

Modificación de la composición de ácidos grasos de cadena larga en los fosfolípidos del plasma materno - fetal tras la suplementación dietética durante el embarazo

Gloria Marchal (1), África Caño (1), María del Carmen Ramírez (2), Tamas Décsi (3), Berthold Koletzko (4), Cristina Campoy (5)

1) Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Granada. España

2) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada. España

3) Department of Paediatrics. University of Pécs. Hungary

4) Department of Paediatrics. Ludwig-Maximilians University of Munich. Germany

5) Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. España

Resumen

Introducción: La suplementación nutricional con DHA. 5-MTHF, DHA+5-MTHF durante la segunda mitad del embarazo produce efectos bioquímicos en las madres y sus recién nacidos.

Material y métodos: A 153 mujeres sanas embarazadas, 18-40 años, en SG 201, se les asignó de forma aleatoria, doble ciego, cuatro suplementos (DHA:0.5 g/día; 5-MTHF:0.4 mg/día; ambos o placebo). Estudiándose los AGPI-CL ligados a los fosfolípidos del plasma.

Resultados: El suplementado con DHA mostró las concentraciones más altas de DHA y bajos índices de n-6/n-3 y AA/DHA, en la SG:30 y en el parto. Las madres suplementadas con DHA mostraron un incremento de DHA entre las SG 20-30, manteniéndose elevadas hasta el parto. Hubo correlaciones significativas madre-recién nacido (DHA: r:0.30, p=0.0028; AA/DHA: r:-0.43, p<0.00001).

Discusión: Se incrementa el DHA de los fosfolípidos del plasma en la madre y su hijo, sin modificarse los niveles de AA. Los índices n-6/n-3 y AA/DHA fueron más bajos en los grupos suplementados con DHA.

Palabras clave: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, mujeres embarazadas, 5-metiltetrahidrofolato, desarrollo fetal.

Abstract

Introduction: The nutritional supplementation with DHA. 5-MTHF, DHA +5- MTHF during the second half of pregnancy produces biochemical effects in mothers and their newborns.

Material and methods: 153 healthy pregnant women, 18-40 years, WP 201 assigned at random, double blind, four supplements (DHA: 0.5 g / day, 5-MTHF: 0.4 mg / day; both or placebo). LC-PUFA studied associated with plasma phospholipids

Results: Supplementation with DHA showed the highest concentrations of DHA and low n-6/n-3 and AA / DHA, in SG 30 and delivery. Mothers supplemented with DHA showed an increase in DHA between GS 20-30, remain high until delivery. There were significant correlations mother-newborn (DHA: r = 0.30, p = 0.0028; AA / DHA: r = -0.43, p <0.00001).

Discussion: Increases of DHA in plasma phospholipids of mother and child, without modifying the levels of AA. Indexes n-6/n-3 and AA / DHA were lower in groups supplemented with DHA.

Key Words: Long chain polyunsaturated fatty acids, pregnant women, 5-methyltetrahydrofolate, fetal development.

1. Introducción

Las membranas celulares de los animales están formadas por una doble capa de fosfolípidos con colesterol libre y con una pequeña proporción de hidratos de carbono en forma de glucolípidos y glucoproteínas. Estos fosfolípidos normalmente contienen un ácido graso (AG) esencial en posición 2 y algunas veces dos posiciones, 1 y 2, son ocupadas por AG esenciales. Su integridad estructural depende de la composición y contenido total de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) de los fosfolípidos de las membranas.

Una deficiencia de AG esenciales puede presentarse ya en el recién nacido en la primera semana de vida. El estado en AG del recién nacido depende de la dieta que ha tomado la madre antes y durante la gestación. En diversos estudios se ha observado que el contenido de los AGPI-CL de los fosfolípidos del plasma umbilical al nacimiento se correlaciona estrechamente con el de los fosfolípidos del plasma materno. En consecuencia, el estado de AG esenciales y de AGPI-CL de la madre determina, en gran medida, el estado de estos AG en el feto. Así, el estudio de la concentración de AGPI-CL en los fosfolípidos del plasma del cordón, la arteria y la vena fueron mayores en los países con alto consumo de ácido docosahexaenoico (DHA) en la dieta comparándolos con aquellos países en los que la concentración de AGPI-CL en plasma materno fue baja, como consecuencia de una dieta baja en DHA.

