Localizador web
Artículo 167.890

REVISIÓN DE CONJUNTO

Evaluación clínica de los ácidos grasos omega-3 en la gestación, la lactancia y el desarrollo infantil

E. López-Torres[a], P.A. Doblas[b], V. Guerrero del Valle[c] y M.C. de Linares[c]

[a]Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.
[b]Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Regional Carlos Haya. Málaga. España.
[c]Centro de Desarrollo Infantil y Atención Temprana Dr. D. Miguel de Linares Pezzi. Málaga. España.

ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a systematic review of the scientific-medical literature to identify and appraise the evidence on the influence of omega-3 fatty acids on maternal and infant health. Evidence was sought to answer a series of questions about the effect of omega-3 fatty acid intake (supplemented during pregnancy) on pregnancy duration and the incidence of preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension, and small for gestational age infants. The influence of omega-3 fatty acid intake (supplements or breast milk) on developmental outcomes in preterm and term infants, such as growth, neurocognitive development and visual function, were also investigated.

Conclusions: Supplementation with omega-3 fatty acids during pregnancy lowers the risk of premature birth and can increase pregnancy duration and birth weight by altering the balance of eicosanoids. These molecules are involved in labor and also promote fetal growth by improving placental blood flow. Intake of omega-3 fatty acids during pregnancy and breast feeding may facilitate the infant's brain development. There is also some evidence that supplementation with omega-3 fatty acids may help to prevent preeclampsia.

ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS GRASOS

La longitud de la cadena de carbonos y el número y localización de enlaces dobles determinan las propiedades de los diferentes ácidos grasos (AG). Por tanto, los enlaces dobles constituyen un criterio principal de clasificación de estas moléculas. Los que no presentan ningún enlace doble se denominan AG saturados. Los que tienen un solo enlace doble son los AG monoinsaturados. Finalmente, los que presentan 2 o más enlaces dobles se clasifican como AG poliinsaturados (AGPI). A su vez, los AGPI se agrupan según el carbono en el que se sitúa el primer enlace doble: si el primer enlace doble se encuentra en el carbono 3 (C-3), nos referiremos a estos AG como AGPI omega-3 o n-3 (AG o-3), mientras que si el primer enlace doble aparece en C-6, hablaremos de omega-6 o n-6 (AG o-6).

Los AGPI forman parte de las membranas celulares del organismo, especialmente en el tejido nervioso. Además, son sustrato en la síntesis de los eicosanoides. El ser humano no es capaz de sintetizar estos AG, por lo que se considera que son nutrientes esenciales, es decir, se deben obtener a través de la dieta. El principal AG o-3 presente en humanos es el ácido alfalinolénico (AAL), con 18 átomos de carbono, mientras que el principal o-6 es el ácido linoleico (AL) (tabla I). A partir del AL se sintetizan fundamentalmente el ácido gammalinoleico (AGL) y el ácido araquidónico (AA), y a partir del se sintetizan los ácidos eicosapentanoico (AEP) y docosahexanoico (AEP), con 20 y 22 átomos de carbono, respectivamente (fig. 1). Estos 2 últimos AG de cadena larga son los que están presentes fundamentalmente en el pescado y otros alimentos de origen marino. El AEP es un AG básico para la regulación de la funcionalidad cerebral (señal celular y riego sanguíneo neuronal), el desarrollo óptimo del cerebro y la visión, y la síntesis de prostaglandinas. El ADH es un AG estructural, pues forma parte de las membranas celulares y es también importante para el desarrollo visual durante la gestación y la primera infancia[1].

FUENTES DIETÉTICAS

Los pescados con mayor contenido de AEP y ADH son los que tienen mayor proporción de grasa en su composición, conocidos como pescados azules (sardi-

Aceptado para su publicación el 1 de junio de 2006.

