

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial a nivel cerebral

Docosahexaenoic acid (DHA), an essential fatty acid at the brain

ABSTRACT

Docosahexaenoic acid (C22: 6 -3, DHA) is a long-chain polyunsaturated fatty acid of marine origin essential for the formation and function of the nervous system, particularly the brain and the retina of humans. It has been proposed a remarkable role of DHA during the human evolution, mainly on the growth and development of the brain, effect that allowed the emergence of the first cognitive skills that differentiated our specie from other animals. Currently, DHA is considered a critical nutrient during pregnancy and breastfeeding due to its active participation at both, the structural and functional development of the nervous system in early life. DHA and specifically one of its derivatives known as neuroprotectin D-1 (NPD-1), has neuroprotective properties against brain aging, neurodegenerative diseases and injury caused by the damage generated during brain ischemia-reperfusion episodes. This paper reviews and discusses the importance of DHA in the human brain given the importance of this fatty acid in the development of the tissue and as neuroprotective agent. It also includes a critical view about the use of this noble fatty acid in the population.

Key words: Docosahexaenoic acid, human evolution, brain development, pregnancy, breast feeding, neuroprotection.

Rodrigo Valenzuela B. (1)
Jessica Morales P. (1)
Julio Sanhueza C. (2)
Alfonso Valenzuela B. (2,3)

(1) Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) Centro de Lípidos. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(3) Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor

Rodrigo Valenzuela B.

Casilla 1227

Independencia, Santiago, Chile.

Fono: 56-2-29786014

Fax: 56-2-29786182

e-mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Este trabajo fue recibido el 30 de Julio de 2013
y aceptado para ser publicado el 15 de Agosto de 2013.

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros estudios realizados por el matrimonio de investigadores George y Mildred Burr, a finales de la década de 1920, que demostraron la importancia de los lípidos en el crecimiento y desarrollo de ratas (1); continuando con las investigaciones de Arild Hansen, respecto de la esencialidad de los ácidos grasos linoleico (C18:2 ω -6 AL) y alfa linolénico (C18:3 ω -3, ALA) a mediados de 1960 (2); posteriormente los reportes de Dyerberg y Bang que demostraron el rol cardio protector de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (AGPCL ω -3) de origen marino (3); y más recientemente los trabajos de Bazan y Joel, quienes identificaron a los ácidos docosahexaenoico (C22:6 ω -3, DHA) y araquidónico (C20:4 ω -6, AA) en cantidades importantes en el tejido cerebral (4), se ha acumulado una gran cantidad de información sobre la esencialidad de los ácidos grasos ω -6 y ω -3 (5). Múltiples y sólidas evidencias experimentales, clínicas y epidemiológicas han establecido la importancia para el ser

humano de los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente aquellos de cadena larga (de 20 o más átomos de carbono) (6,7). En este contexto que en las últimas tres décadas el DHA ha adquirido un especial interés por parte de los investigadores debido a sus particulares características físico-químicas y a los efectos bioquímicos y fisiológicos que derivan de su presencia a nivel celular (8). El DHA es un ácido graso particularmente interesante debido a su estructura altamente insaturada (posee seis dobles enlaces, siendo el ácido graso de mayor insaturación en nuestro organismo) y ubicación celular, ya que se encuentra mayoritariamente concentrado en la posición sn-2 de los fosfolípidos de las membranas celulares a las que aporta una gran fluidez (9). En la figura 1 se presenta un esquema de la estructura molecular del DHA. El DHA está presente en cantidades significativas casi exclusivamente en los alimentos de origen marino (pescados, mariscos, algunas algas e incluso mamíferos) y fue precisamente la incorporación de estos alimentos lo que marcó de forma significativa un

punto de inflexión en la evolución humana (10), proceso que se caracterizó por un incremento en la masa encefálica y en el desarrollo de las habilidades motrices con un fuerte componente cognitivo (11). Además de la importancia evolutiva del DHA para nuestra especie, se suma su relevancia durante el embarazo y los primeros años de vida, etapa en la cual este ácido graso cumple un papel trascendental en el desarrollo cerebral y visual, (12), repercutiendo directamente en la capacidad de aprendizaje, memorización y agudeza visual del niño (9). Junto con los beneficios para el desarrollo cerebral y visual que otorga el DHA, fundamentales en la etapa perinatal, actualmente existen numerosas investigaciones que demuestran su rol neuroprotector específicamente en el envejecimiento, en las enfermedades neurodegenerativas y en el daño por isquemia- reperfusión a nivel cerebral (13,14), donde un derivado del DHA conocido como neuroprotectina D-1 (NPD-1) tendría importantes efectos neuroprotectores, particularmente en la preservación de la estructura y fisiología neuronal (15). El presente trabajo revisa en forma actualizada los diferentes antecedentes que respaldan la importancia del DHA para el ser humano, particularmente en el desarrollo cerebral y en sus propiedades neuroprotectoras, plantea como incrementar el consumo de DHA de forma sustentable en la población.

