. y Medina, I. (2019). Lipidomic methodologies for biomarkers of chronic inflammation in nutritional research:  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 lipid mediators. *Free Radical Biology and Medicine*, *144*, 90-109.
17. Dattani, S., Rodés-Guirao, L., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E. y Roser, M. (2023). Life Expectancy. *Our World in Data*. Consultado el 3 de mayo de 2024. <https://ourworldindata.org/life-expectancy>
18. Ferreira, I., Falcato, F., Bandarra, N. y Rauter, A. P. (2022). Resolvins, protectins, and maresins: DHA-derived specialized pro-resolving mediators, biosynthetic pathways, synthetic approaches, and their role in inflammation. *Molecules*, *27*(5), 1677.
19. Fraeye, I., Bruneel, C., Lemahieu, C., Buyse, J., Muylaert, K., *et al.* (2012). Dietary enrichment of eggs with omega-3 fatty acids: A review. *Food Research International*, *48*(2), 961-969.
20. Garrido, D., Kabeya, N., Hontoria, F., Navarro, J. C., Reis, D. B., *et al.* (2019). Methyl-end desaturases with  $\Delta$  12 and  $\omega$ 3 regioselectivities enable the de novo PUFA biosynthesis in the cephalopod *Octopus vulgaris*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1864*(8), 1134-1144.
21. Gatenby, C. y Simpson, P. (2023). Menopause: physiology, definitions, and symptoms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101855.
22. Gebauer, S. K., Psota, T. L., Harris, W. S. y Kris-Etherton, P. M. (2006). n- 3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *The American journal of clinical nutrition*, *83*(6), 1526S-1535S.
23. Ghaffari, M., Rodrigo, P. G. K., Ekinci, Y. y Pino, G. (2022). Consumers' motivations for adopting a vegan diet: A mixed-methods approach. *International Journal of Consumer Studies*, *46*(4), 1193-1208.
24. Giltay, E. J., Gooren, L. J., Toorians, A. W., Katan, M. B. y Zock, P. L. (2004). Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. *The American journal of clinical nutrition*, *80*(5), 1167-1174.
25. Gladyshev, M. I., Sushchik, N. N. y Makhutova, O. N. (2013). Production of EPA and DHA in aquatic ecosystems and their transfer to the land. *Prostaglandins & other lipid mediators*, *107*, 117-126.
26. Heuveline, P. (2022). Global and national declines in life expectancy: An end-of-2021 assessment. *Population and development review*, *48*(1), 31-50.
27. ICEX España Exportación e Inversiones. (2023). *The Green Lantern: The Green Revolution*. Foods and Wines from Spain. Consultado el 3 de mayo de 2024. [https://www.foodswinesfromspain.com/content/dam/en/icex-foodswines/documents/events/foodtech/news/green-revolution/greenlantern\\_compressed.pdf](https://www.foodswinesfromspain.com/content/dam/en/icex-foodswines/documents/events/foodtech/news/green-revolution/greenlantern_compressed.pdf)
28. Instituto Nacional de Estadística. (2022). *Productos y Servicios: Demografía y Población*. Consultado el 3 de mayo de 2024. [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)
29. Jeitler, M., Storz, M. A., Steckhan, N., Matthiae, D., Dressler, J., *et al.* (2022). Knowledge, attitudes and application of critical nutrient supplementation in vegan diets among healthcare professionals—Survey results from a medical congress on plant-based nutrition. *Foods*, *11*(24), 4033.
30. Key, T. J., Appleby, P. N. y Rosell, M. S. (2006). Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proceedings of the Nutrition Society*, *65*(1), 35-41
31. Khozin-Goldberg, I., Iskandarov, U. yCohen, Z. (2011). LC-PUFA from photosynthetic microalgae: occurrence, biosynthesis, and prospects in biotechnology. *Applied microbiology and biotechnology*, *91*, 905-915..
32. Ko, S. H. y Kim, H. S. (2020). Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients*, *12*(1), 202.
33. Kris-Etherton, P. M., Grieger, J. A. y Etherton, T. D. (2009). Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, *81*(2-3), 99-104.