La placenta juega un papel importante en la transferencia de AG esenciales de la madre al feto, existiendo concentraciones de AG individuales en el plasma materno mayores que en el cordón umbilical, lo cual hace que se establezca un gradiente que facilita el flujo de AG de la madre hacia el feto. Se ha observado en diversos estudios que existe un mecanismo metabólico preferencial para la transferencia materno-fetal de DHA en comparación con el ácido linoleico, oleico y palmítico.

Durante el embarazo y la lactancia, diversos estudios han mostrado los beneficios de la suplementación con AGPI-CL; la variabilidad de estos a lo largo del embarazo y su "agotamiento" con cada nuevo embarazo apoya la teoría de Koletzko et al. (2001) de que es necesario dar un suplemento nutricional con DHA a las madres durante la gestación, y esto repercute en sus recién nacidos, sobre todo en su desarrollo cerebral.

El objetivo fundamental de este trabajo es

demostrar que la suplementación nutricional con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF durante la segunda mitad del embarazo produce efectos bioquímicos y funcionales en las madres y en sus recién nacidos, que se traduce en un aumento de la transferencia a través de la placenta de DHA, que mejoraría el contenido de este AG en los fosfolípidos del plasma de la madre y de su recién nacido.

Las hipótesis de trabajo del presente estudio son: 1) la suplementación dietética durante la gestación con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF determina cambios en el perfil de lípidos de los fosfolípidos del plasma de las madres; 2) la suplementación con DHA durante el embarazo determina un efecto beneficioso sobre el estado nutricional de este AG a las madres.

2. Materiales y métodos

Para este estudio se reclutaron 118 mujeres antes de la semana 20 de embarazo con gestaciones simples y no complicadas. Las pacientes procedían de poblaciones de la zona Sur de Granada (capital y rural metropolitana) que acudieron a la Consulta de Tocología del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín, dependiente del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se les asignó de forma aleatoria y a doble ciego uno de los cuatro tipos de suplemento dietético según la siguiente distribución:

- 1) 28 recibieron suplemento dietético con DHA,
- 2) 28 fueron suplementadas con 5-MTHF,
- 3) 29 tomaron placebo y
- 4) 25 que recibieron un suplemento dietético con 5-MTHF + DHA.

Se realizó un seguimiento clínico y bioquímico durante el embarazo y el parto.

Los suplementos contienen vitaminas y minerales en cantidades que suplen los requerimientos adicionales estimados para la segunda mitad de la gestación. El suplemento de DHA fue de 500 mg/día, y el suplemento de 5-MTHF fue de 400 µg/día. Todas las madres reclutadas tomaban una

dieta rica en aceite de oliva, y ninguna de ellas realizaba una ingesta exclusivamente vegetariana, u otro tipo de dieta extravagante. Las madres reclutadas a partir de la semana 12 de gestación fueron citadas en la semana 20 y en la semana 30 para la revisión clínica y obtención de las muestras biológicas. En cada uno de estos momentos y junto a los escrutinios rutinarios para el control del embarazo, se tomó por venopunción una muestra de 3 cc de sangre que se depositó en un tubo de hemólisis con EDTA. Así mismo, en el momento del parto, se tomó una muestra de 3 cc de sangre venosa materna. En todos los grupos se han estudiado los siguientes parámetros bioquímicos en plasma: AGPI-CL ligados a los fosfolípidos del plasma, así como todo el perfil lipídico. El método empleado para la extracción de los lípidos del plasma es el de Kolarovic y Fournier (1986). Para la obtención de las fracciones lipídicas se emplean columnas de aminopropil según el método de Agren et al. (1992). Para la determinación de ácidos grasos, el método utilizado fue el descrito por Lepage y Roy (1986); este método presenta la ventaja de realizar la metilación y la transesterificación de los ácidos grasos en una sola etapa. El protocolo del estudio ha sido autorizado por la Comisión de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario San Cecilio y el Comité de Ética del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Granada, y se cubrieron todos los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1993. Se han creado varias bases de datos correspondiendo cada una a las variables medidas en cada semana de la gestación estudiada (semana 20, 30, final del embarazo); dichas bases se han unido posteriormente formando un único archivo de datos. Los datos se han introducido utilizando el programa Excel versión 5.0 y posteriormente se ha procedido a su transformación en archivos de datos de SPSS versión 11.0 utilizando el módulo de Captura de Bases de datos de dicho paquete de Programas Estadísticos SPSS, que es con el que se ha realizado todo el tratamiento estadístico de los datos. Para todas las variables continuas y discretas se ha empleado el procedimiento de estadística descriptiva para hallar los parámetros maestres fundamentales: media, desviación típica, error estándar de la media, valores mínimo y máximo, observados en cada muestra, así como el número de casos sobre los que se han realizado los cálculos.