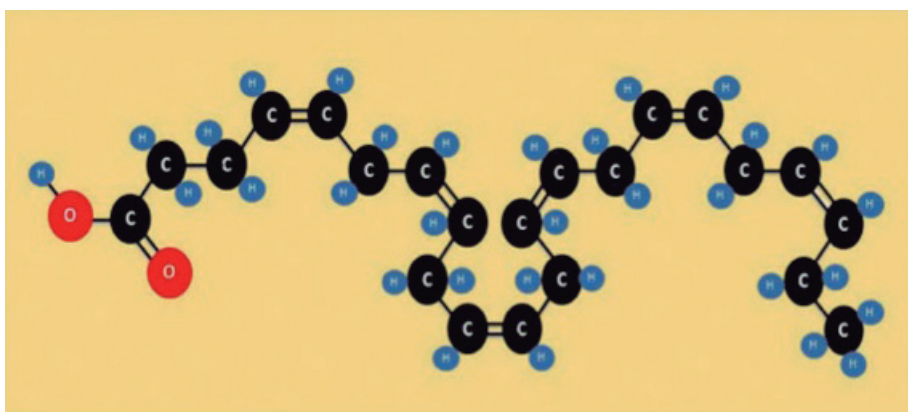
DHA, DIETA Y EVOLUCIÓN

Actualmente existe una sólida evidencia que respalda el papel trascendental del DHA en la evolución de nuestra especie, principalmente en el crecimiento y fisiología del sistema nervioso central (16,17). Estudios realizados en fósiles indican una inflexión en la evolución humana a partir, del consumo de alimentos de origen marino, principalmente pescados y mariscos (18,19). Se estima que los humanos arcaicos tardíos (Neandertales) consumían proteínas a partir de animales terrestres (restos de lobos, hienas y grandes felinos), en contraste con el importante consumo de proteínas de origen marino que consumían los considerados como humanos modernos

(a partir de la segunda mitad del período paleolítico superior) (20). La incorporación de alimentos de origen marino en la dieta coincidió con el advenimiento de las primeras culturas que elaboraron cerámicas, herramientas y productos textiles y que practicaban la ornamentación personal y la decoración de sus cementerios, habilidades que derivaron posteriormente en el origen de los pueblos que conformaron las civilizaciones del Mediterráneo (11). Los trabajos de Crawford, Cunnane y otros investigadores (20-23), plantean una vinculación directa entre la dieta y el tamaño del cerebro, específicamente cómo la incorporación habitual de pescados y mariscos en la dieta permitió la expansión de la materia gris en la corteza cerebral, particularmente en la etapa evolutiva entre el Homo erectus y el Homo sapiens, en quien el proceso de encefalización alcanzó una tasa de crecimiento exponencial en los últimos 200.000 años, a diferencia del limitado crecimiento cerebral observado en el Australopithecus u otros homínidos contemporáneos al Homo sapiens (22). El cerebro humano actual presenta la mayor cantidad de DHA (35-40% del total de ácidos grasos) comparado con otras especies (42 especies en total) (23) y este ácido graso se ubica principalmente en los fosfolípidos de las membranas neuronales y de la retina (23,24). Un aspecto particular del cerebro humano y de su crecimiento asociado a la ingesta de alimentos de origen marino es que, comparado con otras especies, este tejido es el más grande en relación al tamaño del cuerpo (22). Además, en el resto de los mamíferos estudiados, el tamaño del cerebro disminuye logarítmicamente a medida que aumenta el tamaño del cuerpo (22-24). El cerebro humano tienen una baja capacidad de biosíntesis de DHA a partir de su precursor ALA, ya que se estima que menos de un 1% del ALA se transforma en DHA (5), actividad que ocurre principalmente en el hígado (5), con lo cual existiría una incapacidad metabólica para asegurar un aporte suficiente de DHA al cerebro, la que debe haber sido limitante en un momento determinado de nuestra evolución (25). Es precisamente esta realidad la que fortalece, aún más,

FIGURA 1

Estructura molecular del ácido docosahexaenoico (DHA).



