

LA IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA (AGPIS-CL) EN LA DIETA MATERNA DURANTE EL PERÍODO DE LA LACTANCIA.

Bautista CJ^{1,3}, Zambrano E¹ y Ramírez V².

Recibido: 12 de diciembre de 2013

Aceptado: 11 de febrero de 2014

1. Departamento de Biología de la Reproducción
2. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F, México.
3. Posgrado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, México D.F, México.

RESUMEN

Los componentes nutricios en la dieta materna son de gran importancia, estos han sido objeto de múltiples investigaciones, por los efectos que tienen en el desarrollo de órganos y sistemas tanto en el feto como en el recién nacido. Los ácidos grasos esenciales [alfa linolénico (ALN 18:3) y linoleico (AL 18:2)] y sus correspondientes derivados de cadena larga, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPIS-CL) forman parte de las membranas celulares de diferentes sistemas, también permiten la activación de muchas proteínas con función metabólica durante el desarrollo y favorecen la maduración de órganos y crecimiento del neonato, la fuente de aporte al feto en la gestación de estos productos es la madre vía la placenta, mientras que en la lactancia es a través de leche materna. Para que la madre pueda proveer estos componentes al feto o neonato debe consumirlos, es por ello que se consideran indispensables y esenciales en la dieta materna. Durante el primer año de vida hay un intenso crecimiento y desarrollo del individuo, donde se establecen de forma dinámica los componentes funcionales del sistema nervioso, los cuales van a permitir el progreso del conocimiento cognitivo, visual y motor. Este, para alcanzar su total maduración, depende de la calidad de la dieta materna, la cual

debe estar constituida por ácidos grasos esenciales o ácidos grasos poli insaturados (AGPIs) y AGPIs-CL como son el ácido araquidónico (AA, 20:4n-6) y el ácido docosahexaenoico (por sus siglas en ingles DHA, C22:6n-3)(1). En la leche materna aproximadamente el 50 % de la energía es proporcionada por los lípidos, de los cuales el 0.35–0.7 % del total de ácidos grasos es de AA y el 0.17% de DHA (2), la concentración de estos componentes en la leche es mínima, siendo la única fuente de la que depende el neonato, ya que su sistema metabólico (función enzimática de desaturación y elongación) es inmaduro en esos momentos para producir sus propios AGPIs-CL. Por tanto el objetivo de esta revisión es abordar de manera general el papel de los AGPIs-CL en la dieta materna y su metabolismo en el periodo de la lactancia, profundizar específicamente en los mecanismos moleculares y biosíntesis de las desaturasas y elongasas y finalmente estudiar el transporte y aporte de sus productos (AGPIs-CL) a la progenie.

Palabras clave: Nutrición, Metabolismo, Función, Ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga y Lactancia.

INTRODUCCIÓN

Los humanos podemos sintetizar los ácidos grasos saturados y monoinsaturados, pero no somos capaces de producir los ácidos grasos poli-insaturados (AGPIs) de la familia omega 3 y omega 6, ácido alfa linoleico α -ALN (18:3 n-3) y ácido linolénico AL (18:2 n-6) respectivamente ⁽¹⁾, debido a que no poseemos, a nivel celular la actividad de proteínas de desaturación (Δ 12D y Δ 15D) capaces de introducir dobles enlaces en la posición 12 y 15 de la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos, por ello, son denominados esenciales y es indispensable su consumo en la dieta ⁽³⁾ **figura 1.**

Al ingerir estos compuestos, son transportados al hígado donde son metabolizados mediante las desaturasas (Δ 5D y Δ 6D) que introducen dobles enlaces y las elongasas (ELOVL 2 y 5) que incrementan el número de carbonos a la cadena hidrocarbonada, formando así, ácidos grasos de importancia biológica, los AGPIs-CL, que posteriormente forman parte de las membranas celulares de: espermatozoides, neuronas, bastones de la retina, eritrocitos, leucocitos entre otros, permitiendo que los órganos y tejidos tengan buena permeabilidad, activación de cascadas de señalización y transporte de proteínas ⁽⁴⁻⁶⁾, **figura 2.**

En los neonatos ambas proteínas se expresan en hígado, tejido adiposo, cerebro, corazón y en menor proporción en músculo esquelético y páncreas, sin embargo éstas serán funcionales después de los seis meses de vida ⁽⁷⁾.

Durante la gestación y el primer año de vida del individuo, la madre es la única proveedora de nutrientes para el desarrollo y maduración final del neonato, en este periodo la madre transporta los nutrientes

al feto a través de la placenta, mientras que en la lactancia la fuente de abastecimiento será la leche, la cual aporta proteínas, aminoácidos esenciales (taurina, cisteína), carbohidratos, vitaminas, grasas en forma de fosfolípidos, triacilglicéridos (TAG) y en menor proporción AGPIs-CL, además de oligoelementos, factores de crecimiento y anticuerpos ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Una vez que los sistemas metabólicos en el neonato han madurado es posible la biosíntesis de los AGPIs-CL en el retículo endoplasmico. ^(7, 11)

