

Mecanismos de acción y dosis recomendadas de consumo de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 como propuesta terapéutica para el tratamiento y prevención de COVID-19

Bryan Isaac Muñoz López¹, Eduardo López Hernández¹, Arely Vergara-Castañeda², Marco Antonio Loza-Mejía²

¹Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

²Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.

bi.ml@lasallistas.org.mx, e.lh@lasallistas.org.mx, arely.vergara@lasalle.mx, marcoantonio.loza@lasalle.mx

Resumen. En atención a la problemática actual, dada por la pandemia de Covid-19, la demanda de información que sugiera propuestas terapéuticas ha resultado apremiante. El consumo y suplementación de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPO-3), especialmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), se ha sugerido como una alternativa que contribuya a la mejora del curso de la enfermedad. Para atender problemáticas prioritarias de salud pública, el objetivo de este proyecto de investigación es describir los mecanismos y dosis terapéuticas sugeridas a partir de los cuales los AGPO-3 podrían tener un impacto sobre la mejoría del estado de salud o en su defecto la reducción del riesgo de complicaciones en pacientes con Covid-19. Esta información es fundamental para proponer una terapia coadyuvante para el padecimiento, con sospecha de reducción de hospitalización y la morbi-mortalidad.

Palabras Clave: Ácidos grasos omega 3, COVID-19, SARS-COV-2.

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

La pandemia causada por el virus SARS CoV-2, responsable de la enfermedad Coronavirus-2019 (Covid-19), ha puesto en manifiesto la necesidad de contar con estrategias que no sólo reduzcan su propagación y contagio, sino que además aminoren el efecto en el organismo infectado, disminuyendo el riesgo de complicaciones.¹ Una alternativa ampliamente socorrida por la población ha sido el consumo de alimentos o suplementos alimenticios que contengan sustancias, o nutrimentos, con acción farmacológica reconocida o propiedades terapéuticas, preventivas o rehabilitadoras, basado en el efecto evaluado y reportado para otras enfermedades. Tal es el caso de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPO-3)², familia de grasas esenciales que el cuerpo humano es incapaz de sintetizar *de novo*, particularmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), cuyo consumo promedio a nivel global ha sido reportado bajo (1054.9±692.2 mg/día); del cual 216.1±380.2 mg/día provienen de alimentos con un alto contenido de AGPO-3³; productos marinos, tales como: pescados, moluscos, crustáceos y algas, y en menor cantidad en algunos aceites vegetales como linaza, canola y soya³.

Los efectos y beneficios de éstos ácidos grasos han sido ampliamente reportado, sugiriendo que su consumo podría tener un papel importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, inmunológicas y algunos tipos de cáncer, mediante la resolución de la inflamación, y su

Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación

Vol. 8, Núm. 3, pp. SAL 44-50, 2021, DOI: 10.26457/mclidi.v8i2.3248 Universidad La Salle México

BRYAN ISAAC MUÑOZ LÓPEZ y EDUARDO LÓPEZ HERNÁNDEZ pertenecen a la Maestría FARMACOLOGÍA CLÍNICA de la Facultad de CIENCIAS QUÍMICAS de la Universidad LA SALLE MÉXICO

DRA. ARELY VERGARA CASTAÑEDA y DR. MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA fueron los asesores de este trabajo

potencial para la reducción de la coagulación, razón por la que se ha considerado como un tratamiento coadyuvante en la recuperación de pacientes infectados con SARS-CoV-2². Los ácidos grasos omega-3 también aumentan la función de los neutrófilos, que son los primeros en responder a las infecciones en el cuerpo, se ha sugerido que los ácidos grasos omega-3 incorporan fosfolípidos de la membrana celular de los neutrófilos y producen diferentes mediadores como prostaglandinas, leucotrienos y maresinas. Además, los neutrófilos fortalecen la función inmunológica al promover la migración de neutrófilos, la capacidad fagocítica y la producción de radicales libres reactivos para matar microbios. Los AGPO-3 ayudan a activar la función de las células T al promover las células presentadoras de antígeno (APC), por ejemplo, macrófagos o células dendríticas²⁰. Sin embargo, se tiene poca evidencia sobre los mecanismos y las dosis terapéuticas por los cuales su consumo podría tener un efecto e impactar sobre la fisiopatología de la Covid-19²⁰.