Ácido docosahexaenoico (C 22:6 ω-3, Δ 4, 7, 10, 13, 16, 19; DHA)

la hipótesis respecto a la importancia de la incorporación de productos del mar en la dieta y su relación con el incremento significativo de la masa cerebral y su corteza (25). Nuestros ancestros, al habitar sectores cercanos al mar y/o lagos, tenían un amplio acceso a pescados y mariscos, alimentos menos complejos de obtener, de fácil digestión y que requieren una menor preparación para su consumo comparado con las carnes rojas. Posiblemente, fue esta realidad la que al asegurar una fuente adecuada de nutrientes de alta calidad biológica, principalmente proteínas, ácidos grasos poliinsaturados y energía, permitió una expansión de la masa cerebral y su corteza, y el posterior desarrollo del lenguaje y de las primeras herramientas utilizadas por el ser humano (24).

DHA Y DESARROLLO CEREBRAL

El DHA es el AGPICL ω -3 más abundante en el sistema nervioso central y periférico, ubicándose principalmente en los fosfolípidos de las membranas neuronales y gliales, constituyendo 25% del total de ácidos grasos presentes en la corteza cerebral, 30% en la retina y 60% en las células fotorreceptoras de la retina (conos y bastoncitos) (26). El DHA adquiere un rol preponderante en la neurogénesis y sinaptogénesis, particularmente en el desarrollo fetal y durante los primeros dos años de vida (24). Por este motivo es que el estado nutricional de DHA de la madre pre-gestacional, gestacional y durante la lactancia representa una etapa crítica para el desarrollo cerebral y visual de su hijo (27,28). Algunos estudios establecen que los altos niveles plasmáticos de DHA en la madre y particularmente en la leche materna, se correlacionan directamente con mayor desarrollo cerebral y visual en sus hijos (20-31). Un análisis multivariado demostró que a menor ingesta de DHA durante el embarazo aumenta el riesgo de una menor agudeza visual en los niños (32), con lo cual se ha propuesto que la ingesta de DHA durante el embarazo sería un predictor de un mejor desarrollo visual en los infantes (32). Estos hallazgos han corroborado que la suplementación de la dieta de la madre con DHA durante el embarazo y la lactancia, o el consumo de una de una fórmula adicionada de DHA, permite incrementar los niveles de DHA en el lactante y la obtención de un mejor desarrollo visual y neurológico (32). Por el contrario, una dieta pobre en AGPICL ω -3 durante el embarazo y/o lactancia tendría implicaciones directas en el desarrollo visual y neurológico del niño (33,34). Un ejemplo de este efecto es que recién nacidos alimentados con leche materna pobre en DHA (menos de 0.17% del total de ácidos grasos, normalmente la leche contiene un 0,3-0,4%) presentaron menores niveles de DHA en los eritrocitos, menor agudeza visual y menor desarrollo del lenguaje a los 14 meses post-parto, comparados con recién nacidos alimentados con leche materna que contenía 0,36% de DHA (28,35). Un estudio en mujeres embarazadas suplementadas con DHA (400 mg/día) a partir de la décima sexta semana de embarazo, demostró un incremento significativo en la agudeza visual, particularmente en los recién nacidos de sexo masculino, estableciéndose que el DHA es posiblemente el mejor predictor para este indicador de desarrollo cerebral (36). Numerosos estudios han establecido asociaciones directas entre mayores niveles eritrocitarios de DHA (en madres e hijos) y el mejor desarrollo neuronal y visual (37,38,39), que se refleja a largo plazo en beneficios en el desarrollo de habilidades cognitivas y motoras de los niños (40). La suplementación perinatal con DHA ha permitido la disminución del riesgo de presentar una menor puntuación en el coeficiente intelectual en niños provenientes de familias de muy bajos recursos (41,42). Un estudio reciente (2013),

que consideró la información de 28 países, estableció que los niveles de DHA en la leche materna contribuyen de manera significativa a lograr un mejor rendimiento en pruebas de matemáticas, en forma independiente y superior al que se obtiene en niños provenientes de hogares de ingreso alto y/o mayor gasto en educación (43). Está demostrado que la presencia de determinados polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas Δ -5 y Δ -6 desaturasas, encargadas de la formación de los AGPICL ω -3, estarían asociados a cambios significativos en los niveles de estos ácidos grasos y particularmente de DHA (44). Por ejemplo, la presencia en niños del polimorfismo rs 174575 en la enzima Δ -6 desaturasa permitiría la formación de mayores niveles de DHA y la obtención de una mayor puntuación en pruebas de coeficiente intelectual (45), situación que indicaría la importancia de las variaciones genéticas en el metabolismo de los AGPICL ω -3, (en la relación producto/pre-cursor) y un posible efecto benéfico en el desarrollo cerebral.

