

Τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα οξέα και η σημασία τους στη διατροφή του βρέφους

Σ. Ανδρονίκου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ταχ. Θυρίδα 1186, Ιωάννινα 451 10
Τηλ. 26510-99326, FAX. 26510-97038
Email: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Ο ρόλος των μακράς αλύσου πολυακόρεστων οξέων έχει τεκμηριωθεί για την ανάπτυξη του ΚΝΣ και του αμφιβληστροειδούς, κυρίως σε πρόωρα νεογνά, ενώ για τα τελειώμηντα τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Η χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει και σε μείωση της αύξησης σε πρόωρα νεογνά. Η χρησιμότητά τους για τη δεύτερη βρεφική ηλικία δεν έχει αποδειχθεί.

Λέξεις κλειδιά: λιπαρά οξέα, διατροφή βρέφους

Εισαγωγή

Το λινολεϊκό και α-λινολενικό είναι απαραίτητα λιπαρά οξέα και έχουν δική τους βιολογική δραστηριότητα, εντούτοις η δραστηριότητά τους αυξάνεται με τη μετατροπή τους σε 20 και 22C μεταβολίτες που αποτελούν πρόδρομες ουσίες δυναμικών ορμονών γνωστών με τον όρο εικοσανοειδή.¹ Τα ΠΑΛΟ που ενδιαφέρουν στη βρεφική ηλικία είναι το δοκοεξανοϊκό οξύ (docosahenoic acid, DHA) (22:6ω-3) και αραχιδονικό οξύ (AA) (20:4ω-6) που είναι σημαντικά δομικά συστατικά των υψηλά εξειδικευμένων φωσφολιπιδίων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του αμφιβληστροειδούς.^{2,3} Τα συγκεκριμένα λιπίδια μεταφέρονται μέσω του πλακούντα και ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα.

Τα μακράς αλύσου ΠΑΛΟ (αραχιδονικό και δοκοεξανοϊκό οξύ) ενσωματώνονται σε όλους τους ιστούς του εμβρύου και βρέφους και αποτελούν τα

κύρια ΠΑΛΟ (20-30%) του εγκεφάλου των θηλαστικών και του νευρικού ιστού (4). Στον άνθρωπο τα περισσότερα μακράς αλύσου ΠΑΛΟ στον εγκέφαλο συγκεντρώνονται στη φάση της ταχείας ανάπτυξης (τελευταίο τρίμηνο της κύησης και τα δύο πρώτα χρόνια ζωής).

Τα μακράς αλύσου ΠΑΛΟ τοποθετούνται σε αναπτυσσόμενα νευρικά κύτταρα και τροποποιούν τη δομή, ρευστότητα και λειτουργία των μεμβρανών.⁵ Το AA αποτελεί συστατικό δομικών φωσφολιπιδίων (κυρίως φωσφατιδυλ-ινοσιτόλη) και πρόδρομη ουσία εικοσανοειδών και παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη μετάδοση σημάτων.⁴ Οι υψηλές συγκεντρώσεις του DHA στον αμφιβληστροειδή, και οι DHA και AA στη φαιά ουσία του εγκεφάλου δείχνουν ότι ο ρόλος τους είναι σημαντικός για τη λειτουργία του αμφι-

βληστροειδούς και του νευρικού συστήματος. Το DHA είναι το κύριο μακράς αλύσου πολυακόρεστο οξύ στα εξωτερικά τμήματα κωνίων και ραβδίων όπου ανευρίσκεται μέχρι και 50% των λιπαρών οξέων της φωσφατιδυλαιθαλοναμίνης και φωσφατιδυλσερίνης.² Τα φωσφολιπίδια περιέχουν ασυνήθεις τύπου φωσφατιδυλαιθαλοναμίνης, φωσφατιδυλσερίνης και φωσφατιδυλχολίνης στα οποία και οι δύο ομάδες ακυλίου είναι DHA.

Το 10% του βάρους του εγκεφάλου και το 50% του ξηρού βάρους του είναι λιπίδια. Το ήμισυ αυτού του λίπους είναι φωσφολιπίδια (10% χοληστερόλη, 15-20% εγκεφαλοσίδες, και μικρότερες ποσότητες σουλφατιδίων και γαγγλιοσιδών).³ Τα φωσφολιπίδια της φαιάς ουσίας περιέχουν υψηλές αναλογίες DHA στις φωσφατιδυλαιθαλοναμίνη και φωσφατιδυλσερίνη και υψηλές ποσότητες AA στην φωσφατιδυλ-ινοσιτόλη. Το AA ανευρίσκεται στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών σαν συστατικό της φωσφατιδυλ-ινοσιτόλης σε όλο το σώμα. Τα διατροφικά απαραίτητα λιπαρά οξέα, το λινολεϊκό οξύ (ΛΟ, 18: 2ω-6) είναι λιγότερο του 1% των λιπαρών οξέων του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς και οι συγκεντρώσεις του α-λινολενικού οξέος (18: 3ω-3) ακόμη χαμηλότερες.³ Τα ΠΑΛΟ δεν μπορούν να παραχθούν μόνα τους, ούτε υπάρχουν βιοχημικοί οδοί για ενδομετατροπή μεταξύ των ω-3 και ω-6 τύπων.

Η δράση των ω-6 και ω-3 απαραίτητων λιπαρών οξέων στις μεταβολικές και φυσιολογικές οδούς περιλαμβάνουν 3 γενικούς μηχανισμούς: 1) τα λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών επηρεάζουν τις ιδιότητές τους (δομή, ρευστότητα και λειτουργία) και επηρεάζουν τη δραστηριότητα των συνδεομένων πρωτεϊνών, υποδοχέων, μεταφορικών συστημάτων και καναλιών ιόντων^{3,5}, 2) τα φωσφολιπίδια και τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ΠΑΛΟ) λειτουργούν σαν μόρια σηματοδότες και πρόδρομες ουσίες των εικοσανοειδών που παίζουν σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη μετάδοση σημάτων⁵, και 3) τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν ταχεία απευθείας δράση στην έκφραση των γονιδίων. Η διαφορά στην πρόσληψη DHA και AA μεταξύ παιδιών που παίρνουν μητρικό γάλα και τροποποιημένο γάλα και ο σημαντικός ρόλος για την όραση και νευρολογική λειτουργία έχει προάγει την έρευνα για το σχηματισμό τους από τα πρόδρομα απαραίτητα λιπαρά οξέα (λινολεϊκό και α-λινολενικό οξύ). Έχει αναφερθεί ότι σε πρόωρα η διαθεσιμότητα του AA έχει σχετιστεί με το βάρος γέννησης και την αύξηση τον 1ο χρόνο ζωής.⁶

