

Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual

Alfonso Valenzuela B.¹, Susana Nieto K.²

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-6; ácido araquidónico, y omega-3; ácido docosahexaenoico, son fundamentales en la formación de la estructura y en la funcionalidad del sistema nervioso y visual de los humanos. Ambos ácidos grasos constituyen más del 30% de la estructura lipídica del cerebro y de los conos y bastoncitos de la retina. Se estima que la función de estos ácidos grasos es aportar un alto grado de fluidez a las membranas celulares, permitiendo el movimiento de proteínas en su superficie y dentro de la bicapa lipídica. Estos ácidos grasos se forman a partir de precursores de menor tamaño de cadena: el ácido linoleico da origen al ácido araquidónico, y el ácido alfa linolénico al ácido docosahexaenoico. Esta transformación ocurre principalmente en el hígado. Actualmente se estima que el feto, durante el último tercio del período gestacional, y el recién nacido, durante los primeros 6 meses de vida, requieren de un gran aporte de ácido araquidónico y de ácido docosahexaenoico, debido a que la velocidad de transformación de los precursores a nivel hepático no es suficiente para cubrir los requerimientos metabólicos de estos ácidos grasos. Es la madre quien los aporta a través del transporte placentario durante la gestación y a través de la leche durante la lactancia. Este aporte proviene de las reservas tisulares de la madre, de su actividad biosintética y del aporte nutricional de los ácidos grasos precursores. De esta forma, el adecuado aporte dietario de los ácidos grasos precursores o ya preformados es de vital importancia para la formación del tejido nervioso y visual. Se han observado alteraciones en la funcionalidad de estos tejidos en lactantes y niños que no han recibido un aporte adecuado de ácidos grasos omega-6 y omega-3 durante la gestación y en los primeros meses de vida. Actualmente se sugiere que las fórmulas de reemplazo o de complemento a la leche materna sean suplementadas, ya sea con los ácidos grasos omega-6 y omega-3 ya preformados, o con sus precursores. **(Palabras clave:** Nutrición perinatal, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos omega-3, desarrollo cerebral, desarrollo visual).

Rev Chil Pediatr 74 (2); 149-157, 2003

1. Bioquímico, Laboratorio de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, y Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes, INTA, Universidad de Chile.
2. Químico, Laboratorio de Cromatografía, INTA, Universidad de Chile.

Omega-6 and omega-3 fatty acids in perinatal nutrition: their importance in the development of the nervous and visual systems

The large chain polysaturated fatty acids omega-6; arachidonic acid, and omega-3; docosahexaenoic acid, are fundamental in the formation of the structure and the function of the human nervous and visual systems. These fatty acids form more than 30% of the lipid content of the brain and of the cones and rods of the retina. Their function is to provide a high grade of fluidity to the cell membrane, permitting the movement of proteins on the surface and within the lipid bilayer. These fatty acids are formed from smaller chain precursors principally in the liver, linoleic acid going to form arachidonic acid and linolenic acid forming docosahexanoic acid. During the third trimester of pregnancy and the first 6 months of life large amounts of both fatty acids are needed. Hepatic production is not sufficient to meet the demand of these fatty acids, and additional support is needed, by transplacental transfer during pregnancy and from the maternal milk thereafter. This comes from the mothers tissue reserves, biochemical synthesis in the maternal liver and dietary support in the form of fatty acid precursors. Thus the dietary content of precursor and formed fatty acids are vitally important for the formation of the nervous and visual systems. Alterations in the function of these 2 systems in children who have not received an adequate intake of omega-6 and omega-3 fatty acids have been demonstrated. It is suggested that milk formulas are supplemented with omega 6 and 3 fatty acids or their precursors.

(Key words: perinatal nutrition, omega 6 and omega 3 fatty acids, linoleic and linolenic acid).