En este sentido y en congruencia a lo planteado por los Objetivos de Desarrollo Sostenible de Salud y Bienestar, así como el de Educación, el acceso a información fiable que permita promover y garantizar una vida sana resulta una oportunidad para empoderar a la población y motivarla a una vida más saludable, así como generar estrategias que favorezcan a la población vulnerable, sobre todo a aquellos con un poder adquisitivo bajo, que promueva no sólo oportunidades de aprendizaje permanente sino que además permita la integración de información, y en este caso la generación de suplementos alimenticios en presentación farmacéutica en dosis adecuadas que facilite su acceso y que resulte sostenible.

2 Objetivo

El objetivo de este trabajo es integrar y sistematizar la evidencia reportada con relación a las dosis terapéuticas y sus posibles beneficios de la suplementación de AGPO-3 (EPA y DHA) en el manejo de pacientes con Covid-19, a partir de una revisión bibliográfica, análisis e integración teórica con la finalidad de generar una recomendación de esquema preventivo y terapéutico en pacientes con Covid-19.

3 Propuesta de solución

Esta revisión recopila evidencia de los beneficios clínicos de los AGPO-3, integrando las diferentes dosificaciones y mecanismos de acción de estos compuestos, específicamente EPA y DHA, los cuales pudieran tener un efecto favorable a la salud en pacientes con el virus SARS-CoV-2. La búsqueda de la información se realizó durante el periodo mayo-julio de 2021, en las siguientes bases de datos; Scopus, Scielo, BiDi UNAM, PubMed, y ensayos clínicos registrados en *clinicaltrials.gov*, considerando las palabras clave: “suplementación de ácidos grasos omega 3, efectos inflamatorios de los ácidos grasos polinsaturados, SARS-COV-2, balsas lipídicas, mediadores pro-resolutivos”.

4 Discusión de resultados e impactos obtenidos

Los AGPO-3 podrían ser una alternativa profiláctica segura y relativamente económica para quienes tienen un alto riesgo²⁰. El SARS-CoV-2 tras unirse a través de su proteína Spike (S), utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada en varios tipos de células, incluidas las células epiteliales alveolares pulmonares (neumocitos tipo 1 y tipo 2). Esta endocitosis mediada por receptor es seguida por la activación de la proteína S en la envoltura viral por

la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2), a partir de este proceso inicial de entrada del virus a la célula procede la infección y multiplicación del virus desencadenando la Covid-19.¹

A través de la evidencia recopilada se consideran tres posibles mecanismos de acción de los AGPO-3 ante el SARS-CoV-2, los cuales involucran procesos enzimáticos y membranales, estos son: 1) Disminución del efecto inflamatorio y agregación plaquetaria¹, 2) Inhibición de la replicación viral en la célula huésped² y 3) Modificación de las balsas lipídicas en la membrana celular del huésped⁴.

Mecanismos de acción de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3

a) Disminución del efecto inflamatorio y agregación plaquetaria

El efecto antiinflamatorio de EPA y DHA se ha asociado con la disminución del ácido araquidónico (ARA) en los fosfolípidos de la membrana, conduciendo a una síntesis reducida de mediadores de lípidos ARA y una mayor producción de mediadores de lípidos derivados de EPA menos inflamatorios.² Se ha demostrado que el metabolismo de EPA y DHA de la membrana plasmática mediada por Fosfolipasa A, inhibe la activación del factor de transcripción NF-κB disminuyendo la respuesta inmunológica.¹

