



Original / *Pediatría*

Índice elevado de ácidos grasos omega 6/omega 3 en niños con neuropatías causa o efecto

E. Cortés¹, M. J. Hidalgo¹, M. M. Rizo-Baeza², M. J. Aguilar³ y V. Gil¹

¹Universidad Miguel Hernández. Departamento de Farmacología, Pediatría y Q. Orgánica y Departamento de Medicina Clínica. ²Universidad de Alicante. Departamento de Enfermería. ³Universidad de Granada. Departamento de Enfermería. Granada, España.

Resumen

Introducción: Los ácidos grasos n-3 y n-6 compiten por las mismas elongasas y desaturasas, siendo muy deficiente la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados n-3 a partir de ácido linolénico. Los poliinsaturados n-3 previenen enfermedades y son importantes en el desarrollo y mantenimiento de las actividades neuronales, siendo necesaria una relación adecuada con sus antagonistas n-6. En este trabajo se estudia la proporción de estos ácidos grasos.

Material y métodos: Se han analizado los ácidos grasos n-3 y n-6 en sueros y fosfolípidos de membrana de 374 niños con neuropatías y de 34 niños sanos, mediante cromatografía de gases con detector de masas. Se ha realizado el estudio estadístico pertinente.

Resultados: Los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) en suero y su correspondientes fosfolípidos de membrana correlacionan mejor que los de la familia n-6. Los mayoritarios n-6 (LA y ARA) están en igual proporción en sueros, siendo más elevados significativamente en los fosfolípidos de los niños sanos. Los n-3 (EPA y DHA) tienen valores más altos en los niños sanos, tanto en suero como en fosfolípidos, su suma se iguala en los fosfolípidos de membrana. El índice n-6/n-3 es mayor en los niños con trastorno neurológico en ambas muestras.

Conclusión: No siendo la causa de la neuropatía el alto índice n-6/n-3, sin embargo es aconsejable incrementar la ingesta de n-3, sobre todo DHA en toda la población y en especial en los niños con trastornos neurológicos.

(Nutr Hosp. 2013;28:1165-1170)

DOI:10.3305/nh.2013.28.4.6584

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados. Omega 3. Omega 6. Suero. Fosfolípidos.

HIGH RATIO OF OMEGA 6/OMEGA 3 RATIO CHILDREN WITH NEUROPATHIES CAUSE OR EFFECT

Abstract

Introduction: The n-3 and n-6 fatty acids compete for the same elongases and desaturases, still highly deficient synthesis of polyunsaturated fatty acids from n-3 linolenic acid. The n-3 polyunsaturated prevent disease and are important in the development and maintenance of neuronal activities, necessitating a proper relationship with their antagonists n-6. This paper studies the proportion of these fatty acids.

Material and methods: We analyzed the fatty acids of n-3 and n-6 in sera and membrane phospholipid with 374 children neuropathies and 34 healthy children, using gas chromatography with mass detector. It has made the relevant statistical study.

Results: The n-3 (EPA and DHA) in serum and their corresponding membrane phospholipids correlate better than the n-6 family. The major n-6 (LA and ARA) are equally in serum, being significantly higher in phospholipids of healthy children. The n-3 (EPA and DHA) have higher values in healthy children, both in serum and phospholipids, their sum is equal to the membrane phospholipids. The n-6/n-3 ratio is higher in children with neurological disorder in both samples.

Conclusion: Not being the cause of the high rate n-6/n-3 neuropathy, however it is advisable to increase the intake of n-3, DHA particularly across the population, especially in children with neurological disorders.

(Nutr Hosp. 2013;28:1165-1170)

DOI:10.3305/nh.2013.28.4.6584

Key words: Polyunsaturated fatty acids. Omega 3. Omega 6. Serum phospholipids.

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud.
Avda. Madrid, s/n.
18012 Granada, España.
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 18-III-2013.
Aceptado: 28-IV-2013.

