



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y  
Toxicología  
Chile

Morales P., Jessica; Valenzuela B., Rodrigo; González M., Daniel; González E., Marcela; Tapia O.,  
Gladys; Sanhueza C., Julio; Valenzuela B., Alfonso  
Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica  
Revista Chilena de Nutrición, vol. 39, núm. 3, septiembre, 2012, pp. 79-87  
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46923920012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

## Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica

## New dietary sources of alpha-linolenic acid: a critical view

### ABSTRACT

*Alpha-linolenic acid (C18: 3  $\omega$ -3, ALA) is an essential fatty acid that can be elongated and desaturated to become long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 LCPUFA) having important functions in the body, specifically eicosapentaenoic acid (C20: 5  $\omega$ -3, EPA) and docosahexaenoic acid (C22: 6  $\omega$ -3, DHA). However, the main metabolic fate of ALA is mitochondrial  $\beta$ -oxidation (energy input), followed by deposition and a very low conversion ratio into  $\omega$ -3 LCPUFA. However, in recent years a number of evidences have indicated that consumption of significant amounts of ALA can modify tissue levels of  $\omega$ -3 LCPUFA, including DHA. Particularly, interesting differences in the conversion of ALA to LCPUFA  $\omega$ -3 are observed, depending on the tissue where it is metabolized. This background, coupled with the low intake of  $\omega$ -3 fatty acids (including ALA, EPA and DHA) by the western population, which produces a significant imbalance in the relationship  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 fatty acids, entails a great interest in the emergence of vegetable oils with significant content of ALA (over 50% of total fatty acids). This has opened an interesting discussion about the complex metabolism of ALA and its effect on the body. This article presents a background on ALA metabolism, mainly about its conversion to  $\omega$ -3 LCPUFA on different biological models, where evidence suggests a promising potential for the consumption of vegetable oils rich in ALA as new dietary sources of  $\omega$ -3 fatty acids. Key words: alpha-linolenic acid metabolism, alpha-linolenic acid  $\beta$ -oxidation, long chain polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid.*

Jessica Morales P. (1)  
Rodrigo Valenzuela B. (1)  
Daniel González M. (2)  
Marcela González E. (1)  
Gladys Tapia O. (2)  
Julio Sanhueza C. (3)  
Alfonso Valenzuela B. (3,4)

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

Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) Programa de Farmacología Molecular y Clínica. Facultad de Medicina,

Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(3) Centro de Lípidos. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA),

Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

Dirigir la correspondencia a:

Profesor

Rodrigo Valenzuela B.

Escuela de Nutrición y Dietética

Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Casilla 1227

Santiago, Chile

Fono: 56-2-9786014

Fax: 56-2-9786182

E-mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Este trabajo fue recibido el 3 de Enero de 2011  
y aceptado para ser publicado el 1 de Junio de 2012.

### INTRODUCCIÓN

Más de 80 años han pasado desde el primer estudio realizado por el matrimonio de investigadores George y Mildred Burr, quienes demostraron que los ácidos grasos eran fundamentales para lograr un adecuado desarrollo en la rata (1). Ellos describieron el como una dieta que no contenía grasa (carente de ácidos grasos) producía una serie de alteraciones, especialmente en el crecimiento e incremento del peso de los animales, dermatitis, emaciación y alta mortalidad. Pero, cuando incorporaban, ya sea un homogeneizado de hígado, grasa láctea, o aceites vegetales a la dieta, estas alteraciones desaparecían casi por completo (1). Sin embargo, los Burr no pudieron identificar que componentes de la grasa o de los

aceites evitaban estas alteraciones. Al desarrollarse las técnicas de análisis cromatográfico, fue posible identificar que ácidos grasos eran los responsables de revertir estas alteraciones, identificándose al ácido alfa-linolénico (C18:3, ALA) y al ácido linoleico (C18:2, AL) como los ácidos grasos que estaban ausentes en las dietas experimentales.

Sólo en 1963 Hansen y colaboradores demostraron, por primera vez en humanos, la incapacidad de sintetizar estos ácidos grasos indicando, además, la necesidad de ingerir una cierta cantidad de ellos al día, otorgándoles el carácter de ácidos grasos esenciales (AGE) (2).

El AL y el ALA son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) precursores metabólicos de un grupo de ácidos

grasos de mayor tamaño que cumplen importantes funciones en el organismo, siendo el AL el precursor del ácido araquidónico (C20:4, AA) y el ALA el precursor de los ácidos grasos eicosapentaenoico (C20:5, EPA) y docosahexaenoico (C22:6, DHA) (3). El AL y el AA pertenecen a la serie de los ácidos grasos omega-6 ( $\omega$ -6), mientras que el ALA y sus derivados metabólicos (EPA y DHA) corresponden a los ácidos grasos de la serie omega-3 ( $\omega$ -3) (4). Dentro de los ácidos grasos  $\omega$ -3, el EPA presenta un relevante rol cardioprotector (5,6), mientras que el DHA participa activamente en el desarrollo del sistema nervioso central y visual, especialmente durante la vida intrauterina y los primeros años de vida (7,8) y en los últimos años se ha propuesto a este ácido graso como un potente agente neuroprotector frente al envejecimiento y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (9,10). Numerosas investigaciones han demostrado las diversas aplicaciones clínicas de los ácidos grasos  $\omega$ -3, principalmente el EPA y DHA, destacando sus beneficios en el salud cardiovascular (5,6), dislipidemias (11), cáncer (12), diabetes mellitus (13), daño por isquemia – reperusión (14), artritis reumatoidea (15), enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas (9,10) enfermedad inflamatoria intestinal (16) y enfermedad por hígado graso no alcohólico (17), siendo cada día más recomendado el consumo de EPA y DHA tanto para la prevención como el tratamiento de estas enfermedades. Lamentablemente, la disponibilidad en la dieta occidental de ácidos grasos  $\omega$ -3 es muy pequeña, limitándose a unos pocos aceites vegetales (canola y soya, por ejemplo) para el aporte de ALA y a los pescados grasos o azules para el aporte de EPA y/o DHA (18). Además, en occidente el consumo de estos alimentos no es en general elevado, produciéndose como consecuencia una muy baja ingesta de estos ácidos grasos en relación a sus requerimientos (19).