Para las variables cuantitativas discretas y las cualitativas se ha aplicado el procedimiento de frecuencias.

Estadística inferencial: se ha aplicado para cada variable cuantitativa continua y a cada grupo el test de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Como nuestro interés se centra en la comparación de las variables de estudio medidas para varios instantes sobre los mismos individuos, realizamos todas las comparaciones utilizando los test para las muestras apareadas o dependientes. El procedimiento aplicado ha sido el de Modelo Lineal General de Medidas Repetidas, considerando un valor intrasujeto (instantes del embarazo) y un factor intersujetos (suplementos nutricionales con cuatro niveles). Para el análisis de la varianza correspondiente se ha tenido en cuenta la prueba de esfericidad de Bartlett. Para estudiar el grado de dependencia de las distintas variables se han calculado los correspondientes coeficientes de correlación de Pearson con sus correspondientes niveles de correlación. Para ello, se ha utilizado el bloque de correlaciones divariadas y de regresión lineal.

3. Resultados

3.1 Análisis antropométrico de las embarazadas y sus recién nacidos incluidos en el estudio

Hubo homogeneidad para el edad y la talla de las mujeres incluidas en el estudio. El peso y el índice de masa corporal (IMC) aumentó en aquellas mujeres que ingirieron durante el embarazo un suplemento dietético con DHA y las del grupo placebo, sobretodo entre la semana 20 y 30 de gestación.

En el presente estudio no hubo diferencias en cuanto a la edad gestacional a la que se produjo el parto, la talla, el peso y el índice ponderal de Rorher (IPR) de los recién nacidos según los distintos grupos de estudio a los que pertenecieran sus madres. Esto coincide con otros estudios como el de Rump et al.(2001) en el que tampoco observaron diferencias entre las edad gestacional al nacimiento ni en el peso de los niños al nacimiento con las concentraciones totales de AG en el plasma materno^{16 17 18}.

3.2 Análisis de la influencia del hábitat de la población de estudio (urbano o rural) sobre los parámetros somatométricos y analíticos determinados

En nuestro medio, se consume una dieta mediterránea rica en pescado y no se han constatado diferencias en cuanto a las concentraciones de AG saturados, monoinsaturados, AGPI-CL de la serie n-6, AGPI-CL de la serie n-3, las cantidades totales en los fosfolípidos del plasma y sus respectivos índices, al inicio del estudio (semana 20 de gestación), independientemente de laprocedencia de las embarazadas reclutadas (zona urbana o rural). Estos datos sugieren que las mujeres de Andalucía Oriental, tendrían un buen estado nutricional y posiblemente mejor que el que se observa en otros países europeos.

3.3 Evolución de los niveles de DHA en los fosfolípidos del plasma y de los índices n-6/n-3 y AA/DHA a lo largo del embarazo, según la paridad de las mujeres incluídas en el grupo que recibió placebo

Como se observa en la Tabla I, los índices n-6/n-3 y AA/DHA resultaron significativamente inferiores en la semana 30 de gestación y en el momento del parto en las madres que tenían paridad 0 respecto a las que tenían 1 o más partos. Además, se demuestra que los recién nacidos hijos de madres con una paridad 1, muestran índices n-6/n-3 y AA/DHA mayores respecto a las mujeres que no habían tenido ningún parto anterior, lo que indicaría un peor estado nutricional de AGPI-CL de la serie n-3 y de DHA en estos neonatos; estos resultados coinciden con otros estudios en los que también se ha observado cómo gestaciones sucesivas van agotando tanto los depósitos maternos de DHA, cómo los niveles de AGPI-CL de la serie n-3, los cuales, son inferiores en múltiparas que en primíparas^{22 23 24}.

3.4 Influencia de los suplementos de DHA y/o 5-MTHF durante la gestación sobre la evolución del perfil lipídico de los fosfolípidos plasmáticos en las madres

En el presente estudio, las concentraciones de cantidad total de AG, los AG saturados y monoinsaturados en los fosfolípidos del plasma materno aumentaron independientemente del suplemento recibido por las mujeres, en la semana 30 de gestación.