La suplementación dietética con EPA y DHA actúan sobre la membrana plaquetaria para reducir la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano actuando sobre COX-1 y 12-LOX, involucrados en la metabolización de ácidos grasos en oxilipinas en plaquetas.¹⁴ La oxidación enzimática de EPA y DHA conduce a la síntesis de mediadores pro-resolutivos (MPS) especializados, como resolvinas, proteínas y maresinas. Las resolvinas producidas a partir de EPA (serie E) y DHA (serie D) y proteínas producidas a partir de DHA involucran las vías COX y LOX y resuelven la inflamación e inhiben la migración transendotelial de neutrófilos y citocinas (IL-1β y TNF-α) y producción de quimiocinas.² En modelos animales se observó que la síntesis de MPS promueven vías críticas de resolución inflamatoria, ya que limitan la infiltración de neutrófilos polimorfonucleares y la eliminación de células apoptóticas por macrófagos.⁵

b) Inhibición de la replicación viral en la célula huésped

Los virus manipulan el metabolismo celular para facilitar su ciclo de replicación, una estrategia de virus descrita es reprogramar el metabolismo de los lípidos aumentando la síntesis de las membranas del virión. La isómeros del factor de transcripción SREBP (proteínas de unión a elemento regulador de esteroides) están involucrados en esta reprogramación metabólica. Por lo tanto, SREBP1/2 se definió como una diana potencial antiviral de amplio espectro para intervención terapéutica. En este contexto, se puede especular que, dado que los AGPO-3 son inhibidores intracelulares bien conocidos de la transcripción de SREBP y maduración, un mayor nivel de impregnación celular puede contrarrestar el efecto activador del virus y reducir su duración de replicación.^{1,3}

c) Modificación de las balsas lipídicas en la membrana celular del huésped

Se describe que ACE2 y TMPRSS2 están presentes principalmente en balsas lipídicas, que son micro dominios de membrana enriquecidos con colesterol y esfingolípidos dentro de la bicapa lipídica. previamente se ha demostrado que las balsas de lipídicas estaban involucradas en la entrada del SARS-CoV en células Vero E6. Como parte constitutiva de los de la membrana, los AGPO-3 pueden regular las propiedades de la membrana, como la fluidez y ensamblaje del complejo proteico en balsas lipídicas⁴. El número y el tamaño de los dominios balsa y los dominios sin balsas lipídicas también pueden modular la expresión, estabilidad y actividades enzimáticas de ACE2 y TMPRSS2.

Esquemas terapéuticos de suplementación de AGPO-3

Las vías de administración o formas farmacéuticas empleadas para la suplementación de consumo de AGPO-3 varían, la mayor parte de los hallazgos ha sido reportado a través del uso de suplementos en forma de cápsulas de gel y con dosis que van desde los 0.75 hasta los 10 g al día (Tabla 1). Las directrices no han cambiado desde 2003, cuando la American Heart Association recomendó consumir al menos 0,5 g / día de ácidos grasos omega-3 para prevenir el riesgo de enfermedad cardiovascular²⁰.

Tabla 1. Esquemas de suplementación de AGPO-3 y para pacientes con Covid-19.