Μεταβολισμός Πολυακόρεστων Λιπαρών Οξέων

Το Σχήμα 1 δείχνει το σχηματισμό των AA και DHA στο ήπαρ από το λινολεϊκό και α-λινολενικό με εναλλασσόμενες διαδικασίες αποκορεσμού (προσθήκη ενός δεσμού) και επιμήκυνση (προσθήκη μιας μονάδας 2-ανθράκων).⁷⁻⁹ Το λινολεϊκό και α-λινολενικό οξύ σχηματίζονται στα φυτά αλλά δεν μπορούν να σχηματιστούν στα κύτταρα των θηλαστικών λόγω της απουσίας των Δ12 και Δ15 ενζύμων που απαιτούνται για την εισαγωγή ενός διπλού δεσμού στη θέση ω-6 ή ω-3 θέσης της αλυσίδας των λιπαρών οξέων, ως εκτούτου καθίστανται απαραίτητα ΛΟ. Εφόσον προσληφθούν από την τροφή, τα λινολεϊκό και α-λινολενικό μεταβολίζονται με Δ6 αποκορεσμό και επιμήκυνση και Δ5 αποκορεσμό για το σχηματισμό AA και εικοσιπεντανοϊκού οξέος (20:5ω-3) αντίστοιχα. Από τη θέση Δ5 αναγωγή (Σχήμα 1) και κάτω όλες οι αντιδράσεις βρίσκονται μόνο σε ζώα. Μέχρι το σχηματισμό ΠΑΛΟ με 20 άτομα άνθρακα (όπως AA και εικοσιπεντανοϊκό οξύ) η διαδικασία είναι απλή προσθέτοντας ένα διπλό δεσμό κάθε φορά (αναγωγή) και επιμηκύνοντας με 2 άτομα C, βήματα που λαμβάνουν χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Από το στάδιο 22 και πέρα, ΠΑΛΟ με 5 και 6 διπλούς δεσμούς όπως το DHA, η διαδικασία είναι πολυπλοκότερη και λαμβάνει χώρα στα περοξυσώματα του ήπατος.¹⁰ Προσχηματισμένα AA και DHA βρίσκονται στο κρέας, ψάρι και αυγά.¹¹ Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι εξαιρετικά χαμηλά σε DHA, AA, λινολεϊκό και α-λινολενικό.

Πρώιμες μελέτες δείχνουν ότι διατροφική έλλειψη των ω-6 ΛΟ οδηγεί σε αύξηση και δερματικές βλάβες που διορθώνονται με τη χορήγηση AA σαν 0,2% της διαιτητικής ενέργειας ή λινολεϊκό οξύ σαν 2-3% αυτής.^{12,13} Το λινολεϊκό έχει σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και σε ειδικές δερματικές βλάβες.¹² Το α-λινολενικό οξύ δεν είναι γνωστό να έχει άλλη λειτουργία πλην σαν πρόδρομος ουσία για εικοσιπεντανοϊκό οξύ (eicopentanoic acid - EPA) και DHA. Αντίθετα με το λινολεϊκό η ακυλίωσή του στους ιστούς είναι πολύ χαμηλή και δεν είναι γνωστό κατά πόσο συμμετέχει στον αποκορεσμό για να διατηρεί ιδανικά επίπεδα DHA στο νευρικό ιστό και στον αμφιβληστροειδή.¹⁴ Διαιτητική έλλειψη του α-λινολενικού σε αναπτυσσόμενα πειραματόζωα οδηγεί σε μειωμένο DHA, και αύξηση των ω-6 ΛΟ στον αμφιβληστροειδή, εγκέφαλο, μεμονωμένες εγκεφαλικές μεμβράνες και ειδικές περιοχές του εγκεφάλου.^{16,17}

Η μείωση του DHA στον εγκέφαλο και αμφιβληστροειδή συνοδεύεται από διαταραχές στο αμφιβληστροειδογράφημα στα οπτικά δυναμικά και στη συμπεριφορά μάθησης.¹⁸⁻²⁰ Η ενδογενής σύνθεση DHA και AA πιστεύεται ότι χρησιμοποιεί τα ίδια ένζυμα (Δ5 και Δ6 αναγωγάσες). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανταγωνισμό μεταξύ λινολεϊκού και αλινολενικού στην ενζυμική οδό από προϊόντα της ίδιας ή αντίθετης σειράς ΛΟ. Πρώιμες μελέτες έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα AA σε πρόωρα που πήραν τροποποιημένα γάλατα περιέχοντα ιχθυέλαια σαν πηγή DHA σε σύγκριση με πρόωρα χωρίς την προσθήκη ιχθυελαίου, και επίδραση του AA με την αύξηση.²¹⁻²³ Μειωμένη αύξηση δεν παρατηρήθηκε σε τελειόμηνια που σιτίστηκαν με γάλα εμπλουτισμένο με DHA αν και η ανάπτυξη ομιλίας ήταν βραδύτερη σε αυτά που πήραν γάλα εμπλουτισμένα με DHA (και όχι AA) σε σύγκριση με τελειόμηνια που σιτίστηκαν με μη εμπλουτισμένο γάλα.²⁴ Μελέτες έχουν δείξει ότι το DHA και AA στο πλάσμα και στα ερυθρά είναι χαμηλότερα σε νεογνά που σιτίζονται με τροποποιημένο γάλα (ΤΓ) άνευ εμπλουτισμού με DHA και AA σε σύγκριση με αυτά σε μητρικό γάλα.²⁵⁻²⁷ Η προσθήκη ελαίων που περιέχουν DHA και AA σε ποσότητες που προσεγγίζουν αυτές στο μητρικό γάλα, αυξάνει τις ποσότητες στα επίπεδα των παιδιών που σιτίζονται με μητρικό γάλα.^{21,26} Εντούτοις η φυσιολογική σημασία αυτής της αύξησης πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά. Μελέτες σε πειραματόζωα με χαμηλά ω-3 ΛΟ και χαμηλό DHA στον εγκέφαλο έδειξαν ότι η αύξηση DHA στα ερυθρά, πλάσμα και εγκέφαλο δεν ακολουθεί την αυξημένη πρόσληψη.^{28,29} Τα κατάλληλα κλινικά τεστ θα πρέπει να συμπληρώνουν τον έλεγχο για έλλειψη ή ανεπάρκεια του DHA στον εγκέφαλο.³⁰⁻³²

Επιπλέον πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι σε πειραματόζωα που είναι σε δίαιτα ελλιπή σε ω-3 ΛΟ, τα χαμηλά ω-3 μεταβάλλουν το μεταβολισμό της ντοπαμίνης και σεροτονίνης στον εγκέφαλό τους.^{33,34} Σημασία έχει το ντοπαμινεργικό σύστημα στην εξέλιξη της αντίληψης στην πρώιμη παιδική ηλικία, σαν τροποποιητής της προσοχής και στις οπτικές οδούς.^{35,36} Οι επιδράσεις του DHA στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης εκφράζονται σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου (συγκέντρωση, έκφραση του μεταφορέα 2 mRNA του D2 υποδοχέα mRNA ντοπαμίνης και την ανοσοαντίδραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης (το ρυθμιστικό ένζυμο στη σύνθεση της ντοπαμίνης).

