



Conferencia de consenso

Actualización, recomendaciones y consenso sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la gestación, lactancia y primer año de vida

Update of knowledge, recommendations and full consensus about the role of long chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactating period and first year of life

Cristina Campoy^{a,*}, Luis Cabero^b, Pablo Sanjurjo^c, Lluís Serra-Majem^d, Arturo Anadón^e, Javier Morán^f y Jose-María Fraga^g

^a Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

^b Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Unidad de Metabolismo, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

^d Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^e Departamento de Toxicología y Farmacología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^f Food Consulting & Associates, Murcia, España

^g Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2008

Aceptado el 25 de febrero de 2010

Introducción

Durante la gestación y la lactancia las necesidades nutricionales se ven incrementadas debido al rápido crecimiento fetal y al que acontece a lo largo de los primeros meses de vida. La ingesta adecuada de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) durante el embarazo y los primeros meses de vida puede influir de forma positiva sobre la salud materna, la salud fetal y del niño y particularmente, en el neurodesarrollo¹⁻⁵. La disminución de la ingesta alimenticia de ácidos grasos n3 ha sido más marcada en los últimos 200 años⁶⁻⁷, con un desbalance en la relación entre las series n6/n3, que afecta a las mujeres en edad fértil y a las gestantes^{1,5-6}.

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una amplia revisión bibliográfica y establecer recomendaciones de AGPI-CL para embarazadas y madres lactantes españolas y para sus hijos durante los primeros meses de la vida. Los autores han acordado de forma unánime las conclusiones y recomendaciones que se relacionan, apoyadas por la Asociación Española de Pediatría, las Sociedades Españolas de Ginecología y Obstetricia y Nutrición Comunitaria y por la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

Los AGPI-CL son *bioquímicamente* ácidos grasos de más de 18 átomos de carbono y más de una insaturación. Existen 4 familias o series: n3, n6, n7 y n9; los ácidos grasos esenciales (AGE), linoleico (LA, C18:2n6) y α -linolénico (ALA, C18:3n3) son los precursores de los representantes más genuinos de estas familias, el ácido araquidónico (AA, C20:4n6) de la serie n6 y el ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6n3) de la serie n3⁸ (fig. 1).

Las características más relevantes de la síntesis endógena de los AGPI-CL a partir de los AGE precursores, son la *no interconvertibilidad* y la *competitividad* entre ellas⁸; la afinidad de la $\Delta 6$ -desaturasa es más elevada para el ALA que para el LA, de esto se deducen 2 hechos nutricionalmente trascendentes, la necesidad de aportar en la dieta al menos los precursores de ambas familias y la de que exista una proporción adecuada entre las mismas.

Las enzimas responsables de la elongación y desaturación de los AGPI-CL están presentes de forma muy precoz en el hígado fetal, pero con una baja actividad. Los AGPI-CL de las series n6 y n3 que el feto capta intraútero derivan preferentemente del transporte placentario, con concentraciones en cordón umbilical dependientes de la dieta materna y del estatus en la madre^{2,3,9}. Durante los primeros días de vida comienza la síntesis endógena

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccampoy@ugr.es (C. Campoy).

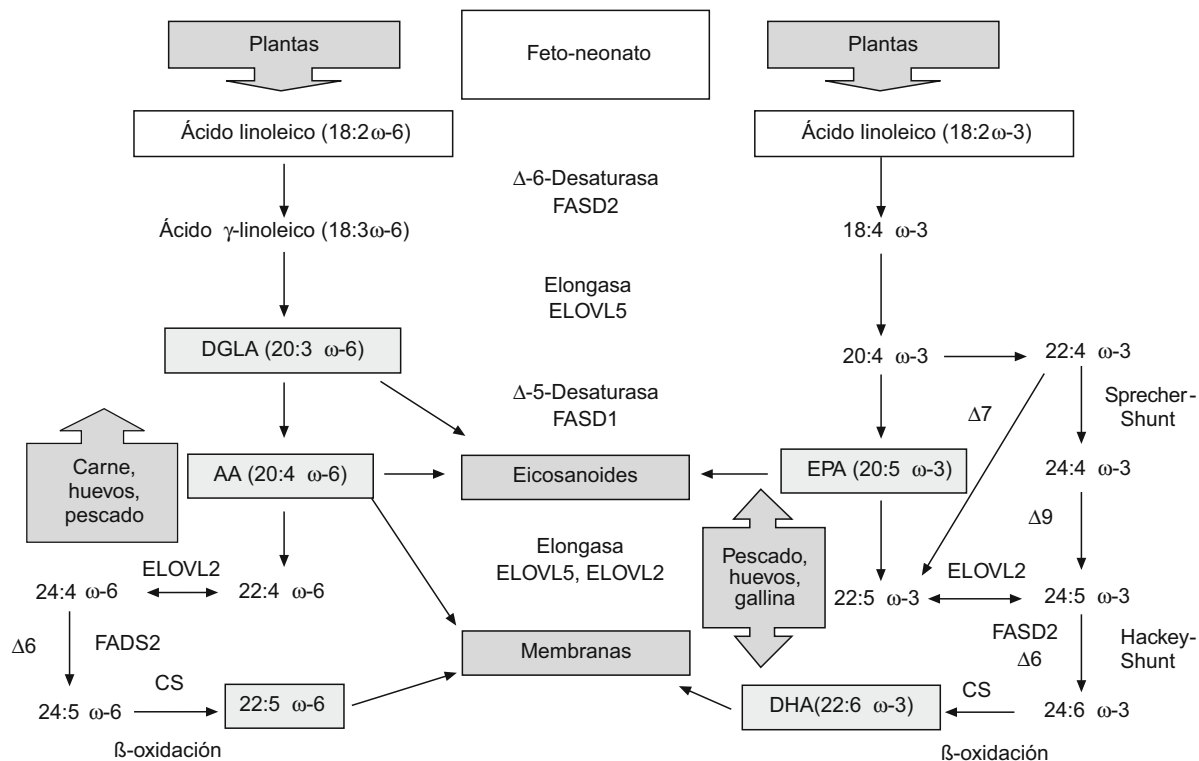


Figura 1. La figura muestra la vía de conversión del ácido α -linolénico hasta DHA y del ácido linoleico hasta AA. Las cadenas enzimáticas de elongación/desaturación son parte de ambas series de ácidos grasos, existiendo competición de sustratos por estas enzimas. Sin embargo, las concentraciones tisulares de 22:5 ω 6 son normalmente bajas, pero muestran un incremento característico en respuesta a la deficiencia dietética de ω -3.

de AGPI-CL a partir de los precursores provenientes de la dieta, con una variación interindividual considerable, tanto en RN a término como pretérmino⁸⁻¹⁰; las tasas de conversión de LA hasta AA y de ALA hasta DHA están determinadas por la genética, el sexo y la cantidad del ácido graso precursor en la dieta^{3,4,9}. La suplementación de LA y ALA modula la síntesis de AA y DHA^{1,10}, sin embargo, el aporte directo de DHA y AA al RN mantiene los niveles de forma más efectiva^{11,12}.