Una alternativa nutricional para enfrentar este importante déficit de AGPICL  $\omega$ -3, son los suplementos nutricionales, especialmente a base de aceites de origen marino (de pescado, principalmente), pero estos productos no son universalmente consumidos debido a que producen trastornos y/o complicaciones, especialmente gastrointestinales, en algunas personas, limitando así en forma importante su consumo (20). En el presente artículo se analiza cómo nuevas fuentes de aceites con un alto contenido de ALA, que muestran una adecuada conversión en EPA y DHA, pueden constituir una alternativa para aportar ácidos grasos esenciales, especialmente ALA y como potenciales sustitutos de AGPICL  $\omega$ -3 de origen marino.

#### METABOLISMO DEL ALA Y CONVERSIÓN EN LOS AGPICL $\omega$ -3 EPA Y DHA

El ALA es el precursor metabólico de los AGPICL  $\omega$ -3 EPA y DHA. Luego de una serie de elongaciones, desaturaciones y una  $\beta$ -oxidación parcial, el ALA se transforma en importantes componentes bioactivos, es decir AGPICL  $\omega$ -3, que tienen un relevante impacto en la fisiología celular (21, 22) en situaciones fisiológicas y también en manifestaciones clínicas (23).

En los mamíferos, a acepción de los felinos, el ALA es eficientemente absorbido a nivel intestinal (superior al 96%); donde luego de atravesar las células intestinales tiene tres posibles rutas metabólicas; (i) almacenamiento, principalmente en el tejido adiposo, (ii)  $\beta$ -oxidación hepática y (iii) conversión a EPA y DHA (principalmente hepática y en menor grado neuronal) (24,25). Cuando el ALA se consume en cantidades importantes, el ácido graso comienza a almacenarse en el tejido adiposo, siendo mayor su depósito en mujeres que en

hombres (26).

El principal destino metabólico del ALA es la  $\beta$ -oxidación, donde diversos estudios tanto en roedores como en humanos indican que el ALA sería mayoritaria y rápidamente  $\beta$ -oxidado (60-85% del ALA absorbido), especialmente en el hígado (27).

La tercera ruta posible del ALA es su transformación en EPA y DHA, la cual ocurre principalmente en el hígado (28) y en menor proporción en otros tejidos como el cerebro (29). La conversión del ALA en EPA y DHA puede variar significativamente dependiendo de los modelos de estudio que se utilicen (roedores, primates o humanos). Además, la conversión del ALA en sus derivados bioactivos (EPA y DHA) no es uniforme, siendo más eficiente (en porcentaje) la transformación en EPA (0,2 al 6%), que la transformación final en DHA (0,05%) (30,31). Es así que el complejo metabolismo de los AGPICL  $\omega$ -3 ha adquirido un especial interés por parte de múltiples grupos de investigación en todo el mundo, surgiendo la interrogante de ¿porque un ácido graso esencial para el ser humano y otros mamíferos es utilizado principalmente como fuente de energía y no preferencialmente como sustrato para la síntesis de EPA y DHA?

Los primeros estudios sobre el metabolismo de los AGPICL  $\omega$ -3 realizados en microsomas aislados de hígado de rata, permitieron identificar que este organelo tenía las enzimas (desaturasas y elongasas) necesarias para realizar el complejo proceso de conversión en los AGPICL  $\omega$ -3 (32). Estos hallazgos, estimularon el desarrollo de investigaciones sobre el metabolismo del ALA en modelos celulares, animales y humanos, los cuales han entregado información relevante sobre el comportamiento de este ácido graso en diferentes tejidos y condiciones metabólicas

#### Estudios realizados en modelos celulares

Los resultados obtenidos a partir de diferentes modelos celulares, han permitido identificar diferencias importantes en el metabolismo de los AGPICL  $\omega$ -3, dependiendo de la línea celular y la especie de la que provienen las células (33,34). En este sentido, en un estudio realizado en células HepG2 (células cancerígenas hepáticas humanas) en presencia de una elevada concentración de ALA (1,8-72  $\mu$ M), se produjo un significativo incremento en los niveles de EPA y de ácido docosapentaenoico  $\omega$ -3 (C22:5  $\omega$ -3, DPA), pero no en los de DHA (35). Resultados similares se obtuvieron en cardiomiocitos humanos (36). En el cerebro la conversión de ALA en DHA es particularmente importante, especialmente porque este es el tejido que contiene el mayor contenido de DHA en el organismo (7,8). Es así como al estudiar la biotransformación del ALA se observa un incremento significativo de la formación de DHA, situación que no se observa con sus intermediarios (EPA y DPA) (37).

En la década de 1970 se demostró que el ALA era capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica y transformarse en DHA (38), demostrándose que el cerebro también participa en el metabolismo de los AGPICL  $\omega$ -3. En el cerebro, los astrocitos son responsables de elongar y desaturar al ALA y transformarlo en DHA, aún cuando este proceso es mucho menos eficiente que el que ocurre en el hígado (38). Además, estudios realizados en cultivos celulares que incluyen hepatocitos, cardiomiocitos y neuronas, han demostrado que todas tienen la capacidad de sintetizar AGPICL  $\omega$ -3 a partir del ALA, aunque existen diferencias significativas en la capacidad de conversión entre las diferentes células (35,36,38), lo cual indicaría la selectividad y preferencia de los tejidos por biosintetizar determinados derivados del ALA.

#### Estudios realizados en animales

Se han realizado numerosos estudios sobre la conversión del ALA en diferentes modelos animales (ratas, hámster, conejos, cerdos, primates, entre otros) los que han permitido establecer varios aspectos, siendo los más importantes; (i) el ALA se convierte en sus derivados metabólicos en muy baja cantidad (6 al 0,05%) y (ii) el ALA cuando es metabolizado se transforma rápidamente en EPA, pero no de igual forma en DHA, indicando limitaciones importantes dentro de la propia vía metabólica de los AGPICL  $\omega$ -3 (37,39).