MECANISMOS MOLECULARES Y BIOSÍNTESIS DE LAS DESATURASAS Y ELONGASAS

Desaturasas

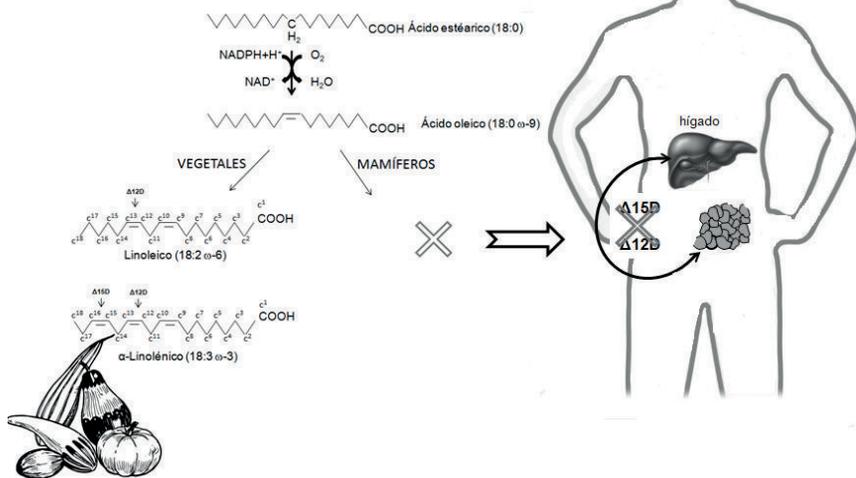
La función molecular de las desaturasas es introducir un doble enlace en la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos provenientes de la dieta, esta saturación, le confiere al ácido graso ciertas características específicas que le permiten a la célula realizar funciones de vital importancia, estas enzimas fueron clonadas en mamíferos y su estructura genómica fue detallada por primera vez hace 12 años aproximadamente ⁽¹²⁾, en este estudio los autores describen minuciosamente los subtipos de la familia de las FADs (Fatty Acid Desaturases) y sus funciones primordiales, actualmente estos subtipos se conocen como la FAD1, FAD2 y FAD3.

En el caso de la FADs 1, también llamada (Δ 5D) es una enzima de 444 amino ácidos, localizada como una proteína de membrana en el retículo endoplasmico, se expresa con mayor abundancia en el hígado, cerebro, corazón y glándulas adrenales y su peso molecular es de 52kDa, su función principal es la de catalizar la reacción de desaturación

« artículo de revisión

LA IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA (AGPIS-CL) EN LA DIETA MATERNA DURANTE EL PERÍODO DE LA LACTANCIA.

1 **Figura N° 1** Biosíntesis de ácidos grasos esenciales. Los vegetales pueden insertar dobles enlaces en la posición 12 y 15 de la cadena hidrocarbonada mientras que los mamíferos no.



de esta proteína al niño, ya que como se ha dicho, él no sintetiza estos compuestos y deben ser transferidos por la madre, desafortunadamente las madres que no practican el amamantamiento en su mayoría aportan al neonato fórmulas que ciertamente contienen omegas 3 y 6 pero no sus derivados, por lo que ellos no podrán sintetizar sus propios compuestos y carecerán de estos durante esta etapa, teniendo repercusiones importantes en el desarrollo y maduración de sistemas y órganos y en algunos casos desarrollo de isquemia atópica y diabetes mellitus temprana ⁽¹⁸⁾.

Elongasas

Se conocen hasta el momento 6 isoformas de la familia de las ELOVL (Elongation of very long chain fatty acid-like), estas juegan un papel importante en la biosíntesis de los AGPIS-CL y en la formación de los esfingolípidos en tejidos específicos. Las proteínas ELOVL actúan como elongasas, incrementando la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos, al igual que las desaturasas estas, se encuentran en el retículo endoplasmico.

La ELOVL 2 es conocida también como Ssc2 (por sus siglas en inglés, sequence similarity to Cig30 2) y en humanos es llamada ELO2. Esta principalmente se expresa en testículo, riñón e hígado. La ELOVL 2 participa en la elongación de los AGPIS-CL de 20 a 22 átomos de carbonos, también se sabe que regula la actividad del receptor activado de la proliferación de peroxisomas (PPARα) en la reacción de la oxidación de los ácidos grasos ^(19, 20), su peso molecular es de 35 kDa, y se ha estudiado que la sobre expresión de la ELOVL 2 incrementa la síntesis de TAG ⁽¹⁹⁾.

que se produce entre el dihomo-linoleico y eicosatetraenoico para producir araquidónico (AA) y eicosapentaenoico (EPA) respectivamente ⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Durante la lactancia estos componentes son vitales ya que son precursores de sustancias eicosanoides y la base de los componentes del inositol. La FADs 2 también conocida como (Δ6D) es la enzima limitante en la reacción inicial de la desaturación, ha este paso se le conoce como primer paso de insaturación para la formación de los AGPIS-CL figura 3.

Esta proteína es conocida también como DES6, LLCDL2 o TU13 y está conformada por 444 amino ácidos, con un peso molecular de 52kDa, se expresa con mayor abundancia en hígado, cerebro, pulmón, retina y corazón ^(12, 15, 16) y es localizada en la membrana del retículo endoplásmico, contiene un dominio de unión al citocromo β5. ^(16, 17)

Recientemente ha existido controversia de cómo ocurre el aporte de los productos

La ELOVL 5 también conocida HELO 1 en humanos, al igual que la ELOVL 2 pesa 35kDa, esta proteína se expresa preferentemente en glándula adrenal y testículos, pero también es localizada en pulmón, cerebro y próstata. La ELOVL 5 participa en la elongación de ácidos grasos mono-saturados y poli-insaturados de 18 a 20 átomos de carbono, al igual que la ELOVL 2 participa en la regulación de la expresión de PPAR α .