TABLA I. **Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)**

	OMEGA-3	OMEGA-6
AGPI esenciales	Ácido alfalinolénico (AAL)	Ácido linoleico (AL)
AGPI no esenciales	Ácido eicosapentaenoido (AEP)	Ácido gammalinolénico (AGL)
	Ácido docosahexaenoico (ADH)	Ácido araquidónico (AA)

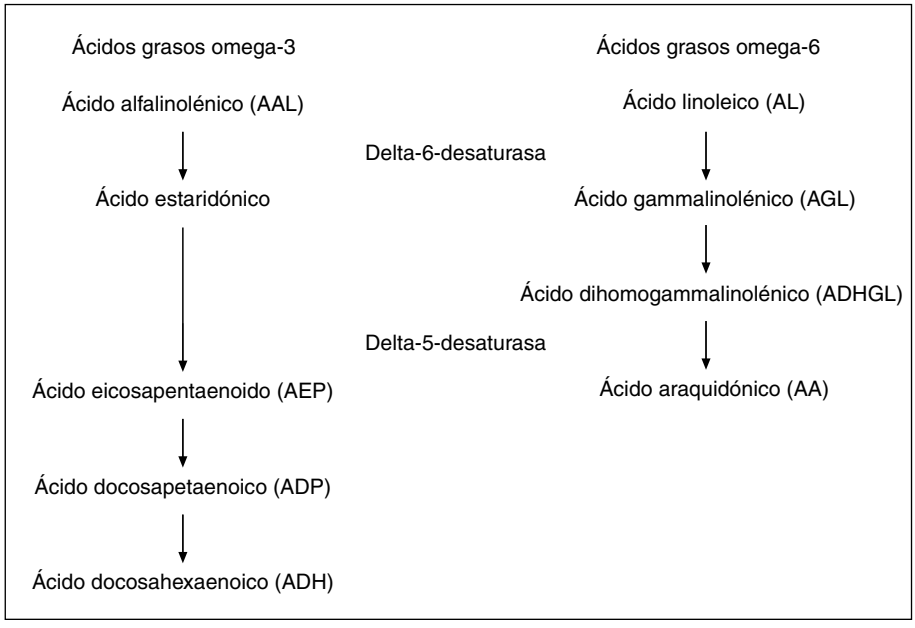

Fig. 1. Síntesis de los ácidos grasos poliinsaturados.

TABLA II. **Contenido de ácidos grasos omega 3 en pescados de consumo frecuente en España (g por cada 100 g de porción comestible)**

ALIMENTO	AEP (20:5; N = 3)	ADH (22:6; N = 3)	AEP + ADH
Caballa	1,10	2,56	3,66
Sardina	0,52	1,12	1,74
Salmón	0,50	1,00	1,50
Atún	0,24	0,98	1,22
Trucha	0,07	0,82	0,89
Bacalao	0,23	0,47	0,70
Merluza	0,10	0,54	0,64
Pescadilla	0,10	0,54	0,64
Mero	0,20	0,41	0,61
Lenguado	0,22	0,28	0,50

ADH: ácido docosahexanoico; AEP: ácido eicosapentanoico.

na, atún caballa, salmón), mientras que los pescados blancos (merluza, mero, lenguado, pescadilla) tienen una cantidad inferior de AG o-3. En la tabla II puede observarse el contenido de ADH y AEP en los principales pescados consumidos por la población española[2].

RELACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-6 RESPECTO A LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA DIETA ACTUAL

La dieta típica de los estadounidenses es alta en AG o-6 y baja en AG o-3, con una relación n-6:n-3 de cerca de 9:1. La relación n-6:n-3 puede llegar hasta 17:1 dentro de la dieta general del mundo occidental[3]. Es preocupante el alto contenido de AG o-6 de los alimentos, ya que dichos ácidos pueden interferir en la conversión de AAL en AEP y ADH. Por otro lado, las dietas altas en AG o-6, propician altas concentraciones de AA en los fosfolípidos de las membranas, lo cual, a lo largo del tiempo, resulta en un exceso de producción de eicosanoides que provocan inflamación.

RELACIÓN RECOMENDADA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-6:OMEGA-3

El Ministerio de Salud de Canadá recomienda una relación n-6:n-3 de 4:1 a 10:1, particularmente para los infantes y las mujeres embarazadas y en etapa de

lactancia[4]. Un comité formado por la Organización para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de Salud (FAO/WHO) recomienda una relación n-6:n-3 de entre 5:1 a 10:1 y también que las personas que dentro de sus dietas tienen una relación más alta a la citada anteriormente, consuman más alimentos con contenido de AG o-3, como vegetales verdes, leguminosas, pescados y mariscos. Por su parte, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) recomienda una relación de 5:1[5]. Debido al alto consumo de AG, hay una amplia posibilidad para mejorar la relación citada anteriormente, a través de un consumo menor de grasas o-6 y un consumo mayor de grasas o-3, incluyendo el AAL[6].