DHA Y NEUROPROTECCIÓN

El DHA es un lípido fundamental no sólo en la composición neuronal, también en la neuroseñalización (13). Es así como en los últimos años, este ácido graso ha sido identificado como un agente neuroprotector frente al envejecimiento cerebral, enfermedades neurodegenerativas y a la enfermedad cerebro vascular, particularmente el daño por isquemia - reperusión (13,15). Se ha propuesto que el DHA, i) mantendría la integridad y funcionalidad de las membranas neuronales, ii) preservaría las vías de señalización neuronal y iii) disminuiría la muerte neuronal (8,13,15). Los mecanismos exactos por los cuales el DHA ejercería determinados efectos neuroprotectores aún no están totalmente definidos, pero se postula que un derivado de este, la neuroprotectina D-1 (NPD-1) sería el principal responsable de los beneficios neurológicos asociados al DHA (46). En condiciones normales el DHA se ubica mayoritariamente en los fosfolípidos de las membranas neuronales y no en el citoplasma neuronal (47), sin embargo bajo condiciones adversas, tales como la isquemia reperusión -cerebral, este ácido graso es liberado desde los fosfolípidos de la membrana al citoplasma mediante la acción de la enzima fosfolipasa A2, siendo posteriormente transformado en NPD-1 por la enzima lipooxigenasa-15 (48). En ratas sometidas a isquemia - reperusión cerebral experimental, se ha observado un incremento en la formación in situ de la NPD-1 y donde la administración adicional de NPD-1 (400 ng por 48 horas) genera una significativa protección cerebral frente a la injuria generada por la isquemia - reperusión (49). La formación de NPD-1 es estimulada por diversos factores, destacando; i) el incremento en el estrés oxidativo originado por H2O2, ii) el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la interleuquina 1-beta (IL-1 β) y iii) la isquemia - reperusión cerebral (48,50,51). Estudios de seguimiento en humanos han demostrado que un alto consumo de pescado, y principalmente de pescados grasos o azules (como una importante fuente de DHA) se asocia inversamente con el riesgo de presentar un infarto cerebral (53-56). Actualmente, existe una sólida evidencia que en el envejecimiento cerebral y en las enfermedades neurodegenerativas se produce un estrés oxidativo que genera una importante peroxidación de AGPICL en las membranas neuronales (57,58), donde la oxidación no controlada del DHA (y posiblemente del AA) sería un aspecto relevante en el origen del daño a nivel de membrana neuronal (59). Entre las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer es la que muestra más evidencias, particularmente a nivel molecular, de los beneficios producidos por el DHA, y

particularmente por la NPD-1 (60), la que tendría la capacidad de disminuir la generación de citoquinas proinflamatorias; de reducir la formación del péptido β -amiloide, compuesto citotóxico considerado como neurotóxico - promotor del estrés oxidativo, que altera la sinaptogénesis y promueve la apoptosis neuronal; de estimular la expresión de genes antiapoptóticos; y de reducir la expresión de genes pro-apoptóticos (61,62). La figura 2 resume los posibles efectos neuroprotectores de la NPD-1. Más recientemente, se ha planteado que el DHA, y particularmente la NPD-1, favorecerían la producción de una desintegrina alfa-secretasa, una metaloproteasa que presenta propiedades neurogénicas y neurotróficas y que inhibe la generación del péptido β -amiloide (51,63). Se ha observado que los individuos que muestran un consumo frecuente de pescados grasos y/o de suplementos nutricionales con AGPICL ω -3, presentan un menor riesgo de presentar enfermedades neurodegenerativas en comparación con aquellos que acusan una baja ingesta de estos ácidos grasos (64,65).

INGESTA DE AGPICL ω -3 Y ESENCIALIDAD NUTRICIONAL DEL DHA

A pesar de los diversos estudios que respaldaban la relevancia nutricional y metabólica de los AGPICL ω -3, hasta inicios de la década de 1980 existían dudas sobre la real importancia de ellos sobre la esencialidad del ALA, el precursor de los AGPICL ω -3. Esta duda se disipó con el primer reporte sobre deficiencia de ALA que se registró en 1982, relacionado con el caso de una niña de 6 años que había sido sometida a resección quirúrgica de parte de su intestino delgado, por lo cual recibió nutrición parenteral total que contenía aceite de cártamo, aceite que contiene un 69% de AL y menos de un 1% de ALA. Después de cinco meses de recibir nutrición parenteral, la niña presentó alteraciones neurológicas, particularmente adormecimiento de sus extremidades, parestesia, problemas para caminar, dolor en las piernas y visión borrosa. Sin embargo cuando en la fórmula parenteral se reemplazó