Rev Chil Pediatr 74 (2); 149-157, 2003

INTRODUCCIÓN

La importancia de los lípidos en la nutrición y el desarrollo humano es reconocida desde hace décadas. Los lípidos son constituyentes importantes de la estructura de las membranas celulares, cumplen funciones energéticas y de reserva metabólica, y forman la estructura básica de algunas hormonas y de las sales biliares¹. Además, algunos lípidos tienen el carácter de esenciales debido a que no pueden ser sintetizados a partir de estructuras precursoras². Más aún, recientemente se ha identificado la participación de algunos lípidos en la regulación de la expresión génica en los mamíferos³. Dentro de la gran diversidad estructural que caracteriza a los lípidos, los ácidos grasos son quizás las estructuras de mayor relevancia. Los ácidos grasos se dividen en dos grandes grupos según sus características estructurales: ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados (AGI). Estos últimos, dependiendo del grado de insaturación que posean se pueden clasificar como ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Ahora bien, dependiendo de la posición del doble enlace, contabilizando desde el carbono extremo al grupo funcional carboxílico, los AGMI

y los AGPI pueden clasificarse en tres series principales: ácidos grasos omega-9 (primer doble enlace en el carbono 9), ácidos grasos omega-6 (primer doble enlace en el carbono 6) y ácidos grasos omega-3 (primer doble enlace en el carbono 3). Los ácidos grasos omega-9 no son esenciales ya que los humanos podemos introducir una insaturación a un AGS en esa posición. De esta forma, el ácido oleico (C18:1, omega-9), por ejemplo, al cual se le atribuyen propiedades nutricionales beneficiosas (como componente del aceite de oliva), no requiere estar presente en nuestra dieta. No ocurre lo mismo con los ácidos grasos omega-6 y omega-3, ya que nuestro organismo no puede introducir insaturaciones en dichas posiciones⁴. De esta forma, ácidos grasos como el ácido linoleico (C18:2, omega-6, AL) y el ácido alfa linolénico (C18:3, omega-3, ALN) sí son esenciales, por lo cual nuestra dieta requiere contenerlos en proporciones bien determinadas ya que su carencia o desbalance en la ingesta produce serias alteraciones metabólicas⁵. La figura 1 muestra las características estructurales de los ácidos grasos omega-9, omega-6 y omega-3.

Para algunas funciones metabólicas y también estructurales, se requieren ácidos grasos poliinsaturados de mayor número de

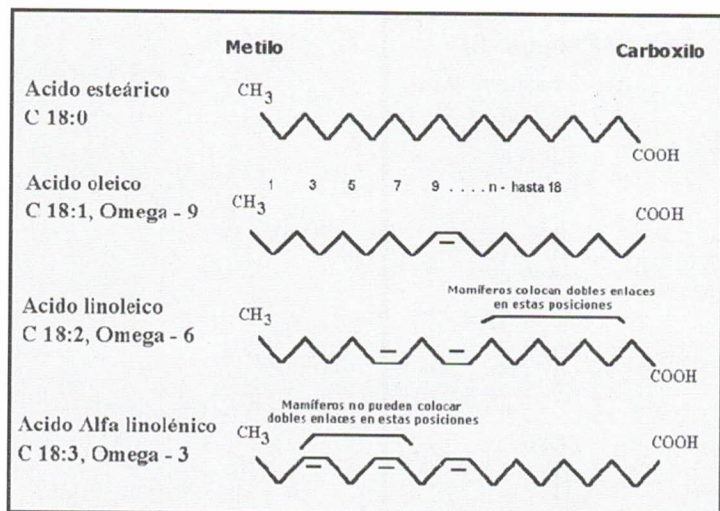


Figura 1. Familias de ácidos grasos omega-9, omega-6 y omega-3, y su nomenclatura.