PORCIONES DIETÉTICAS RECOMENDADAS DE ÁCIDO A-LINOLÉNICO

En septiembre de 2002, el IOM publicó las porciones recomendadas de AG esenciales, considerando la naturaleza esencial del AAL en la dieta humana y la contribución de todos los AG o-3 en la salud humana[5]. Las aportaciones dietéticas recomendadas por el IOM se desarrollaron en cooperación con el Ministerio de Salud de Canadá y reemplazan las aportaciones nutritivas recomendadas en Canadá (PNR). En su informe de 2002, el IOM establece porciones adecuadas de AG esenciales AAL y AL basado en la porción promedio diaria consumida por personas saludables que no parecen ser deficientes en estos nutrientes. Las porciones adecuadas de AAL se muestran en la tabla III. Para los varones, la porción adecuada de AAL es de 1,6 g mientras que para las mujeres es de 1,1 g. Las mujeres embarazadas deben de consumir 1,4 g/día de AAL para satisfacer las necesidades del feto en desarrollo; por otro lado, las mujeres en período de lactancia deben consumir 1,3 g/día de AAL para asegurar una concentración adecuada de este AG esencial en su leche materna. Por ello, se recomienda un aporte mínimo de 300 mg/día de ADH para suplir las necesidades básicas tanto en el embarazo como en la lactancia[7].

Asimismo, es clara la importancia o esencialidad del ADH en el desarrollo de los infantes, los cuales tienen la capacidad de producir cierta cantidad de éste ácido a partir del AAL, pero no lo suficiente para su desarrollo[8]. El ADH y el AA son los principales AG o-3 y o-6 en los tejidos neurales y el ADH es el mayor componente de las membranas fotorreceptoras de la retina. Por otro lado, los valores de AG en el plasma de la madre y del feto son diferentes y se observa un gradiente maternofetal; este hallazgo hace pensar que la madre aporta estos AG al feto para su desarrollo neurológico. Por tanto, un recién nacido pretérmino requiere mayor suplementación que el recién nacido que ha podido recibirlo vía placentaria durante el último trimestre de vida fetal; por otro lado, el recién nacido pretérmino no realiza una síntesis eficaz, por ello la suplementación con estos AG mejoraría su desarrollo neurológico y visual[9]. Hay muchos puntos oscuros con respecto a la eficacia y riesgos de la suplementación en las fórmulas de recién nacidos pretérmino; por este motivo, el panel de expertos no recomienda un mínimo de contenido de AA, ADH o AEP en las fórmulas para lactantes, sino que recomienda un máximo de AA del 0,6% del total de AG; ADH del 0,35 %, y AEP del 30% de la concentración de ADH, con una relación AA:ADH de 1,5-2 (tabla IV).

TABLA III. **Aportaciones diarias recomendadas de ácido alfa-linolénico (AAL) para niños, adolescentes, adultos y mujeres embarazadas y en período de lactancia**

ETAPAS DE LA VIDA	EDAD (AÑOS)	CONSUMO ADECUADO DE AAL (g/DÍA)
Infantes (ambos sexos)	1-3	0,7
	4-8	0,9
Niños y varones	9-13	1,2
	14-18,1	1,2
	> 19	1,6
Niñas y mujeres	9-13	1,0
	14-18	1,1
	> 19	1,1
Embarazadas	14-50	1,4
Período de lactancia	14-50	1,3

TABLA IV. **Aportaciones diarias recomendadas de ácidos grasos en el neonato**

ÁCIDO GRASO	% ÁCIDO GRASO
AL, 18:2; o-6	10,00
AAL, 18:3; o-3	1,50
AA, 20,4; o-6	0,50
ADH, 22:6; o-3	0,35
AEP, 20:5; o-3	< 0,10

AA: ácido araquidónico; AAL: ácido alfa-linolénico; ADH: ácido docosahexanoico; AL: ácido lioleico; AEP: ácido eicosapentanoico.

INFLUENCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SOBRE LA GESTACIÓN, LA LACTANCIA Y EL DESARROLLO INFANTIL

Desde los años sesenta, la influencia de la nutrición materna sobre el crecimiento y desarrollo fetal se ha estudiado ampliamente en un intento de conocer las

causas y consecuencias de la malnutrición proteico-calórica infantil[10]. Esta línea de investigación se ha expandido en los últimos años con la realización de estudios descriptivos, observacionales o experimentales que tienen como objetivo establecer las directrices sobre la composición en la dieta de la gestante. En este sentido, se han diseñado múltiples estudios que revisan la influencia de una dieta rica en AG o-3 en la gestación y sus complicaciones, así como en el desarrollo fetal y neonatal [11].