Autor, año	Dosis administrada (día)	Forma farmacéutica vía de administración	Duración	Número de pacientes
Estudios suplementación con AGPO-3				
Gerling, 2019	3g EPA+2g DHA	Cápsula. Oral	12 semanas	10
De Souza, 2020	1,44g EPA + 0,96g DHA	Aceite. Oral/enteral	8 semanas	32
SLA Pharma AG, 2020	2g EPA	Cápsula. Oral	28-90 días	240
Park, 2002	4g EPA	Aceite. Oral	16 días	10
Browning, 2012	0.75g EPA + 0.75g DHA	Cápsula. Oral	12 meses	240
Malekshahi, 2012	1.548g EPA + 0.828g DHA	Cápsula. Oral	8 semanas	84
Estudios suplementación en pacientes con Covid-19^a				
Rizoli, 2021	2 g de aceite omega-3	Aceite. Oral/enteral	28 días	372
Bäck M, 2021	2 ml/kg/día= 6g DHA+EPA	Emulsión. Intravenosa	5 días	40
Abdelwahab, 2021	300-400mg EPA + 200-300 DHA	Aceite. Oral	1 mes	200
Ding, 2021 ^b	1000 mg DHA+EPA	Aceite. Oral	60 días	3600
Dabpul, 2021	300 mg AGPO-3	Aceite de salmón. Oral	8 semanas	100
Abu Samak, 2021	300 mg AGPO-3	Aceite de salmón. Oral	2 meses	100
Søraas, 2021 ^c	1.2g AGPO-3; 0.6g DHA+0.4g EPA	Aceite hígado bacalao. Oral	6 meses	80000
SLA Pharma AG, 2021	1 g EPA	Cápsula. Oral	28 días	284
Iloreta AM, 2021	683 mg EPA + 252 DHA	Cápsula. Oral	6 semanas	126
Amarin Pharma Inc, 2021	8 g Icosapent ethyl (IPE)^d	Cápsula. Oral	4-60 días	4000
CMSKTRG, 2021	2-4 Icosapent ethyl (IPE)^d	Cápsula. Oral	14 días	100
Leal Martinez, 2021 ^d	10 g de concentrado AGPO-3	Polvo + Agua, Oral	-	240

CMSKTRG; Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group.

^a Datos tomados de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=omega+3&cond=Covid19&draw=1&rank=12#rowId11>

^b Además, contempla la suplementación combinada con vitamina C, B, D y acetato de zinc, para valorar sinergias.

^c Además, contempla la suplementación con vitamina A y E.

^d Además, contempla la suplementación en una matriz en conjunto con otros nutrientes: Vitaminas complejo B, C, D, glutamina, ácido fólico, magnesio, arginina, resveratrol, selenio, zinc, spirulina y probióticos.

^d IPE es una prescripción de alta pureza de EPA.

Respecto a los hallazgos reportados, se ha observado que la tasa de incorporación de EPA y DHA en humanos después de la suplementación varía entre los tipos de células, con un cambio rápido en las fracciones de ácidos grasos plasmáticos, entre 1 y 4 semanas, mientras que se

observaron cambios en las células mononucleares después de meses de suplementación.¹⁶ En un estudio se demostró que los hombres jóvenes sanos suplementados con aceite de pescado (3g de EPA y 2g de DHA/día) durante 12 semanas mostraron un aumento en el contenido de EPA y DHA en todo el músculo y las membranas mitocondriales y también disminuyeron los omega-6/omega-3 proporción. Este resultado muestra que la suplementación con EPA y DHA puede reducir la disponibilidad de ARA para la síntesis de eicosanoides, afectando las acciones reguladas por estos mediadores.⁶ Se evaluó el efecto de la suplementación con aceite de pescado (1,44g de EPA + 0,96g de DHA/día)⁹ durante 8 semanas en pacientes con diabetes y sobrepeso/obesidad y observaron una reducción de los biomarcadores inflamatorios (TNF- α , IL-1 β e IL-6). Además de disminución en PCR, IL-2 y TNF- α en pacientes con diabetes tipo 2 suplementados con 1.548g EPA + 0.828g DHA + 0.338g de ácidos grasos omega 3/ día por 8 semanas¹⁷. La suplementación parenteral con aceite de pescado en pacientes críticamente enfermos infectados con SARS-CoV-2. Las dosis dietéticas de EPA y DHA (aproximadamente 1g/d) podrían tener efectos antiinflamatorios moderados, sin embargo, cantidades mayores mediante la suplementación (4-6 g/d) podrían mostrar efectos más potentes sobre la secreción de citocinas y la respuesta inflamatoria⁸.