Introducción

Los ácidos grasos omega 3 (n-3) y omega 6 (n-6) son esenciales para el hombre, y únicamente pueden elongados y desaturados en pequeñas cantidades a partir de sus precursores linoleico (LA)(C18:2n-6) y linolénico (LNA) (C18:3n-3)¹, compitiendo por el mismo sistema enzimático para la desaturación-elongación de sus cadenas carbonadas, siendo precursores respectivamente de los ácidos grasos de cadena larga (LC-PUFA), de las series n-6: dihomo- γ -linoleico (DHGLA, 20:3n-6), ácido araquidónico (ARA, 20:4n-6), ácido docosatretraenoico (DTA, 22:4n-6); y de la serie n-3: ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3), ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5n-3), y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) producto final de la serie (únicamente un pequeño porcentaje del 5% puede convertirse)¹ (fig. 1).

Los ácidos grasos n-3 se han mostrado eficaces en muchos procesos, como la prevención de enfermedades cardiovasculares^{2,3}, enfermedades inmunitarias, inflamatorias, etc, es por tanto necesaria una dieta equilibrada entre ambos para mantener el estado de salud⁴. Diferentes relaciones n-6/n-3 se han mostrado eficaces, siendo la proporción adecuada entre 4/1 a 2/1, proporciones en las que se ha visto un descenso de la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular, disminución proliferación celular en cáncer colorectal y reducción de la inflamación en artritis reumatoide, entre otras. Proporción alejada de las dietas actuales de los países occidentales, con cantidades relativas muy altas de n-6^{4,5}.

Los n-3 intervienen en distintas actividades fisiológicas. Así, hay estudios que muestran su actividad anti-convulsivante y antiarrítmica, en corazón y cerebro⁶.