Ratas alimentadas con dietas enriquecidas con ALA presentan incrementos significativos en los niveles de ALA, EPA y DPA y no de DHA en los eritrocitos, hepatocitos y cardiomiocitos; situación que es inversa a lo que ocurre en el cerebro donde sólo el DPA y el DHA aumentan significativamente (38,39). Además de las diferencias existentes entre los diferentes tejidos que pueden metabolizar al ALA, la ubicación en que se depositan estos ácidos grasos también es importante, encontrándose el ALA, EPA y DPA principalmente en el hígado, plasma, tejido adiposo y cardíaco, mientras que el DPA y el DHA se ubican mayoritariamente en el tejido cerebral (principalmente como fosfolípidos) (40,41), lo cual indica claramente la selectividad de los tejidos para metabolizar al ALA.

El ALA y el AL, además de compartir las enzimas necesarias para su conversión en AGPICL, presentan diferencias significativas en la afinidad por estas, especialmente por las desaturasas ( $\Delta$ -5 y  $\Delta$ -6 desaturasas). ALA presenta una mayor afinidad que AL por ambas enzimas y es por este motivo que la relación molar AL/ALA adquiere un rol relevante en la conversión del ALA en AGPICL  $\omega$ -3 (EPA y DHA) (42).

Se plantea que en mamíferos relaciones AL/ALA de 5:1 a 10:1 favorecen una mayor conversión de ALA en sus derivados de cadena larga, pero relaciones de 3:1 a 4:1 además de favorecer una mayor conversión, permiten un mayor depósito de DHA en el hígado y el cerebro (41,43). Es así como una dieta enriquecida en ALA logra aumentar el contenido de AGPICL  $\omega$ -3 en estos tejidos (40,41). En forma opuesta, una dieta pobre o deficitaria en ALA genera una disminución significativa en los niveles de AGPICL  $\omega$ -3, especialmente en mamíferos durante el embarazo y la lactancia.

En hembras primates alimentadas con una dieta pobre en ALA (menos del 1% de la energía/día aportada como ALA) durante los dos últimos meses del embarazo, se observó una disminución entre el 70% y 90% del contenido de AGPICL  $\omega$ -3 en el plasma y en los fosfolípidos de los eritrocitos (29). Sin embargo, esta disminución se puede revertir, en forma importante, al restaurar los aportes normales de ALA en la dieta, donde se observó una recuperación en los niveles de AGPICL  $\omega$ -3, especialmente de DHA a nivel cerebral (29). Como ejemplo de lo anterior, se observó que ratas alimentadas en una primera etapa con una dieta pobre en ALA y posteriormente alimentadas con una dieta rica en ALA, presentaron un incremento significativo del DHA en el tejido cerebral (44), demostrándose así la plasticidad y selectividad de este tejido frente a cambios en los niveles de aporte de ALA y DHA.

Recientemente, nuestro grupo demostró un incremento significativo en los niveles hepáticos de ácidos grasos  $\omega$ -3 totales (ALA, EPA y DHA), además de una drástica disminución en los niveles de AA y de la relación  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 en ratas alimentadas con aceites de chía (*Salvia hispánica*) y rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*), aceites que presenta un importante contenido de ALA (60 y 30% respectivamente), versus una dieta que contenía solo aceite de maravilla (solo 1% de ALA) (45,46). Sin embargo, al comparar los cambios en los

niveles de AGPICL  $\omega$ -3 generados por el aceite de chía y de rosa mosqueta, sólo se observaron diferencias significativas en los ácidos grasos  $\omega$ -3 totales, ALA y EPA, pero no en los niveles de DHA, lo cual indica una limitación importante en la conversión hepática de ALA en DHA(47,48).

#### Estudios realizados en humanos

Los estudios de conversión de ALA en AGPICL  $\omega$ -3 en humanos enfrentan dificultades adicionales si se comparan con los modelos celulares y animales, especialmente si se consideran factores como (i) variedad de la dieta, (ii) duración y cumplimiento del tratamiento, (iii) diferencias en la capacidad de conversión (polimorfismos), (iv) presencia de patologías que alteren la capacidad de conversión y (v) acceso a los tejidos donde se realizarán los análisis. Por lo cual, sólo es posible obtener resultados importantes a partir de células plasmáticas (principalmente eritrocitos) y de las lipoproteínas plasmáticas.

Diversos estudios realizados en humanos (31,47,48) confirman los resultados obtenidos en modelos celulares y animales, lo que permite presumir que en el metabolismo del ALA no existe una relación dosis-respuesta dependiente para la biosíntesis de AGPICL  $\omega$ -3 a partir de este precursor. Un estudio realizado en sujetos sanos que recibieron una dieta enriquecida con ALA en base a aceite de linaza, por 4 semanas (14g ALA/día), demostró un aumento significativo en el contenido de ALA plasmático, mientras que los niveles de EPA aumentaron levemente y los niveles de DHA no se modificaron (49). Similares resultados se obtuvieron en otro estudio donde los sujetos recibieron 15 g ALA/día durante 12 semanas, donde se observó un incremento significativo en los niveles de ALA y de EPA en los fosfolípidos de los eritrocitos, sin producirse cambios en los niveles de DHA (50). Otro estudio, realizado en voluntarios que consumieron 3g/día de ALA por 12 semanas, se observó un incremento significativo en los niveles plasmáticos de EPA (60%) y DPA (25%), pero sin cambios en los niveles de DHA (51). Un estudio en el cual los sujetos consumían una dieta rica en ALA a base a aceite de linaza y mantequilla (rica en ácidos grasos saturados) en una relación 2:1 por cuatro semanas, también se observó un incremento significativo en los niveles de ALA y de EPA en los fosfolípidos de leucocitos mononucleares (52), indicando claramente que la vía completa de conversión del ALA a DHA presenta limitaciones.