A continuación, se evalúa el papel que ejercen los AG o-3 en la etapa del crecimiento y desarrollo fetal así como en el desarrollo visual y neurocognitivo en la edad pediátrica. Por otra parte, se evaluará su influencia en el desarrollo del embarazo y en la incidencia de hipertensión gestacional.

El factor predictivo más importante en la morbimortalidad neonatal es el peso al nacer. Esta circunstancia condiciona que el recién nacido pretérmino presente un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades como retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular, síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrosante y enfermedad pulmonar crónica. Además, los recién nacidos que sobreviven a este período, como consecuencia de alteraciones fisiopatológicas deletéreas mantenidas durante la etapa de crecimiento y desarrollo intrauterino, tienen un mayor riesgo de presentar déficit neurodegenerativos permanentes como la parálisis cerebral[12], y de otras enfermedades crónicas como enfermedad pulmonar, hipertensión, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus[13]. En este sentido, además del peso al nacimiento, hay autores que sugieren la presencia de otras circunstancias que puedan influir en la morbimortalidad neonatal y en la enfermedad adulta del recién nacido pretérmino. De esta forma, establecen la asociación de un déficit de AG o-3 y o-6 durante el período sensitivo del crecimiento y desarrollo fetal con la aparición de enfermedades en la edad adulta como la hipertensión[14].

Por otra parte, para un adecuado desarrollo y crecimiento fetal, el normal funcionamiento del flujo plasmático placentario es crucial, sobre todo en la transferencia de nutrientes desde la madre al feto. Se ha demostrado que una proporción adecuada entre AG o-6:AG o-3 resulta fundamental en el mantenimiento de un correcto flujo sanguíneo placentario, así como la presencia de una asociación directa entre la ingesta materna de AG o-3 y el grado de desarrollo fetal[15].

Al igual que ocurre con otros nutrientes, la mayor proporción de AG en el feto se encuentra presente en el último trimestre, y se localiza principalmente en cerebro y retina, y para ello depende del aporte materno. Por tanto, los recién nacidos pretérmino presentan un menor contenido de AG o-3 en relación con los nacidos a término[16].

El feto es capaz de convertir AAL a ADH, aunque hay controversias acerda de si la razón de conversión es adecuada para suplir sus necesidades básicas. La mayor proporción de ADH presente en el feto se transfiere desde la circulación materna a través de un mecanismo todavía desconocido[17]. Los estudios realizados con suplementos de ADH en la edad pediátrica muestran resultados variables, y en niños prematuros demuestran una mejoría en la agudeza visual y cierta controversia en los resultados obtenidos de niños nacidos a término, debido principalmente al diseño del estudio, edad, duración de la intervención y las escalas de medida utilizadas[18,19].

Acera del desarrollo cognitivo, estudios obsevacionales han mostrado una clara mejoría en niños que recibieron lactancia materna comparados con los que fueron alimentados con fórmulas artificiales, de lo que se deduce que los derivados de AL y AAL, sólo presentes en la leche materna, podrían estar involucrados en este hecho. La leche humana contiene una proporción de ADH que oscila desde el 0,2 al 0,4% del total de los AG y varía de forma considerable entre poblaciones según las diferencias en la ingesta de ADH[20,21]. En este caso, al igual que en los ensayos clínicos realizados para evaluar la agudeza visual en recién nacidos a término, el efecto de los suplementos de ADH sobre el desarrollo cognitivo muestra resultados poco concluyentes[22]. Sin embargo, un estudio realizado en Dinamarca demuestra una asociación entre las concentraciones de ADH presentes en la leche materna con el desarrollo de la agudeza visual de los recién nacidos, además de haber una correlación entre las concentraciones elevadas de ADH en la leche materna con las presentes en los recién nacidos[23].

En relación con la influencia de los AG en el desarrollo del embarazo, estudios epidemiológicos demuestran que un incremento en la ingesta de pescado con alto contenido en ácidos grasos o-3 durante este período aumenta el peso del recién nacido al nacimiento mediante la prolongación del tiempo de la gestación[24,25]. Los mecanismos que se han propuesto para explicar este hecho son: *a)* el retraso del tiempo en el inicio del parto como resultado de una disminución de las concentraciones de prostaglandinas, y *b)* un aumento en el crecimiento fetal como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo placentario provocado por el descenso de la razón tromboxano/prostaciclina[26-28].