Los AGPI-CL son lípidos plásticos y se localizan en órganos de jerarquía máxima como cerebro, cerebelo y retina, así como en los fosfolípidos de la bicapa lipídica de todas las membranas celulares participando de este modo, en todas las funciones de membrana (permeabilidad, elasticidad); juegan un papel importante en las señales hormonales, en la actividad de los receptores (receptor periférico de insulina¹¹) y en la regulación de la expresión génica, funcionando como ligandos activadores para un amplio espectro de factores nucleares de transcripción¹². También intervienen en el transporte y oxidación del colesterol; además, los de ≥ 20 átomos de carbono, el AA y el EPA, son los sustratos para la síntesis de eicosanoides (PG y leucotrienos) con funciones *bioactivas* sobre la inmunidad, la coagulación y la tensión arterial¹³ (fig. 2). Los eicosanoides derivados del AA, PGE2, PGF2 y PGI2 y los leucotrienos B4, C4, D4, E4 tienen un papel importante en diferentes funciones orgánicas como la vasoconstricción, la vasodilatación, el edema, la agregación plaquetaria y el remodelado óseo⁸. La importancia para el lactante y el niño es extrema debido a que el cerebro está en el periodo de máximo desarrollo y que es una época de programación metabólica¹⁴.

Fuentes

Las fuentes naturales de los AGPI-CL, y especialmente AA, se encuentran en⁸: carnes y vísceras. El pescado graso, el aceite de

pescado y los mariscos contienen fundamentalmente EPA y DHA. El huevo natural, el cerebro y la leche humana contienen ambos (AA y DHA)⁸. En la embarazada y en el primer año de vida la disponibilidad puede verse comprometida por: 1) disminución paulatina del contenido: los huevos de granja y el pescado de piscifactoría presentan contenidos 10 veces inferiores a sus formas naturales. 2) Contaminación: priones, metales pesados, y plaguicidas. 3) Lactancia materna menos frecuente, de corta duración y paulatina disminución del contenido en AGPI-CL. 4) Alergenicidad de algunas fuentes alimentarias lo que demora su incorporación en la dieta del lactante hasta el segundo año o más (hiato nutricional). 5) Ingesta limitada en ciertas poblaciones de alimentos de origen animal de elevado contenido proteico y ricos en AGPI-CL (enfermedades metabólicas, vegetarianismo estricto).

Ácidos grasos esenciales en la gestación y lactancia

Durante la gestación existe una estrecha correlación entre los AGE de la madre y del neonato. El nivel de AGE en la madre disminuye de forma continua conforme avanza el embarazo, mientras que en el feto, van aumentando con la edad gestacional, principalmente durante el tercer trimestre debido al rápido crecimiento fetal y del SNC¹⁵⁻¹⁸. Se ha comprobado que la suplementación con DHA a la gestante determina un incremento de las concentraciones plasmático-tisulares de DHA en la madre y en su hijo¹⁶⁻¹⁹, un mayor paso transplacentario^{16,17,20} y una mayor concentración de DHA en la leche materna^{2,17}.

Los ácidos grasos EPA y DHA son los únicos ácidos grasos que atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica del feto, existiendo además, un transporte transplacentario preferencial, (orden: DHA > LA > ALA > LA) mediante las proteínas específicas FATP-1 y FATP-4²⁰ que va aumentando conforme avanza la gestación.

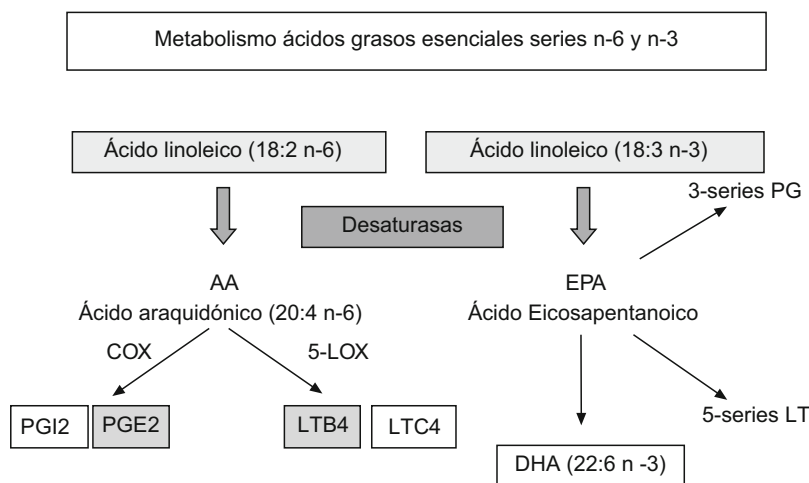


Figura 2. Las series de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6$ y $\omega 3$ a través de sus intermediarios el AA y el EPA, respectivamente, van a ser los precursores de ciertas sustancias de gran importancia biológica como son: PG, leucotrienos (LT) y tromboxanos que van a actuar en distintos procesos biológicos como control del tono vascular, agregación plaquetaria, respuestas inmunológicas y procesos de inflamación y remodelado óseo. Estas 2 series de AGPI-CL van a compartir las enzimas desaturasas y por ello, cada ácido graso puede competir por la misma enzima e influir en el metabolismo de la otra serie. Por tanto, la manipulación dietética de los ácidos grasos puede modificar la biosíntesis de los eicosanoides.