Estos resultados permiten establecer claramente que el ser humano es capaz de convertir el ALA en AGPICL  $\omega$ -3, pero lamentablemente todos estos resultados se sustentan en el análisis de componentes plasmáticos, lo que continúa siendo objeto de un importante debate. En la figura 1 se presenta un esquema simplificado de las posibles rutas metabólicas del ALA.

#### BIOCONVERSIÓN DE ALA EN DHA

Si bien la ruta metabólica completa del ALA involucra la formación de una serie de ácidos grasos derivados, es el producto final de la conversión, el DHA, el que más interés suscita especialmente debido a las múltiples investigaciones que le atribuyen a este ácido graso el principal potencial citoprotector de la familia de los AGPICL  $\omega$ -3 (53,54). Estudios realizados sobre la conversión de ALA en DHA han permitido establecer requerimientos mínimos de ALA para asegurar niveles basales suficientes de DHA, principalmente durante el desarrollo embrionario y los primeros meses de vida (55,56). Es así como se ha podido establecer en ratas que los requerimientos mínimos de aporte de ALA para asegurar los niveles tisulares normales

de DHA y favorecer un adecuado desarrollo en los animales jóvenes, son de aproximadamente 2,4 g/kg/día (0,4% de la energía), mientras en ratas adultas sería 1,3 g/kg/día (0,26% de la energía) (57). Valores similares se han establecidos para primates, donde la cantidad mínima de ALA necesaria para asegurar niveles tisulares adecuados de DHA y así lograr un adecuado desarrollo cerebral de los animales, sería aproximadamente del 0,45% de la energía diaria aportada como ALA (58). Sin embargo, en primates cuando el DHA se aporta como tal (preformado) este solo debe representar el 0,03% de la energía diaria para mantener niveles tisulares óptimos de DHA (59). El mayor aporte de ALA para conservar niveles óptimos de DHA se debería a la baja bioconversión del ALA en DHA, variando entre el 0,23 al 0,57% (55,56,57). Si bien, es el hígado el principal órgano donde el ALA se convierte a DHA, el cerebro también es capaz de realizar este proceso, siendo posible establecer que aproximadamente el 1% del ALA que ingresa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica se convierte a DHA (31). Es importante destacar que en el cerebro, tanto la cantidad de ALA aportada por la dieta, como el estatus nutricional de EPA y DHA, no influyen en forma relevante en la bioconversión de ALA a DHA, como sí ocurre en el hígado (60,61). En la figura 2 se presentan los pasos metabólicos de la bioconversión del ALA en DHA en el hígado y el cerebro.

En animales (ratas preñadas) una relación AL/ALA de 10:1, además de favorecer una mayor conversión de ALA en sus derivados de cadena larga, también produce una mayor acumulación de DHA a nivel cerebral, lo cual ha permitido sugerir que una dosis diaria de ALA de 1200 mg/día permitiría un almacenamiento de 7 mg/día de DHA en el cerebro de las crías (55). Junto con la determinación de la conversión de ALA en DHA, un estudio realizado en ratas estableció que un incremento en aporte dietario de DHA no genera cambios en la conversión cerebral de ALA en DHA, situación inversa a lo que ocurre en el hígado (62). Si bien investigaciones (31, 62-64) han informado la baja conversión del ALA aportado por la dieta en DHA (menos del 1%) y en un porcentaje levemente mayor en EPA, también han sugerido que los requerimientos cerebrales de DHA pueden ser cubiertos con un aporte de ALA cercano al 2 a 5% de la energía/día, lo cual permite establecer

que un consumo importante del precursor puede cubrir los requerimientos cerebrales de DHA (39). La conversión de ALA en DHA, si bien ocurre en muy baja proporción, no deja de ser importante ni mucho menos despreciable, dado que igual se logra una mayor acumulación de DHA, específicamente en cerebro. Si bien estos resultados se han obtenido mayoritariamente en roedores (especie que es mejor desaturador que el ser humano (66-68) y en menor proporción en primates, los resultados obtenidos con estos modelos experimentales pueden ser comparados con lo que ocurriría en el ser humano.

#### ALA, DHA Y DESARROLLO CEREBRAL

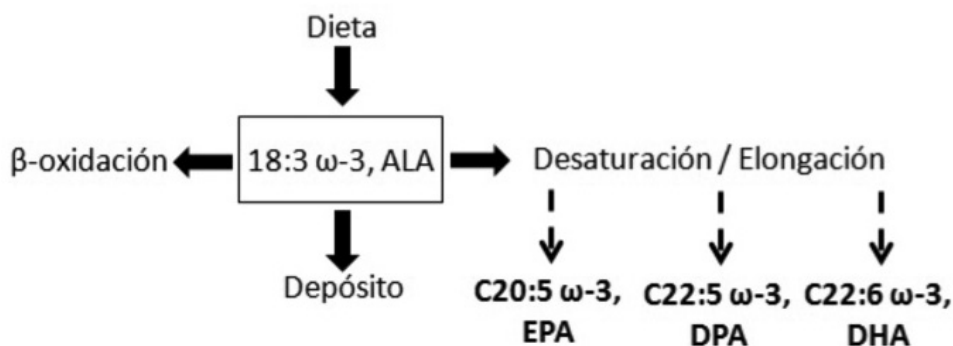
El DHA junto con y el AA son los AGPICL más abundante en el sistema nervioso central y visual, ubicándose principalmente en los fosfolípidos que forman las membranas plasmáticas, sinápticas y en los fotorreceptores (69-71). Al ser el DHA un ácido graso que favorece directamente una mayor neurogénesis y sinaptogénesis (72), se considera fundamental cubrir los requerimientos de este AGPICL  $\omega$ -3 durante el embarazo y los primeros años de vida (73). El período de acumulación de DHA y AA en los mamíferos difiere bastante según la especie, ya que en la rata se acumula DHA durante el período embrionario y las tres primeras semanas de vida (74), mientras que en los humanos este proceso se lleva a cabo principalmente durante el último trimestre del embarazo y los primeros 6 a 10 meses después del nacimiento (75).