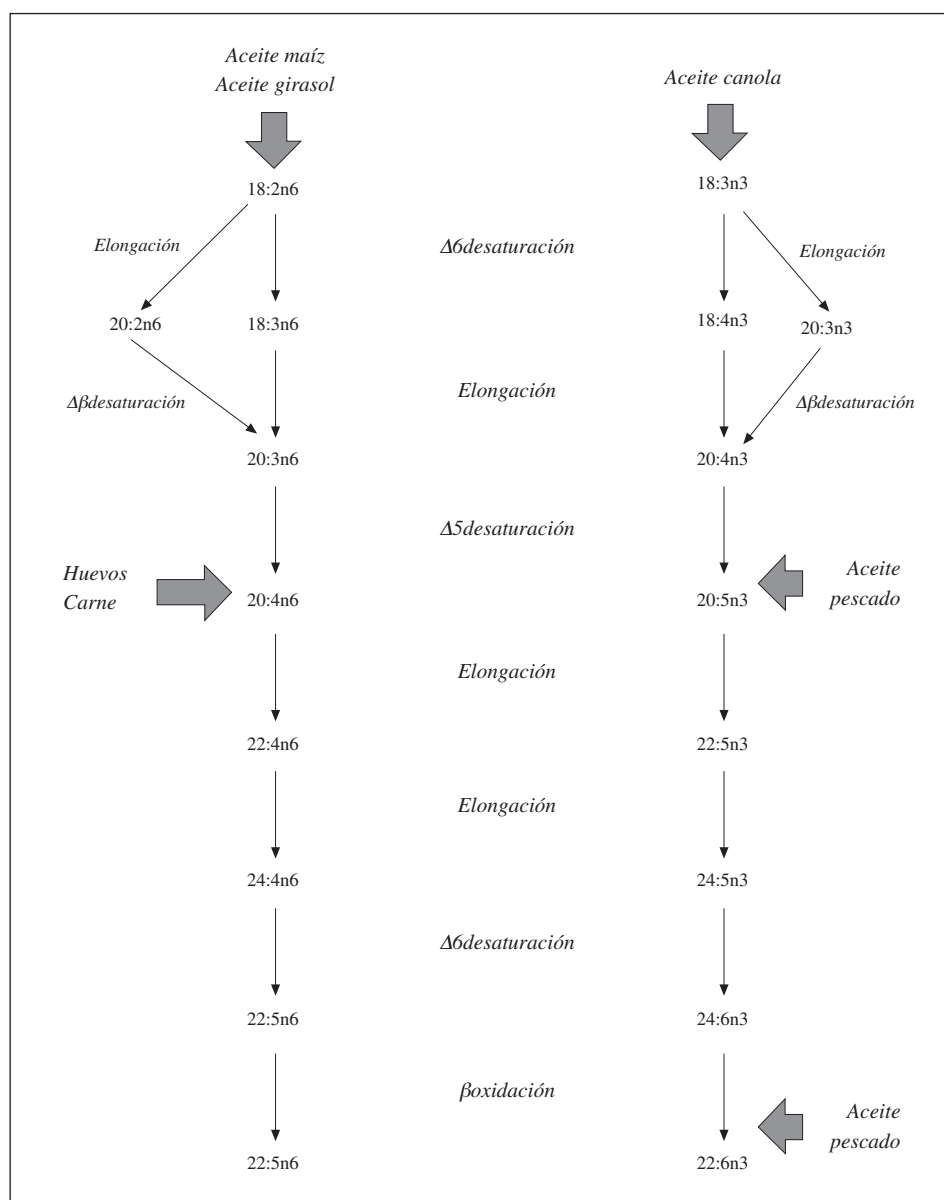


Fig. 1.—Interconversión entre los ácidos grasos insaturados de las familias n-6 y n-3 y su origen alimentario.

Tienen un importante papel en la inflamación y regulación de la inmunidad⁷. Intervienen en el crecimiento infantil por su efecto sobre la transcripción genética⁸. Influyen en la fluidez de la membrana en células endoteliales y en la función cognitiva⁹. Protegen el desarrollo mitocondrial en la apoptosis de retina y actúan en la agudeza visual¹⁰. Su deficiencia puede provocar desórdenes en el comportamiento infantil, dislexia o esquizofrenia¹¹. Intervienen en la neurotransmisión cerebral y por lo tanto afectan a la función cerebral¹². En concreto, el DHA es el único ácido graso n-3 con aplicación clínica demostrada. La mayor concentración de DHA está en la retina, especialmente en los fotorreceptores y en sus segmentos externos (80-90% de los ácidos grasos). El DHA se acumula muy rápidamente en el cerebro humano en desarrollo entre las 32 semanas de gestación y los primeros meses postnatales^{13,14}. Durante este tiempo las restricciones nutricionales o los desequilibrios dietéticos pueden ocasionar un déficit de mielina y algunas anomalías en los patrones de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)^{13,14}, produciendo un daño que puede ser irrecuperable.

El DHA es el ácido graso más fluido para su tamaño ya que es el más poliinsaturado y el más sensible a la oxidación por su cantidad elevada de enlaces insaturados. La retina es donde se hallan los coiniciadores más potentes de la oxidación: el oxígeno y la luz por lo que necesita el sistema antioxidante más eficaz, particular y único en el todo el organismo.

Material y métodos

Se recogieron 2 ml de muestras de sangre enviadas al laboratorio de Pediatría de la Universidad Miguel Hernández para descartar enfermedades metabólicas de 374 niños con trastornos neurológicos (retraso psicomotor, autismo, déficit de atención, epilepsia, etc.), y de 34 niños sin patología nutricional ni neurológica conocida, separando el suero del botón celular. Se procedió de la forma previamente descrita de i) Extracción lipídica en los sueros y ruptura de membranas, extracción lipídica y separación fosfolípidos en las células de la sangre; ii) Metilación; iii) Separación y cuantificación mediante cromatografía de gases con detector de masas (cromatógrafo de gases Shimadzu modelo GC-17, autoinyector Shimadzu AOC-20i y detector de espectrometría de masas Shimadzu modelo QP-5000), con columna -wax de sílica de la mezcla de ésteres metílicos (Nu-Chek-Prep, INC GLC 85). Los datos fueron anonimizados de forma no fiable y tratados estadísticamente mediante el paquete IBM SPSS Statistics 20.0, estableciendo un nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