4. Discusión

La RDA, en el 2002, recomienda 1.4 g/día de AGPI-CL de la serie n-3 ; los suplementos que recibieron las mujeres participantes en el presente estudio fueron de 0.5 g/día de DHA, ya que las mujeres de nuestra población tienen una alimentación rica en pescado azul .

En el presente estudio, las concentraciones totales de AGPI-CL en los fosfolípidos del plasma materno, aumentaron en aquellas mujeres que recibieron a partir de la 20 semana de gestación un suplemento nutricional con DHA o DHA+5-MTHF; los AGPI-CL de la serie n-6 aumentaron desde la semana 20 de embarazo a la 30 solo en aquellas mujeres que habían recibido como suplemento nutricional 5-MTHF o DHA+5-MTHF, con lo cual podemos sugerir coincidiendo con Pita et al. (2000) que el 5-MTHF modifica la composición de AG en plasma y tejidos.

En el presente estudio, las concentraciones en los fosfolípidos del plasma materno de AGPI-CL de la serie n-3, de los índices n-6/n-3 y AA/DHA, aumentaron en la 30 semana de gestación en aquellos grupos de estudio que habían ingerido durante el embarazo DHA o DHA+5-MTHF no modificándose en el resto de los grupos , coincidiendo estos resultados con los del estudio de Koletzko et al.(2001), por lo que se sugiere que es necesario dar un suplemento nutricional con DHA a las madres durante la gestación y esto repercute en sus recién nacidos .

La suplementación nutricional durante la gestación con DHA y/o 5-MTHF no influye sobre la edad gestacional, el peso, la talla y el índice ponderal de los recién nacidos.

El presente estudio demuestra la necesidad de suplementar a las madres gestantes a partir del segundo embarazo para evitar la deficiencia de DHA.

La suplementación nutricional durante la gestación con 500 mg/día de DHA mejora el estado nutricional de los AG poliinsaturados de la serie n-3 en la madre, sin modificar las concentraciones de los AGPI-CL de la serie n-6.

		0 partos (n:12) X±SEM	1 parto (n:14) X±SEM	2 o más partos (n:3) X±SEM
Semana 20 de gestación	DHA	10,35 ± 0,89	9,34 ± 0,67	10,22 ± 2,02
	n-6/n-3	4,38 ± 0,48	4,90 ± 0,36	4,38 ± 1,37
	AA/DHA	0,95 ± 0,08	1,02 ± 0,07	1,15 ± 0,31
Semana 30 de gestación	DHA	10,87 ± 0,71	8,83 ± 0,53	7,33 ± 1,73
	n-6/n-3	a 4,34 ± 0,32	ab 4,99 ± 0,19	b 6,06 ± 1,59
	AA/DHA	a 0,95 ± 0,07	a 1,04 ± 0,05	b 1,44 ± 0,09
Parto	DHA	11,44 ± 1,48	9,27 ± 0,59	6,80 ± 0,20
	n-6/n-3	a 4,00 ± 0,35	b 5,42 ± 0,33	b 6,70 ± 0,28
	AA/DHA	a 0,89 ± 0,08	ab 1,10 ± 0,07	b 1,45 ± 0,11
Recién nacidos	DHA	5,95 ± 0,63	4,85 ± 0,47	3,48 ± 0,41
	n-6/n-3	a 2,06 ± 0,21	b 2,62 ± 0,11	b 2,91 ± 0,03
	AA/DHA	a 1,00 ± 0,11	b 1,27 ± 0,05	b 1,51 ± 0,11

Tabla 1. Evolución a lo largo del embarazo de los niveles de DHA en los fosfolípidos del plasma y de los cocientes n-6/n-3 y AA/DHA según fuera el primer embarazo, o hubiese tenido un parto anterior o dos o más, en aquellas mujeres que recibieron como suplemento dietético placebo.

X: media; SEM: error estándar de la media; Unidades: mg/dl. a, b: significación entre grupos: valores con letras distintas son estadísticamente significativos. Valor de significación mínimo $p < 0.05$; n: número de casos