La rápida acumulación de DHA a nivel del sistema nervioso está directamente relacionada con la necesidad fundamental del ácido graso para el desarrollo normal de la función neurológica y visual. Esta acumulación se produce, principalmente, durante la vida intrauterina y la lactancia materna (76), siendo la dieta de la madre durante el embarazo y el período de lactancia materna un factor clave para asegurar una acumulación óptima de DHA (77).

La composición de ácidos grasos, específicamente de AGPI, depende de la dieta de la madre, en la que el contenido promedio de ALA oscila entre un 0,5 al 1% y el de DHA entre el 0,3 al 0,6% (76). En este sentido, el enriquecer la dieta con ALA, y especialmente con DHA, durante el embarazo y lactancia materna, puede favorecer una mayor acumulación de DHA en el cerebro del feto y del lactante, favoreciendo así un

FIGURA 1

Esquema simplificado de las diferentes rutas metabólicas del ALA.



mejor desarrollo cerebral y visual durante estos dos períodos críticos de la vida (72,73). Estos hallazgos motivaron que a partir del año 2010 la Unión Europea autorizada el uso de un mensaje nutricional sobre el crecimiento y el desarrollo de los niños asociado al consumo de ALA (78).

#### EFFECTOS SALUDABLES ATRIBUIDOS AL ALA

El ALA se considera un ácido graso saludable para el organismo ya que es el precursor metabólico de los AGPICL  $\omega$ -3 bioactivos (EPA y DHA), ácidos grasos que presentan múltiples beneficios para la salud (79); compite con el AL por las enzimas desaturasas ( $\Delta$ -5 y  $\Delta$ -6), efecto que disminuye la biosíntesis de AA (sustrato de una serie de eicosanoides con propiedades pro-inflamatorias y coagulantes) (80); permite una reducción de la elevada relación ácidos grasos  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 que se observa especialmente en occidente, situación directamente relacionada con un mayor riesgo cardiovascular (81). Aportes de cantidades importantes de ALA al día (más de 10 g) han permitido incrementar en forma significativa los niveles de AGPICL  $\omega$ -3 bioactivos, lo cual constituye una forma fácil y accesible para lograr los múltiples efectos saludable y protectores atribuidos a estos ácidos grasos frente a diversas

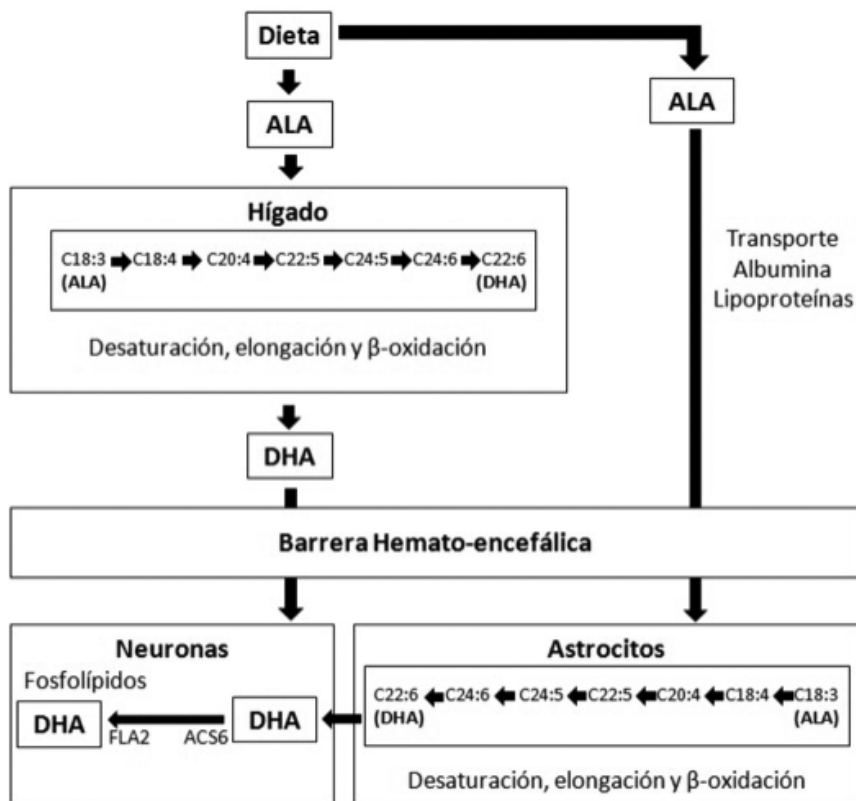
situaciones fisiológicas y/o patológicas donde han sido ampliamente estudiados (82,83).

#### FUENTES DIETARIAS DE ALA

El ALA se encuentra en cantidades muy variables en algunas semillas; especialmente aquellas ricas en lípidos, en algunos aceites y en frutos secos (84). La principal oferta mundial de ALA se encuentra en los aceites de canola y soja, cuyo aporte es bastante limitado si se compara con el contenido de AL de estos aceites. Este último ácido graso se encuentra en cantidades muy superiores en aceites de consumo habitual como lo son el aceite de maíz (61%), girasol o maravilla (78%), maní (34%) soja (7%), oliva (8%), pepita de uva (34%) y canola (26%) entre otros. Otras fuentes que contienen ALA son los aceites de aceite de linaza (54%), camelina (38%), perilla (58%), salvia hispánica o chía (65%), salvia sclarea (60%), sachá inchi (46%) y rosa mosqueta (26-37%). Además de los aceites, es importante considerar las semillas de las cuales se extraen estos aceites, ya que algunas de ellas se pueden consumir como tal, la semilla de linaza o la semilla de chía, y algunos frutos secos como la nuez (5%) (84,85). Si bien existen aceites vegetales que presentan un importante contenido de

FIGURA 2

Conversión del ALA a DHA en hígado y cerebro.