Επίσης, τα ω-3 ΛΟ θεωρούνται ότι ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την πλα-

στικότητα των συνάψεων, τον κυτταρικό σκελετό και σύνδεση με τη μεμβράνη, τη μετάδοση σήματος, το σχηματισμό καναλιών ιόντων, μεταβολισμό ενέργειας και το ρετινοειδή υποδοχέα στον εγκέφαλο.^{37,38} Τα ΛΟ EPA και DHA αναστέλλουν τις μιτογόνους επιδράσεις των αυξητικών παραγόντων και επίσης συνδέονται με το ρυθμιστικό γονίδιο ηπατικού μεταβολισμού των λιπιδίων.^{39,40} Αναπάντητο παραμένει το ερώτημα κατά πόσο η αναλογία ω-3 ή η ω-3/ω-6 στο νευρικό ή άλλες εκφράσεις της αύξησης και ανάπτυξης εκφράζεται μέσω ρυθμιστικών επιδράσεων στην έκφραση γονιδίων.

ΠΑΛΟ στην Ανάπτυξη

Τα ω-3 και ω-6 του εμβρύου μεταφέρονται μέσω της πλακουντιακής κυκλοφορίας από τη μητέρα στο έμβryo, και μετά τη γέννηση από το γάλα και τις υπόλοιπες τροφές. Ο τρόπος μεταφοράς των ω-6 και ω-3 ΛΟ είναι άγνωστος. Οι συγκεντρώσεις DHA και AA είναι 300 ή 400 φορές ψηλότερες στο έμβryo σε σύγκριση με τα μητρικά επίπεδα φωσφολιπιδίων, ενώ οι πρόδρομες ουσίες (τα απαραίτητα λιπαρά οξέα) είναι χαμηλότερες. Τα ένζυμα Δ5 και Δ6 αναγωγάσες είναι παρούσες στον πλακούντα και αυξάνουν προς το τέλος της κύησης. Τα ψηλότερα επίπεδα μπορεί να αντανακλούν επιλεκτική μεταφορά, σύνθεση στον πλακούντα ή εμβρυικούς ιστούς, ή επιλεκτική κατακράτηση από το έμβryo.

Πρόσφατες μελέτες συνηγορούν για επιλεκτική μεταφορά DHA και AA, εντούτοις παρά την επιλεκτικότητα, μητέρες με ψηλότερα επίπεδα DHA και AA αποκτούν βρέφη με ψηλότερα επίπεδα DHA και AA τα οποία καλύπτουν το βρέφος για αρκετές εβδομάδες μετά τη γέννηση. Το ερώτημα είναι κατά πόσο το έμβryo και το βρέφος μπορούν να χρησιμοποιήσουν το λινολεϊκό ή αλινολενικό ή εξαρτώνται από την εξωγενή χορήγηση AA και DHA για την ιδανική ανάπτυξη. Δ5 και Δ6 εμφανίζονται στο ανθρώπινο εμβρυϊκό ήπαρ από τη 17η εβδομάδα κύησης.⁴¹ Μελέτες έχουν δείξει ότι πρόωρα και τελειόμηνια νεογνά μετατρέπουν το λινολεϊκό σε AA και το αλινολενικό σε DHA. Στη 2η περίπτωση τα πρόωρα είναι εξίσου ικανά ή ικανότερα από τα τελειόμηνια, εντούτοις υπάρχει μεγάλο εύρος.^{42,43}

Πιθανοί μηχανισμοί για την επίδραση ΠΑΛΟ στην αύξηση περιλαμβάνουν: 1) διαφορά στην πρόσληψη, απορρόφηση και/ή αφομοίωσή τους. 2) χαμηλά επίπεδα AA στο πλάσμα και στους ιστούς. 3) διαταραχή της ισορροπίας των ω-6 και ω-3 ΠΑΛΟ των πρόδρομων εικοσανοειδών και των παραγόμενων

εικοσανοειδών. 4) μεταβολή των μεμβρανών και 5) επίδραση στην έκφραση των γονιδίων.

Από τις κλινικές μελέτες σε βρέφη δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην απορρόφηση λίπους από τα γάλατα εμπλουτισμένα με ω-3 ΠΑΛΟ. Πειραματικές μελέτες δείχνουν υψηλότερο βαθμό οξειδωσης λιπιδίων στο ήπαρ, μιτοχόνδρια μυών και περοξυσώματα με τη χορήγηση ω-3 ΛΟ σε σύγκριση με τα ω-6 ή μονοακόρεστα ή κεκορεσμένα λίπη. Τα διαιτητικά λίπη είναι πιο επιρρεπή στην οξειδωση με λιγότερη αποθήκευση λίπους. Ο βαθμός της οξειδωσης ενός ΛΟ εξαρτάται αντιστρόφως ανάλογα από το μήκος της αλυσίδας και το βαθμό κορεσμού του. Οι πρώτες μελέτες που έδειξαν ότι τα ω-3 ΠΑΛΟ εμποδίζουν την αύξηση σε πρόωρα^{21,22}, έδειξαν συσχέτιση με την παρουσία ΑΑ στο πλάσμα και ερυθροκύτταρα. Αυτό δείχνει ανταγωνισμό των ω-3 και ω-6 ΛΟ που οδηγεί σε μείωση του ΑΑ. Αρνητική επίδραση στην αύξηση αναφέρεται με χαμηλά επίπεδα λινολεϊκού που διορθώνεται με τη χορήγηση ή λινολεϊκού ή ΑΑ.⁴⁴

ΠΑΛΟ στο Μητρικό Γάλα

Το μητρικό γάλα περιέχει πάνω από 150 διαφορετικά είδη λιπαρών οξέων και τα λινολεϊκό, α-λινολενικό, ΑΑ και DHA και αρκετά άλλα ω-3 και ω-6 ΛΟ συνιστούν το 15-20% του συνόλου των λιπαρών οξέων. Σε περιοχές όπου η διατροφή περιέχει ψάρι και θαλασσινά όπως Κίνα (DHA 2.8% και ΑΑ 1% στο μητρικό γάλα)⁴⁵ και Ιαπωνία (1.1% DHA)⁴⁶ τα DHA και ΑΑ είναι ψηλότερα σε σύγκριση με τις Δυτικές χώρες (0.1%-0.5% DHA και 0.3-0.7% ΑΑ).^{47,48} Μελέτες σε μητέρες από το Vancouver έδειξαν μείωση του DHA από 0.4% σε 0.2% στη διάρκεια δεκαετίας (1988-1998).⁴⁹ Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε μητέρες από την Αυστραλία.⁵⁰ Τα επίπεδα DHA στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με την πρόσληψη DHA και την ποσότητα DHA στο μητρικό γάλα, και έχουν σαν επακόλουθο το υψηλότερο DHA στα ερυθρά αιμοσφαίρια θηλαζόντων βρεφών. Υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν τα επίπεδα DHA με την όραση και νευρολογική ανάπτυξη σε θηλάζοντα βρέφη, εντούτοις αυτό δεν συνεπάγεται αιτιολογική συσχέτιση.