Adicionalmente se ha encontrado que ELOVL 5 está en la glándula sebácea donde se producen las feromonas y actualmente se ha descrito que posiblemente tenga implicación con la producción y regulación de las mismas. (20-22)

METABOLISMO, APORTE Y FUNCIÓN DE LOS AGPIS-CL DURANTE LA LACTANCIA.

Metabolismo

Para el organismo materno enfrentarse al proceso de la lactancia sugiere una cascada de cambios a nivel tisular, celular y molecular, los cuales comienzan en la gestación y culminan en la lactancia. (23, 24).

La glándula mamaria es el órgano con mayor importancia para esta etapa, comienza su preparación, proliferación, división celular y diferenciación lóbulo alveolar durante la gestación. (25-27) Los cambios fisiológicos y bioquímicos que se adaptan en este momento dependen del ambiente nutricional y hormonal adecuado, para el establecimiento de la glándula mamaria, pero con mayor importancia es el ambiente metabólico, donde el tejido adiposo es uno de los órganos con mayor participación en el progreso de ésta, ya que moviliza todas sus reservas energéticas provenientes de la dieta, para preparar el ambiente necesario,

que requiere el desarrollo mamario, el éxito que se tenga en la formación y maduración de la glándula mamaria influirá en el número y actividad de las células mamarias, repercutiendo así en la producción de la leche y también en volumen y composición. (24, 28, 29)

De todos los componentes de la leche, la fracción que más varía es la formada por las grasas, los TAG son los componentes mayoritarios de la leche, constituyen el 95-98% del total de los lípidos (8, 30) y principalmente son obtenidos de dos fuentes: 1) de la síntesis de ácidos grasos de novo en el tejido adiposo y 2) de los ácidos grasos de la circulación. (31) La composición de los ácidos grasos de la leche puede modificarse muy fácilmente debido a tres mecanismos:

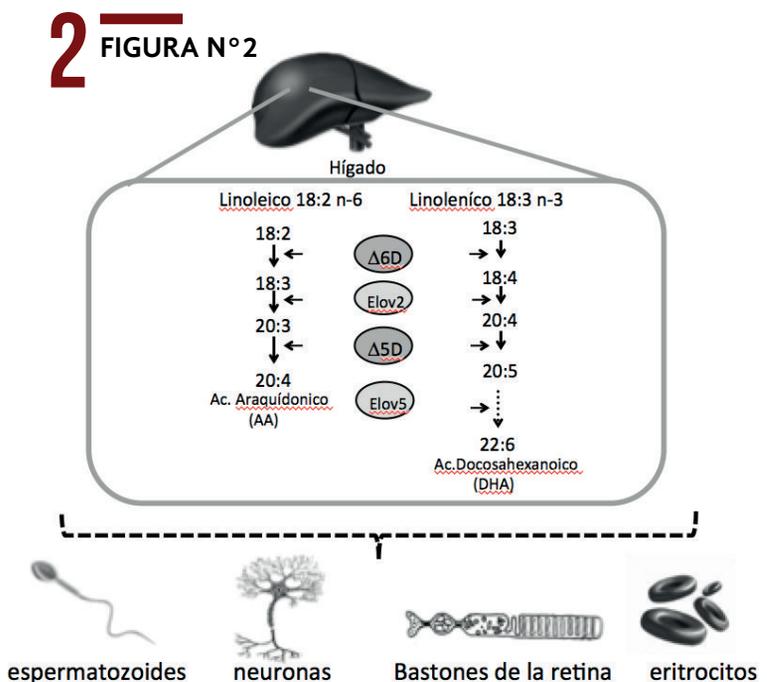


Figura 2. Los AGPIS, son transportados al hígado en donde son desaturados ($\Delta 5D$ y $\Delta 6D$) y elongados (ELOVL 2 y 5), formando así (AGPIS-CL) los que posteriormente formaran parte de las membranas celulares de: espermatozoides, neuronas, bastones de la retina, eritrocitos, entre otros.

« artículo de revisión

LA IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA (AGPIS-CL) EN LA DIETA MATERNA DURANTE EL PERÍODO DE LA LACTANCIA.

- 1) La intervención dietaria,
- 2) la modificación en la síntesis de ácidos grasos de novo en la glándula mamaria o tejido adiposo y
- 3) la captación de ácidos grasos por las lipoproteínas en la glándula mamaria^(31, 32)

Existe una fracción minoritaria de componentes grasos en la leche, la cual está formada por: α -ALN, AL, AA y DHA⁽³³⁾, esta fracción no por ser de menor concentración, deja de ser importante, esto se debe a que el 100% del α -ALN y del AL existentes en la leche provienen de la dieta y el metabolismo materno, cerca del 95% de estos compuestos son oxidados en las mitocondrias hepáticas para la producción de energía⁽³⁴⁾. Mientras que el 5% restante de α -ALN y AL es transformado en DHA o AA en el hígado materno y transportado a la glándula mamaria o bien, son llevados directamente a glándula mamaria para formar parte de la leche^(34, 35). Una vez que el neonato ingiere estos compuestos a través de la leche, estos siguen diferentes rutas metabólicas, como por ejemplo, el DHA atraviesa la barrera hemato-encefálica y

se deposita en las membranas de las neuronas, también llega a la retina y a las células germinales del testículo. El AA se transporta al sistema nervioso central y la retina entre otros⁽³⁶⁾.