carbonos. A estos ácidos grasos se les identifica como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) y son formados en el organismo a partir de ácidos grasos precursores, ya sea de la serie omega-6 u omega-3, los que son sometidos a procesos de elongación y de desaturación, particularmente en el hígado⁶. De esta forma el AL puede dar origen al ácido araquidónico (C20:4, omega-6, AA) un AGPICL de gran importancia en el desarrollo neonatal⁷. Del mismo modo, el ALN da origen al ácido eicosa-pentaenoico (C20:5, omega-3, EPA) y al ácido docosahexaenoico (C22:6, omega-3, DHA), los cuales, al igual que el AA, tienen importantes funciones metabólicas y reguladoras. De estos ácidos grasos, el DHA es el AGPICL de mayor importancia en el desarrollo neonatal⁷. El proceso bioquímico de elongación y de desaturación del AL y del ALN es realizado por enzimas localizadas en el retículo endoplasmático y en los peroxisomas de las células hepáticas⁶, por lo cual la actividad de este organelo adquiere gran importancia en la formación de los AGPICL. La figura 2 resume la transformación del AL y del ALN en los respectivos AGPICL.

Participación de los AGPICL AA y DHA en la estructura y función del sistema nervioso y visual

El AA y el DHA ejercen sus funciones metabólicas formando parte de la estructura de los fosfolípidos de las membranas celu-

lares, particularmente de la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina. Por su alto grado de poliinsaturación, estos ácidos grasos le aportan gran fluidez a las membranas en cuya formación participan estos fosfolípidos. Esta fluidez es esencial para que las proteínas de la membrana (canales iónicos, receptores, uniones comunicantes, receptores catalíticos, enzimas, estructuras formadoras de vesículas, etc) puedan tener la movilidad que requieren sus funciones, ya sea en la superficie de las membranas o en el interior de la bicapa lipídica. En la formación del tejido nervioso, y particularmente del cerebro, la fluidez de las membranas es particularmente importante. Las etapas más críticas en la formación de la estructura del encéfalo ocurren durante el último trimestre gestacional en el humano y continúan hasta los dos años después del nacimiento⁸. Este proceso morfogénico que se inicia en la cresta neural, se caracteriza por sucesivas etapas de neurogénesis, migración neuronal, apoptosis selectiva, sinaptogénesis y mielinización, etapas que en forma relativamente secuencial dan forma y funcionalidad al tejido cerebral⁹. Estos procesos celulares requieren a su vez de la participación activa de las células gliales, particularmente de los astrocitos, quienes proveen a las neuronas de los metabolitos y del soporte físico que requiere su movilización dentro del encéfalo¹⁰. Esta morfogénesis, íntimamente asociada a la función del cerebro, requiere de un extraordinario aporte de AGPICL, particularmente de AA y de DHA.