Saturados	Grupos	Semana 20 de gestación X±SEM	Semana 30 de gestación X±SEM	Parto X±SEM
14:0 (Mirístico)	DHA	*# 1,41 ± 0,16	0,84 ± 0,16	0,69 ± 0,04
	5-MTHF	*# 1,17 ± 0,16	0,82 ± 0,04	0,78 ± 0,05
	Placebo	*# 1,24 ± 0,13	0,84 ± 0,05	0,68 ± 0,05
	DHA + 5-MTHF	*# 1,18 ± 0,16	0,79 ± 0,06	0,65 ± 0,04
16:0 (Palmítico)	DHA	*# 48,60 ± 1,23	60,75 ± 1,98	59,30 ± 8,20
	5-MTHF	*# 48,04 ± 1,74	60,01 ± 2,26	58,40 ± 2,00
	Placebo	*# 47,44 ± 1,75	58,02 ± 2,05	59,20 ± 2,60
	DHA + 5-MTHF	*# 48,24 ± 1,62	58,97 ± 1,58	58,50 ± 1,50
18:0 (Esteárico)	DHA	* 18,99 ± 0,54	\$ 20,69 ± 0,62	18,56 ± 0,57
	5-MTHF	18,79 ± 0,74	20,65 ± 0,77	18,74 ± 0,64
	Placebo	18,31 ± 0,71	19,42 ± 0,64	19,07 ± 0,82
	DHA + 5-MTHF	19,29 ± 0,68	0,87 ± 0,55	18,52 ± 0,39
24:0 (Lignocérico)	DHA	2,20 ± 0,16	^a ^b 2,40 ± 0,10	2,11 ± 0,08
	5-MTHF	2,15 ± 0,16	a 2,27 ± 0,12	2,24 ± 0,18
	Placebo	2,52 ± 0,24	a 2,08 ± 0,08	2,11 ± 0,15
	DHA + 5-MTHF	2,87 ± 0,38	b 2,79 ± 0,19	2,16 ± 0,14

Tabla 2. Análisis de la evolución de los AG Saturados en los fosfolípidos del plasma a lo largo del embarazo, según el suplemento dietético que tomaron las mujeres participantes en el estudio a partir de la semana 20 hasta el final de la gestación.

X: media; SEM: error estándar de la media; Unidades: mg/dl. a, b: significación entre grupos: valores con letras distintas son estadísticamente significativos. *: significación entre la semana de gestación 20 y 30. #: significación entre la semana de gestación 20 y el momento del parto. \$: significación entre la semana de gestación 30 y el momento del parto. Valor de significación mínimo $p < 0.05$. n: número de casos. n para DHA: 28; n para 5-MTHF: 28; n para placebo: 29; n para DHA+5-MTHF: 25.

Monoinsaturados	Grupos	Semana 20 de gestación X±SEM	Semana 30 de gestación X±SEM	Parto X±SEM
18:1n9 (Oleico)	DHA	*# 15,99 ± 1,17	20,69 ± 0,91	19,44 ± 0,49
	5-MTHF	*# 15,45 ± 0,78	21,61 ± 0,94	20,20 ± 0,85
	Placebo	*# 15,29 ± 0,87	20,16 ± 1,05	21,03 ± 1,08
	DHA + 5-MTHF	15,04 ± 0,62	19,00 ± 0,90	20,35 ± 0,68
24:1n9 (Nervónico)	DHA	*# 3,99 ± 0,38	a 6,26 ± 0,23	5,73 ± 0,20
	5-MTHF	*# 4,54 ± 0,47	a 6,14 ± 0,31	5,99 ± 0,42
	Placebo	*# 4,28 ± 0,45	a 5,98 ± 0,23	5,99 ± 0,38
	DHA + 5-MTHF	*# 3,91 ± 0,51	b 7,38 ± 0,35	5,49 ± 0,39

Tabla 3. Análisis de la evolución de los AG monoinsaturados en los fosfolípidos del plasma a lo largo del embarazo, según el suplemento dietético que tomaron las mujeres participantes en el estudio a partir de la semana 20 de gestación hasta el momento del parto.

X: media; SEM: error estándar de la media; Unidades: mg/dl. a, b: significación entre grupos: valores con letras distintas son estadísticamente significativos. *: significación entre la semana de gestación 20 y 30. #: significación entre la semana de gestación 20 y el momento del parto. \$: significación entre la semana de gestación 30 y el momento del parto. Valor de significación mínimo p 0.05. n: número de casos. n para DHA: 28; n para 5-MTHF: 28; n para placebo: 29; n para DHA+5-MTHF: 25.