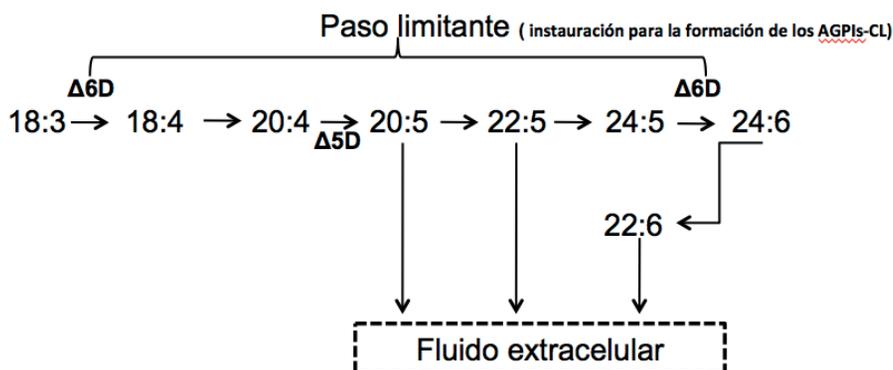
El transporte del AA hacia la glándula mamaria es mediado por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a las cuales se unen los fosfolípidos y TAG o por su unión a la albúmina sérica, mientras que el DHA no puede ser transportado por las VLDL por lo que en el hígado y en el tejido adiposo, existe un reservorio considerable de DHA lo cual explica por qué en algunas ocasiones la deficiencia de DHA sólo se manifiesta en forma tardía, cuando la dieta es carente de este compuesto y por qué tarda en llegar al niño.⁽³⁷⁾

Aporte

Durante la lactancia existen tres fases importantes en la producción de leche:

- calostro (1 a 5 días postparto)
- leche tradicional (6 a 15 días postparto) y
- leche madura (después de los 15 días postparto)

3 Figura N°3 Primer paso de insaturación para la formación de los AGPIS-CL



Trabajos recientes demuestran que el aporte de los AGPIS-CL en las diferentes etapas de la lactancia, es variado, ^(30, 38). Estos estudios señalan que el AL disminuye significativamente (16.15%) durante el calostro en comparación con la leche madura (18.57%), esto lo relacionan con el contenido de AA en donde encuentran un (3.8%) durante el calostro con respecto al (6.14%) encontrado en la leche madura, por otro lado el DHA lo hallaron durante el calostro en un rango de (1.56%) en contraste con el (0.99%) en la leche madura ^(30, 39), estos descubrimientos han permitido establecer cifras en el aporte de los AGPIS y los AGPIS-CL a los neonatos durante la lactancia y sus beneficios en su desarrollo ⁽³⁰⁾, sin embargo todavía existe controversia en establecer estos parámetros en las formulas y suplementos alimenticios, ya que Cuthbertson y cols. ⁽⁴⁰⁾ establecieron que el mínimo requerido de AL durante la lactancia debe ser de 65 mg por cada 100 Kcal (cerca del 0.6% de las calorías totales) mientras que Crawford y cols. ⁽⁴¹⁾ determinaron que debía ser del 1%. Hoy en día varios comités de nutrición infantil a nivel mundial han establecido que el mínimo requerido será del 3%, dejando las cifras de Cuthbertson y Crawford por debajo de lo establecido ⁽⁴²⁾.

1) Aporte de AL (18:2 n-6): la única fuente de obtención de éste para contenerse en la leche, es el consumo materno de vegetales y semillas como son la soya, el aguacate, el coco, la semilla de girasol, la calabaza, la nuez, el cacahuate y en el caso del α -ALN(18:3 n-3) son los productos marinos como sardina, salmón, trucha, atún, pez bagre, carpa, lucio y algunos mariscos como el camarón, la langosta y la ostra ^(36, 37, 43). En América desafortunadamente no

se tiene el hábito del consumo de productos marinos proveedores de estos ácidos grasos esenciales ⁽⁴⁴⁾, lo cual dificulta su existencia en la leche materna, actualmente se ha adoptado un método de suplementación en las madres, con el fin de regular su concentración. A las madres que permiten ser suplementadas se les administran: cápsulas de α -ALN (18:3 n-3) o alimentos fortificados con α -ALN (18:3 n-3), en dosis diarias de 200 a 1300 mg, también se les han ofrecido guías y orientación nutricional durante este periodo, lo que en décadas pasadas no se hacía, esto ha logrado resultados importantes, ya que estos niños tienen mejores resultados en pruebas conductuales que aquellos niños que no tuvieron una lactancia suplementada y orienta ⁽⁴⁴⁻⁵⁰⁾.

2) Aporte de AA (20:4 n-6) y DHA (22:6 n-3): la madre aportará estos compuestos a su hijo obteniéndolos a partir de: 1) la absorción intestinal de lípidos dietarios, la madre debería de ingerir por lo menos 200mg/día de DHA para lograr el aporte suficiente al niño ⁽¹⁾ y mantener la relación de ingesta 6:1 con el AA, ya que ésto proporcionará al bebé un adecuado suministro de los componentes grasos provenientes de la leche ^(1, 45); 2) de la movilización de reservas maternas en el tejido adiposo, en México estudios realizados por Villalpando S y cols mostraron que la mal nutrición observada en comunidades indígenas no permite el aporte de estos componentes debido al bajo reservorio adipositario, lo cual conlleva al neonato a desarrollar una respuesta cognitiva tardía y presentar problemas cardiovasculares ⁽⁵¹⁾ y 3) de la síntesis endógena en el hígado y la glándula mamaria, experimentos en roedores muestran que un déficit o ausencia

y en algunos casos sobre expresión de las enzimas formadoras de DHA y AA pueden afectar la concentración de estos componentes en la leche y repercutir directamente en el consumo de la cría. ^(14, 46, 47, 52, 53)