Το εύρημα των χαμηλότερων επιπέδων DHA σε πλάσμα και ερυθρά σε βρέφη σιτιζόμενα με τροποποιημένο γάλα σε σύγκριση με τα θηλάζοντα βρέφη δείχνουν ανεπαρκή ποσότητα α-λινολενικού οξέος ή ότι τα ένζυμα επιμήκυνσης/αναγωγής δεν είναι επαρκώς ενεργοποιημένα για να υποστηρίξουν την ενσωμάτωση του DHA στους ιστούς. Εντούτοις, αυτό δεν είναι επαρκής λόγος για την

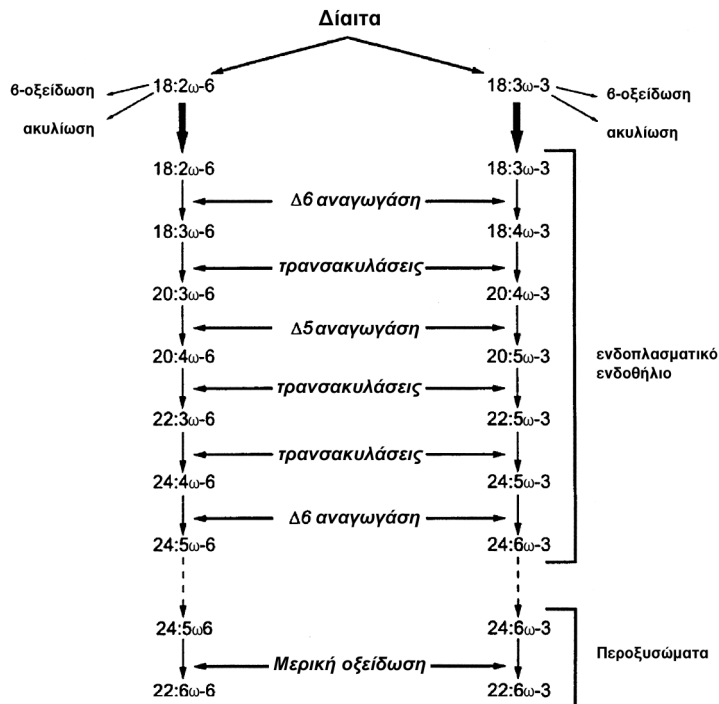
προσθήκη τους στο βρεφικό γάλα.⁴⁹

Πρόσθετες μελέτες με ραδιοϊσότοπα σε πειραματόζωα με σκοπό την απεικόνιση των ΠΑΛΟ στο μεταβολισμό του εγκεφάλου έδειξαν ότι ένας αριθμός εγκεφαλικών λειτουργιών θεωρούνται ότι εξαρτώνται από την παρουσία επαρκών συγκεκριμένων ΑΑ και DHA όπως και στην ισορροπία μεταξύ ω-3 και ω-6 ΠΑΛΟ. Αυτές οι λειτουργίες είναι η απόπτωση, μεταγραφή γονιδίων, η ανάπτυξη νευριτών, η αντίδραση μεμβρανών, ο σχηματισμός προσταγλανδινών, αποδόμηση - επιμήκυνση, ρευστότητα και ελαστικότητα μεμβρανών, ισχαιμία, φλεγμονώδη και ανοσολογικά ευρήματα.⁵²

Μελέτες σε πρόωρα έχουν δείξει ότι τα ΠΑΛΟ προάγουν την ανάπτυξη της οπτικής λειτουργίας και της νευρολογικής λειτουργίας^{53,54} και βάσει αυτών των ευρημάτων προτάθηκε ότι τα τροποποιημένα γάλατα για πρόωρα να έχουν αναλογία λινολεϊκού προς α-λινολενικού 6:1 - 16:1 και εφόσον προστίθεται ΑΑ και DHA η αναλογία να είναι 1,5:1-2:1.

Υψηλά επίπεδα ω-3 ΠΑΛΟ θεωρούνται απαραίτητα για τη βρεφική ανάπτυξη και λειτουργία στη μετέπειτα ζωή. Η με G-πρωτεΐνη συζευγμένη σηματοδότηση παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση και περιλαμβάνει αισθητικές οδούς όρασης, όσφρησης, γεύσης, αφής και των νευρομεταβιβαστών (ντοπαμίνης, σεροτονίνης, GABA και ισταμίνης).⁵⁵ Πολλές μεμβράνες (νευρικός, αμφιβληστροειδής, οσφρητική ακρολοφία) που περιλαμβάνουν δραστηριότητα συνδεδεμένη με G-πρωτεΐνη περιέχουν υψηλά επίπεδα ω-ΠΑΛΟ προερχόμενα από DHA.⁵⁵ Διαιτητική έλλειψη ω-3 ΛΟ οδηγεί στην αντικατάσταση των 22:6ω-3 φωσφολιπιδικών ακυλικών αλυσίδων με 22:5ω-3 ακυλ-αλυσίδες στις συγκεκριμένες μεμβράνες. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη οπτική αντίδραση, έλλειμμα μάθησης, απώλεια διάκρισης οσμών, και μειωμένη γενικευμένη μάθηση.⁵⁵

Εντούτοις η χρησιμότητα της προσθήκης σε γάλατα για τελειόμηνα δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες ΠΑΛΟ σε ΤΜ νεογνά, όσον αφορά την οπτική οξύτητα, διαφέρουν ως προς τα αποτελέσματά τους. Κάποιες μελέτες δείχνουν παροδική βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε βρέφη που πήραν ΤΓ με DHA. Βρέφη που θήλασαν για 16 εβδομάδες είχαν καλύτερα προκλητά δυναμικά σε σύγκριση με βρέφη που θήλασαν για μικρότερο χρονικό διάστημα ή πήραν ΤΓ χωρίς ΠΑΛΟ.⁵⁶ Οι Birch και συν. έδειξαν σταθερό όφελος στα βρέφη με DHA εμπλουτισμένα γάλατα. Επιπλέον, το μορφωτικό επίπεδο ή η εθνικότητα της μητέρας μπορούν να



Σχήμα 1: Σχηματική παρουσίαση της επιμήκυνσης και αποκορεσμού των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων.

αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες για την επίδραση των προστιθέμενων ΛΟ στα τροποποιημένα γάλατα.⁵⁷ Οι Lucas και συν. δεν παρατήρησαν όφελος από την προσθήκη ΠΑΛΟ σε 309 βρέφη μέχρι και την ηλικία 18 μηνών.⁵⁸ Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν οι Austad και συν. μελετώντας την επίδραση ΤΓ με ΑΑ και DHA σε 239 τελειόμηνα νεογνά μάρτυρες και 165 νεογνά σε μητρικό γάλα δεν παρατήρησαν διαφορά στην αύξηση, οπτική οξύτητα, εκτίμηση πληροφορίας, γενική ανάπτυξη, ομιλία και συμπεριφορά.⁵⁹ Μετα-ανάλυση του 2000 έδειξε όφελος στους 2 και 4 μήνες με αμφίβολα αποτελέσματα στους 6 και 12 μήνες.⁶⁰

Εντούτοις προσοχή χρειάζεται στο μέγεθος των μελετών, το είδος των ΠΑΛΟ και τη διάρκεια χορήγησής τους για την εκτίμηση των διαφόρων μελετών. Η επιλογή ΠΑΛΟ στις κλινικές μελέτες βασίστηκε στη διαθεσιμότητα σταθερού λίπους/ελαίου από τα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα που περιέχουν ΛΟ. Αρχικές μελέτες χρησιμοποίησαν ιχθυέλαιο με υψηλή περιεκτικότητα DHA και ακόμη ψιλότερη εικοσαπεντανοϊκού οξέος, το οποίο ενοχοποιήθηκε για μειωμένη αύξηση σε πρόωρα. Χρησιμοποιήθηκε επίσης έλαιο από τόνο με αυξημένο DHA αλλά όχι εικοσαπεντανοϊκό οξύ, συμπληρού-

μενο από φωσφολιπίδιο αυγού ή γενετικώς παραγόμενα ΠΑΛΟ. Οι τελευταίες δύο επιλογές παρείχαν επίπεδα DHA και ΑΑ παρόμοια με το μητρικό γάλα γυναικών Δυτικών χωρών. Εντούτοις, τα φωσφολιπίδια αυγού παρέχουν φωσφόρο, χολίνη και χοληστερόλη και γενετικά παρασκευαζόμενα ΠΑΛΟ έχουν αμφισβητηθεί ως προς τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά τους. Οι Garnielli και συν. έδειξαν ίδια απορροφητικότητα ΠΑΛΟ από τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια. Ως εκ τούτου βρέφη σιτιζόμενα με ΤΓ που περιέχουν ΠΑΛΟ προερχόμενα από τριγλυκερίδια ή φωσφολιπίδια έχουν ίδια επίπεδα ΛΟ στο πλάσμα και τα ερυθρά.⁴² Υπήρξε προσπάθεια χορήγησης ΠΑΛΟ σε μητέρες για να παραχθεί DHA εμπλουτισμένο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα αίματος των βρεφών όταν το DHA στο μητρικό γάλα έφτασε το επίπεδο 0.4%-0.6%.⁶¹ Η μέθοδος εκτίμησης των προκλητών δυναμικών δέχθηκε κριτική ενώ η συσχέτιση με τη νευρολογική ανάπτυξη δεν ήταν παρούσα στους 24 μήνες. Άλλες δύο μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ DHA στο μητρικό γάλα και ανάπτυξη της οπτικής οξύτητας.^{63,64} Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη λίπους (εκφραζόμενη σε ποσοστό της προσλαμβανόμενης

ενέργειας) στην κύηση πρέπει να είναι ίδια με το γενικό πληθυσμό. Η ελάχιστη ποσότητα είναι 200 mg DHA/ημέρα μέχρι 1 g/ημέρα ή 27 g/ημέρα. Τα ω-3 ΠΑΛΟ έχουν χρησιμοποιηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Ο στόχος είναι η διατροφή να περιλαμβάνει 1 ή 2 μερίδες ψαριού την εβδομάδα.

Το α-λινολενικό (πρόδρομος ουσία DHA) δεν είναι τόσο αποτελεσματικό, όσο το προσχηματισμένο DHA για την εναπόθεση DHA στον εμβρυϊκό εγκέφαλο. Πρόσληψη ω-3 ΠΑΛΟ από ψάρι ή άλλη πηγή επιμηκύνει την κύηση, η δε συμβουλή προς τις εγκύους πρέπει να είναι εξατομικευμένη.⁶²

Κατά πόσο είναι αναγκαίο να συνεχίσει η χορήγηση των ΠΑΛΟ πέρα των 4-6 μηνών χρονολογικής ηλικίας δεν έχει τεκμηριωθεί. Εντούτοις οι τροφές που χρησιμοποιούνται στη διάρκεια απογαλακτισμού δεν παρέχουν επαρκή ποσότητα DHA. Οι τρέχουσες οδηγίες για την πρόληψη αλλεργίας έχουν στερήσει τα βρέφη από τροφές όπως αυγό, ψάρι, ήπαρ, που περιέχουν υψηλές ποσότητες DHA.⁵⁰

Έχει βρεθεί σε 6 μελέτες ότι η πρόσληψη γάλατος εμπλουτισμένου με ω-3 ΠΑΛΟ από πρόωρα οδηγεί σε χαμηλότερο βάρος, μήκος ή/και αύξηση περιμέτρου κεφαλής ή βάρος/μήκος κατά τη διάρκεια ή μετά τη μελέτη. Το ίδιο παρατηρήθηκε και με αυξημένη περιεκτικότητα α-λινολενικού οξέος, πρόδρομης ουσίας των ω-3 ΛΟ. Πιθανοί λόγοι είναι οι διαφορές στην πρόσληψη θρεπτικών ουσιών, χαμηλά επίπεδα AA στο πλάσμα και ιστούς, δυσαναλογία ω-3 και ω-6 μακράς αλύσου ΠΑΛΟ τα παράγωγα των οποίων μεταβάλλουν τα χαρακτηριστικά των μεμβρανών και επιδρούν στην έκφραση των γονιδίων.⁶⁵

Επιπλέον, το ερώτημα που απασχολεί είναι κατά πόσο οι κυτταρικές και μοριακές μεταβολές έχουν μακροπρόθεσμες επιδράσεις. Η σύνθεση των φωσφολιπιδίων στη μεμβράνη των σκελετικών μυών έχει σχέση με την ανάπτυξη νοσημάτων συνδεομένων με την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η εμφάνιση μειωμένης ευαισθησίας σε ενήλικες που γεννήθηκαν με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης έχει προταθεί ότι οφείλεται στην χαμηλή δραστηριότητα Δ-5 αναγωγής δευτεροπαθή στην υποθρεψία. Τα θηλάζοντα βρέφη θεωρούνται προστατευμένα έναντι του διαβήτη και της παχυσαρκίας. Το κατά πόσο αυτή η προστασία για διαβήτη/παχυσαρκία οφείλεται στην πρόωμη κατάσταση των ΛΟ ή τη γενετική διακύμανση ενζύμων που έχουν σχέση με τη ρύθμιση της επιμήκυνσης και αναγωγής των ΛΟ διερευνάται.⁶⁵

Τα ΠΑΛΟ έχουν σημαντική επίδραση σε μοριακό επίπεδο, επιδρώντας στην έκφραση γονιδίων που ενεργοποιούν τέσσερις ομάδες μεταγραφών παραγόντων που παίζουν ρόλο στο μεταβολισμό υδατανθράκων, ΛΟ, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και χολικού οξέος.