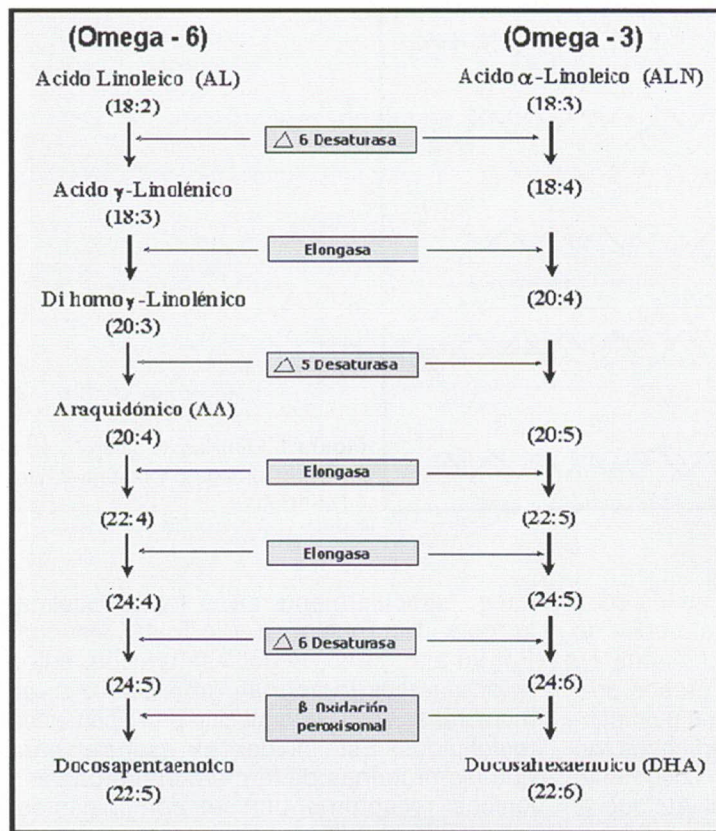


Figura 2. Transformación de ácido linoleico (AL) en AA y ácido alfa linolénico (ALN) en DHA.

Estos ácidos grasos se concentran particularmente en los conos de crecimiento axonal y en las vesículas sinápticas por lo cual tienen gran relevancia en la formación y propagación del impulso eléctrico y en la movilización de las vesículas que contienen los neurotransmisores¹¹. La figura 3 resume los efectos de los AGPICL en el desarrollo del cerebro.

Algo similar ocurre en la formación del tejido visual, el cual es una derivación del sistema nervioso. Las membranas externas de los conos y de los bastoncitos de la retina acumulan una gran cantidad de AGPICL, particularmente de DHA¹². La fluidez de estas membranas es esencial para el proceso de transducción de la señal lumínica y su conversión en una señal eléctrica, la que posteriormente es procesada por el cerebro¹³. Los fotorreceptores están concentrados en las membranas externas de los conos y de los bastoncitos y al recibir una señal luminosa, en la forma de fotones, se movilizan a través de la membrana, modificando la concentración de GMP cíclico (un segundo mensajero). La disminu-

ción de la concentración de GMP cíclico estimula el cierre de los canales de sodio, produciendo una hiperpolarización de la membrana, lo que genera el impulso eléctrico que se envía al cerebro¹⁴. Aquí nuevamente la fluidez de las membranas es esencial para que ocurra el fenómeno de transducción de la señal y para adquirir esta fluidez es fundamental que los fosfolípidos presenten una alta concentración de AGPICL. La figura 4 resume los efectos de los AGPICL en el sistema visual.

El aporte de AGPICL durante la gestación y la lactancia: el rol de la madre

Durante la etapa gestacional, e incluso después del nacimiento, el aporte de AGPICL es realizado por la madre, ya que si bien el feto y el recién nacido tienen la capacidad para formar AGPICL a partir de precursores, la velocidad de transformación (elongación y desaturación) del AL para formar AA y del ALN para formar DHA, parece no ser suficiente para proveer la cantidad de AGPICL requerida por el feto y por el recién nacido¹⁵.

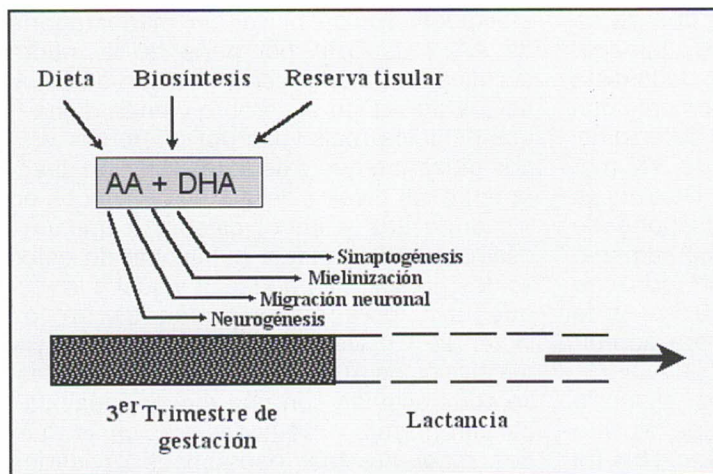


Figura 3. Participación de los AGPICL, omega-6 y omega-3 en el desarrollo del sistema nervioso central.

