

PERFIL ERITROCITARIO DE ÁCIDOS GRASOS, ÍNDICE OMEGA-3 Y MARCADORES DE LIPOPEROXIDACIÓN EN ESCOLARES DE CLASE MEDIA Y EN POBREZA CRÍTICA, DE LA CIUDAD DE VALENCIA-VENEZUELA

Nelina Ruiz-Fernández^{1,2}, Jhon Jesús², Virgilio Bosch³

¹Departamento de Morfofisiopatología, Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela. ²Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVENUT), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela. ³Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 21-33

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el perfil eritrocitario de ácidos grasos (AGs) y el índice omega-3 en un grupo de escolares de clase media (CM) y en pobreza crítica (PC), y establecer si las diferencias en los marcadores de lipoperoxidación según estrato socioeconómico se mantienen después de ajustar por el perfil de AGs.

Métodos: Estudio analítico-transversal, no experimental. Muestra conformada por 42 escolares (7-9 años) de CM (n=21) y en PC (n=21) según método de Graffar-Méndez Castellanos, que asistieron a escuelas públicas de Valencia, Venezuela, durante 2005-2007. Se determinó el perfil de ácidos grasos en eritrocitos, y en plasma sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, susceptibilidad de oxidación in vitro de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad, LDL oxidada circulante in vivo (LDLox) y perfil lipídico. Se calcularon relaciones y sumatorias de AGs, índice omega-3 (%ácido eicosapentaenoico+%ácido docosahexaenoico), LDLox/colesterol total, LDLox/LDLcolesterol y LDLox/HDLcolesterol.

Resultados: El porcentaje de ácido eicosapentaenoico fue significativamente mayor en los niños en PC. El índice omega-3 fue bajo (< 4%) en 88% de los niños, sin asociación con el estrato socioeconómico. El porcentaje de ácido eláidico (trans) fue < 1%. Las relaciones n-6/n-3, 20:4n-6/20:5n-3, 20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3) y los índices LDLox/colesterol total y LDLox/LDLcolesterol fueron significativamente mayores en los niños de CM; la diferencia en el índice LDLox/LDLcolesterol se mantuvo independientemente del porcentaje de ácido láurico.

Conclusión: El perfil eritrocitario de AGs de los escolares estudiados mostró diferencias por estratificación socioeconómica. Los niños de CM presentaron mayor oxidación in vivo de la LDL independientemente de su perfil de AGs eritrocitarios.

Palabras clave: Ácidos grasos; eritrocitos; ácido eicosapentaenoico; ácidos docosahexaenoicos, índice omega-3; niño; Venezuela.

Artículo recibido en: Enero 2017. Aceptado para publicación en: Noviembre 2017.
Dirigir correspondencia a: Nelina Ruiz-Fernández. E-mail: nruiz@uc.edu.ve

ERYTHROCYTE FATTY ACID PROFILE, OMEGA-3 INDEX AND LIPOPEROXIDATION MARKERS IN SCHOOL CHILDREN OF MIDDLE-CLASS AND CRITICAL POVERTY OF VALENCIA, VENEZUELA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the erythrocyte fatty acid profile and omega-3 index in a group of middle-class and critical poverty children, and to establish whether the differences in lipoperoxidation markers according to socioeconomic stratum maintained after adjusting for the fatty acid profile.

Methods: Analytical-transversal, non-experimental study. The sample consisted of 42 children (7-9 years old) of middle-class (n = 21) and critical poverty (n = 21) according to the Graffar-Méndez Castellanos method, attending public schools located in Valencia, Venezuela during 2005-2007. The fatty acid profile in erythrocytes and plasma reactive substances to thiobarbituric acid, susceptibility of low and very low density lipoproteins to oxidation in vitro, circulating oxidized LDL (oxLDL) and lipid profile were determined. The ratios and summation of fatty acids, omega-3 index (% eicosapentaenoic acid+% docosahexaenoic acid), oxLDL/total cholesterol, oxLDL/LDL cholesterol and oxLDL/HDL cholesterol were calculated.