Numerosos estudios acerca de los efectos que sobre el embarazo, el crecimiento fetal y el crecimiento y el desarrollo posnatal pueden tener los n3 han dado lugar a resultados variables y en la mayor parte de los casos sugieren y, a veces, prueban efectos beneficiosos^{1,21-35}. En países donde el consumo de aceites de pescado y de pescado rico en n3 es alto (esquimales), las tasas de prematuridad y preeclampsia son las más bajas²⁷. El metaanálisis de los diferentes estudios en mujeres suplementadas con aceites de pescado (hasta 2,7 g de AGPI-CL n3 totales/d) o con DHA con rangos entre 150–200 mg/d hasta 1200 mg/d, han demostrado que la suplementación con AGPI-CL de la serie n3 determina un incremento de la duración de embarazo de entre 1,6–2,6 días^{29,32} acompañado de un pequeño aumento del peso al nacimiento (47–54 g) y una disminución del riesgo de prematuridad antes de las 34 semanas de gestación del 31% en todos los embarazos o del 61% en los embarazos de riesgo³³, así como una disminución del riesgo de preeclampsia³²; también se ha demostrado un aumento del perímetro cefálico de los RN hijos de madres suplementadas³³. Por otra parte, estudios en animales y en humanos han demostrado que el embarazo y la lactancia pueden agotar los tejidos maternos de DHA y este efecto parece estar aumentado en los casos de multiparidad¹.

Existen claras evidencias de que la suplementación de la dieta materna durante la gestación con alimentos ricos en AGPI-CL n3 determina una disminución, ligera pero significativa, del proceso de la depresión posparto, así como de la posibilidad de padecerlo o de la gravedad del mismo³⁴.

Requerimientos e ingesta recomendada de AGPI-CL en mujeres embarazadas y durante la lactancia

Durante la gestación se produce un incremento moderado de las necesidades energéticas en orden a 375, 1.200, 1.950 kJ/día, para el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación, respectivamente³⁵; no existen recomendaciones específicas de ingesta de grasa total/día, ni para los ácidos grasos saturados, trans, monoinsaturados y poliinsaturados, excepto para los AGPI-CL de la serie n3³⁶. Los requerimientos durante el embarazo se incrementan debido a la elevada acreción fetal que alcanza aproximadamente 50–60 mg de DHA/día durante el último trimestre, mientras que la del AA ocurre fundamentalmente en

la vida posnatal^{18,15}. Para cubrir estas necesidades el consumo diario de DHA en la gestante debería ser alrededor de 100–300 mg³⁶.

Los objetivos nutricionales para embarazadas españolas incluyen la recomendación de que los AGPI deben limitarse a una cantidad que no sobrepase el 5% de la energía total diaria y asegurar una ingesta diaria de 2 g de ácido α -linoléico y ≥ 200 mg de DHA^{1,36}. Estas recomendaciones también han sido apoyadas por la «World Association of Perinatal Medicine»³⁷. En caso de embarazos complicados con enfermedades que comprometan el flujo placentario (obesidad, diabetes), las recomendaciones pueden ser más elevadas. Estudios aleatorizados realizados en embarazadas, con intervenciones dietéticas de hasta 1 g/día de DHA o 2,7 g/día de AGPI-CL de la serie n3 no han demostrado efectos adversos³⁸.

Se desaconseja durante el embarazo y la lactancia el consumo elevado de productos alimenticios industriales tipo comida rápida (*fast food*), bollería y *snacks* ya que contienen ácidos grasos hidrogenados (ácidos grasos trans), los cuales inhiben las desaturasas y pueden disminuir los niveles de AA y DHA, en la madre y el niño y afectar negativamente al embarazo³⁹. También se desaconseja el consumo de alcohol durante la gestación y periodo concepcional, pues además del efecto nocivo sobre el desarrollo fetal, es un potente modulador del metabolismo de los ácidos grasos en la madre y disminuyen los niveles de DHA en el feto⁴⁰.

Las madres lactantes muestran un incremento neto de las necesidades energéticas del orden de 1.900 kJ/d respecto a mujeres no lactantes; los ácidos grasos AA y DHA representan entre un 0,5–1,0% del total de ácidos grasos presentes en la leche humana. La suplementación a embarazadas con 200 mg/d de DHA determina un aumento en la leche materna de un 0,2% de estos AG hasta un nivel considerado deseable para el desarrollo del niño³⁷. La cantidad de DHA en la leche humana es muy variable en función de los depósitos maternos, del tipo de grasa de la dieta materna^{2,3,41} o de los suplementos de DHA que reciba la madre durante la lactancia. Los niveles de AA son más estables³¹. El contenido medio actual de la leche materna de AA representa entre el 0,5–0,7% del total de ácidos grasos (≈ 15 mg/kg/d) y el DHA entre el 0,3–0,5% del total de ácidos grasos (≈ 12 mg/kg/d)³⁷.

Existen unas recomendaciones para la suplementación de las fórmulas infantiles con AGPI en general y AGPI-CL en particular. Así, respecto al precursor de la familia n6 el ácido linoleico se recomienda entre el 2–4% del total calórico y no sobrepasar el 10%. Esto supone entre 600–1.200 mg/kg/día. En cuanto al

precursor de la familia n3, ácido α -linolénico, se recomiendan dosis de 0,25-0,5% del total calórico, alrededor de 50 mg/kg/día. La relación entre ambos (índice linoleico/linolénico) debe mantenerse según la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition en un rango entre 15/1-5/1⁴². Sin embargo, estudios recientes apuntan a que la proporción más adecuada está cercana a los rangos inferiores recomendados (5/1) e incluso menores (4/1), para que a partir de estos precursores se sinteticen las familias respectivas de AGPI-CL sin competir entre ellas.

Las consecuencias bioquímicas y funcionales esperables de la suplementación con precursores van a depender de una serie de variables trascendentes: 1) *adecuada ingesta neta de precursores* y de su *proporción*; 2) *capacidad de síntesis* que en general parece *individual* y bastante *limitada* en el lactante para la transformación de α -linolénico en DHA, relacionada con los polimorfismos de los genes FADS1 y FADS2 que codifican las enzimas delta-5 y delta-6 desaturasas, y 3) *época de la vida especialmente crítica* para la velocidad de apósito tisular de AGPI-CL.