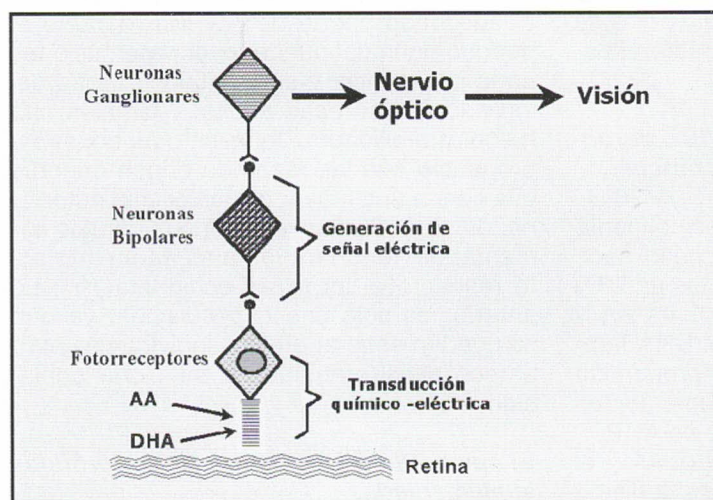


Figura 4. Participación de los AGPICL, omega-6 y omega-3 en el desarrollo del sistema visual.

La actividad biosintética de elongación y de desaturación del hígado fetal es muy incipiente debido a la inmadurez fisiológica de este órgano. La placenta humana no tiene la capacidad para elongar y desaturar los AGPI precursores, sin embargo, es selectivamente permeable a los AGPICL de origen materno. Este aporte puede provenir de las reservas tisulares de AGPICL de la madre (principalmente del tejido adiposo), de la actividad biosintética (elongación y desaturación de precursores) y del aporte nutricional de AGPICL preformados¹⁶. De esta forma, si la madre recibe una alimentación con un aporte adecuado de AGPI y con una relación omega-6/omega-3 adecuada (desde 5:1 hasta 10:1 en peso), podrá aportar al feto a través del transporte placentario, y al recién nacido a través de la leche, el requerimien-

to de AGPICL necesario para un desarrollo normal del sistema nervioso y visual. Sin embargo, hay situaciones que pueden alterar este aporte; una nutrición inadecuada, el consumo de grasas y aceites con alta proporción de omega-6 y muy bajo aporte de omega-3 (muy común en nuestro medio), embarazos muy frecuentes o un embarazo múltiparo, pueden disminuir considerablemente las reservas de AGPICL¹⁷. Nutricionalmente el AL es mucho más abundante que el ALN, por lo cual el riesgo de déficit de DHA es mayor que el riesgo de déficit de AA¹⁷. El DHA preformado puede, por ejemplo, ser obtenido a partir del consumo de productos del mar (pescado, mariscos, algas) ya que estos alimentos constituyen la principal fuente de AGPICL omega-3 preformados¹⁸. Sin embargo, es conocido el bajo consumo de

estos productos en nuestro país (menos de 5 kg/cápita/año)¹⁹, por lo cual es altamente recomendable la suplementación de la dieta de la madre con DHA o eventualmente con ALN. Se ha sugerido que durante el curso del embarazo, una suplementación de 300 mg/día de DHA sería adecuada²⁰. Durante la lactancia, la madre continúa el aporte de AGPICL al recién nacido. La leche humana, a diferencia de la leche de vaca, contiene una pequeña cantidad de AA (0,5%) y de DHA (0,3%) que es suficiente para aportar hasta tres veces el requerimiento de AGPICL del recién nacido²¹. De esta forma, el aporte de AGPICL de la secreción láctea es otro antecedente que se suma al indiscutible rol de la lactancia materna durante los primeros meses de vida. La figura 5 esquematiza la participación de la madre en el aporte de AGPICL omega-6 y omega-3 durante el período perinatal.