Se ha realizado el estudio de la correlación lineal de Pearson entre los valores de cada muestra en suero y su

Tabla I
Correlaciones entre suero y fosfolípidos de membrana de los ácidos grasos insaturados n-6 y n-3 en el total de la muestra (n = 350)

Ácido graso (% p/p)	r ²	p
C18:2n6	0,192	0,000
C18:3n6	0,214	0,000
C20:2n6	-0,006	ns
C20:3n6	0,332	0,000
C20:4n6	0,190	0,000
C22:2n6	-0,022	ns
C22:4n6	0,147	0,006
∑ n-6	0,174	0,001
C20:3n3	0,005	ns
C20:5n3	0,682	0,000
C22:3n3	-0,022	ns
C22:5n3	0,161	0,002
C22:6n3	0,448	0,000
∑ n-3	0,210	0,000

correspondiente muestra en fosfolípidos de membranas (n = 350), observándose mejor correlación entre los dos ácidos grasos mayoritarios n-3, EPA (r² 0,682; $p < 0,0001$) y DHA (r² = 0,448; $p < 0,0001$) que en los correspondientes de la familia n-6, como se observa en la tabla I.

Los valores de cada ácido graso de la familia n-3 y n-6 están expresados en la tabla II. Ente los n-6, cabe destacar la igualdad entre las concentraciones en suero de los dos mayoritarios LA y ARA en suero, mientras que en los fosfolípidos se han concentrado más en el grupo de niños sanos que en el de los niños con trastornos neurológicos, siendo sus diferencias significativas. Este incremento de n-6 en los niños sanos se hace patente en la suma de todos los n-6 (fig. 2). Entre los n-3, hay que destacar las diferencias, tanto en suero como en los fosfolípidos, de los valores del EPA y DHA, con valores mayores en los niños sanos. De igual forma se observa dicha diferencia en la suma de todos los n-3 en suero, igualándose en los fosfolípidos de membranas (fig. 2).

Es importante tener en cuenta el índice n-6/n-3, siendo mayor, tanto en suero (muy significativo) como en fosfolípidos, en los niños que padecen un trastorno neurológico frente a los niños sanos (fig. 3).

Discusión

Los datos obtenidos muestran una relación mayor de los ácidos grasos EPA y DHA con su ingesta como tales, al estar correlacionados mucho mejor sus valores en suero y fosfolípidos de membranas, indicando posiblemente porque las enzimas de interconversión son mucho menos utilizadas que por los n-6, en los que dicha correlación no es tan clara. Esto puede deberse a

Tabla II

Concentraciones (% p/p) (media, SD) de los ácidos grasos insaturados n-6 y n-3 en suero y fosfolípidos de membrana del grupo de pacientes con trastornos neurológicos (n = 374). Comparación de dichos valores con los del grupo control mediante el test U de Mann-Whitney