34. Lakra, N., Mahmood, S., Marwal, A., Sudheep, N. M. y Anwar, K. (2019). Bioengineered plants can be an alternative source of omega-3 fatty acids for human health. *Plant and Human Health, Volume 2: Phytochemistry and Molecular Aspects*, 361-382.

35. Lauritzen, L. A., Hansen, H. S., Jørgensen, M. H. y Michaelsen, K. F. (2001). The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progress In Lipid Research*, 40(1-2), 1-94
36. Leitzmann, C. (2014). Vegetarian nutrition: past, present, future. *The American journal of clinical nutrition*, 100, 496S-502
37. Magalhães, R., Guerreiro, I., Coutinho, F., Moutinho, S., Sousa, S., *et al.* (2020). Effect of dietary ARA/EPA/DHA ratios on growth performance and intermediary metabolism of gilthead sea bream (*Sparus aurata*) juveniles. *Aquaculture*, 516, 734644.
38. Miki, A. J., Livingston, K. A., Karlsen, M. C., Folta, S. C. y McKeown, N. M. (2020). Using evidence mapping to examine motivations for following plant-based diets. *Current developments in nutrition*, 4(3), nzaa013
39. Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R. y Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause—global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 199-215.
40. Neufingerl, N. y Eilander, A. (2022). Nutrient intake and status in adults consuming plant-based diets compared to meat-eaters: a systematic review. *Nutrients*, 14 (1), 29.
41. Organización Mundial de la Salud. (2020). *Life expectancy at birth (years)*. Consultado el 5 de mayo de 2024.  
[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years))
42. Organización Mundial de la Salud. (2022). *Menopausia*. Consultado el 24 de mayo de 2024.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
43. Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2003). *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases* (Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud No. 916).  
[https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42665/WHO\\_TRS\\_916.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf?sequence=1)
44. Plourde, M. y Cunnane, S. C. (2007). Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 32(4), 619-634.
45. Poomalar, G. K. y Arounassalame, B. (2013). The quality of life during and after menopause among rural women. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(1), 135.
46. Portolesi, R., Powell, B. C. y Gibson, R. A. (2007). Competition between 24: 5n-3 and ALA for  $\Delta 6$  desaturase may limit the accumulation of DHA in HepG2 cell membranes. *Journal of lipid research*, 48(7), 1592-1598.
47. Radnitz, C., Beezhold, B. y DiMatteo, J. (2015). Investigation of lifestyle choices of individuals following a vegan diet for health and ethical reasons. *Appetite*, 90, 31-36.
48. Saini, R. K. y Keum, Y. S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance—A review. *Life sciences*, 203, 255-267.
49. Salem, N. M., Lin, Y. H., Moriguchi, T., Lim, S. Y., Salem Jr, N. *et al.* (2015). Distribution of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids in the whole rat body and 25 compartments. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 100, 13-20.
50. Sánchez-Borrego, R., von Schacky, C., Osorio, M. J. A., Llana, P., Pinto, X., *et al.* (2017). Recommendations of the Spanish Menopause Society on the consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids by postmenopausal women. *Maturitas*, 103, 71-77.
51. Sanders, T. A. (2009). DHA status of vegetarians. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 81(2-3), 137-141
52. Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A. y Neal-Perry, G. (2021). The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 1-15.
53. Shimazawa, M., Nakajima, Y., Mashima, Y. y Hara, H. (2009). Docosahexaenoic acid (DHA) has neuroprotective effects against oxidative stress in retinal ganglion cells. *Brain research*, 1251, 269-275.
54. Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(8), 365-379.
55. Simopoulos, A. P. (2004). Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food reviews international*, 20(1), 77-90.
56. Simopoulos, A. P. (2011). Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Molecular neurobiology*, 44(2), 203-215.
57. Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128.

58. Sprecher, H., Luthria, D. L., Mohammed, B. S. y Baykousheva, S. P. (1995). Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *Journal of lipid research*, 36(12), 2471-2477.
59. Swanson, D., Block, R. y Mousa, S. A. (2012). Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in nutrition*, 3(1), 1-7.
60. Talaulikar, V. (2022). Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 81, 3-7.
61. The Vegan Society. (s.f.). *Definition of veganism*. Consultado el 10 de mayo de 2024. <https://www.vegansociety.com/go-vegan/definition-veganism>.