Αυτοί οι παράγοντες είναι: 1) PPAR-α, -β, -γ, 2) ηπατικός υποδοχέας X (-α, β), 3) ηπατικός πυρηνικός παράγων (hepatic nuclear factor-4)-α και 4) ρυθμιστικές δεσμευτικές πρωτεΐνες στερολών (SREBP)1 και 2.⁶⁵ Επίσης, τα ω-3 ΛΟ περισσότερο από τα ω-6 ΛΟ έχουν επίδραση στην έκφραση γονιδίων (κυρίως PPAR-α) που έχουν σχέση με τον ηπατικό μεταβολισμό υδατανθράκων, ΛΟ, χοληστερόλης και χολικού οξέος.⁶⁴ Περοξυσωματικοί δεσμοί για την ενεργοποίηση PPARs θεωρούνται ότι είναι 18- και 20- ανθράκων ΠΑΛΟ. Άρα τα 22-ανθράκων ΠΑΛΟ (DHA) πρέπει πρώτα να μετατραπούν σε 20-ανθράκων ΠΑΛΟ που απαιτούν β-οξειδωση. Ενεργοποίηση των PPAR-α από ω-3 ΠΑΛΟ με αύξηση ρύθμισης των γονιδίων μεταγραφής που συμμετέχουν στην οξείδωση λιπιδίων και στη θερμογένεση αυξάνουν την ενεργειακή δαπάνη με επακόλουθο μείωση ισοζυγίου ενέργειας και αποθήκευσης λίπους.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει καθυστέρηση της αύξησης σε βρέφη που σιτίστηκαν με εμπλουτισμένο σε AA και DHA γάλα για 1 μήνα.⁶⁶ Σε μια άλλη μελέτη σε πρόωρα παρά την αρχική επιτάχυνση στην πρόσληψη βάρους υπήρξε καθυστέρηση της αύξησης το 2ο και 4ο μήνα διορθωμένη ηλικία.⁶⁷ Το AA και DHA έχουν πρωταρχικό ρόλο στην ανάπτυξη του βρέφους και του ΚΝΣ. Υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν τη σχέση επιπέδων AA στο αίμα και βρεφικής αύξησης και πειραματικές μελέτες που δείχνουν ότι διαιτητικά AA αναστρέφουν τη μειωμένη αύξηση λόγω έλλειψης απαραίτητων ΛΟ.⁶⁸

Τα trans-ισομερή του ολεϊκού οξέος (18:1) και λινολεϊκού οξέος, επιδρούν αρνητικά στην αύξηση και ανάπτυξη μέσω παρεμπόδισης της αναγωγής του λινολεϊκού και α-λινολενικού οξέος. Αυτά τα trans λιπαρά οξέα βρίσκονται σε μερικώς υδρογονωμένα φυτικά έλαια που χρησιμοποιούνται στις μαργαρίνες, μπισκότα, κράκερς, ψωμί και συντηρημένα τρόφιμα. Αντιστρόφως ανάλογες συσχετίσεις μεταξύ αυτών (trans ΛΟ) και των AA και DHA και του βάρους πρόωρων έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.⁶⁹

Επιπλέον, η κατάσταση των ω-3 και ω-6 ΠΑΛΟ στη γέννηση επηρεάζουν τις μεταβολές μετά τη γέννηση στο AA και DHA τόσο σε βρέφη που θη-

λάζουν όσο και σε βρέφη με τροποποιημένο γάλα.⁶⁸ Η αφομοίωση των ω-3 και ω-6 από το έμβρυο και η έκθεση σε trans ΛΟ από τη μητρική δίαιτα είναι σημαντικά για την αύξηση και ανάπτυξη όχι μόνο του εμβρύου αλλά και του βρέφους. Τα κορεσμένα λινολεϊκά οξέα είναι ομάδα trans λιπαρών που βρίσκονται σε γαλακτομικά προϊόντα και στο μοσχαρίσιο κρέας έχουν διαφορετική βιολογική δράση από τα υπόλοιπα trans και δεν είναι γνωστό αν διέρχονται τον πλακούντα και ποια είναι η επίδρασή τους στα ω-3 και ω-6 των βρεφών. Φαίνεται ότι η εμβρυϊκή αφομοίωση των ω-3 και ω-6 εξαρτάται εν μέρει από τα αντίστοιχα επίπεδά τους στο πλάσμα της μητέρας.⁶⁸ Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επίδραση των trans ΛΟ και ω-3 στην ανάπτυξη του βρέφους ώστε να προσδιοριστεί η κατάλληλη πρόσληψη λιπιδίων στην κύηση.

Το μητρικό γάλα που προμηθεύει προσχηματισμένα ΠΑΛΟ προτιμάται για το φυσιολογικό τελειόμηνο νεογνό και πρέπει να υποστηρίζεται. Τα ΤΓ για τελειόμηνα πρέπει στο σύνολο των ΛΟ να περιέχουν 0.2% DHA και 0.35% AA. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των ποσοτήτων του DHA και των μετρήσεων για οπτική οξύτητα στους 4 μήνες. Εντούτοις, μελέτες για δόση-αποτέλεσμα, πιο μακροπρόθεσμες και για άλλες λειτουργίες (π.χ. αντίληψη) δεν υπάρχουν. Επίσης, δεν έχει προσδιοριστεί το ιδανικό DHA στο μητρικό γάλα, που επίσης επηρεάζεται από την πρόσληψη.⁵¹

Τα αποτελέσματα από τις μελέτες δείχνουν ότι τα ΠΑΛΟ στα ΤΓ παρέχουν βραχυπρόθεσμα οφέλη για την οπτική ωριμότητα, χωρίς να έχουν τεκμηριωθεί μακροπρόθεσμα σε βελτίωση ικανοτήτων αντίληψης. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ακόμη για τα ΠΑΛΟ σε ΤΓ για πρόωρα, αν και οι περισσότερες εταιρείες γαλάτων τα έχουν ήδη προσθέσει. Λόγω της αντίφασης για την επίδραση των ΠΑΛΟ στην αύξηση στα πρόωρα, πολλά γάλατα περιέχουν DHA και AA σε ποσότητες χαμηλότερες των ποσοτήτων που εκτιμήθηκαν από μεταβολικές μελέτες. Η ιδανική περιεκτικότητα DHA και το ισοζύγιο των ΠΑΛΟ στη διατροφή των προώρων δεν έχει προσδιοριστεί.⁷⁰

Πρέπει να επισημανθεί ότι το DHA είναι χαμηλότερο στα ερυθροκύτταρα βρεφών που σιτίζονται με ΤΓ που περιέχει λινολεϊκό οξύ και α-λινολενικό σε σύγκριση με αυτά που παίρνουν DHA και AA από το μητρικό γάλα. Η αύξηση του α-λινολενικού οξέος δεν αυξάνει το περιεχόμενο DHA στους ιστούς σε επίπεδα που παρατηρούνται στα θηλάζοντα βρέφη. Τα επίπεδα DHA στο φλοιό του εγκεφάλου θηλαζόντων βρεφών είναι ψηλότερο από των βρε-

φών σιτιζόμενων με ΤΓ.