Efectos de la carencia de AGPICL durante la gestación y durante la lactancia

El cerebro es un tejido principalmente lipídico ya que un 60% de su peso seco está constituido por lípidos; de ellos un 40% son AGPICL, y de estos un 10% es AA y un 15% es DHA²². En la retina el DHA también se encuentra en una mayor proporción que el AA, constituyendo ambos ácidos grasos más del 45% del contenido de AGPI²³. Es indudable que al encontrarse el AA y el DHA en tan altas concentraciones la disminución en el aporte de ambos, ya sea durante la gestación o la lactancia, tendrá repercusiones en la funcionalidad de los órganos

afectados. En definitiva, un menor aporte de AA y de DHA por parte de la madre significa una menor concentración de estos ácidos grasos en el cerebro y en la retina²⁴. Los estudios realizados por diferentes grupos muestran que existe una relación directa entre los niveles de AGPICL medidos en los eritrocitos y en el plasma, como una estimación del estatus nutricional de estos ácidos grasos, y la agudeza visual y la respuesta a potenciales evocados en los lactantes^{24,25}. Del mismo modo, los mayores niveles de AGPICL medidos en lactantes, se correlacionan con una mayor capacidad de aprendizaje y de concentración evaluados mediante test específicos aplicados meses después de finalizada la lactancia²⁶. Algunos investigadores han propuesto que el adecuado aporte de AGPICL durante el período perinatal puede tener repercusiones en la inteligencia y en la intelectualidad del individuo en su edad adulta, y también una menor morbilidad²⁷. Del mismo modo, se ha propuesto que las razas de origen oriental, que tienen una mayor disponibilidad nutricional de AGPICL derivada de sus hábitos alimentarios, tendrían ventajas en su intelecto respecto a las razas occidentales²⁸. Lo anterior es solo una especulación, ya que se pueden esperar efectos individuales pero parece difícil atribuirlos a toda una población.

El aporte de AGPICL a partir de fórmulas suplementadas

Como ya se comentó, la leche materna asegura un aporte y una relación adecuada

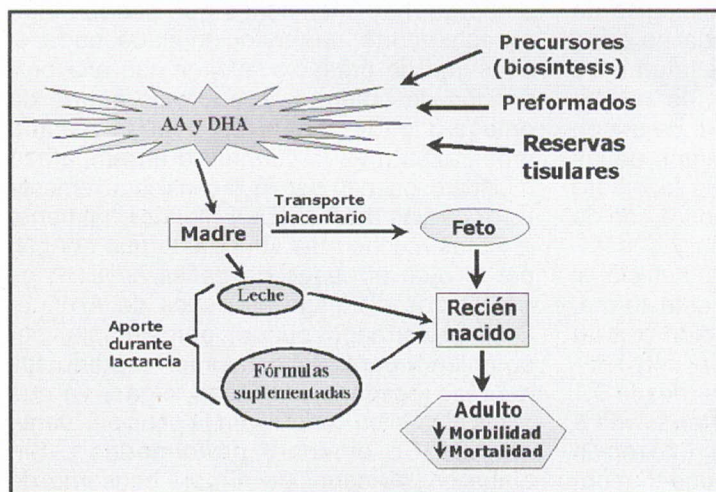


Figura 5. Aporte de ácidos grasos omega-3 durante la etapa gestacional y de lactancia.