el aceite de cártamo por aceite de soja (54% AL y 7% ALA), los trastornos neurológicos se revirtieron totalmente (66). Fue en base a estos antecedentes que Ralph Holman y su grupo determinaron la esencialidad del ALA y que la dosis mínima necesaria para prevenir los síntomas generados por una deficiencia de ALA era entre el 0,5 y 0,6% de la energía total (67). Posteriormente, en un estudio en pacientes ancianos institucionalizados alimentados mediante sonda directamente al estómago con fórmulas basadas en aceite de maíz (61% AL y 0,5% ALA) no se observaron las alteraciones neurológicas previamente observadas en la paciente de 6 años, pero sí alteraciones dermatológicas, particularmente dermatitis y piel escamosa, junto con niveles circulantes de EPA y DHA muy bajos. Al incorporar ALA en 0,3% a las fórmulas, los síntomas cutáneos se resolvieron en cuatro semanas junto con una normalización en los niveles plasmáticos de EPA y DHA (67). En base a estos resultados, los investigadores plantearon que en adultos mayores la ingesta diaria mínima de ALA debería ser de 0,2 a 0,3% de la energía/día, y para el EPA más DHA de 0,1 a 0,2% de las energía/día, junto con indicar que en situaciones de carencia de EPA y DHA la biosíntesis endógena de estos ácidos grasos a partir de ALA aumenta significativamente (68). Sobre estos datos y en relación a la importancia del DHA en el sistema nervioso, particularmente cerebro y retina, actualmente existe un relativo acuerdo que el ser humano solo es capaz de metabolizar 1% del ALA que ingiere en DHA, siendo esta conversión más eficiente y fundamental durante los primeros años de vida (69). Después del parto, la leche materna es el único alimento que aporta todos los nutrientes esenciales para el recién nacido, siendo el aporte de AGPICL ω -3 y ω -6 fundamentales para asegurar un óptimo desarrollo cerebral, adquiriendo así una particular importancia la nutrición y alimentación de la madre durante el embarazo y la lactancia (12,70,71). El contenido de DHA en la leche materna varía significativamente en las diferentes poblaciones, encontrándose valores de 0,1% a más del 1% de

FIGURA 2

Efectos neuroprotectores de la neuroprotectina D-1 (NPD-1)



DHA y Neuroprotectina D-1 (NPD-1)

DHA en el total de ácidos grasos presentes en la leche materna, variaciones explicadas principalmente por el consumo de pescado u otros alimentos de origen marino presentes o provenientes de animales terrestres que han sido alimentados con harina y/o aceite de pescado, como es el caso de pollos, pavos y cerdos. (28,72). Es destacable que en las últimas tres décadas los niveles de DHA en leche materna han disminuido significativamente, a causa del bajo consumo de alimentos considerados buena fuente de DHA, entre los que destacan los pescados grasos o azules, como atún, jurel, salmón, sardina y anchoveta, entre los más importantes (73).

CONCLUSIONES

El DHA es un ácido graso de cadena larga (22 átomos de carbono) altamente insaturado (6 dobles enlaces), que posee un muy bajo punto de fusión (-20°C). Características que le otorgan importantes propiedades físico - químicas a nivel biológico. Es uno de los principales componentes estructurales de las neuronas y las glías cerebrales, adquiriendo tanto un rol estructural como funcional a nivel de estas células. Múltiples investigaciones han reportado las importantes funciones bioquímicas y nutricionales de este ácido graso, particularmente a nivel cerebral, destacando la eventual participación del DHA en la evolución del cerebro humano y que nos diferencia de otros primates. El adecuado aporte de DHA durante toda la vida, particularmente durante el embarazo, la lactancia y la vida adulta, sería fundamental para promover un adecuado desarrollo cerebral durante la vida intrauterina y los primeros años de vida, y una conservación del tejido cerebral durante el envejecimiento. Durante el embarazo y la lactancia el consumo de DHA en forma directa o como suplementación, produciría importantes beneficios en los recién nacidos, especialmente en las funciones cognitivas y visuales (9,12,70), mientras que una alta ingesta de DHA durante el envejecimiento ayudaría a prevenir el deterioro cognitivo (8,59,65), siendo la NDP-1 un importante agente neuroprotector (15,46). Diversos trabajos