De igual modo, los AG esenciales derivados eicosanoides juegan un papel importante como mediadores

bioquímicos en la fisiología del inicio del parto favoreciendo las contracciones uterinas, la maduración cervical y la ruptura de la bolsa amniótica, y se detecta una elevación de los ácidos grasos o-6 y derivados eicosanoides (PGE2, PGF2α LTC4, LTB4) en la circulación materna previo al inicio del parto, con un descenso de sus concentraciones plasmáticas tras su finalización[29,30]. Así, se ha observado como mujeres con antecedentes de partos pretémino presentan concentraciones superiores de AG o-6 y derivados eicosanoides en relación con los AG o-3. Esta observación se ha constatado en estudios realizados en humanos, roedores y ovejas, que tras la administración de suplementos de AG o-3 presentaron un incremento en la duración de la gestación[31].

Por otra parte, la prevalencia de la hipertensión en el embarazo es de aproximadamente un 6-8%, y es la segunda causa más frecuente de muerte materna en Estados Unidos. En los países occidentales, la insuficiencia placentaria constituye la causa más frecuente de crecimiento intrauterino retardado, y es un factor fundamental en la fisiopatología de la hipertensión gestacional[32]. El mecanismo fisiopatológico de la hipertensión en el embarazo aún no está aclarado, aunque se atribuye a una disfunción endotelial con un aumento de la sensiblidad a los agentes vasopresores[33]. En este sentido, la vasoconstricción mantenida mediada por un derivado del AG o-6 como el tromboxano A2 presente en el plasma y tejido placentario de la gestante con preeclampsia, podría justificar esta hipótesis[34]. Adicionalmente, se ha observado que en poblaciones con elevado consumo de aceite de pescado y en pacientes hipertensos que reciben suplementos de AG o-3 presentan cifras más bajas de presión arterial[35]. En conclusión, un suplemento con AG o-3 podría corregir el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, reducir la viscosidad sanguínea y los efectos vasopresores y, en definitiva, ayudar a prevenir la aparición de hipertensión durante el embarazo[36].

En resumen, se puede establecer el beneficio de la administración de suplementos de AG o-3 en la edad infantil basándonos en la presencia de un alto contenido de AG o-3 en el cerebro y la retina humanos, la importante concentración de AG o-3 que alcanza en recién nacido a término en el último trimestre de la gestación y la escasa cantidad de AG o-3 que presentan los recién nacidos pretérmino.

En relación con suplementos de AG o-3 durante la gestación y el desarrollo infantil, la evidencia científica disponible aporta datos concluyentes en la disminución de partos pretérmino, en el incremento en la duración de la gestación y el peso al nacer, y en la prevención de la preeclampsia.

Finalmente, los datos de seguridad acerca de los suplementos de AG o-3 obtenidos de diferentes metaanálisis muestran una buena tolerancia y destacan la presencia de efectos adversos gastrointestinales autolimitados, como náuseas o diarrea, tanto en la gestante como en el niño. No obstante, teniendo en cuenta la presencia de diferentes tipos de AG o-3, las diferencias en la composición de las fórmulas de lactancia y la heterogeneidad de la población pediátrica, el perfil de seguridad en este grupo de edad se debe evaluar mediante la realización de estudios de farmacovigilancia.

RESUMEN

El propósito del estudio fue la revisión sistemática de la literatura médica con el fin de evaluar e identificar la influencia que los ácidos grasos (AG) omega-3 (o-3) ejercen sobre la salud infantil y materna. Se planteó como objetivo dar respuesta a una serie de preguntas acerca de la relevancia de la ingesta de AG o-3 en la duración de la gestación, incidencia de preeclampsia, eclampsia o hipertensión gestacional e incidencia de recién nacidos con bajo peso para su edad gestacional. También se revisó la influencia de los AG o-3 (suplementos o leche materna) en el crecimiento de los recién nacidos pretérmino y a término así como en el desarrollo neurocognitivo y visual.