Función

En los últimos años, diversos estudios han mostrado la función de AGPIs-CL, como el AA (20:4 n-6) y DHA (22:6 n-3) en el recién nacido y su potencial neurológico ^(33, 48, 49). Estos estudios se han focalizado en el DHA, que es el principal constituyente de los fosfolípidos del tejido neural y de la retina. El hecho de que los lactantes sean amantados ha mostrado tener mejores resultados en las pruebas de evaluación neurológica ^(49, 50), lo cual ha sido atribuido al aporte de DHA de la leche materna. La principal evidencia para esta afirmación es el mayor depósito cerebral de DHA encontrado en lactantes que recibieron leche materna, en relación a los alimentados con fórmula sin DHA ^(54, 55).

Algunos otros experimentos, muestran una correlación positiva entre la práctica de amamantamiento, el desarrollo corporal y la respuesta cognitiva, indicando que la leche materna contiene componentes biológicos que son benéficos para el niño, esta correlación se ha atribuido al contenido de AA y DHA en la leche materna ⁽⁵⁶⁾ ya que las madres presentaron concentraciones adecuadas de AA y DHA lo que permitió la formación de la visión, el desarrollo neurológico y corporal, en comparación con los niños que tuvieron lactancia con fórmulas que no aportaron el contenido adecuado de AA y DHA, ya que son fórmulas fortificadas en AGPIs pero no en AGPIs-CL ^(57, 58).

En resumen, la función primordial de los AA y DHA durante la lactancia será permitir

al infante finalizar su desarrollo corporal, establecer los compuestos que regularan la respuesta inmune y los procesos de inflamación, los cuales son importantes en el progreso de la enfermedad, constituir las redes fotosensibles de la visión para afinar su vista. Desarrollar y madurar el cerebro ya que éste contiene un 35% de AGPIs-CL del total de los componentes grasos en todo el cerebro ⁽⁵⁹⁾, esto permitirá llevar a cabo y establecer la neurogénesis, mielinización, arborización dendrítica y neurotransmisión ⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾, activar la región motora neuronal, la cual conducirá al desarrollo del lenguaje, la maduración del aprendizaje, la activación de las funciones motoras y finalmente brindar estructura, permeabilidad, movilidad y comunicación a todas las membranas celulares del cuerpo ⁽¹⁾.

DISEÑOS EXPERIMENTALES

Estudios epidemiológicos han comprobado que la única fuente de AGPIs en el neonato son provenientes de la madre; esto lo demostraron en estudios con recién nacidos ya que la mayor concentración de los AGPIs fueron localizados en las venas del cordón umbilical y no en las arterias, revelando así que la concentración de AA y DHA en los neonatos es directamente proporcionada por la madre, debido a que las venas umbilicales proveen el abasto de sangre y nutrientes al feto, con esta información determinaron que los niveles de los componentes grasos encontrados en el recién nacido son dependientes de la alimentación materna ⁽⁶⁵⁾.

Estudios experimentales con roedores evidenciaron que el cerebro es capaz de sintetizar AGPIs principalmente en las células gliales; estas células desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del cerebelo,

la neurotransmisión, la neuroprotección y mantienen el suministro de energía a este órgano. En ratas neonatas se observó que la alimentación suplementada con DHA durante 2 semanas de lactancia incrementó la producción y depósito de DHA en el cerebro con respecto a aquellos animales que no fueron suplementados, esto confirmó que la suplementación incrementa la biosíntesis de ácidos grasos esenciales y estos podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo cognitivo de estos animales ^(66,67).

En otro estudio realizado en roedores los cuales fueron alimentados con dieta deficiente de DHA por 12 semanas se observó un incremento significativo del RNAm de las $\Delta 5D$ y $\Delta 6D$ en el hígado con respecto a aquellos animales alimentados con niveles adecuados con DHA. Así mismo se observó que la depleción de este ácido incrementó los niveles de RNAm de la $\Delta 6D$ en el cerebro, cabe señalar que este incremento fue menor con respecto al hígado. De igual forma mostraron que la baja concentración de DHA incrementó la actividad de las ELOVL 2 y 5 mostrando así que la deficiencia de omega 3 regula la actividad transcripcional de estas proteínas. Cabe destacar que la deficiencia de DHA aumenta la estabilidad del producto, permitiendo así que la degradación de este, sea menor en el cerebro. El mecanismo propuesto fue, que los niveles bajos de DHA propiciaron la inhibición de la fosfolipasa A_2 y la ciclooxigenasa 1 (enzimas que median su degradación) señalando así que la velocidad de conversión es diferente en cada órgano y que depende del ambiente celular. ⁽⁶⁸⁾ Posteriormente Hofacer R y cols. ⁽⁶⁹⁾ mostraron que la alimentación deficiente de ácidos grasos ω -3 tanto en las madres perigestacionales como en las crías (30 días previos a la gestación y hasta el destete

de las crías) reducían significativamente la síntesis de ácidos grasos ω -3 con respecto a los controles (niveles normales) y que aquellos alimentados con dieta suplementada; sin embargo mostraron incremento significativo en la producción de ω -6 en hígado, cerebro y eritrocitos, posteriormente al estudiar cambios en la expresión de las proteínas que regulan su conversión, se observó que únicamente la $\Delta 6D$ presentaba mayores niveles de RNAm en el hígado con respecto a los animales suplementados y sin cambios en la $\Delta 5D$ o en las ELOVL 2 y 5, mostrando así que la adecuada concentración de estos ácidos es necesaria para prevenir el desequilibrio en la producción de AGPIS y prevenir la pérdida de la regulación transcripcional de su biosíntesis.