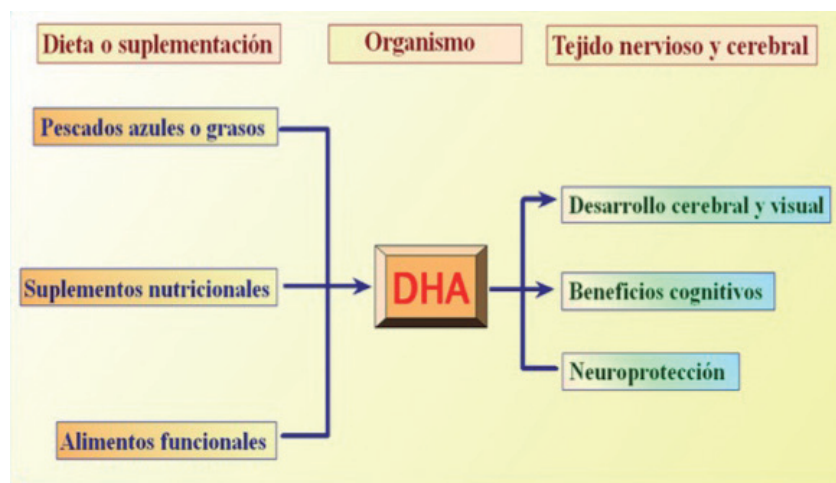
han establecido la relevancia de un adecuado aporte de DHA en lactantes y niños y los beneficios observados en el rendimiento escolar (74-76). Lamentablemente, en la actualidad la dieta occidental presenta un muy bajo aporte de DHA, situación que ha estimulado el desarrollo de alimentos y/o nutraceuticos que lo contienen en diferentes concentraciones y presentaciones, para lo cual se han realizado números esfuerzos destinados a obtener ingredientes factibles de ser utilizados como fuentes de DHA y a lograr incorporar este ácido graso en diversos alimentos (77). En relación a los ingredientes, hoy en día se dispone de aceites marinos (desodorizados, estabilizados y concentrados) ricos en DHA (sobre el 30% del total de ácidos grasos), DHA obtenido a partir de microalgas (como etilésteres o triacilglicéridos) y como fosfolípidos (aceite de krill) (78,79). En los últimos años se han desarrollado tecnologías de micro y nano-encapsulación de aceites ricos en DHA, lo cual ha permitido incorporar este ácido graso a diversas matrices alimentarias, particularmente leche y productos lácteos, jugos, panes, galletas, entre otros, (77). Estos desarrollos tecnológico - alimentarios surgen como una alternativa viable para incrementar el consumo de este noble nutriente en la población, y en aquellos grupos más vulnerables, tales como embarazadas, nodrizas, niños y adultos mayores. En la figura 3 se presenta un esquema de como se puede incorporar DHA al organismo bajo diferentes formas y cuáles serían los beneficios generados a nivel cerebral derivados de la suplementación.

RESUMEN

El ácido docosahexaenoico (C22:6 ω -3, DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga de origen marino fundamental para la formación y funcionalidad del sistema nervioso, especialmente para el cerebro y la retina de los humanos. Es destacable el rol trascendental que se propone tuvo este ácido graso en la evolución humana, principalmente en el crecimiento y desarrollo cerebral, efecto que permitió el surgimiento de las primeras habilidades cognitivas y de inteligencia que diferenciaron a nuestra especie de otros ani-

FIGURA 3

Esquema simplificado de como se puede incorporar DHA al organismo y cuáles serían los beneficios generados a nivel cerebral.



males. Actualmente se considera al DHA como un nutriente crítico durante el embarazo y la lactancia debido a su activa participación en el desarrollo del sistema nervioso tanto a nivel estructural como funcional en los primeros años de vida. DHA y específicamente uno de sus derivados conocidos como neuroprotectina D-1 (NPD-1), presenta propiedades neuroprotectoras frente al envejecimiento cerebral, algunas enfermedades neurodegenerativas y a la injuria causada por el daño durante episodios de isquemia-reperusión cerebral. En este trabajo se revisa y discute la relevancia del DHA a nivel cerebral, considerando la importancia de este ácido graso tanto en el desarrollo cerebral como en los efectos neuroprotectores que presenta. Se incluye, además, una visión crítica sobre el consumo de este noble ácido graso en la población.

Palabras clave: Ácido docosahexaenoico, evolución humana, desarrollo cerebral, embarazo, lactancia materna, neuroprotección.