62. The Vegetarian Society. (s.f.). *Eating veggie*. Consultado el 10 de mayo de 2024. <https://vegsoc.org/eating-veggie/>
63. Tocher, D. R. (2015). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and aquaculture in perspective. *Aquaculture*, 449, 94-107.
64. Ureta-Velasco, N., Keller, K., Escuder-Vieco, D., Fontecha, J., Calvo, M. V., *et al.* (2023). Human milk composition and nutritional status of omnivore human milk donors compared with vegetarian/vegan lactating mothers. *Nutrients*, 15(8), 1855.
65. Zárate, R., el Jaber-Vazdekis, N., Tejera, N., Pérez, J. A. y Rodríguez, C. (2017). Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clinical and translational medicine*, 6, 1-19.
66. Zhang, H., He, Y., Song, C., Chai, Z., Liu, C., *et al.* (2023). Analysis of fatty acid composition and sensitivity to dietary n-3 PUFA intervention of mouse n-3 PUFA-enriched tissues/organs. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 192, 102568.

## 6.1 Bibliografía de artículos seleccionados

1. Feehan, O., Magee, P. J., Pourshahidi, L. K., Armstrong, D. J., Slevin, M. M., *et al.* (2023). Associations of long chain polyunsaturated fatty acids with bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *European Journal of Nutrition*, 62(1), 95-104.
2. Greupner, T., Koch, E., Kutzner, L., Hahn, A., Schebb, N. H., *et al.* (2019). Single-dose SDA-rich *Echium* oil increases plasma EPA, DPA<sub>n3</sub>, and DHA concentrations. *Nutrients*, 11(10), 2346.
3. Harris, W. S., Tintle, N. L., Manson, J. E., Metherel, A. H. y Robinson, J. G. (2021). Effects of menopausal hormone therapy on erythrocyte n-3 and n-6 PUFA concentrations in the Women's Health Initiative randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*, 113(6), 1700-1706.
4. Hsiao, W. T., Su, H. M., Su, K. P., Chen, S. H., Wu, H. P., *et al.* (2019). Deficiency or activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  reduces the tissue concentrations of endogenously synthesized docosahexaenoic acid in C57BL/6J mice. *Nutrition Research and Practice*, 13(4), 286.
5. Kim, D., Choi, J. E. y Park, Y. (2019). Low-linoleic acid diet and oestrogen enhance the conversion of  $\alpha$ -linolenic acid into DHA through modification of conversion enzymes and transcription factors. *British journal of nutrition*, 121(2), 137-145.
6. Metherel, A. H., Valenzuela, R., Klievik, B. J., Cisbani, G., Rotarescu, R. D., *et al.* (2024). Dietary docosahexaenoic acid (DHA) downregulates liver DHA synthesis by inhibiting eicosapentaenoic acid elongation. *Journal of Lipid Research*, 65(6).
7. Østbye, T. K. K., Gudbrandsen, O. A., Drotningvik, A., Ruyter, B., Berge, G. M., *et al.* (2023). Different dietary ratios of camelina oil to sandeel oil influence the capacity to synthesise and deposit EPA and DHA in Zucker Fa/Fa rats. *Nutrients*, 15(10), 2344.
8. Salvador, A. M., García-Maldonado, E., Gallego-Narbón, A., Zapatera, B. y Vaquero, M. P. (2019). Fatty acid profile and cardiometabolic markers in relation with diet type and omega-3 supplementation in Spanish vegetarians. *Nutrients*, 11(7), 1659.
9. Sergeant, S., Keith, B. A., Seeds, M. C., Legins, J. A., Young, C. B., *et al.* (2023). Impact of FADS gene variation and dietary fatty acid exposure on biochemical and anthropomorphic phenotypes in a Hispanic/Latino cohort. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1111624.
10. Sinclair, A. J., Guo, X. F. y Abedin, L. (2022). Dietary alpha-linolenic acid supports high retinal DHA levels. *Nutrients*, 14(2), 301.
11. Watabe, S., Tanaka, W., Sakakibara, H. y Yokoyama, D. (2024). Daily consumption of  $\alpha$ -linolenic acid increases conversion efficiency to eicosapentaenoic acid in mice. *Nutrients*, 16(10), 1407.