CONCLUSIÓN

Una de las principales causas por las que nuestra vida no se prolonga por el tiempo que debería, es que no nos amamos lo suficiente. Alimentarse a consciencia significa saber qué es lo que necesita nuestro organismo y dárselo, más allá de dejarse llevar por las demandas de los sentidos (vista, olfato). Es satisfacer al organismo de los nutrientes necesarios e indispensables para cada etapa de la vida, respetando los tiempos que nuestro cuerpo necesita para digerir y asimilar los componentes de la dieta. Esto finalmente proporcionará al individuo un aporte completo de componentes nutricios que le permitirán dar un buen funcionamiento a sus sistemas, sentidos y órganos, dándole la oportunidad de desarrollarse y vivir con calidad. Sin embargo el estrés, la demanda de trabajo y el nuevo estilo de vida, sólo han propiciado daño en la salud, no sólo física, sino

emocional, creando una sociedad más nerviosa y enfermiza que no favorece al desarrollo mundial y por lo contrario retrasa el crecimiento intelectual de cada país, por tanto es de suma importancia hacer un alto en nuestra vida para aprender a escuchar las señales en demanda de alimento, más que obedecer al tirano reloj que nos marca cuándo comer. Pero por sobre todo, es conocer lo que comemos, creando una dieta adecuada personal, acorde a nuestra actividad, nuestros gustos y guiados por nuestra sabiduría interior.

BIBLIOGRAFIA

1. Koletzko, B., E. Lien, C. Agostoni, H. Bohles, C. Campoy, I. Cetin, T. Decsi, J. W. Dudenhausen, C. Dupont, S. Forsyth, I. Hoesli, W. Holzgreve, A. Lapillonne, G. Putet, N. J. Secher, M. Symonds, H. Szajewska, P. Willatts, and R. Uauy. 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.
2. Koletzko, B., C. Agostoni, S. E. Carlson, T. Clandinin, G. Hornstra, M. Neuringer, R. Uauy, Y. Yamashiro, and P. Willatts. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90: 460-464.
3. Burdge, G. C., and P. C. Calder. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 581-597.
4. Wathes, D. C., D. R. Abayasekara, and R. J. Aitken. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biol Reprod* 2007; 77: 190-201.
5. Bulbul, M., R. Tan, B. Gemici, G. Hacioglu, A. Agar, and V. N. Izzut-Uysal. Effect of docosahexaenoic acid on macrophage functions of rats. *Immunobiology* 2007; 212: 583-587.
6. Wurtman, R. J. Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism* 57 Suppl 2008; 2: S6-10.
7. Molto-Puigmarti, C., A. I. Castellote, X. Carbone-Il-Estrany, and M. C. Lopez-Sabater. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clin Nutr* 2011; 30: 116-123.
8. Keesey, R. E., and S. W. Corbett. Adjustments in daily energy expenditure to caloric restriction and weight loss by adult obese and lean Zucker rats. *Int J Obes* 1990; 14: 1079-1084.
9. Duchon, K., R. Casas, M. Fageras-Bottcher, G. Yu, and B. Bjorksten. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 29-39.
10. Koletzko, B., S. Baker, G. Cleghorn, U. F. Neto, S. Gopalan, O. Hernell, Q. S. Hock, P. Jirapinyo, B. Lonnerdal, P. Pencharz, H. Pzyrembel, J. Ramirez-Mayans, R. Shamir, D. Turck, Y. Yamashiro, and D. Zong-Yi. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 584-599.
11. Molto-Puigmarti, C., J. Plat, R. P. Mensink, A. Muller, E. Jansen, M. P. Zeegers, and C. Thijs. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1368-1376.
12. Marquardt, A., H. Stohr, K. White, and B. H. Weber. cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family. *Genomics* 2000; 66: 175-183.
13. Schaeffer, L., H. Gohlke, M. Muller, I. M. Heid, L.