Results: The percentage of eicosapentaenoic acid was significantly higher in critical poverty children. The omega-3 index was low (<4%) in 88% of children, without association with the socioeconomic stratum. The percentage of elaidic acid (trans) was below 1%. The n-6/n-3 fatty acids ratio, the 20:4n-6/20:5n-3 and 20:4 n-6/(20:5n-3+22:6 n-3) ratios, oxLDL/total cholesterol and oxLDL/LDL cholesterol indices were significantly higher in middle-class children; the difference in the oxLDL/LDL cholesterol index remained independent of the lauric acid percentage.

Conclusion: The erythrocyte fatty acid profile of studied children showed differences by socioeconomic stratification. Middle-class children had increased in vivo oxidation of LDL regardless of their erythrocyte fatty acid profile.

Keywords: Fatty acids; erythrocytes; eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acids; omega-3 index; child; Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Una dieta balanceada en grasas es vital no solo para asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo del niño sino su salud cardiovascular como adulto. Las recomendaciones nutricionales internacionales prestan especial atención a la calidad o composición de la grasa consumida, en términos de los tipos específicos de ácidos grasos (AGs) ingeridos. En tal sentido, la ingesta a largo plazo de AGs poliinsaturados (AGPIs) omega-3, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), se asocia a menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, mejor respuesta inmunitaria, desarrollo mental y comportamiento¹. La suplementación de AGs omega-3 durante la infancia ha obtenido resultados prometedores para la función cognitiva

y endotelial, presión arterial y obesidad².

La evaluación de la ingesta dietética es siempre inexacta por lo que la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura indica que es necesario obtener información específica, en función de la edad, sobre el estado de los AGs y con base a marcadores biológicos¹. El perfil eritrocitario de AGs es un biomarcador aceptado del estatus de los AGs y su ingesta dietaria a largo plazo, pues las membranas celulares de los hematíes se enriquecen con AGs no sólo durante su maduración como reticulocitos en la médula ósea sino también a través de intercambio directo con el plasma durante sus 120 días de vida³.

El perfil eritrocitario de AGs no solo consiste en el porcentaje individual que cada AG representa del

total. Existen diversas sumatorias y relaciones que se pueden calcular a partir de dichos porcentajes para evaluar integralmente su estatus. En los últimos años ha cobrado interés la sumatoria del contenido total de EPA y DHA en los glóbulos rojos, también conocida como índice de omega-3. Dicho índice fue originalmente propuesto en 2004 por Harris⁴ como un factor de riesgo para muerte por enfermedad cardíaca coronaria. Posteriormente, el mismo autor sugirió que se considerara no solo como biomarcador de ingesta sino también como factor de riesgo y blanco de terapia⁵. En niños no existen datos amplios sobre este indicador. En escolares británicos de 7 a 9 años de edad, Montgomery y col.⁶ demostraron una asociación positiva de este índice con la capacidad de lectura y memoria, mientras que se asoció negativamente a los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Por su parte, Parletta y col.⁷ observaron en una muestra de niños australianos de 3 a 17 años, que la sumatoria EPA+DHA se correlacionó positivamente con la atención y negativamente con los síntomas de espectro autista y del síndrome de hiperactividad y déficit de atención.

Los AGs insaturados presentes en las membranas celulares y lipoproteínas plasmáticas son susceptibles al fenómeno conocido como peroxidación lipídica, provocado por especies reactivas de oxígeno. La modificación oxidativa de los AGPIs de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) provoca que sean captadas incontroladamente por los macrófagos de la intima arterial originándose células espumosas^{8,9}. Dicho paso es clave en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, un proceso que se inicia tempranamente desde la infancia en todos los humanos⁸.