Η κατανόηση της επίδρασης των ΠΑΛΟ στην αύξηση και ανάπτυξη δεν βασίζεται μόνο στην ανάλυση και μέτρηση των ποσοτήτων τους στο γάλα, αίμα ή άλλους ιστούς. Χρειάζεται συνδυασμός με ευαίσθητα τεστ (νευρολογικά και της λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς) για να ελεγχθεί ο λειτουργικός ρόλος στα αναπτυσσόμενα βρέφη.

The long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) and their effect in infant feeding

S. Andronikou

Neonatology Division, University of Ioannina, Greece

Correspondence: S. Andronikou, University of Ioannina
Mail Box no. 1186, Ioannina 451 10
Tel.: +30 26510-99326, Fax: +30 26510-97038
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Summary

The role of LCPUFA in the central nervous system and retina development has been proved for the preterm baby. The research for the fullterm baby has shown contradictory results. Adverse effects are delayed growth in preterm infants. Whether LCPUFA should be added to the milk after the first 6 months of life needs to be further investigated.

Key words: fatty acids, infant feeding

Βιβλιογραφία

- Gibson RA, Makrides M. The role of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) in neonatal nutrition. *Acta Paediatr* 1998; 1017-1022.
- Giusto NM, Pasquare SJ, Salvador GA, Lastagnet PI, Roque ME, Ilincheta de Boschern MG. Lipid metabolism in vertebrate retinal and other segments. *Prog Lipid Res* 2000; 39: 315-391.
- Sastry PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 1985; 24: 169-176.
- Wijendran V, Huang MC, Diau SY, Bohem G, Nathaniel PW, Brenno JT. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as sub-

- strates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* 2002; 51: 263-264.
5. Larquei E, Demmelmann H, Koletzko B. Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids importance for the early development of the nervous systems. In: Klimes I, Sebokura E, Howard BV, Ravussin E (eds). *Lipids and insulin resistance. The role of fatty-acid metabolism and fuel partitioning*. Ann N Y Acad Sci 2002; 967: 299.
 6. Koletzko B, Braun M. Arachidonic acid and early human growth: is there a relation? *Ann Nutr Metab* 1991; 35: 128.
 7. Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baysoushena SP. Re-evaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1995; 36: 2471-2477.
 8. Sprecher H, Chen Q, Yin FQ. Regulation of biosynthesis of 22:5n-6 and 22:6n-3: a complex intracellular process. *Lipids* 1999; 34: S153-S156.
 9. Ferdinandusse S, Denis S, Mooijer PhW, Thang Z, Reddy JK, Spector AA, et al. Identification of the peroxisomal β -oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 2001; 42: 1987-1995.
 10. Sauerwald TU, Hachey DL, Jensen CL, Chen HM, Anderson RE, Heird WC. Intermediates in endogenous synthesis of C22:6 omega 3 and C20:4 omega 6 by term and preterm infants. *Ped Res* 1997; 41: 183-187.
 11. Chow L. *Fatty acids in foods and their health implications*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker Inc, 2000.
 12. Innis SM. Present knowledge in nutrition: essential dietary lipids. Washington (DC). *Int Life Sci Just* 1996, p. 58-66.
 13. Mohrhauer H, Holman RT. The effect of dose level of essential fatty acids upon fatty acid composition of the rat liver. *J Lip Res* 1963; 4: 153-159.
 14. Sheaff Greiner RC, Zhang Q, Goodmann KJ, Giussani DA, Nothanielsz BW, Brenna JT. Linoleate, alpha-linoleate and docosahexaenoate recycling into saturated and monounsaturated fatty acids in a major pathway in pregnant and lactating adults and fetal of infant rhesus monkey. *J Lipid Res* 1996; 37: 2678-2686.
 15. De Lany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 72: 905-911.
 16. Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Diciotti M, Rascal G, et al. The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activities, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989; 119: 1880-1892.
 17. Neuringer M, Connor W, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal ω -3 deficiency in retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4021-4025.
 18. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 39-103.
 19. Yammamoto N, Hashimoto A, Takemoto Y, Okuyama H, Nomura M, Kitajima R, et al. Effects of the dietary α -linoleate/linoleate balance on lipid compositions and learning ability of rats II: discrimination process, extinction process, and glycolipid compositions. *J Lipid Res* 1988; 29: 1013-1021.
 20. Geiner RS, Morigudu T, Hutton A, Slotnik BM, Salem NJr. Rats with low levels of braun docosahexaenoic acid show impaired performance in olfactory based and spatial learning tasks. *Lipids* 1999; 34: 5239-5243.
 21. Carlson SE, Cooke RJ, Werksman SH, Tolley EA. First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula. *Lipids* 1996; 27: 901-907.
 22. Carlson SE, Werkman SH, Peoples JM, Cooke RJ, Tolley EA. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 90: 1073-1077.
 23. Ryan AS, Moutaltis MB, Groh-Wargo S, Mimouni F, Sentipal-Walerius J, Doyle L, et al. Effect of DHA-containing formula on growth of preterm infants to 59 weeks postmenstrual age. *Am J Human Biol* 1999; 11: 457-467.
 24. Scott DT, Janowsky JS, Carroll RE, Taylor JA, Auestad N, Montalto MB. Formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids: are there developmental benefits? *Pediatrics* 1998; 102: E59.
 25. Auestad N, Montalto MB, Hall RT, Fitzgerald KM, Wheeler RE, Connor WE, et al. Visual acuity, erythrocyte fatty acid composition, and growth in term infants fed formulas with long chain polyunsaturated fatty acids for one year. *Pediatr Res* 1997; 10: 1-10.
 26. Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA. Erythrocyte fatty acids of term infants fed either breast milk, standard formula or formula supplemented with long-chain polyunsaturates. *Lipids* 1995; 30: 941-948.
 27. Ponder DL, Innis SM, Benson JD, Siegman JS. Docosahexaenoic acid status of term infants fed breast milk or infant formula containing soy oil or corn oil. *Pediatr Res* 1992; 32: 683-688.
 28. Arbuckle LD, Rioux FM, Mckinnon MJ, Hiboticky N, Innis SM. Response of (n-3) and (n-6) fatty acids in brain, liver and plasma of piglets fed formula to increasing, but low, levels of fish supplementation. *J Nutr* 1991; 121: 1536-1547.
 29. Ward GR, Huang YS, Bobik E, Xing HC, Mutsaers L, Auestad N, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid levels in formulae influence deposition of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in brain and red blood cells of artificially reared neonatal rats. *J Nutr*