Tabla 1. Composición (g/100 g grasa) de AGPI y AGPICL omega-6 y omega-3 de fórmulas que se expenden en Chile

Ácido graso	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5
AL (18:2, omega -6)	5,24	5,52	4,01	3,50	4,13
ALN (18:3, omega -3)	0,39	0,52	0,23	0,46	0,37
AA (20:4, omega -6)	0,004	0,003	0,034	0,10	0,086
DHA (22:6, omega -3)	-	-	0,021	0,065	0,054

Fuente: Laboratorio de Cromatografía, INTA, Universidad de Chile.

de AGPICL omega-6 y omega-3. Sin embargo, este aporte se puede ver modificado si el período de lactancia es menor y/o alterado, o si simplemente este no es posible. Las fórmulas lácteas han ido incorporando, en la medida que es tecnológicamente posible, los componentes fundamentales de la leche materna y aunque aún su composición dista mucho para igualarse a la secreción láctea, en los últimos años se han logrado progresos muy importantes. En lo que respecta al tipo de ácidos que aportan estas fórmulas, es necesario identificar aquellas que contienen AGPI omega-6 y omega-3 (AL y ALN) y aquellas que además contienen AGPICL omega-6 y omega-3 (AA y DHA). Esta diferente composición plantea obviamente una controversia. ¿Es suficiente aportar los AGPI precursores de los AGPICL, o es necesario aportarlos preformados, esto es como AA y DHA? Esta controversia no está totalmente resuelta. Sin embargo, considerando los antecedentes clínicos y experimentales que demuestran que el recién nacido no tendría una capacidad totalmente desarrollada para realizar los procesos de elongación y de desaturación de los precursores AL y ALN, parece más lógico, y probablemente más seguro desde el punto de vista de la disponibilidad de AGPICL, aportar AA y DHA en las fórmulas, además del

AL y el ALN²⁹. De esta manera, es posible asemejar mejor el perfil de ácidos grasos de la fórmula con el de la leche materna. La incorporación preferente de AGPICL omega-6 y omega-3 a las fórmulas para prematuros parece aún más evidente. La tabla 1 muestra la composición de AGPI y de AGPICL omega-6 y omega-3 de algunas de las fórmulas lácteas disponibles en Chile. De la tabla se puede apreciar que todas las fórmulas aportan AL y ALN, pero solamente tres de las cinco fórmulas analizadas contienen cantidades significativas de AA y de DHA, aunque bastante diferentes entre ellas.

CONCLUSIONES

El aporte adecuado de AGPICL durante el período gestacional y postnatal parece ser un factor importante para lograr un adecuado desarrollo y posterior funcionalidad del sistema nervioso y visual del recién nacido. La madre, sin lugar a dudas, tiene un rol fundamental en este aporte por lo cual su nutrición, y particularmente su disponibilidad de AGPI y/o AGPICL durante la gestación y la lactancia es de primera importancia. La leche materna provee todos los requerimientos del recién nacido y su composición se adecua a la edad del lactante, por

lo cual las fórmulas que la sustituyen deben adecuar su composición a la de la secreción láctea materna. Respecto al aporte de ácidos grasos a partir de fórmulas, esto es posible ya que con la adecuada combinación de grasas y aceites, principalmente de origen vegetal, es posible imitar con bastante aproximación la composición grasa de la leche materna. Los AGPI omega-6 y omega-3 están naturalmente presentes en aceites de origen vegetal, sin embargo, estos aceites no contienen AGPCL omega-6 u omega-3, por lo cual las fórmulas que contienen estos ácidos grasos los aportan a partir de la adición de triglicéridos obtenidos de microalgas, a partir de fosfolípidos purificados de yema de huevo, o recientemente, es posible obtenerlos a partir de lípidos especialmente diseñados (lípidos estructurados) para contener una alta proporción de AGPCL³⁰. Sin lugar a dudas estamos frente a desafíos nutricionales y tecnológicos que involucran a especialistas en nutrición infantil, bioquímica de lípidos y ciencia e ingeniería de alimentos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Fondo de Ayuda a la Investigación de la Universidad de los Andes, a FONDECYT, a FONDEF y a Ordesa SA, el apoyo a su trabajo de investigación y divulgación.