ALA, solo en los últimos años se ha iniciado la producción industrial de estos, como es el caso del aceite de chía. En la tabla 1 se presentan las principales fuentes vegetales de ALA.

### CONCLUSIONES

El ALA es un ácido graso esencial para el ser humano, que al ser consumido en cantidades importantes puede ser almacenado,  $\beta$ -oxidado y/o metabolizado en sus derivados bioactivos, principalmente el DHA. Siendo especialmente relevante la conversión del ALA en AGPCL  $\omega$ -3, el principal motivo de estudio de este ácido graso deriva de la observación que dietas ricas en ALA pueden incrementar los niveles tisulares de AGPCL  $\omega$ -3 y que dichos cambios dependen de la capacidad metabólica de los tejidos para convertir el ácido graso en sus derivados metabólicos. La conversión final del ALA en DHA a nivel cerebral es uno de los aspectos más interesantes del metabolismo del ALA, especialmente si se considera la importancia del DHA en el desarrollo cerebral y visual y en la preservación de la fisiología neuronal durante el envejecimiento. Las sólidas evidencias que demuestran los múltiples efectos saludables de los AGPCL  $\omega$ -3 para el ser humano, han estimulado el consumo de AGPCL  $\omega$ -3, pero su limitada oferta, la cual se centra principalmente en el consumo de pescados grasos o azules (atún, jurel y salmón, entre otros) o suplementos nutricionales a base de aceites de pescado o microalgas, han dificultado en forma importante el incremento en el consumo de estos ácidos grasos en la población occidental. Es por este motivo que la incipiente producción a nivel industrial de aceites vegetales ricos en ALA (chía, linaza, sachá inchi y rosa mosqueta) en algunos países latinoamericanos, resulta una alternativa novedosa e innovadora para aumentar el consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3, específicamente de su precursor metabólico, el ALA.

### RESUMEN

El ácido alfa-linolénico (C18:3  $\omega$ -3, ALA) es un ácido graso esencial que puede ser elongado y desaturado hasta

transformarse en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL  $\omega$ -3) con importantes funciones en el organismo, específicamente los ácidos grasos eicosapentaenoico (C20:5  $\omega$ -3, EPA) y docosahexaenoico (C22:6  $\omega$ -3, DHA). Sin embargo, el principal destino metabólico del ALA es la  $\beta$ -oxidación (aporte de energía), seguido por el depósito y en una muy baja proporción la conversión en AGPCL  $\omega$ -3. Sin embargo, en los últimos años una serie de evidencias sugieren que el consumo de ALA en cantidades importantes, permite modificar los niveles tisulares de AGPCL  $\omega$ -3, incluido el DHA, adquiriendo especial interés las diferencias en la conversión de ALA en AGPCL  $\omega$ -3 dependiendo del tejido donde se metaboliza. Estos antecedentes, sumados a la baja ingesta de ácidos grasos  $\omega$ -3 (incluyendo ALA, EPA y DHA) en occidente, el importante desbalance en la relación ácidos grasos -6/-3 que esto conlleva y la aparición de aceites vegetales con un significativo contenido de ALA (superior al 50% del total de ácidos grasos), han abierto una interesante y polémica discusión sobre el complejo metabolismo del ALA y su efecto en el organismo. En el presente artículo se presentan una serie de antecedentes sobre el metabolismo del ALA, fundamentalmente su conversión en AGPCL  $\omega$ -3 en diferentes modelos biológicos, donde la evidencia sugiere el promisorio potencial del consumo de aceites vegetales ricos en ALA como una nueva fuente dietaria de ácidos grasos  $\omega$ -3.

Palabras clave: Conversión del ácido alfa-linolénico,  $\beta$ -oxidación del ácido alfa-linolénico, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, ácido docosahexaenoico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Burr GO, Burr MM. On the nature and role of fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930; 86:587-621.
2. 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.

TABLA 1

Principales fuentes vegetales de ALA.

Nombre común	Nombre científico	Contenido de ALA % esteres metílicos
Semilla de linaza	<i>Linum usitatissimum</i>	23
Aceite de linaza	<i>Linum usitatissimum</i>	54
Perilla	<i>Perilla frutescens</i>	58
Semilla de chía	<i>Salvia hispanica</i>	17
Aceite de chía	<i>Salvia hispánica</i>	65
Semilla de sclarea	<i>Salvia sclarea</i>	15
Aceite de sclarea	<i>Salvia sclarea</i>	60
Aceite de sachá inchi	<i>Plukenetia volubilis</i>	46
Aceite de perilla	<i>Perilla frutescens</i>	55
Aceite de camelina	<i>Camelina sativa</i>	38
Aceite de rosa mosqueta	<i>Rosa Rubiginosa</i>	26 - 37
Aceite de canola/colza	<i>Brassica campestris</i>	11 - 9
Aceite de soja	<i>Glycine max</i>	7
Nueces	<i>Juglans regia</i>	9
Frambuesa	<i>Rubus chamaemorus</i>	1

3. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:617-23.
4. Tvrdik P, Westerberg R, Silve S, Asadi A, Jakobsson A, Cannon B, Loison G, Jacobsson A. Role of a new mammalian gene family in the biosynthesis of very long chain fatty acids and sphingolipids. *J Cell Biol* 2000; 149:707-18.
5. Petrova S, Dimitrov P, Willett WC, Campos H. The global availability of n-3 fatty acids. *Public Health Nutr* 2011; 31:1-8.
6. Manerba A, Vizzardi E, Metra M, Dei Cas L. n-3 PUFAs and cardiovascular disease prevention. *Future Cardiol* 2010; 6:343-50.
7. 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.
8. Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36:885-95.
9. Valenzuela R, Bascuñán K, Valenzuela A, Chamorro R. Omega-3 fatty acids, neurodegenerative and psychiatric diseases: A new preventive and therapeutic approach. *Rev Chil Nutr* 2009; 36:1120-8.
10. Valenzuela R, Bascuñán K, Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA): A nutritional view for the prevention of Alzheimer's disease. *Rev Chil Nutr* 2008; 35:250-61.
11. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:870-79.
12. Valenzuela R, Bascuñán K, Chamorro R, Valenzuela A. Omega-3 fatty acids and cancer, a nutritional alternative for its prevention and treatment. *Rev Chil Nutr* 2011; 38:219-26.
13. Rudkowska I. Fish oils for cardiovascular disease: Impact on diabetes. *Maturitas* 2010; 67:25-28.
14. Zúñiga J, Venegas F, Villarreal M, Núñez D, Chandía M, Valenzuela R, et al. Protection against in vivo liver ischemia-reperfusion injury by n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the rat. *Free Radic Res* 2010; 44:854-63.
15. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 810-20.
16. Knoc B, Matthew B, Roy N, McNabb W. Study of the effects dietary polyunsaturated fatty acids: Molecular mechanisms involved in intestinal inflammation. *Grasas Aceites* 2009; 60: 8-21.
17. Valenzuela R, Videla LA. The importance of the long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in development of non-alcoholic fatty liver associated with obesity. *Food Funct*, 2011; 3:644-8.
18. JE. Hunter, in *Biological effects and nutritional essentiality*, ed. C. Galli and A. P. Simopoulos, Series A: Life Sciences, Plenum Press: New York, 1989, vol. 171, pp. 43-55.
19. Raper NR, Cronin FJ, Exler J. Omega-3 fatty acid content of the US food supply. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:304-8.
20. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60:421-9.
21. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:560S-9S.
22. Das UN. Essential Fatty acids - a review. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7:467-82.
23. Holub DJ, Holub BJ. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem* 2004; 263:217-25.
24. Saunders DR, Sillery JK. Absorption of triglyceride by human small intestine: dose-response relationships. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:988-91.
25. Burdge GC. Metabolism of  $\alpha$ -linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75:161-8.
26. Jones AE, Stolinski M, Smith RD, Murphy JL, Wootton SA. Effect of fatty acid chain length and saturation on the gastrointestinal handling and metabolic disposal of dietary fatty acids in women. *Br J Nutr* 1999; 81:37-43.
27. Leyton J, Drury PJ, Crawford MA. Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. *Br J Nutr* 1987; 57:383-93.
28. Li Z, Kaplan ML, Hachey DL. Hepatic microsomal and peroxisomal docosahexaenoate biosynthesis during piglet development. *Lipids* 2000; 35:1325-33.
29. Anderson GJ, Neuringer M, Lin DS, Connor WE. Can prenatal N-3 fatty acid deficiency be completely reversed after birth? Effects on retinal and brain biochemistry and visual function in rhesus monkeys. *Pediatr Res* 2005; 58:865-72.
30. Burdge GC, Calder PC. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45:581-97.
31. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr. Physiological compartmental analysis of  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 2001; 42:1257-65.
32. Peluffo RO, Nervi AM, Brenner RR. Linoleic acid desaturation activity of liver microsomes of essential fatty acid deficient and sufficient rats. *Biochim Biophys Acta* 1976; 441:25-31.
33. Brenner RR, Peluffo RO. Effect of saturated and unsaturated fatty acids on the desaturation in vitro of palmitic, stearic, oleic, linoleic, and linolenic acids. *J Biol Chem* 1996; 241:5213-9.
34. Langelier B, Alessandri JM, Perruchot MH, Guesnet P, Lavielle M. Changes of the transcriptional and fatty acid profiles in response to n-3 fatty acids in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Lipids* 2005; 40:719-28.
35. Portolesi R, Powell BC, Gibson RA. Competition between 24:5n-3 and ALA for Delta 6 desaturase may limit the accumulation of DHA in HepG2 cell membranes. *J Lipid Res* 2007; 48:1592-8.
36. Bordoní A, Lopez-Jimenez JA, Spanò C, Biagi P, Horrobin DF, Hrelia S. Metabolism of linoleic and  $\alpha$ -linolenic acids in cultured cardiomyocytes: effect of different N-6 and N-3 fatty acid supplementation. *Mol Cell Biochem* 1996; 157:217-22.
37. Barceló-Coblijn G, Collison LW, Jolly CA, Murphy EJ. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid increases brain but not heart and liver docosahexaenoic acid levels. *Lipids* 2005; 40:787-98.
38. Innis SM, Dyer RA. Brain astrocyte synthesis of docosahexaenoic acid from n-3 fatty acids is limited at the elongation of docosapentaenoic acid. *J Lipid Res* 2002; 43:1529-36.
39. 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.
40. Igarashi M, Ma K, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Rat heart cannot synthesize docosahexaenoic acid from circulating