En el año 2001, el comité de expertos de la UE, propuso el uso de AGPI-CL (DHA y AA) en las fórmulas artificiales con un mínimo de 0,35% y 0,2% de AA y DHA respectivamente, para lograr un efecto biológico similar a la leche humana^{36,42}. La adición a las fórmulas infantiles de DHA y AA no ha mostrado ningún efecto adverso. Se aconseja que el *porcentaje máximo de DHA suplementado a las fórmulas infantiles no exceda de 0,5%*, pues los efectos a largo plazo de niveles superiores no se conocen por el momento. El mantenimiento del índice de DHA/AA entre 1,4/1-2/1 es beneficioso para el desarrollo cognitivo y visual de los neonatos de bajo peso al nacimiento y probablemente también para los de peso adecuado³⁷. Los aportes dietéticos de AGPI-CL deben continuar después de los primeros 6 meses de vida aunque por el momento la información es limitada para establecer las recomendaciones. No obstante, sigue existiendo controversia sobre los potenciales efectos beneficiosos de los AGPI-CL a nivel neuropsicológico.

Análisis del riesgo toxicológico derivado de la ingesta de 200 mg de DHA/día

El aporte nutricional de 200 mg de DHA/día puede alcanzarse con la ingesta de aceite de pescado o de una o 2 porciones de pescado de origen marino a la semana, incluyendo pescados grasos como el arenque, la caballa y el salmón. La recomendación de 200 mg DHA/día para mujeres gestantes y lactantes (equivalente a 3 mg/kg p.c./día), comparada con el valor del NOEL («*no observable effect level*») identificado el margen de exposición es muy amplio y puede considerarse seguro^{43,44}.

El DHA procedente del aceite de pescado podría contener contaminantes ambientales principalmente mercurio, metilmercurio, dioxinas y policlorados bifenilos; se sugiere que se controlen estos contaminantes mediante técnicas analíticas validadas para que las mujeres gestantes y lactantes no superen las ingestas semanales tolerables provisionales para el mercurio (1,6 μ g/kg p.c.) o la ingesta semanal tolerable para las dioxinas y policlorados bifenilos (14 pg de equivalentes tóxicos de la OMS). El metilmercurio es la forma química más preocupante y puede representar más del 90% del mercurio total en pescado y marisco⁴⁵⁻⁴⁷; es especialmente tóxico para el cerebro y crecimiento del bebé²⁴. Los pescados más contaminados con metilmercurio son predadores como aguja blanca, lucio, pez espada y tiburón, por lo que las mujeres embarazadas o que estén preparando un embarazo deben de evitar el consumo de este tipo de pescado. Los pescados más contaminados con dioxinas son los arenques y el salmón salvaje que se captura en el mar báltico. La European Food Safety Authority aconseja para las

mujeres embarazadas tomar 2 porciones a la semana de pescado para no exceder la ingesta semanal tolerable para las dioxinas y policlorados bifenilos, y *no se aconseja* el consumo de arenques y salmón procedentes del mar báltico [Reglamento (CE) N°1881/2006]⁴⁴.

Justificación de la necesidad de las recomendaciones de ingesta de AGPI-CL en la embarazada, madre lactante y bebé lactante

Ácidos grasos poliinsaturados y desarrollo neuropsicomotor y visual en el niño

En los humanos, el periodo de máximo crecimiento cerebral comienza en el tercer trimestre de la gestación y continúa durante los primeros años de vida^{15,48}. El cerebro, es un órgano fundamentalmente graso, que casi dobla su tamaño durante este periodo y cuyo crecimiento se atribuye principalmente a la formación de las células gliales y neuronas, así como a procesos de mielinización^{3,4}. El desarrollo de la retina ocurre en la última mitad de la gestación, paralelamente al incremento del acúmulo de DHA que está implicado en la neurogénesis, neurotransmisión y protección frente al estrés oxidativo. Estas funciones se relacionan con el papel del DHA de las membranas neuronales y con el DHA no esterificado^{3,14,49}.

Una ingesta materna elevada de DHA durante la gestación puede ser directamente responsable de importantes beneficios para el desarrollo psicomotor y cognitivo^{3-5,21,30,31,38,49-51}. El aporte directo de EPA y DHA es 10 veces más eficaz para el crecimiento de las células nerviosas que el de sus precursores^{2,3}. La suplementación con DHA durante la gestación se ha asociado a un aumento de la capacidad de procesamiento mental (Kaufman ABC) en los hijos a la edad de 4 años⁵⁰ y unas latencias más cortas en los potenciales evocados visuales corticales (cVEP) a las 50-66 semanas de edad posnatal, es decir, una velocidad de conducción nerviosa más elevada, un mejor desarrollo ocular y una mejor coordinación motora a los 2,5 años^{25,52}. Por el contrario, una baja ingesta de AGPI-CL n-3 durante el embarazo se ha asociado con un crecimiento intrauterino retardado⁵³ y es un predictor de: bajo coeficiente intelectual^{21,52}, retraso en el desarrollo cognitivo y alteraciones de la conducta⁵³, percepción profunda retrasada o subóptima⁵⁴, alteraciones del neurodesarrollo⁵¹, déficits en el desarrollo de habilidades motoras finas, disminución en la velocidad de procesamiento de la información y déficits irreversibles en la liberación de serotonina y dopamina⁵⁵.