ÁG (% p/p)	Suero			PL membranas		
	TN	Control	U M-W	TN	Control	U M-W
C18:2n6	21,62 (7,26)	21,37 (8,96)	ns	6,45 (2,68)	8,53 (2,55)	0,000
C18:3n6	0,39 (0,38)	0,04 (0,13)	0,000	0,50 (1,50)	0,01 (0,02)	0,000
C20:2n6	0,26 (0,33)	0,74 (2,04)	0,009	0,36 (0,65)	0,05 (0,08)	0,000
C20:3n6	1,28 (0,56)	0,93 (0,48)	0,001	1,07 (0,71)	0,84 (0,38)	ns
C20:4n6	5,81 (2,21)	6,24 (3,92)	ns	9,13 (3,72)	12,55 (3,23)	0,000
C22:2n6	0,08 (0,17)	0,52 (1,47)	ns	0,20 (0,46)	0,02 (0,02)	0,000
C22:4n6	0,24 (0,39)	0,48 (1,06)	0,006	1,58 (0,95)	2,34 (0,85)	0,000
C18:3n3	0,26 (0,24)	0,48 (1,60)	0,000	0,31 (0,58)	0,04 (0,12)	0,000
C20:3n3	0,05 (0,23)	0,04 (0,18)	0,015	0,13 (0,29)	0,01 (0,02)	0,000
C20:5n3	0,08 (0,45)	4,31 (2,51)	0,000	0,22 (0,58)	1,83 (0,96)	0,000
C22:3n3	0,06 (0,18)	0,05 (0,12)	ns	0,24 (1,16)	0,03 (0,04)	ns
C22:5n3	0,38 (0,35)	0,47 (0,80)	ns	1,10 (1,04)	0,80 (0,45)	ns
C22:6n3	1,42 (0,96)	1,15 (0,76)	ns	2,65 (1,95)	3,14 (2,15)	ns

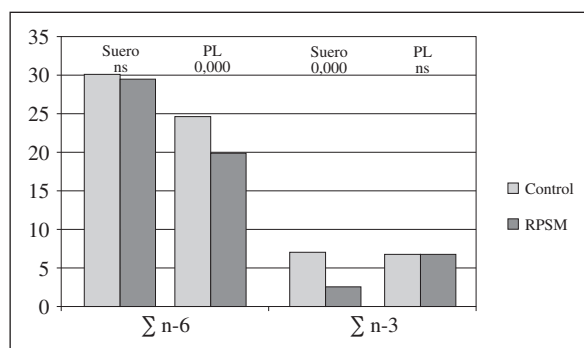


Fig. 2.—Comparación entre las sumas de las concentraciones en suero y fosfolípidos de membrana de los ácidos de la familia n-6 y familia n-3 entre el grupo de afectados de trastornos neurológicos (rojo) y el grupo control (azul).

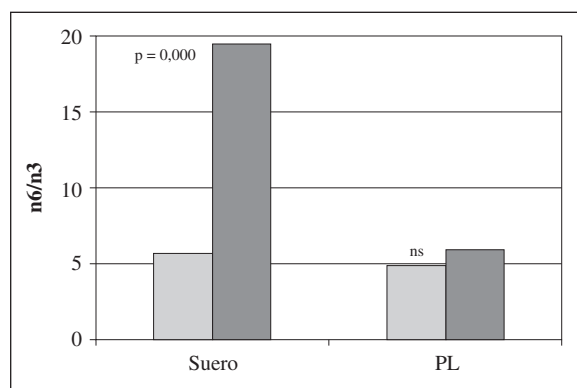


Fig. 3.—Comparación del índice n6/n3 en suero y fosfolípidos de membrana entre el grupo de afectados de trastornos neurológicos (rojo) y el grupo control (azul).

que se tienen índices elevados de n-6/n-3 y existe una competencia entre ambas familias por las enzimas elongasas y desaturasas implicadas (fig. 1), estando además estimulada la desaturación de los n-6 en ayunas a partir del ácido inicial de la cadena, el linoleico¹⁵ y siendo poco efectiva en la familia n-3, como lo muestra el hecho de que la suplementación en la dieta con ácido LNA o EPA, tienen poco efecto sobre los niveles en sangre de DHA, mientras que el consumo directo de DHA, es eficaz en el aumento de sus niveles sanguíneos¹⁶.