REFERENCIAS

- 1.- *Sastry P*: Lipids in the nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 1985; 24: 69-176.
- 2.- *Spector A*: Essentiality of fatty acids. *Lipids* 1999; 34: 1-3.
- 3.- *Mata de Urquiza, Liu S, Sjoberg M, et al*: Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000; 290: 2140-4.
- 4.- *Brenner R, Peluffo RO*: Regulation of unsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 1969; 176: 471-9.
- 5.- *Simopoulos AP*: Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438-63.
- 6.- *Sprecher H, Luthria DL, Mohamed BS, Baykousheva SP*: Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1995; 36: 2471-7.
- 7.- *Sellmayer A, Koletzko B*: Long chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants: Physiological and pathophysiological aspects, an open question. *Lipids* 1999; 34: 199-205.
- 8.- *Van Houwelingen AC, Puls J, Hornstra G*: Essential fatty acids status during early human development. *Early Human Develop* 1992; 31: 97-111.
- 9.- *Connor WE, Neuringer M, Reisbick S*: Essential fatty acids: the importance of omega-3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev* 1992; 50: 21-9.
- 10.- *Moore SA, Yoder E, Murphy S*: Astrocytes, non neurons, produce docosahexaenoic acid and araquidonic acid. *J Neurochem* 1991; 56: 518-24.
- 11.- *Auestad N, Innis S*: Dietary n-3 restriction during gestation in rats: neuronal cell body and growth-cone fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 312-4.
- 12.- *Politi L, Rotstein N, Carri N*: Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids* 2001; 36: 927-35.
- 13.- *Rotstein NP, Politi L, Avelaño MI*: Docosahexaenoic acid promotes differentiation of developing photoreceptors in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2750-8.
- 14.- *Aramat R, Seiler M*: Retinal transplantation. *Science & Medicine* 2000; 7: 20-9.
- 15.- *Uauy R, Hoffman D, Peirano P, Birch D, Birch E*: Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36: 885-95.
- 16.- *Valenzuela A, Nieto S*: Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1203-11.
- 17.- *Cunnane S*: Fatty acid profiles of maternal adipose tissue in relation to infant development. *Brit J Nutr* 1999; 82: 253-4.
- 18.- *Uauy R, Valenzuela A*: Marine oils: Health benefits of n-3 fatty acids. *Nutrition* 2000; 16: 680-4.
- 19.- *Valenzuela A, Uauy R*: Consumption pattern of dietary fats in Chile: n-6 and n-3 fatty acids. *Int J Food Sci Nutr* 1999; 50: 127-33.
- 20.- *Simopoulos A, Leaf A, Salem N*: Essentiality and recommended dietary intakes of omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 127-30.
- 21.- *Clandinin MT, Chappel JE, Swyer P, Chance G*: Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Human Dev* 1980; 4: 121-9.
- 22.- *Sastry P*: Lipids in the nervous system: Composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 1985; 24: 69-176.
- 23.- *Bazan NG*: The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal

- physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res* 1989; 313: 95-112.
- 24.- *Birch E, Hoffman D, Uauy R*: Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998; 44: 1-9.
- 25.- *Uauy R, Mena P, Valenzuela A*: Essential fatty acids as determinants of lipid requirements in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 66-77.
- 26.- *Agostoni C, Trojan S, Bellú R, Riva E, Brunezze M, Giovannini M*: Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow-up study. *Arch Dis Child* 1997; 76: 421-4.
- 27.- *Crawford M*: Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 275-84.
- 28.- *Suzuki H, Morikawa Y, Takahashi H*: Effect of DHA oil supplementation on intelligence and visual acuity in the elderly. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88: 68-71.
- 29.- *Valenzuela A, Sanhueza J, Garrido A*: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3: Cuando y porqué es necesaria la suplementación con estos ácidos grasos. *Aceites & Grasas* 1999; IX, 294-302.
- 30.- *Valenzuela A, Sanhueza J, Nieto S*: El uso de lípidos estructurados en la nutrición: Una tecnología que abre nuevas perspectivas en el desarrollo de productos innovadores. *Rev Chil Nutr* 2002; 29: 106-14.