Se ha comprobado que los lactantes alimentados al pecho o los que recibieron fórmula suplementada con AGPI-CL, muestran un *patrón bioquímico de composición de membrana celular muy diferente* en general y en el cerebro en particular, respecto a los niños alimentados con fórmula convencional. Este déficit en el patrón bioquímico de AA y DHA se ha traducido en alteraciones funcionales de agudeza visual y cognitiva en algunos estudios pero no en otros⁵⁵. Lucas et al⁵⁶ fueron los primeros en sugerir que la nutrición precoz podría afectar el desarrollo del SNC. Estos autores demostraron que prematuros alimentados con fórmula estándar durante un tiempo medio de 3 semanas mostraron índices inferiores de desarrollo a los 18 meses y a los 7-8 años de vida en comparación con prematuros alimentados con leche materna. Fewtrell et al⁵⁷ y Auestad et al⁵⁸ han demostrado que no existen diferencias significativas en el neurodesarrollo en niños alimentados con fórmulas infantiles suplementadas o no suplementadas con AGPI-CL. Singhal et al⁵⁹ demostraron una mayor capacidad auditiva a los 4-6 años de edad en niños que recibieron fórmulas infantiles suplementadas con AGPI-CL. Bouwstra et al⁶⁰ encontraron un efecto beneficioso de la suplementación de la fórmula infantil con AGPI-CL sobre el desarrollo neurológico a los

3 meses en niños nacidos a término; pero no encontraron asociación alguna entre el DHA y mejores puntuaciones del test de Bayley a los 18 meses con el tipo de alimentación que recibían.

AGPI-CL: Inmunidad y enfermedades

Tres de los mecanismos de actuación de los AGPI-CL más conocidos sobre la respuesta inmune son: 1) *a través de sus metabolitos bioactivos (prostaglandinas y leucotrienos)*. En general las prostaglandinas (PG) y leucotrienos derivados de la familia n6 y concretamente del AA (PGE2 y LT4) se comportan como proinflamatorios y las de la familia n3, en este caso del EPA (PG3 y LT5) se comportan como antiinflamatorios⁶¹, habiéndose observado en estudios in vitro que la producción de TNF- IL-1 e IL-6 disminuye de forma más intensa con DHA que con EPA⁶². Un contenido en DHA+EPA > 8% en las membranas eritrocitarias es considerado cardioprotector y de riesgo cuando es inferior al 4%⁶³. 2) *Los AGPI-CL n3 (EPA y DHA) actúan como agonistas de PPAR⁶⁴* (activador de los receptores de proliferación de peroxisomas) y a su vez inhiben el factor de transcripción KAPPA B (NF-κB) (factor que principalmente desencadena el fenómeno inflamatorio). 3) *Los AGPI-CL n3 estabilizan el NF-κB mediante inducción génica a través de la supresión de ciertos genes (como los que incrementan TNF-α y su activación)⁶⁵.*

Aunque la mayoría de los estudios asocian un beneficio de la lactancia materna sobre el asma⁶⁶, este efecto es más evidente si la lactancia materna es prolongada (mínimo 4 meses)⁶⁷; algunos estudios muestran un incremento del riesgo de padecimiento de alergia a largo plazo en niños lactados al pecho⁶⁸. Respecto a la atopía, se ha comprobado que las madres con alto contenido de AGPI-CL n3 en su leche materna tenían menos probabilidad de tener hijos que desarrollaran atopía⁶⁹; también se ha demostrado que la suplementación materna de AGPI-CL n3 durante la gestación reduce el riesgo de atopía en sus hijos relacionado con la disminución de la IL-13⁷⁰ y de los precursores hemopoyéticos en sangre de cordón⁷¹. Recientemente, Sjurdur F. Olsen et al han demostrado que el incremento en la ingesta de AGPI-CL n3 al final de la gestación puede tener un importante papel profiláctico en relación con el desarrollo de asma en sus hijos⁷². La

suplementación con AGPI-CL a mujeres embarazadas se asocia a un descenso en el RN de los niveles de RNAm de las moléculas Th2 y a un descenso de las citoquinas proinflamatorias en la madre¹³. Se piensa que ambos efectos están mediados por el TGF-β y que la suplementación con DHA durante la gestación puede ser una opción para la prevención primaria de asma y atopía. La relación entre el asma y la atopía con la ingesta de AGPI-CL n3 es menos concluyente pero algunos estudios muestran, como sugiere Calder¹³, un efecto beneficioso en ambos grupos de patología. Así, en un estudio australiano, los escolares que incluían en su dieta aceite de pescado una vez por semana tenían menos asma que la población control^{68,72}. Los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de los AGPI-CL n3 han sentado las bases de su utilización preventiva o paliativa en enfermedades como: asma, atopía, artritis reumatoide, fibrosis quística, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los AGPI-CL están implicados a través de la formación de las PG, en la modulación de diferentes factores que influyen en el remodelado óseo⁷³ (fig. 3). Los eicosanoides derivados del AA ejercen un efecto estimulante en los procesos de formación y destrucción ósea, mediante un mecanismo «dosis dependiente»; así pues, son estimulantes de la formación ósea en bajas concentraciones y son inhibidores cuando están presentes en altas concentraciones. La PGE2 y el LTB4 derivados del AA se relacionan directamente con el remodelado óseo, las diferentes patologías inflamatorias y la pérdida de masa ósea. El desequilibrio n6/n3 al final de la gestación se asocia con una menor masa ósea en el bebé⁷⁴ y una dieta rica materna en AGPI-CL n3 determina un aumento de las tasas de formación y una moderada producción de PGE2 en el hueso. Se ha demostrado que el contenido mineral óseo en niños de 5 años fue mayor en aquellos amamantados respecto a los que tomaron fórmula⁷⁵. También se ha comprobado un aumento en la osteocalcina en la pubertad en niños nacidos prematuros alimentados de forma subóptima en el periodo neonatal^{57,76}.