Las propiedades inmunomoduladoras de EPA y DHA proporcionadas en emulsiones pueden ser importantes para cambiar los resultados clínicos de los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Los autores sugirieron una prescripción basada en el peso corporal (p. Ej., 0,2 g de emulsiones lipídicas de aceite de pescado puro/kg de peso corporal/día) y también considerar la combinación de la administración parenteral de emulsión de aceite de pescado con una ingesta baja de aspirina oral, para desencadenar la síntesis de resolvinas de EPA y DHA⁹. Existe un estudio abierto, aleatorio y controlado que se está ejecutando actualmente en sujetos hospitalizados con SARS-CoV-2 confirmado (NCT04335032) y comprende 240 participantes, con un grupo recibiendo atención estándar y el otro recibiendo 2 g diarios de EPA. Las intervenciones se realizarán entre 28 y 90 días, y la eficacia de EPA en el tratamiento de la enfermedad, así como su efecto sobre la saturación de oxígeno, niveles de IL-6 proinflamatoria, tasa de mortalidad, estancias en UCI, días de hospitalización, y se determinará la necesidad de ventilación mecánica. De hecho, se deben realizar muchos ensayos rigurosos adicionales para verificar los efectos.¹⁰

Se reportó que los sujetos sanos suplementados con EPA por 4 semanas mostraron una reducción de la activación plaquetaria, mientras que el DHA no mostró este efecto¹¹. Además, se ha sugerido la vía parenteral como la mejor ruta para administrar emulsiones con EPA y DHA para una incorporación más rápida en los fosfolípidos plasmáticos, las células sanguíneas y los tejidos.¹² Varios estudios han sugerido el uso de Acido Acetil Salicílico (AAS) como un posible potenciador debido a la biosíntesis de resolvinas y protectinas de EPA y DHA desencadenada por AAS ya la capacidad de AAS para modificar la producción de MPS.¹³

5 Conclusiones y perspectivas futuras

La pandemia por Covid-19 ha promovido la investigación y el replanteamiento del uso de sustancias conocidas para proponer alternativas de tratamiento seguras y eficaces. Los AGPO-3 son compuestos bastante conocidos por sus beneficios a la salud humana, basado en las propiedades farmacológicas de los AGPO-3 se propone que ayudan a impedir la entrada del virus a la célula huésped a través de modificación de balsas lipídicas membranales, disminuyen la replicación viral dentro de la célula a través de inhibición del factor de transcripción SREBP, por lo que son de gran ayuda para evitar la inflamación crónica mediada por la tormenta de citocinas y agregación

plaquetaria debido a la disminución de la respuesta inmunológica por la inhibición el factor de transcripción NF- κ B, aumento en la síntesis de MPS y disminución de la hidrólisis de ARA mediada por la Fosfolipasa A2. Se proponen mecanismos que pueden disminuir la entrada del virus a la célula (tratamiento preventivo), la replicación viral y teóricamente reduciría el riesgo o promovería la mejora en sus complicaciones asociadas a la tormenta de citocinas y reguladas por el sistema inmunológico.

Una dosis de 1.5-2.0g de EPA + 1.5-2.0g de DHA/día vía oral pudiera ser considerado un tratamiento preventivo, para un tratamiento terapéutico, se podría considerar un incremento a 4-6g de EPA + 4-6g de DHA diarios, vía oral en emulsiones o cápsulas durante al menos 3 meses, si no se tiene problemas respiratorios severos. Esta propuesta deberá estudiarse en estudios clínicos para valorar la pertinencia y efecto sobre la historia natural de la enfermedad.