- 1998; 128: 2473-2487.
30. Neuringer M. Visual development neural basis and new assessment methods. *J Pediatr* 2003; 143: S86-S94.
 31. Thomas K. Assessing brain development using neurophysiologic and behavioural measures. *J Pediatr* 2003; 143: S45-S52.
 32. Werker J. Baby steps to learning language. *J Pediatr* 2003; 143: S69-S68.
 33. de la Presa Owens S, Innis SM. Deverse, region specific effects of addition of arachidonic and docosahexaenoic acid to formula with low or adequate linoleic and alpha linoleic acid on piglet brain monoaminergic neurotransmitters. *Pediatr Res* 2000; 48: 125-130.
 34. Zimmer L, Breton P, Durand G, Guilloteau D, Besnard JC, Chalon S. Prominent role of n-3 polyunsaturated fatty acids in cortical dopamine metabolism. *Nutr Neurosci* 1999; 2: 257-265.
 35. Antal A, Keri S, Bodis-Wollner J. Dopamine D2 receptor blockade alters the primary and cognitive components of visual evoked potentials in the monkey *Macaca fascicularis*. *Neurosci Lett* 1997; 232: 179-181.
 36. Basmak H, Yildirim N, Erinc O, Ywdakul S, Ezdemir G. Effect of levodopa therapy on visual evoked potentials and visual acuity in anlyopia. *Ophthalmologica* 1999; 213: 110-113.
 37. Kitajka K, Puskas LG, Zvara A, Hackler I, Jr, Barcelo-Boblijn G, Teo YK, et al. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2619-2624.
 38. Mata de Urquizza A, Liu S, Sjoberg M, Zetterstrom RH, Griffiths W, Sjoval J, et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000; 290: 2140-2144.
 39. Pakala R, Sheng WL, Bededict CR. Vascular smooth muscle cells preloaded with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid fail to respond to serotonin stimulation. *Atherosclerosis* 2000; 153: 47-57.
 40. Jump DB, Clarke SD, Thelen A, Liimatta M, Ren B, Badin M. Dietary polyunsaturated fatty acid and regulation of gene expression. *Prog Lipid Res* 1996; 35: 227-241.
 41. Rodriguez A, Sarda P, Nessman C, Boulet P, Leger CL, Descomps B. $\Delta 6$ - and $\Delta 5$ -Desaturase activities in the human fetal liver: kinetic aspects. *J Lipid Res* 1998; 39: 1825-1832.
 42. Carnielli VP, Wattimena DJ, Lujendijk IH, Boerlage A, Degenhost HJ, Sauer PJ. The very low birthweight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linolenic and linolenic acids. *Pediatr Res* 1996; 40: 169-174.
 43. Uauy R, Mena P, Wegher B, Nieto S, Salem N Jr. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res* 2000; 47: 127-135.
 44. Holman RT. The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. *J Nutr* 1998; 128: S 427- S 433.
 45. Connor WE. Milk composition in women from five different regions of the China: The great diversity of milk fatty acids. *J Nutr* 1995; 125: 2993-1998.
 46. Nakajima H. Comparison of the fatty acid composition of total lipids and phospholipids in breast milk from Japanese women. *Pediatr Int* 2000; 42: 14-20.
 47. Auestad N, Halter R, Hall RT, Blatter M, Bogle ML, Burks W, et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-marked, randomized, parallel, prospective, multi-variate study. *Pediatrics* 2001; 108: 372-381.
 48. Birch EE, Hoffman DR, Castaneda YS, Fawcett SL, Birch D, Uauy RD. A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 570-580.
 49. Makrides M, Simmer K, Neuman M, Gibson R. Changes in the polyunsaturated fatty acids of breast milk from mothers of full-term infants. Over 30 wk of lactation. *Am J Clin Nutr* 1995; 51: 1231-1233.
 50. Innis SM, Elias SL. Essential n-6 and n-3 polyunsaturated fat intakes among Canadian pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 473-478.
 51. Uauy R, Hoffman DR, Heue P, Llanes A, Birch E. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment. *J Pediatr* 2003; 143: S17-S25.
 52. Rapaport S. In vivo approaches to quantifying and imaging brain arachidonic and docosahexanoic acid metabolism. *J Pediatr* 2003; 143: S26-S34.
 53. Carlson SE. Long chain polyunsaturated fatty acids and development of human infants. *Arch Paed Suppl* 1999; 88: S72-S77.
 54. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 359-371.
 55. Mitchell DC, Niu S-L, Litman BJ. DHA-rich phospholipids optimize G-protein-coupled signalling. *J Pediatr* 2003; 143: S80-S86.
 56. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Is dietary docosahenoic acid essential for term infants. *Lipids* 1996; 31: 115-119.
 57. Birch EE, Hoffmann DR. Uauy R, Birch DG, Prestidge C. Visual acuity and essentiality of cocosahenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998; 44: 201-209.
 58. Lucas A, Stafford M, Morley R, Abbott R, Stephenson T,

- Mc Eyden U, et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 1948-1954.
59. Auestad N, Halter R, Hall RT, Blatter M, Boggle ML, Burks W, et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked randomised, parallel, prospective multivariate study. *Pediatrics* 2001; 108: 372-381.
60. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105: 1292-1298.
61. Gibson RA, Neumann MA, Makrides M. Effect of increasing docosahenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast-fed infants. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 578-584.
62. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT and the Perinatal Lipid Intake Working Group. Consensus Statement Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 1-5.
63. Innis S, Golden J, Weker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed terms infants? *J Pediatr* 2001; 189: 532-538.
64. Jorgensen MH, Hernell O, Hughes E, Michalsen KF. Is there a relation between docosahenoic acid concentration in mother's milk and visual development in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 293-296.
65. Lapillone A, Clarke SD, Heird WC. Plausible mechanisms for effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on growth. *J Pediatr* 2003; 143: S4-S16.
66. Fewtrell MS, Morley R, Abbot RA, Singhal A, Isaacs EB, Stephenson T et al. Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* 2002; 110: 73-82.
67. Innis SM, Adamskin DH, Hall RT, Kalhan SC, Lair C, Lim M, et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J Pediatr* 2002; 140: 547-554.
68. Elias SL, Innis SM. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length. *AJ Clin Nutr* 2001; 73: 807-814.
69. Koletzko B. Trans fatty acids may impair biosynthesis on long-chain polyunsaturated and growth in man. *Arch Pediatr* 1992; 81: 302-306.
70. Smitters LG, Gibson RA, Makrides M. Long chain polyunsaturated fatty acid (LCPUFA) supplementation for infants born preterm. *Neoreviews* 2007; 8: e143-e151.