- alpha-linolenic acid because it lacks elongase-2. *J Lipid Res* 2008; 49: 1735-45.
41. Barceló-Coblijn G, Kitajka K, Puskás LG, Högges E, Zvara A, Hackler L Jr, Farkas T. Gene expression and molecular composition of phospholipids in rat brain in relation to dietary n-6 to n-3 fatty acid ratio. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1632:72-9.
42. Barceló-Coblijn G, Collison LW, Jolly CA, Murphy EJ. Dietary alpha-linolenic acid increases brain but not heart and liver docosahexaenoic acid levels. *Lipids* 2005; 40: 787-98.
43. Yehuda S and Carasso L. Modulation of learning, pain thresholds, and thermoregulation in the rat by preparations of free purified alpha-linolenic and linoleic acids: determination of the optimal omega 3-to-omega 6 ratio. *PNAS* 1993; 90: 10345-9.
44. André A, Juaneda P, Sébédio JL, Chardigny JM. Effects of aging and dietary n-3 fatty acids on rat brain phospholipids: focus on plasmalogens. *Lipids* 2005; 40: 799-806.
45. Valenzuela R, Gormáz JG, Masson L, Vizcarra M, Cornejo P, Valenzuela A, Tapia G. Evaluation of the hepatic bioconversion of -linolenic acid (ALA) to eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in rats fed with oils from chia (*Salvia hispánica*) or rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*). *Grasas Aceites*, 2012; 63: 61-9.
46. González-Mañán D, Tapia G, Gormaz JG, D'Espessailles A, Espinosa A, Masson L, Varela P, Valenzuela A, Valenzuela R. Bioconversion of  $\alpha$ -linolenic acid to n-3 LCPUFA and expression of PPAR- $\alpha$ , acyl coenzyme A oxidase 1 and carnitine acyl transferase I are incremented after feeding rats with  $\alpha$ -linolenic acid-rich oils. *Food Funct*, 2012; DOI: 10.1039/C2FO30012E.
47. Finnegan YE, Howarth D, Minihane AM, Kew S, Miller GJ, Calder PC, Williams CM. Plant and marine derived (n-3) polyunsaturated fatty acids do not affect blood coagulation and fibrinolytic factors in moderately hyperlipidemic humans. *J Nutr* 2003; 133:2210-3.
48. James MJ, Ursin VM, Cleland LG. Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1140-5.
49. Schwab US, Callaway JC, Erkkilä AT, Gynther J, Uusitupa MI, Järvinen T. Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors. *Eur J Nutr* 2006; 45:470-7.
50. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, Hussain N, Miller GJ, Millward DJ, Griffin BA. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 2005; 181:115-24.
51. Harper CR, Edwards MJ, DeFilippis AP, Jacobson TA. Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr* 2006; 136: 83-7.
52. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:116-22.
53. DeMar JC Jr, DiMartino C, Baca AW, Lefkowitz W, Salem N Jr. Effect of dietary docosahexaenoic acid on biosynthesis of docosahexaenoic acid from alpha-linolenic acid in young rats. *J Lipid Res* 2008; 49:1963-80.
54. Su HM, Bernardo L, Mirmiran M, Ma XH, Nathanielsz PW, Brenna JT. Dietary 18:3n-3 and 22:6n-3 as sources of 22:6n-3 accretion in neonatal baboon brain and associated organs. *Lipids* 1999; 34 (Suppl) :S347-50.
55. Su HM, Huang MC, Saad NM, Nathanielsz PW, Brenna JT. Fetal baboons convert 18:3n-3 to 22:6n-3 in vivo. A stable isotope tracer study. *J Lipid Res* 2001; 42:581-6.
56. Greiner RC, Winter J, Nathanielsz PW, Brenna JT, Brain docosahexaenoate accretion in fetal baboons: bioequivalence of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids. *Pediatr Res* 1997; 42:826-34.
57. Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, Durand G. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989; 119:1880-92.
58. Sheaff Greiner RC, Zhang Q, Goodman KJ, Giussani DA, Nathanielsz PW, Brenna JT. Linoleate, alpha-linolenate, and docosahexaenoate recycling into saturated and mono-unsaturated fatty acids is a major pathway in pregnant or lactating adults and fetal or infant rhesus monkeys. *J Lipid Res* 1996; 37:2675-86.
59. Greiner RC, Winter J, Nathanielsz PW, Brenna JT. Brain docosahexaenoate accretion in fetal baboons: bioequivalence of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids. *Pediatr Res* 1997; 42:826-34.
60. Golovko MY, Murphy EJ. Uptake and metabolism of plasma-derived erucic acid by rat brain. *J Lipid Res* 2006; 47:1289-97.
61. Murphy CC, Murphy EJ, Golovko MY. Erucic acid is differentially taken up and metabolized in rat liver and heart. *Lipids* 2008; 43:391-400.
62. Rapoport SI, Rao JS, Igarashi M. Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both the diet and the liver. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77:251-61.
63. Rapoport SI. In vivo fatty acid incorporation into brain phospholipids in relation to plasma availability, signal transduction and membrane remodeling. *J Mol Neurosci* 2001; 16: 243-261; discussion 279-84.
64. Alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80:85-91.
65. Wang Y, Botolin D, Christian B, Busik J, Xu J, Jump DB. Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J. Lipid Res* 2005; 46:706-15.
66. Cho HP, Nakamura M, Clarke SD. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. *J Biol Chem* 1999a; 274:37335-9.
67. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J Biol Chem* 1999b; 274:471-7.
68. Innis SM. Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. *J Nutr* 2007; 137:855-9.
69. Uauy R, Dangour A. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev* 2006; 64:24-33.
70. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J. Ped* 1992; 120: S129-S38.
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. 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.
73. Green P, Yavin E. Mechanisms of docosahexaenoic acid accretion in the fetal brain. *J Neurosci Res* 1998; 52:129-36.
74. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4:121-9.
75. Carlson SE, Neuringer M. Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: a summary and critical analysis of the literature. *Lipids* 1999; 34:171-8.
76. López-López A, López-Sabater MC, Campoy-Folgoso C, Rivero-Urgell M, Castellote-Bargalló AI. Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1242-54.
77. Lammi-Keefe CJ, Jensen RG. Lipids in human milk: a review. 2: Composition and fat-soluble vitamins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:172-98.
78. European Food Safety Authority (EFSA). Alpha linolenic acid (ALA) and linolenic acid (LA), and brain and nerve tissue development. Commission Regulation (EU) N° 376/2010 and N° 983/2009.
79. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Omega-3 fatty acids (EPA and DHA) and its application in diverse clinical situations. *Rev Chil Nutr* 2011; 38:356-367.
80. Nagao K, Yanagita T. Bioactive lipids in metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008; 47:127-46.
81. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 2011; 50:372-87.
82. Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proc Nutr Soc* 2011; 70:215-31.
83. Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas A, Chung C, Rice H, Oppedal-Olsen H, Lloyd H, Lemke S. Impact of low v. moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br J Nutr* 2011; 106:1129-41.
84. Agricultural Research Service, USA. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/index.html>
85. ISSFAL, International Society for the Study of Fatty Acid and Lipid. <<http://www.issfal.org/pufa-recommendations.html>>.