- J. Palmer, I. Kompauer, H. Demmelmair, T. Illig, B. Koletzko, and J. Heinrich. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1745-1756.
14. Pedrono, F., H. Blanchard, M. Kloareg, S. D'Andrea, S. Daval, V. Rioux, and P. Legrand. The fatty acid desaturase 3 gene encodes for different FADS3 protein isoforms in mammalian tissues. *J Lipid Res* 2010; 51: 472-479.
 15. Cho, H. P., M. Nakamura, and S. D. Clarke Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. *J Biol Chem* 1999; 274: 37335-37339.
 16. Xie, L., and S. M. Innis. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster are associated with altered (n-6) and (n-3) essential fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids in women during pregnancy and in breast milk during lactation. *J Nutr* 2008; 138: 2222-2228.
 17. Malerba, G., L. Schaeffer, L. Xumerle, N. Klopp, E. Trabetti, M. Biscuola, U. Cavallari, R. Galavotti, N. Martinelli, P. Guarini, D. Girelli, O. Olivieri, R. Corrocher, J. Heinrich, P. F. Pignatti, and T. Illig. SNPs of the FADS gene cluster are associated with polyunsaturated fatty acids in a cohort of patients with cardiovascular disease. *Lipids* 2008; 43: 289-299.
 18. Horrobin, D. F. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6-desaturase. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 732S-736S; discussion 736S-737S.
 19. Tvrdik, P., R. Westerberg, S. Silve, A. Asadi, A. Jakobsson, B. Cannon, G. Loison, and A. Jacobsson. Role of a new mammalian gene family in the biosynthesis of very long chain fatty acids and sphingolipids. *J Cell Biol* 2000; 149: 707-718.
 20. Leonard, A. E., B. Kelder, E. G. Bobik, L. T. Chuang, C. J. Lewis, J. J. Kopchick, P. Mukerji, and Y. S. Huang. Identification and expression of mammalian long-chain PUFA elongation enzymes. *Lipids* 2002; 37: 733-740.
 21. Mamalakis, G., M. Kiriakakis, G. Tsininos, and A. Kafatos. Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in an adolescent group. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 289-294.
 22. Inagaki, K., T. Aki, Y. Fukuda, S. Kawamoto, S. Shigeta, K. Ono, and O. Suzuki. Identification and expression of a rat fatty acid elongase involved in the biosynthesis of C18 fatty acids. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66: 613-621.
 23. McCave, E. J., C. A. Cass, K. J. Burg, and B. W. Booth. The normal microenvironment directs mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 291-299.
 24. Cowin, P., and J. Wysolmerski. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a003251.
 25. Park, C. S. Role of compensatory mammary growth in epigenetic control of gene expression. *FASEB J* 2005; 19: 1586-1591.
 26. Bautista, C. J., G. L. Rodriguez-Gonzalez, N. Torres, R. Hernandez-Pando, V. Ramirez, M. Rodriguez-Cruz, P. W. Nathanielsz, and E. Zambrano. Protein restriction in the rat negatively impacts long-chain polyunsaturated fatty acid composition and mammary gland development at the end of gestation. *Arch Med Res* 2013; 44: 429-436.
 27. Bautista, C. J., L. Boeck, F. Larrea, P. W. Nathanielsz, and E. Zambrano. Effects of a maternal low protein isocaloric diet on milk leptin and progeny serum leptin concentration and appetitive behavior in the first 21 days of neonatal life in the rat. *Pediatr Res* 2008; 63: 358-363.
 28. Rudolph, M. C., J. Monks, V. Burns, M. Phistry, R. Marians, M. R. Foote, D. E. Bauman, S. M. Anderson, and M. C. Neville. Sterol regulatory element binding protein and dietary lipid regulation of fatty acid synthesis in the mammary epithelium. *Am*

- J Physiol Endocrinol Metab 2010; 299: E918-927.
29. Jackson, A. A., M. H. Golden, R. Byfield, F. Jahoor, J. Royes, and L. Soutter. Whole-body protein turnover and nitrogen balance in young children at intakes of protein and energy in the region of maintenance. *Hum Nutr Clin Nutr* 1983; 37: 433-446.
 30. Sala-Vila, A., A. I. Castellote, M. Rodríguez-Palmero, C. Campoy, and M. C. López-Sabater. Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): changes during lactation. *Nutrition* 2005; 21: 467-473.
 31. Ringseis, R., D. Saal, A. Müller, H. Steinhart, and K. Eder. Dietary conjugated linoleic acids lower the triacylglycerol concentration in the milk of lactating rats and impair the growth and increase the mortality of their suckling pups. *J Nutr* 2004; 134: 3327-3334.
 32. Del Prado, M., S. Villalpando, J. Gordillo, and H. Hernández-Montes. A high dietary lipid intake during pregnancy and lactation enhances mammary gland lipid uptake and lipoprotein lipase activity in rats. *J Nutr* 1999; 129: 1574-1578.
 33. Heird, W. C. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. 2001. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 173-188.
 34. Benatti, P., G. Peluso, R. Nicolai, and M. Calvani. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 281-302.
 35. Hughes, C. L., and T. R. Dhiman. Dietary compounds in relation to dietary diversity and human health. *J Med Food* 2002; 5: 51-68.
 36. Gao, F., D. Kieseletter, L. Chang, K. Ma, S. I. Rapoport, and M. Igarashi. Whole-body synthesis secretion of docosahexaenoic acid from circulating eicosapentaenoic acid in unanesthetized rats. *J Lipid Res* 2009; 50: 2463-2470.
 37. Marszalek, J. R., and H. F. Lodish. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 633-657.
 38. Martin, J. C., P. Bougnoux, A. Fignon, V. Theret, J. M. Antoine, F. Lamisse, and C. Couet. Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 653-659.
 39. Van Beusekom, C., I. A. Martini, H. M. Rutgers, E. R. Boersma, and F. A. Muskiet. A carbohydrate-rich diet not only leads to incorporation of medium-chain fatty acids (6:0-14:0) in milk triglycerides but also in each milk-phospholipid subclass. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 326-334.
 40. Cuthbertson, W. F. Essential fatty acid requirements in infancy. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 559-568.
 41. Crawford, M. A., A. G. Hassam, and J. P. Rivers. Essential fatty acid requirements in infancy. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 2181-2185.
 42. Gibson, R. A., and G. M. Kneebone. Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 252-257.
 43. Bautista, C. J., and E. Zambrano. [Biology and biochemical aspects of long-chains polyunsaturated fatty acid during gestation]. *Rev Invest Clin* 2010; 62: 267-275.
 44. Abbadi, A., F. Domergue, J. Bauer, J. A. Napier, R. Welti, U. Zahringer, P. Cirpus, and E. Heinz. Biosynthesis of very-long-chain polyunsaturated fatty acids in transgenic oilseeds: constraints on their accumulation. *Plant Cell* 2004; 16: 2734-2748.
 45. Teller, D. Y. First glances: the vision of infants. the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2183-2203.
 46. Hornstra, G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 7 2000; 1: 1262S-1269S.
 47. Cherian, G., and J. S. Sim. Changes in the breast milk fatty acids and plasma lipids of nursing mothers following consumption of n-3 polyunsaturated fatty acid enriched eggs.