Si se ingieren alimentos ricos en ácidos grasos n-6, se produce un aumento de derivados del ARA: eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, ácidos grasos hidroxilados) de las series 2 y 4 que participan en reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad, frente a los alimentos ricos en ácidos grasos n-3, que conducen a un aumento de eicosanoides de las series 3 y 5, con poca o nula acción

inflamatoria, y con función reguladora de la agregación plaquetaria¹⁷. El ARA en el presente estudio se encuentra disminuido en los fosfolípidos de membrana de los niños con neuropatías, aunque los valores en suero son similares a los del grupo control. Esto puede ser índice de actividad de enfermedad inflamatoria¹⁸. La disminución del contenido de estos ácidos en la membrana celular produce alteraciones en la función celular al modificar la fluidez de la membrana y por tanto en la neurotransmisión cerebral¹⁹. Las deficiencias de estos ácidos grasos esenciales están asociadas entre otros con deficiencias en el crecimiento, deficiencia inmune e hiperactividad, algunas de ellas propias de niños con retraso psicomotor. Sin embargo, la reducción de los niveles de la membrana de ARA no parecen ser patognómicas de este tipo de pacientes, más bien pueden deberse a anomalías subyacentes a factores ambientales, incluyendo la medicación y la dieta²⁰.

Es necesario tener en cuenta que las terminales sinápticas del cerebro y de las membranas neuronales están enriquecidas con DHA, y que deficiencias de dicho ácido graso son características de encefalopatías²¹. En este sentido está demostrado que el agotamiento con la edad de DHA en membranas neuronales son casusa de erosión progresiva de la función cognitiva en ancianos²², y también que existe una asociación específica clara entre el DHA y funciones cognitivas en adultos de mediana edad, sugiriendo que el DHA se relaciona con la salud del cerebro durante toda la vida²³.

La ingesta relativamente baja de n-3 frente a n-6 está clara en el presente estudio y es insuficiente según el índice n6/n3, mucho más en los niños con alteraciones neurológicas, esta disminución se asocia a cambios en la visión, olfatorios y cognitivos y pérdidas de memoria espacial²⁴. En este mismo sentido se ha demostrado claramente que dicha relación puede servir como biomarcador de estados autistas²⁵. Aportando beneficios la suplementación de estos ácidos grasos en niños con déficit de atención²⁶, siendo preferible la adición de DHA frente a su precursor ALA, debido a la conversión relativamente ineficaz de ácido linolénico en ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico en la ruta metabólica de los seres humanos²⁷.

La importancia de estos ácidos grasos en la función neurológica normal podría incrementar las consecuencias del daño neurológico, por lo que sería aconsejable un estudio en profundidad de la dieta de los niños con dichas alteraciones y el incremento alimentario de los ácidos grasos n-3, con el fin de evitar un daño sobreañadido. Las correlaciones más fuertes y más constantes han sido encontradas entre la memoria inmediata y la concentración de n-3 en fosfolípidos de membrana²⁸. En el presente estudio, el valor que disminuye significativamente respecto al grupo control es el valor del EPA, tanto en suero como en fosfolípidos de membrana, aunque en suero, esta diferencia es aún más significativa, relacionado posiblemente con la dieta²⁹.

Las sumas de todos los ácidos de la familia n-6 y familia n-3, corrobora lo dicho anteriormente para cada ácido graso de estas familias por separado. Así, la media de la suma de los n-3 es significativamente menor en suero que la del grupo control, indicando un déficit de los mismos dietético. No observándose este déficit en la suma de los n-6 en suero, pero sí en los fosfolípidos de membrana.

Esto se confirma mediante el estudio del índice n6/n3, que es mucho mayor en el suero de los niños con sospecha y alteraciones neurológicas que en el grupo control. También es mayor en los fosfolípidos, pero en este caso no es significativa la diferencia, sin duda por la mayor repercusión de la dieta a nivel inmediato en el suero frente a los fosfolípidos, mostrando por tanto un medio mucho más propenso a favorecer procesos inflamatorios.