Durante el normal desarrollo del feto suelen aparecer 2 líneas celulares de adipocitos, los blancos y los pardos (marrones)⁷⁷. La grasa fetal exhibe las características de ambas líneas celulares, mostrando un incremento ontogénico de la proteína específica no acoplada 1 (UCP1) del tejido adiposo pardo, junto con un modesto

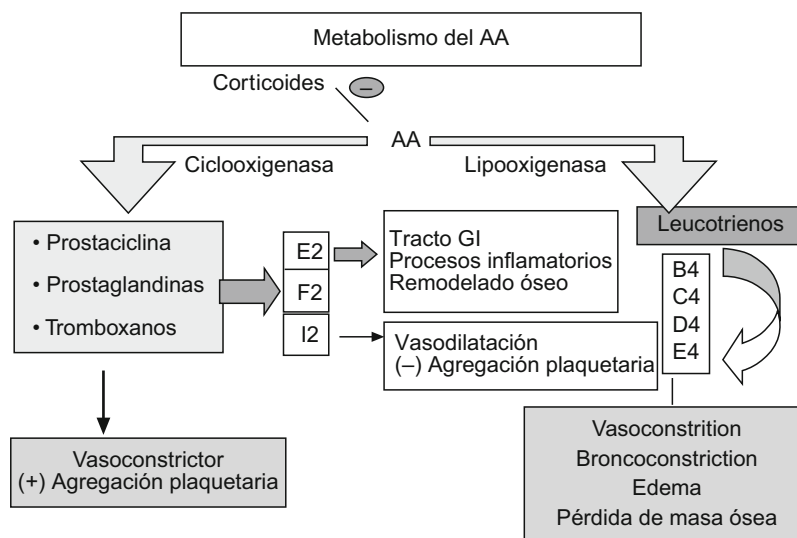


Figura 3. En el caso concreto del ácido araquidónico, los eicosanoides derivados son las PG E2, F2, I2 y los leucotrienos B4, C4, D4, E4, implicados en distintas funciones orgánicas: vasoconstricción, vasodilatación, agregación plaquetaria, edema, pérdida de masa ósea... Los eicosanoides derivados del AA que están relacionados directamente con el remodelado óseo y distintas patologías inflamatorias y de pérdida de hueso son las PG2 y los LTB4. Las PG2 están implicadas tanto en la formación como en la resorción ósea dependiendo de las necesidades para el mantenimiento en equilibrio de la matriz ósea, sin embargo, la principal acción de los leucotrienos B4 se asocia a procesos de resorción ósea y pérdida hueso.

aumento de la síntesis de leptina⁷⁸. Tras el nacimiento, se produce una importante estimulación endocrina para la síntesis de UCP1, junto a un aumento en la leptina plasmática y del mRNA para la síntesis de leptina alrededor de la primera semana de vida; posteriormente la UCP1 alcanza niveles indetectables al mes de vida^{11,79}. La magnitud de estos cambios en el tejido adiposo está determinada por el ambiente nutricional materno con profundas implicaciones para el desarrollo del tejido adiposo del futuro ser⁸⁰.

Los AGPI-CL n3 y en especial el DHA, juegan un importante papel en la prevención de ciertas enfermedades entre ellas la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, la HTA y las ECV, entre otras^{11,81,82}. Los AGPI-CL son importantes mediadores de la expresión génica, a través de la activación de los receptores proliferadores peroxisomales controlando la expresión de genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, de la glucosa y en la adipogénesis^{11,80–82}. Alguno de los efectos de los AGPI-CL n3 sobre el tejido adiposo dependen de sus metabolitos activos, especialmente de los eicosanoides⁷⁸. El aumento del ácido palmítico y de los ácidos grasos saturados en los triglicéridos plasmáticos de RN hijos de madre diabética, junto al descenso de los AGPI-CL n3 y n6, sugieren mecanismos metabólicos en esta población que pueden programar la obesidad⁸³.

La manipulación del ambiente metabólico y hormonal en la madre como consecuencia de un descenso de la ingesta dietética al final de la gestación puede actuar determinando la reducción de la deposición grasa en tejido adiposo fetal⁸⁴; no obstante, esta adaptación se produce para favorecer el crecimiento fetal y mantener una abundancia de UCP1 total, por lo que el feto deposita menos grasa relativa respecto al peso corporal. Nuevos estudios se están llevando a cabo para determinar la importancia de los AGPI-CL n3 respecto a la programación de la obesidad y del riesgo de desarrollar un fenotipo de síndrome metabólico^{80–82,84}.

Conclusiones generales y recomendaciones

1. La ingesta de grasa durante el embarazo y la lactancia, como proporción de la ingesta energética, debe ser la misma que la recomendada para la población en general.
2. Las mujeres embarazadas y lactantes deben alcanzar una ingesta dietética diaria de AGPI-CL de la serie n3 suficiente que aporte una cantidad de DHA de al menos 200 mg/d.
3. La grasa de pescado es una buena fuente de AGPI-CL de la serie n3. DHA es una sustancia segura bajo el punto de vista toxicológico. Las mujeres en edad fértil y embarazadas deben alcanzar la ingesta recomendada de DHA consumiendo 1–2 porciones de pescado marino a la semana, cantidad que no supera la ingesta tolerable de contaminantes ambientales. Las embarazadas deben seleccionar pescados no depredadores de pequeño tamaño que tienen menor probabilidad de estar contaminados por metilmercurio.
4. Una ingesta materna elevada de DHA durante la gestación parece ser esencial para el desarrollo psicomotor y cognitivo. La suplementación con DHA a la madre durante la gestación y lactancia se ha asociado a un aumento de la capacidad de procesamiento mental, no habiéndose observado efectos en el lactante y niño; de la evaluación de los estudios publicados se deduce que el DHA puede tener efectos beneficiosos sobre la agudeza visual y sobre el desarrollo psicomotor y cognitivo y sobre la conducta. El aporte adecuado debe ser continuo durante la gestación y la primera infancia y debería comenzar antes del embarazo. La ingesta de ácido α -linolénico es menos efectiva que la de DHA preformado para conseguir una adecuada acreción de estos ácidos grasos en el cerebro fetal y por tanto, optimizar el desarrollo neurológico del niño.