Referencias

- Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bistran BR. The new dietary fats in health and disease. *J Am Dietetic Assoc* 1997;97:280-286.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger. Principios de Bioquímica*. Ed. Omega. 2001;363-386,598-619.
- Vance DE, Vance JE (eds). *Biochemistry of lipids, Lipoproteins and Membranes*. New Comprehensive Biochemistry. 1996.Vol.31. Elsevier Science Publishing Co., Inc., Nueva York.
- Steinberg G, Cestón WH, Howton DR et al: Metabolism of essential fatty acids. IV. Incorporation of linoleate into arachidonic acid. *J Biol Chem* 1956;220-64.
- Wahle WJK. Fatty acid modification and membrane lipids. *Proc Nutr Soc* 1983;42:273-287.
- Friedman Z, Danon A, Stahlman MT et al. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. *Pediatrics* 1976;58:640-649.
- Reddy S, Sandres TAB, Obeid O. The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of the newborn. En: C. Galli, AP Sinopoulos, E Tremoli (eds) *Fatty Acids And Lipids: Biological Aspects*. World Rev Nutr Diet, Karger Basel 1994;75:102-104.
- Otto SJ, van Houwelingen AC, Antal M, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:232-242.
- Larque E, Demmelmair H, Berger B, Hansbargen U, Koletzko B. In vivo investigation of placental transfer of (13) C-labeled fatty acids in humans. *J Lipid Res* 2003;44:49-55.
- Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 1997;18:635-642.
- Haggarty P, Ashton J, Joynson M, Abramovich DR, Page K. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol Neonate* 1999;75:350-359.
- Crawford MA. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2000;71:275-284.
- Dutta-Roy AK: Transport mechanism for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000;71:315-322.
- Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo S, Ruiz JI. Intake of long chain w-3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and influence of levels in the mother on newborn levels. *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod* 1999;83:179-184.
- Martínez M, Conde C, Ballabriga A. Some chemical aspects of human brain development.II. Phosphoglyceride fatty acids. *Pediatr Res* 1974;8:93-102.
- Rump P, Mensink RP, Kester AD, Hornstra G. Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr* 2001;73:797-806.
- Helland IB, Saugstad MD, Lars Smith PhD, Kristin Saarem PhD et al. similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108:82.
- Elias SL, Innis SM. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Nutr* 2001;73:807-814.
- Mataix J, Mañas M. (eds) *Tabla de*

Composición de Alimentos Españoles. 3º Edición. Ed. Universidad de Granada. 241-250.

20. Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Nutr* 2003;77:473-478.

21. Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. The Dietary and Nutritional Survey of British Adults. Office of Population Censuses and Surveys, Social Services Division. London: Her Majesty's Stationery Office. 1990.

22. AI MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Relation between birth order and maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(8):548-553.

23. AI MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:285S-291S.

24. Hornstra G, AL MDM, van Huowelingen AC, et al. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:57-62.

25. Monsen ER. The 10th edition of the Recommended Dietary Allowances: What's new in the 1989 RDAs. *Am Dietet Assoc* 1989;89:1748-1752.

26. Crawford MA, Hassam AG, Stevens PA. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. *Prog Lipid Res* 1981;20:31-40.

27. Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Rodríguez - Alarcón J, Perteagudo L. Blue fish intake and percentual levels of polyunsaturated plasmatic fatty acids at labor in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1994;22:337-344.

28. Perteagudo L, Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N. Alto consumo de pescado azul durante el embarazo y bajos niveles de ácido araquidónico en los hematíes maternos y fetales. *Acta Ginecológica* 1993;L:324-325.

29. Otto SJ, Houwelingen AC, Hornstra G. The effect of supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid derived from single cell oils on plasma and erythrocyte fatty acids of pregnant womwn in the second trimester. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:323-328.

30. Sanjurjo P, Matorras R, Perteagudo L. Influence of fatty fish intake during pregnancy in the polyunsaturated fatty acids of erythrocyte phospholipids in the mother at labor and newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:594-598.

31. Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Rodríguez Alrcón J, Perteagudo L. Blue fish intake and percentual levels of polyunsaturated plasmatic fatty acids at labor in the mother and newborn infant. *J Perinatal Med* 1994;22:337-344.

32. Houwelingen AC, Sorensen JD, Honrnstra G. et al. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995;74:723-731.

33. Velzing-Aarts FV, van der Klis FRM, van der Dijs FPL, van Beusekom CM, Landman H, Capello JJ, Muskiet FAJ. Effect of three low-dose fish oil supplements, administered during pregnancy, on neonatal long-chain polyunsaturated fatty acids status at birth. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:51-57.

34. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long Chain polyunsaturated fatty acids (LC-AGPI-CL) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460-464.