El microambiente lipídico en la membrana afecta a la actividad de los canales iónicos, y la combinación de tres factores: la concentración de DHA y ARA, la com-

posición del complejo de receptores GABA y la presencia de Zn, parecen inducir un espectro de mecanismos moduladores que afectan a la respuesta a ese neurotransmisor en el SNC. A ese respecto, los enfermos de esquizofrenia presentan una reducción en la respuesta a los estímulos visuales³⁰ y, teniendo en cuenta que la retina es rica en DHA, es posible tratar esta patología con una dieta alta en ácidos grasos n-3, que conduce a un mayor grado de instauración de los fosfolípidos favoreciendo el transporte y paso de transmisores a través de las membranas, e inducen los canales de iones sodio, potasio y calcio³¹. El papel del DHA podría explicarse, también, debido al incremento de fosfatidilserina, la cual juega un importante papel en la regulación de las señales celulares y en la proliferación celular. Aunque hay una cierta mejoría en estos enfermos cuando se les da una dieta rica en pescado graso, las cantidades de EPA y DHA terapéuticas sólo se pueden conseguir mediante la suplementación, en razón de 2 g/día de ácido docosahexaenoico (DHA)³². No existe ninguna contraindicación para suministrar EPA y DHA, solamente hay que tener precaución en enfermos que estén tomando anticoagulantes y puede observarse un ligero efecto inmunosupresor³³ (Thies, 2000).

Ninguna de las neuropatías del presente estudio tienen un origen aparente en el déficit de los ácidos grasos esenciales, pero su evolución puede beneficiarse de un enriquecimiento de n-3, por los efectos antiinflamatorios y protectores de la actividad neuronal, entre otros, además es necesaria la ruptura de la tendencia alimentaria actual, incluso los niños sanos muestran índices n-6/n-3 más altos de lo aconsejable, más a tener en cuenta por todos los problemas asociados que pueden conllevar en la población infantil como la tan frecuente obesidad³⁴. Para ello se han propuesto estrategias para incrementar el consumo de n-3 mediante el suplemento de alimentos tradicionales^{2,35}.

Referencias

1. Duchén K, Björkstén B. Polyunsaturated n-3 fatty acids and the development of atopic disease. *Lipids* 2001; 36 (9): 1033.
2. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza JJ, López-Huertas E. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutr Hosp* 2005; XX (1): 63-9.
2. Piñeiro-Corrales G, Lago Rivero N, Culebras-Fernández JM. Papel de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 1-5.
4. Palou A, Picó C, Bonet ML, Serra F, Oliver P, Rodríguez AM, Ribot J. Lípidos dietéticos y salud. En: El libro Blanco de las Grasas en la Alimentación Funcional. Unilever, España 2008: 41-61.
5. Carrillo L, Dalmau J, Martínez JR et al. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2011; 23 (Suppl. 1): 1-36.
6. Chung MK. Omega-3 fatty acid supplementation for the prevention of arrhythmias. *Curr Treat Op Cardio Med* 2008; 10 (5): 398-407.
7. Gomes H, Ramírez MA, Magdalon J et al. Dietary Free Oleic and Linoleic Acid Enhances Neutrophil Function and Modulates the Inflammatory Response in Rats. *Lipids* 2010; 45 (9): 809-19.