5. La ingesta dietética de pescado, aceites de pescado o AGPI-CL de la serie n-3 parecen determinar una prolongación moderada de la duración de la gestación, una pequeña elevación del peso al nacimiento y una reducción del riesgo de parto prematuro. La importancia clínica de estos hechos con respecto a la salud del niño no ha sido aún dilucidada.
6. Aunque no de forma totalmente concluyente, los estudios realizados sugieren un efecto inmunomodulador de los AGPI-CL de la serie n3, y especialmente del DHA, actuando con un efecto protector frente al desarrollo de alergias y atopia. El DHA también parece tener un efecto protector frente al desarrollo de la obesidad, la diabetes y la osteoporosis, siempre que se administre en equilibrio respecto a los AGPI-CL de la serie n6.
7. Existe la necesidad de hacer recomendaciones nutricionales en mujeres en edad fértil, especialmente en la etapa preconcepcional. Se recomienda hacer un *screening* acerca de la dieta en las madres gestantes y preferiblemente durante el primer trimestre, especialmente en el caso de madres con enfermedades metabólicas, para detectar posibles deficiencias. Si este es el caso, o se observan hábitos no adecuados en la dieta, se debe ofrecer consejo individualizado durante el embarazo y la lactancia.
8. La lactancia materna sigue siendo el alimento ideal para el RN y lactante, aportando las cantidades adecuadas y equilibradas de los AGPI-CL que necesita el bebé. No obstante, el alcanzar las recomendaciones tanto durante la gestación como durante la lactancia mejorará las deficiencias encontradas en numerosas mujeres de los países industrializados, lo que favorecerá el alcanzar unos aportes adecuados para el bebé.
9. Las fórmulas infantiles de inicio deben ser suplementadas con AGPI-CL n3 y/o DHA, de forma equilibrada respecto a los AGPI-CL n6. El ácido linoleico se recomienda entre el 2–4% del total calórico sin sobrepasar el 10%. Se recomiendan dosis de ácido α -linolénico de 0,25–0,5% del total calórico. La relación entre ambos (razón linoleico/linolénico) debe mantenerse cercana a los rangos inferiores recomendados (5/1) e incluso menores (4/1). Se recomienda el uso en las fórmulas artificiales de AA y DHA con un mínimo de 0,35–0,2%, respectivamente; además, se aconseja que el porcentaje máximo de DHA suplementado a las fórmulas infantiles no exceda de 0,5%, pues los efectos a largo plazo de esta dosis no se conocen por el momento.

Agradecimientos

Las conclusiones y recomendaciones desarrolladas por este grupo de trabajo reflejan sólo opiniones y consenso de sus miembros. Las reuniones científicas celebradas en Barcelona fueron financiadas por GYNEA Laboratorios, S.L. CC: Coordinadora del Proyecto Europeo del VII Programa Marco: NUTRIMENTHE: «The Effect of Diet on the Mental Performance in Children» (Ref. n.º: 212652). LSM: Leader de RA1, de la Red de Excelencia Europea del VII Programa Marco EURRECA: «Harmonising nutrient recommendations across Europe with special focus on vulnerable groups and consumer understanding» (Ref. n.º: FP6-036196-2).

Bibliografía

1. Cetin I, Koletzko B. Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation (Review). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:297–302.
2. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev*. 2007;83:761–6.
3. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr*. 2007;137:855–859.

4. Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res*. 2008;1237:35–43.
5. Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:548–57.
6. Carlson BA, Kingston JD. Docosahexaenoic acid biosynthesis and dietary contingency: Encephalization without aquatic constraint. *Am J Hum Biol*. 2007;19:585–8.
7. Cunnane SC, Plourde M, Stewart K, Crawford MA. Docosahexaenoic acid and shore-based diets in hominin encephalization: A rebuttal. *Am J Hum Biol*. 2007;19:578–81.
8. Gil A, Mataix FJ. Libro Blanco de los Omega-3. Granada (España). Editorial Médica Panamericana. 2005. S.A. ISBN: 8479039361. ISBN-13: 9788479039363.
9. Makrides M. Outcomes for mothers and their babies: do n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and seafoods make a difference? *J Am Diet Assoc*. 2008;108:1622–6.
10. Sztitanyi P, Koletzko B, Mydlilova A, Demmelmair H. Metabolism of ¹³C-labeled linoleic acid in newborn infants during the first week of life. *Pediatr Res*. 1999;45:669–73.
11. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem*. 2006;17:1–13.
12. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:155–6.
13. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and cytokine profiles: a clue to the changing prevalence of atopy? *Clin & Exp Allergy*. 2003;33:412–6.
14. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl 2):S41–4.
15. Martínez M, Mougán I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem*. 1998;71:2528–33.
16. Herrera E. Implications of Dietary Fatty Acids During Pregnancy on Placental, Fetal and Postnatal Development – A Review. *Placenta*. 2002;23(suppl A, Trophoblast Res 16):S9–19.
17. Decsi T, Campoy C, Koletzko B. Contrib Title: Effect of N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy: the Nuheal trial. *Adv Exp Med Biol*. 2005;569:109–13.
18. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, Hoster E, Demmelmair H, Jiménez M, et al., Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1392–1400.
19. Matorras R, Ruiz JI, Perteagudo L, Barbazan MJ, Diaz A, Valladolid A, et al. Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy. *J Perinat Med*. 2001;29:293–7.
20. Larqué E, Krauss-Etschmann S, Campoy C, Hartl D, Linde J, Klinger M, et al. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:853–61.
21. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003;111:e39–44.
22. Lauritzen L, Jorgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen SF, et al. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids*. 2004;39:195–206.
23. Decsi T, Koletzko B. N-3 fatty acids and pregnancy outcomes (Review). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8:161–6.
24. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiwardena CJ, Hu H, et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a US Cohort. *Environ Health Persp*. 2005;113:1376–80.
25. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:F45–50.
26. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:125–32.
27. Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksson A, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *BJOG*. 2006;113:301–9.
28. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Ramírez-Tortosa MD, et al., Nutraceuticals for Healthier Life Study Group. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:464–70.
29. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1337–44.
30. Birch EE, Garfield S, Castaneda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev*. 2007;83:279–84.
31. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*. 2007;369:578–585.
32. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003402.
33. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007;1–7.
34. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ. Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:31–5.
35. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 2005;8:1010–27.
36. Koletzko B, Cetin I, Brenna T, for the Perinatal Lipid Intake Working Group. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*. 2007;98:873–7.
37. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al., World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008;36:5–14.
38. Lewin GA, Schachter HM, Yuen D, Merchant P, Mamaladze V, Tsertsvadze A, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Child and Maternal Health. Evidence Report/Technology Assessment. Agency for Healthcare Research and Quality Number 118. AHRQ Publication No. 05-E025-2. 2005:P.1–267.
39. Serra-Majem L, Aranceta J, on behalf of the SENC Working Group on Nutritional Objectives for the Spanish Population. Nutritional objectives for the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutr*. 2001;4:1409–13.
40. Beblo S, Stark KD, Murthy M, Janisse J, Rockett H, Whitty JE, et al. Effects of Alcohol Intake During Pregnancy on Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid in Umbilical Cord Vessels of Black Women. *Pediatrics*. 2005;115:e194–203.
41. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold IM, Mikkelsen TB, Wolff S, Olsen SF. Major dietary patterns in pregnancy and fetal growth. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:463–70.
42. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:584–99.
43. Hammond BG, Mayhew DA, Robinson K, Mast RW, Sander WJ. Safety Assessment of DHA-rich microalgae from Schizochytrium sp. *Reg ul Toxicol Pharmacol*. 2001;33(3):356–62.
44. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain on a request from the European Parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish (Question No EFSA-Q-2004-22, Adopted on 22 June 2005). *The EFSA Journal*. 2007;236:1–118.
45. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on mercury as undesirable substance in feed. *The EFSA Journal*. 2008;654:1–74.
46. Ribas-Fitó N, Júlvez J, Torrent M, Grimalt JO, Sunyer J. Beneficial effects of breastfeeding on cognition regardless of DDT concentrations at birth. *Am J Epidemiol*. 2007;166(10):1198–202.
47. Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ, Díez S, Vioque J, Ballester F, et al. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from southern Spain. *Environ Res J*. 2010; 110(1): 96–104.
48. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function?. An overview of evidence from cognitive and behavioural tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:281–95.
49. Coti Bertrand P, O'Kusky JR, Innis SM. Maternal dietary (n-3) fatty acid deficiency alters neurogenesis in the embryonic rat brain. *J Nutr*. 2006;136:1570–1575.
50. Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003;88:F383–90.
51. Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology*. 2004; 15:394–402.
52. Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1650–7.
53. Rogers I, Emmett P, Ness A, Golding J. Maternal fish intake in late pregnancy and the frequency of low birth weight and intrauterine growth retardation in a cohort of British infants. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:486–92.
54. Kostas E, Galigneau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC, et al. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem*. 2004;89:695–702.
55. Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(Suppl):458S–1466.

56. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*. 1992;339:261–4.
57. Fewtrell MS, Lucas A, Morgan JB. Factors associated with weaning in full term and preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F296–301.
58. Auestad N, Stockard-Sullivan J, Innis SM, Korsak R, Edmond J. Auditory brainstem evoked response in juvenile rats fed rat milk formulas with high docosahexaenoic acid. *Nutr Neurosci*. 2003;6:335–41.
59. Singhal A, Morley R, Cole TJ, Kennedy K, Sonksen P, Isaacs E, et al. Infant nutrition and stereoacuity at age 4–6 y. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:152–9.
60. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DA, Wildeman JA, Tjoonk HM, van der Heide JC, Boersma ER, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:313–8.
61. Alzoughaibi MA, Walsh SW, Willey A. Linoleic acid induced interleukin-8 production by Crohn's human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G528–37.
62. Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, Hurley LA, Roche HM. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J Nutr Biochem*. 2007;18:250–8.
63. Harris WS, Von Sachacky C. The Omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 2004;39:212–20.
64. Cabrero A, Laguna JC, Vazquez M. Peroxisoma proliferator-activated receptor and the control of inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002;1(3):243–8. Review.
65. Zhao Y, Jhosi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevent LPS-induced, TNF expression by preventin kappa b activation. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:71–8.
66. Van Odij J, Kull I, Borres MP. Breastfeeding and allergic disease: a multi-disciplinary review of the literature (1996–2001) on the mode of early feeding in infancy and his impact on the later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58:833–43.
67. Sears MR, Greene JM, Willan AR. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901–7.
68. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001;56:192–7.
69. Field CJ. The Immunological Components of Human Milk and Their Effect on Immune Development in Infants. *J Nutr*. 2005;135:1–4.
70. Dunstan JA, Mori TA, Barden A. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:442–8.
71. Denburg JA, Hatfield HM, Cyr MM, Hayes L, Holt PG, Sehmi R, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal progenitors at birth in infants at risk of atopy. *Pediatr Res*. 2005;57:276–81.
72. Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, et al. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:167–75.
73. Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J, Burger EH. The production of nitric oxide and prostaglandin E2 by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomech*. 2001;34:671–7.
74. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Schellenberg J, McCloy U, Veitch R, Kovacs H, et al. Maternal and cord blood long-chain polyunsaturated fatty acids are predictive of bone mass at birth in healthy term-born infants. *Pediatr Res*. 2005;58:1254–8.
75. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MF, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralisation at age 5 years. *Acta Paediatr Scand*. 1996;85:230–6.
76. Fewtrell, Prentice A, Cole TJ, Lucas A. Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralization and turnover in preterm children aged 8–12 years. *Acta Paediatr*. 2002;89:148–53.
77. Moulin K, Truel N, Andre M, Arnaud E, Nibbelink M, Cousin B, et al. Emergence during development of the white-adipocyte cell phenotype is independent of the brown-adipocyte cell phenotype. *Biochem J*. 2001;356:659–64.
78. Yuen BS, Owens PC, Muhlhausler BS, Roberts CT, Symonds ME, Keisler DH, et al. Leptin alters the structural and functional characteristics of adipose tissue before birth. *FASEB J*. 2003;17:1102–4.
79. Mostyn A, Wilson V, Dandrea J, Yakubu DP, Budge H, Alves-Guerra MC, et al. Ontogeny and nutritional manipulation of mitochondrial protein abundance in adipose tissue and the lungs of postnatal sheep. *Br J Nutr*. 2003;90:323–328.
80. Mostyn A, Symonds ME. Early programming of adipose tissue function: a large-animal perspective. *Proc Nutr Soc*. 2009;68:393–400.
81. Symonds ME, Stephenson T, Budge H. Early determinants of cardiovascular disease: the role of early diet in later blood pressure control. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1518S–22.
82. Flachs P, Rossmelmsl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism (Review). *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:1–16.
83. Galtier F, Raingeard I, Renard E, Boulit P, Bringer J. Optimizing the outcome of pregnancy in obese women: from pregestational to long-term management (Review). *Diab & Metab*. 2008;34:19–25.
84. Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:604–10.