6 Referencias

1. Weill P, Plissonneau C, Legrand P, Rioux V, Thibault R. (2020) May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? 275-280. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.003. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920170; PMCID: PMC7481803.
2. Rogero, M. M., Leão, M. C., Santana, T. M., Pimentel, M., Carlini, G., da Silveira, T., Gonçalves, R. C., & Castro, I. A. (2020). Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine* 156, 190/199
3. Vivar-Sierra, A.; Araiza-Macías, M.J.; Hernández-Contreras, J.P.; Vergara-Castañeda, A.; Ramírez-Vélez, G.; Pinto-Almazán, R.; Salazar, J.R.; Loza-Mejía, M.A. In *Silico Study of Polyunsaturated Fatty Acids as Potential SARS-CoV-2 Spike Protein Closed Conformation Stabilizers: Epidemiological and Computational Approaches*. *Molecules* 2021, 26, 711. <https://doi.org/10.3390/molecules26030711>
4. Valenzuela B, Rodrigo, Tapia O, Gladys, González E, Marcela, & Valenzuela B, Alfonso. (2011). Ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Revista chilena de nutrición*, 356-367. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000300011>
5. Shaikh SR, Kinnun JJ, Leng X, Williams JA, Wassall SR. (2015) How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: insight from NMR studies of model systems. *Biochim Biophys* 211-9. doi: 10.1016/j.bbamem.2014.04.020. Epub 2014 May 9. PMID: 24820775.
6. Regidor, P. A., Santos, F. G., Rizo, J. M., & Egea, F. M. (2020). Pro resolving inflammatory effects of the lipid mediators of omega 3 fatty acids and its implication in SARS COVID-19. *Medical hypotheses*, 145, 110340. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.mehy.2020.110340>
7. Gerling, C. J, Mukai K., Heigenhauser G.J.F. (2019). Incorporation of omega-3 fatty acids into human skeletal muscle sarcolemmal and mitochondrial membranes following 12 weeks of Fish oil supplementation. *Front. Physiol*, 348. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00348>.
8. De Souza D.R., da S. Pieri B.L., Comim V.H., Marques S. de O., Luciano T.F., Rodrigues M.S., de Souza C.T. (2020) Fish oil reduces subclinical inflammation, insulin resistance, and atherogenic factors in overweight/obese type 2 diabetes mellitus patients: a pre-post pilot study, *J. Diabet. Complicat.* 34 (2020) 107553, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107553>.
9. Bistran B.R., (2020), Parenteral fish oil emulsions in critically ill COVID-19 emulsions, *J. Parenter. Enteral Nutr.*, <https://doi.org/10.1002/jpen.1871>.
10. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, (1989) The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl. J. Med.* 1989 Feb 2;320(5):265-71. doi:10.1056/NEJM198902023200501
11. S.L.A. Pharma AG (2020) A randomized controlled study of eicosapentaenoic acid (EPA-FFA) gastro-resistant capsules to treat hospitalized subjects with confirmed SARS CoV-2, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335032>

12. Park Y., Harris W., (2002) EPA, but not DHA, decreases mean platelet volume in normal subjects, *Lipids* 37 941, <https://doi.org/10.1007/s11745-006-0984-1>.
13. Torrinas R.S., Calder P., Lemos G.O, (2020) Parenteral fish oil, an adjuvant pharmacotherapy for COVID-19? *Nutrition*, <http://eprints.soton.ac.uk/id/eprint/440710>, .
14. Awtry E.H., Joseph, (2000) Aspirin, L, *Circulation* 101 1206-1218, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.10.1206>.
15. Dushianthan A., Cusack R., Burgess V.A, Grocott M.P. , (2019) Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults, *Cochrane Database Syst. Rev.*, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012041.pub2>.
16. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. (1980) The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 2657-61. doi: 10.1093/ajcn/33.12.2657. PMID: 7435433.
17. Browning LM, Walker CG, Mander AP, West AL, Madden J, Gambell JM, Young S, Wang L, Jebb SA, Calder PC. (2012) Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *Am J Clin Nutr.* 2012 748-58. doi: 10.3945/ajcn.112.041343. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22932281; PMCID: PMC3441107.
18. Malekshahi Moghadam A, Saedisomeolia A, Djalali M, Djazayeri A, Pooya S, Sojoudi F. (2012) Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore Med J.* 615-9. PMID: 23023905.
19. Clinical Trials.gov (s.f). <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=omega+3&cond=Covid19&draw=1&rank=12#rowId11>
20. Hathaway, D., Pandav, K., Patel, M., Riva-Moscoco, A., Singh, B. M., Patel, A., Min, Z. C., Singh-Makkar, S., Sana, M. K., Sanchez-Dopazo, R., Desir, R., Fahem, M., Manella, S., Rodriguez, I., Alvarez, A., & Abreu, R. (2020). Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review. *Infection & chemotherapy*, 52(4), 478-495.