Como conclusiones señalar que los suplementos de AG o-3 podrían disminuir el riesgo de partos pretérmino e incrementar la duración del embarazo y el peso al nacer justificado por una alteración en la regulación de los eicosanoides, que se encuentran involucrados en la fisiología del trabajo de parto y en el crecimiento fetal, y que actúan favoreciendo el flujo sanguíneo placentario. La ingesta de AG o-3 durante el embarazo y la lactancia favorece el desarrollo cerebral en la infancia. También hay evidencia que podría justificar la prevención de la preeclampsia tras la administración de AG o-3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aires D, Capdevilla N, Segundo MJ. Ácidos grasos esenciales. Offarm. 2005;24:96-102.
2. Mataix J, Mañas Almendros M. Tablas de composición de alimentos españoles. Granada: Universidad de Granada; 1998.
3. Simopoulos AP. n-3 fatty acids and human health: Defining strategies for public policy. Lipids. 2001;36:S83-9.
4. WHO and FAO Joint Consultation. Fats and oils in human nutrition. Nutr Rev. 1995;53:202-5.
5. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press; 2002 p. 7-1, 7-69 (dietary fiber), 8-1, 8-97 (fat and fatty acids).

6. U.S. Department of Agriculture, Agriculture Research Service, Food Surveys Research Group. 1997. Data tables: Intakes of 19 individual fatty acids: Results from 1994-1996 Continuing Survey of Food Intakes by Individuals. 1997. Disponible en: www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/home. htm
7. DHA for pregnancy and lactation. Scientific background document-number 2. North Sydney: Clover Corporation Ltd; 2001.
8. Duque AG. The role of lipids in fetal brain development. Perinat Nutr Rep Spring. 1997:22;4-5.
9. Clanidin MT, Chappell JE, Leon S, Heim T, Swair PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion in human brain implications for fatty requirements. Early Hum Dev. 1980;4:121-9.
10. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in growth and development. In: Lees RS, Karel M, editors. Omega-3 Fatty Acids in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1990. p. 115-56.
11. Saldeen P, Saldeen T. Women and omega-3 fatty acids. Obstet Gynecol Surv. 2004;59:722-30.
12. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. JAMA. 2000; 284:843-9.
13. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, Evans NJ, Simpson JM, Wright I, Australian and New Zealand Neoatal Network. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F40-5.
14. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. Eur J Epidemiol. 2003;18:733-6.
15. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. Placenta. 2005;26 Suppl A:S70-5.
16. Hornstra G, Al MD, Van Houwelingen AC, Foreman-van Dronguelen MM. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;61:57-62.
17. Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for longchain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. Am J Clin Nutr. 2000;71 1 Suppl:315-22S.
18. Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, Tolley EA. Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. Am J Clin Nutr. 1993;58:35-42.
19. Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2000;105 Pt 1:32-8.
20. Birch EE, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG, Prestidge G. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. Pediatr Res. 1998;44:201-9.
21. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, Harris CL, Springer MA, Hansen JW, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. J Pediatr. 2005;146: 461-8.
22. Lucas A, Stafford M, Morley R, Abbot R, Stephenson T, MacFadyen U, et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial [comment]. Lancet. 1999;354: 1948-54.
23. Jorgensen MH, Hernell O, Hughes EL, Michaelsen KF. Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32:293-6.
24. Facchinetti F, Fazzio M, Venturini P. Polyunsaturated fatty acids and risk of preterm delivery. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005;9:41-8.
25. Olsen SF, Olsen J, Frische G. Does fish consumption during pregnancy increase fetal growth? A study of the size of the newborn, placental weight and gestational age in relation to fish consumption during pregnancy. Int J Epidemiol. 1990; 19:971-7.
26. Andersen HJ, Andersen LF, Fuchs AR. Diet, preeclampsia, and intrauterine growth retardation. Lancet. 1989;1:1146.
27. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. BJOG. 2000;107:382-95.
28. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:1077-9.
29. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. N Engl J Med. 1999;341:660-6.
30. Walsh SW. Evidence for 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) and leukotriene C4(LTC4) in the onset of labor. Ann N Y Acad Sci. 1991; 622:341-54.
31. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration [comment]. Lancet. 1992;339:1003-7.
32. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2002;99:490-6.
33. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet. 2001;357:53-6.
34. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ II, Clemens JD, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. JAMA. 1999;282:356-62.
35. Pauletto P, Puato M, Caroli MG, Casiglia E, Munhambo AE, Cazzolato G, et al. Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish-diet and vegetarian villagers in Tanzania: the Lugalawa study. Lancet. 1996;348:784-8.
36. Qiu C, Sánchez SE, Larrabure G, David R, Bralley JA, Williams MA. Erythrocyte omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and preeclampsia risk in Peruvian women. Arch Gynecol Obstet. 2006; 274:97-103.