- Nutrition 1996; 12: 8-12.
48. Makrides, M., M. A. Neumann, and R. A. Gibson. Perinatal characteristics may influence the outcome of visual acuity. *Lipids* 2001; 36: 897-900.
 49. Neuringer, M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 256S-267S.
 50. SanGiovanni, J. P., C. S. Berkey, J. T. Dwyer, and G. A. Colditz. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. *Early Hum Dev* 2000; 57: 165-188.
 51. Ramirez-Silva, I., S. Villalpando, J. E. Moreno-Saracho, and D. Bernal-Medina. Fatty acids intake in the Mexican population. Results of the National Nutrition Survey *Nutr Metab (Lond)* 2005; 8: 33.
 52. Wang, Y., D. Botolin, B. Christian, J. Busik, J. Xu, and D. B. Jump. Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J Lipid Res* 2005; 46: 706-715.
 53. Reyes-Castro, L. A., J. S. Rodriguez, G. L. Rodriguez-Gonzalez, R. Chavira, C. J. Bautista, T. J. McDonald, P. W. Nathanielsz, and E. Zambrano. Pre- and/or postnatal protein restriction developmentally programs affect and risk assessment behaviors in adult male rats. *Behav Brain Res* 2012; 27: 324-329.
 54. Makrides, M., M. A. Neumann, R. W. Byard, K. Simmer, and R. A. Gibson. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 189-194.
 55. Farquharson, J., F. Cockburn, W. A. Patrick, E. C. Jamieson, and R. W. Logan. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992; 340: 810-813.
 56. Angelsen, N. K., T. Vik, G. Jacobsen, and L. S. Bakkeiteig. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 2001; 85: 183-188.
 57. Birch, E. E., S. Garfield, D. R. Hoffman, R. Uauy, and D. G. Birch. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 174-181.
 58. Helland, I. B., L. Smith, K. Saarem, O. D. Saugstad, and C. A. Drevon. 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.
 59. Haag, M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 195-203.
 60. He, C., X. Qu, L. Cui, J. Wang, and J. X. Kang. Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 11370-11375.
 61. Uauy, R., D. R. Hoffman, P. Peirano, D. G. Birch, and E. E. Birch. 2001. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36: 885-895.
 62. Innis, S. M. The role of dietary n-6 and n-3 fatty acids in the developing brain. *Dev Neurosci* 2000; 22: 474-480.
 63. Morales, E., M. Bustamante, J. R. Gonzalez, M. Guxens, M. Torrent, M. Mendez, R. Garcia-Esteban, J. Julvez, J. Forns, M. Vrijheid, C. Molto-Puigmarti, C. Lopez-Sabater, X. Estivill, and J. Sunyer. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One* 6: e17181.
 64. Reyes-Castro, L. A., J. S. Rodriguez, G. L. Rodriguez-Gonzalez, R. D. Wimmer, T. J. McDonald, F. Larrea, P. W. Nathanielsz, and E. Zambrano. Pre- and/or postnatal protein restriction in rats impairs learning and motivation in male offspring. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29: 177-182.
 65. Hornstra, G., A. C. van Houwelingen, M. Simo-

« artículo de revisión

LA IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA (AGPIS-CL) EN LA DIETA MATERNA DURANTE EL PERÍODO DE LA LACTANCIA.

- nis, and J. M. Gerrard. Fatty acid composition of umbilical arteries and veins: possible implications for the fetal EFA-status. *Lipids* 1989; 24: 511-517.
66. Bowen, R. A., and M. T. Clandinin. Maternal dietary 22 : 6n-3 is more effective than 18 : 3n-3 in increasing the 22 : 6n-3 content in phospholipids of glial cells from neonatal rat brain. *Br J Nutr* 2005; 93: 601-611.
67. Rodriguez, J. S., G. L. Rodriguez-Gonzalez, L. A. Reyes-Castro, C. Ibanez, A. Ramirez, R. Chavira, F. Larrea, P. W. Nathanielsz, and E. Zambrano. Maternal obesity in the rat programs male offspring exploratory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. *Int J Dev Neurosci* 2012; 30: 75-81.
68. Igarashi, M., K. Ma, L. Chang, J. M. Bell, and S. I. Rapoport. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. *J Lipid Res* 2007; 48: 2463-2470.
69. Hofacer, R., R. Jandacek, T. Rider, P. Tso, I. J. Magrisso, S. C. Benoit, and R. K. McNamara. Omega-3 fatty acid deficiency selectively up-regulates delta6-desaturase expression and activity indices in rat liver: prevention by normalization of omega-3 fatty acid status. *Nutr Res* 2011; 31: 715-722.