8. Lapillonne A and Carlson SE. Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids* 2001; 36 (9): 901.
9. Hashimoto M, Shahdat HMD and Katakura M. Docosahexaenoic Acid and Cognitive Dysfunction, 2011. En: Handbook of Behavior, Food and Nutrition, Part 20, pp. 1797-813.
10. Politi L, Rotstein N and Carri N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: Cellular and molecular aspects. *Lipids* 2001; 36 (9): 927-35.
11. Colombo J. Recent advances in infant cognition: Implications for long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation studies. *Lipids* 2001; 36 (9): 919-26.
12. Chalon S, Vancassel S, Zimmer L et al. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 2001; 36 (9): 937-44.
13. Martínez M, Mougán I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem* 1998; 71 (6): 2528-33.
14. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007; 137 (4): 855-9.
15. Decsi T, Molnár D, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of obese children. *Lipids* 1996; 31 (3): 305-11.
16. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ et al. Alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80 (2-3): 85-91. Epub 2009 Mar 9.
17. Djemli-Shipkolye A, Raccach D, Pieroni G et al. Differential effect of omega3 PUFA supplementations on Na,K-ATPase and Mg-ATPase activities: possible role of the membrane omega6/omega3 ratio. *J Membr Biol* 2003; 191 (1): 37-47.
18. Sundström B, Johansson G, Kokkonen H et al. Plasma phospholipid fatty acid content is related to disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2012; 39 (2): 327-33.
19. Farooqui T and Farooqui AA. Lipid-Mediated Oxidative Stress and Inflammation in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2011, ID 247467.
20. Peet M, Horrobin, DF. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002; 36 (1): 7-18.
21. Lukiw WJ, Bazan NG. Survival signalling in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 2006; 34 (Pt 6): 1277-82.
22. Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: Significance in aging neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr* 2011; 31: 321-51.
23. Muldoon MF, Ryan ChM, Sheu L, Yao JK, Conklin SM, Manuck SB. Serum phospholipid docosahexaenoic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. *J Nutr* 2010; 140 (4): 848-53.
24. Salem N Jr, Litman B, Kim HY et al. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36 (9): 945-59.
25. El-Ansary AK, Ben Bacha AG, Al-Ayahdi LY. Impaired plasma phospholipids and relative amounts of essential polyunsaturated fatty acids in autistic patients from Saudi Arabia. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 63.
26. Huss M, Völp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems-an observational cohort study. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 105.
27. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V et al. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 2011; 50 (4): 372-87. Epub 2011 Jul 3.
28. Chiu CC, Frangou S, Chang CJ et al. Associations between n-3 PUFA concentrations and cognitive function after recovery from late-life depression. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (2): 420-7.
29. Burrows T, Berthon B, Garg ML et al. A comparative validation of a child food frequency questionnaire using red blood cell membrane fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 2012. doi: 10.1038/ejcn.2012.26.
30. Obayashi S, Matsushima E, Ando H et al. Exploratory eye movements during the Benton Visual Retention Test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57 (4): 409-15.
31. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94 (7): 1774-80.
32. Horrobin DF. Omega-3 Fatty Acid for Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (1): 188-9.
33. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR et al. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr* 2001; 131 (7): 1918-27.
34. Aguilar MJ, González E, Sánchez J, Padilla CA, Álvarez J, Ocete E, Rizo MM, Guisado R, García F. Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 161-4.
35. Gómez C, Bermejo LM, Loria V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations. *Nutr Hosp* 2011; 26 (2): 323-9.
36. Aguilar MJ, Batran SM, Padilla CA, Guisado R, Gómez C. Lactancia materna en bebés pretérminos. Cuidados centrados en el desarrollo en el contexto palestino. *Nutr Hosp* 2012; 27 (6): 1940-4.
37. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, González Mendoza JL, Ocete Hita E. Obesidad de una población de escolares de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 636-41.
38. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J et al. The Guadix study of the effects of a Mediterranean-diet breakfast on the postprandial lipid parameters of overweight and obese pre-adolescents. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 1025-33.
39. Aguilar MJ, González E, García CJ, García P, Alvarez J, Padilla CA, Mur N. Estudio comparativo de la eficacia del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal como métodos para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en población pediátrica. *Nutr Hosp* 2012; 185-91. ISSN 0212-1611 (ISI).
40. González E, Aguilar MJ, García CJ, García P, Alvarez J, Padilla CA, Ocete E. Influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en una población de escolares de Granada (España). *Nutr Hosp* 2012; 177-84. 2012. ISSN 0212-1611 (ISI).