BIBLIOGRAFÍA

- Burr GO, Burr MM. On the nature and role of fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930; 86:587-621.
- Hansen AE, Wiese H, Boelsche A, Haggard ME, Adam DJ and Davis H. Role of linolenic acid in infant nutrition: Clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics* 1963; 31:171-92.
- Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*. 1979; 2:433-5.
- Bazan NG, Joel CD. Gradient-thickness thin-layer chromatography for the isolation and analysis of trace amounts of free fatty acids in large lipid samples. *J Lipid Res* 1970; 11:42-7.
- Barceló-Coblijn G, Murphy EJ. Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Prog Lipid Res*. 2009; 48:355-74.
- Valenzuela R, Tapia G, Gonzalez M, Valenzuela A. Omega-3 fatty acids (EPA and DHA) and its applications in diverse clinical situations. *Rev Chil Nutr* 2011; 38:356-67.
- Valenzuela R, Espinosa A, González-Mañán D, D'Espessailles A, Fernández V, Videla LA, Tapia G. N-3 long-chain polyunsaturated Fatty Acid supplementation significantly reduces liver oxidative stress in high fat induced steatosis. *PLoS One* 2012; 7:e46400.
- Valenzuela R, Sanhueza J, Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), an important fatty acid in aging and the protection of neurodegenerative diseases. *J Nut Ther*. 2012; 1:63-72.
- Sanhueza J, Nieto S, Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), brain development, memory and learning: the importance of perinatal supplementation. *Rev Chil Nutr* 2004; 31:84-92.
- Newman M. A new picture of life's history on Earth. *PNAS*. 2001; 98:5955-56.
- Richards MP, Pettitt PB, Stiner MC, Trinkaus E. Stable isotope evidence for increasing dietary breadth in the European mid-Upper Paleolithic. *PNAS*. 2001; 98:6528-32.
- Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), an essential fatty acid for the proper functioning of neuronal cells: Their role in mood disorders. *Grasas Aceites* 2009; 60:203-12.
- Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr*. 2011; 31:321-51.
- Mayurasakorn K, Williams JJ, Ten VS, Deckelbaum RJ. Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:158-67.
- Bazan NG, Eady TN, Khoutorova L, Atkins KD, Hong S, Lu Y, Zhang C, Jun B, Obenaus A, Fredman G, Zhu M, Winkler JW, Petasis NA, Serhan CN, Belayev L. Novel aspirin-triggered neuroprotectin D1 attenuates cerebral ischemic injury after experimental stroke. *Exp Neurol*. 2012; 236:122-30.
- Hadders-Algra M. Prenatal and early postnatal supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids: neurodevelopmental considerations. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1874S-1879S.
- Suganuma H, Arai Y, Kitamura Y, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury. *Neuropathology* 2010; 30:597-605.
- Crawford MA, Broadhurst CL. The role of docosahexaenoic and the marine food as determinants of evolution and hominid brain development: the challenge for human sustainability. *Nutr Health* 2012; 21:17-39.
- Broadhurst CL, Wang Y, Crawford MA, Cunnane SC, Parkington JE, Schmidt WF. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002; 131:653-673.
- Crawford MA. Cerebral evolution. *Nutr Health* 2002; 16:29-34.
- Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. *Br J Nutr*. 1998; 79:3-21.
- Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL, Schmidt WF, Cunnane SC, Galli C, Gehbremeskel K, Linseisen F, Lloyd-Smith J, Parkington J. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids* 1999; 34:539-47.
- Cunnane SC, Crawford MA. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2003; 136:17-26.
- Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr*. 2012; 107:S85-106.
- Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I, Langelier B, Aid S, Poumès-Ballihaut C, Champeil-Potokar G, Lavielle M. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev*. 2004; 44:509-38.
- O'Brien JS, Fillerup DL, Mead JF. Quantification and fatty acid and fatty aldehyde composition of ethanolamine, choline, and serine glycerophosphatides in human cerebral grey and white matter. *J Lipid Res*. 1964; 5:329-38.
- McCann JC, and 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 behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:281-295.
- Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*. 2003; 143:S1-8.

29. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr.* 1992; 120:129-38.
30. Sanders TA, Naismith DJ. A comparison of the influence of breast-feeding and bottle-feeding on the fatty acid composition of the erythrocytes. *Br J Nutr* 1979; 41: 619-23.
31. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4:131-8.
32. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Perinatal characteristics may influence the outcome of visual acuity. *Lipids* 2001; 36:897-900.
33. Innis SM, Auestad N, Siegman JS. Blood lipid docosahexaenoic and arachidonic acid in term gestation infants fed formulas with high docosahexaenoic acid, low eicosapentaenoic acid fish oil. *Lipids.* 1996; 31:617-25.
34. Sanders TA, Ellis FR, Dickerson JW. Studies of vegans: the fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides, erythrocytes, adipose tissue, and breast milk, and some indicators of susceptibility to ischemic heart disease in vegans and omnivore controls. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31:805-13.
35. Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr.* 2001; 139:532-8.
36. 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.
37. Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, Kundurthi S, Maikranz JM, Anderson CJ, Blaga OM, Carlson SE. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev.* 2004; 75:1254-67.
38. 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 Ed.* 2003; 88:383-90.
39. Lauritzen L, Jørgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard IM, Straarup EM, Olsen SF, Høy CE, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids.* 2004; 39:195-206.
40. 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; 111:39-44.
41. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 369:578-85.
42. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiriwardena CJ, Hu H, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect.* 2005; 113:1376-80.
43. Lassek WD, Gaulin SJ. Maternal milk DHA content predicts cognitive performance in a sample of 28 nations. *Matern Child Nutr.* 2013. doi: 10.1111/mcn.12060.
44. Malerba G, Schaeffer L, Xumerle L, Klopp N, Trabetti E, Biscuola M, Cavallari U, Galavotti R, Martinelli N, Guarini P, Girelli D, Olivieri O, Corrocher R, Heinrich J, Pignatti PF, Illig T. SNPs of the FADS gene cluster are associated with polyunsaturated fatty acids in a cohort of patients with cardiovascular disease. *Lipids.* 2008; 43:289-99.
45. Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, Schalkwyk LC, Taylor A, Werts H, Moffitt TE. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *PNAS.* 2007; 104:18860-5.
46. Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol.* 2005; 15:159-166.
47. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psych.* 2003; 48:195-203.
48. Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci* 2006; 29:263-71.
49. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K, Musto A, Hardy M, Gimenez JM, Chiang N, Serhan CN, Bazan NG. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 2003; 278:43807-17.
50. González-Pérez A, Planagumà A, Gronert K, Miquel R, López-Parra M, Titos E, Horrillo R, Ferré N, Deulofeu R, Arroyo V, Rodés J, Clària J. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *FASEB J* 2006; 20:2537-39.
51. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *PNAS.* 2004; 101:8491-96.
52. Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Siscovick DS. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:200-6.
53. Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, Wakai K, Kikuchi S, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:988-96.
54. He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA.* 2002; 288:3130-6.
55. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Grant EJ, Beral V. Intake of animal products and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Int J Epidemiol.* 2003; 32:536-43.
56. Bouzan C, Cohen JT, Connor WE, Kris-Etherton PM, Gray GM, König A, Lawrence RS, Savitz DA, Teutsch SM. A quantitative analysis of fish consumption and stroke risk. *Am J Prev Med.* 2005; 29:347-52.
57. Cutler RG, Kelly J, Storie K, Pedersen WA, Tammara A, Hatanpaa K, Troncoso JC, Mattson MP. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *PNAS.* 2004; 101:2070-5.
58. Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 77:287-93.

59. Heinrichs SC. Dietary omega-3 fatty acid supplementation for optimizing neuronal structure and function. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:447-56.
60. Leuner K, Hauptmann S, Abdel-Kader R, Scherping I, Keil U, Strosznajder JB, Eckert A, Muller WE. Mitochondrial dysfunction: the first domino in brain aging and Alzheimer's disease? *Antioxid Redox Signal*. 2007; 9:1659-75.
61. Lukiw WJ, Bazan NG. Survival signaling in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2006; 34:1277-82.
62. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3:205-14.
63. Osenkowski P, Ye W, Wang R, Wolfe MS, Selkoe DJ. Direct and potent regulation of gamma-secretase by its lipid microenvironment. *J Biol Chem*. 2008; 283:22529-40.
64. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 1991; 26: 421-5.
65. Kalmijn S, van Boxtel MPJ, Ocke M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275-80.
66. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr*. 1982; 35:617-23.
67. Bjerve KS, Fischer S, Alme K. Alpha-linolenic acid deficiency in man: effect of ethyl linolenate on plasma and erythrocyte fatty acid composition and biosynthesis of prostanoids. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46:570-6.
68. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr*. 2002; 88:355-63.
69. Igarashi M, DeMar Jr JC, Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid by rat brain is unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation. *J Lipid Res*. 2007; 48:1150-8.
70. Uauy R, Mena P, Valenzuela A. Essential fatty acids as determinants of lipid requirements in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53:S66-77.
71. Valenzuela A, Nieto S. Omega-6 and omega-3 fatty acids in perinatal nutrition: their importance in the development of the nervous and visual systems. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 74:149-57.
72. Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 554:27-43.
73. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet*. 2011; 102:10-21.
74. Willatts P, Forsyth S, Agostoni C, Casaer P, Riva E, Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr*. 2013. doi: 10.3945/ajcn.112.038612.
75. Richardson AJ, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Montgomery P. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: a randomized, controlled trial (the DOLAB Study). *PLoS One*. 2012; 7:e43909.
76. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ, Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children Are Associated with Poor Cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study. *PLoS One*. 2013; 8:e66697.
77. Kolanowski W, Swiderski F, Berger S. Possibilities of fish oil application for food products enrichment with omega-3 PUFA. *Int J Food Sci Nutr*. 1999; 50:39-49.
78. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations—a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 2-7.
79. Tandy S, Chung RW, Wat E, Kamili A, Berge K, Griinari M, Cohn JS. Dietary krill oil supplementation reduces hepatic steatosis, glycemia, and hypercholesterolemia in high-fat-fed mice. *J Agric Food Chem*. 2009;57: 9339-45.