Al considerar que los AGs insaturados son sustratos oxidables y que la dieta constituye su principal vía de ingreso al organismo, es posible plantear potenciales diferencias en el perfil de AGs eritrocitarios, índice omega-3 y marcadores de peroxidación lipídica según la estratificación social. El estrato socioeconómico (ESE) condiciona fuertemente la ingesta dietética de los

individuos, no solo implícitamente a través del poder adquisitivo, sino por el nivel educacional al cual se asocia, estableciéndose una compleja relación entre dieta, ESE y ciertas enfermedades. En países de altos ingresos existe una asociación inversa entre ESE y riesgo cardiovascular; en países de bajos y medianos ingresos, la asociación es directa, aunque al elevarse su riqueza comienza a replicarse el patrón observado en los países de altos ingresos¹⁰. Sin embargo, cabe señalar que los datos son escasos y no siempre coincidentes.

Nuestro grupo de trabajo en una investigación dirigida a caracterizar el balance prooxidante-antioxidante en una muestra de escolares de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo, demostró niveles mayores de lipoperoxidación en los niños de clase media respecto de los niños en pobreza crítica¹¹. Con el fin de profundizar en el conocimiento sobre el rol de la estratificación socioeconómica durante la infancia, el presente estudio exploró si el perfil eritrocitario de AGs y el índice omega-3 difirieron según el ESE, y si las posibles variaciones de los marcadores de peroxidación lipídica con el ESE se mantienen después de ajustar por el perfil de AGs, en una submuestra de los escolares de clase media y en pobreza crítica anteriormente estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio analítico correlacional, de tipo transversal de campo no experimental. La muestra estuvo conformada por 42 niños que formaron parte de un estudio previo en el que se caracterizaron indicadores de peroxidación lipídica y antioxidante enzimáticos y no enzimáticos; fue un grupo de escolares de 7, 8 y 9 años que asistieron a unidades educativas públicas ubicadas en el municipio de Naguanagua de la Gran Valencia, Edo. Carabobo, durante los periodos escolares 2005-2006 y 2006-2007; los detalles del protocolo de estudio aplicado incluyendo población, criterios de inclusión/exclusión y selección de la muestra a partir de la cual se escogió la submuestra del presente trabajo han sido detallados previamente¹¹. La submuestra se seleccionó al azar cuidando que quedaran representados por igual cada grupo

etario y los dos ESE estudiados (clase media= 21 niños y pobreza crítica= 21 niños). Se cumplieron todos los acuerdos de la Declaración de Helsinki vigentes para el momento de la ejecución de la evaluación, obteniéndose consentimiento informado de los padres y representantes de los niños y el asentimiento de cada niño en relación a su participación en el estudio. Los detalles de la investigación y objetivos fueron informados y aprobados por los directores de las escuelas.

Brevemente, el protocolo comprendió la aplicación de una encuesta a los padres para conocer datos personales, biomédicos y socioeconómicos relevantes, evaluación antropométrica mediante peso, talla y el cálculo del índice de masa corporal y toma de muestra de sangre venosa previo ayuno de 12 horas y cena ligera para realizar la evaluación de parámetros de laboratorio. El estrato socioeconómico se estableció según el Método de Graffar-modificado para Venezuela por Hernán Méndez Castellano¹².

Análisis del laboratorio

Mediante centrifugación por 10 min a 1000 g se separaron el plasma y el paquete globular, el cual fue lavado tres veces con solución salina fisiológica, cuidando de eliminar completamente después de cada lavado el sobrenadante y la capa superficial del paquete globular a fin de asegurar la extracción de cualquier elemento diferente a glóbulos rojos. Una alícuota de glóbulos rojos fue almacenada a -20°C hasta el posterior análisis del perfil de AGs. En el plasma se realizó la determinación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico o TBARS, susceptibilidad de oxidación *in vitro* de las lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y de la concentración de LDL oxidada circulante *in vivo* (LDLox), colesterol total (CT), triglicéridos (TGL), colesterol unido a LDL (LDLc) y a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La metodología analítica para los marcadores de lipoperoxidación y lípidos sanguíneos fue descrita anteriormente¹¹. Se calcularon los siguientes indicadores a partir de los mismos: LDLox/CT, LDLox/LDLc y LDLox/HDLc.

Para la determinación del perfil de AGs, alícuotas de 500 µL de glóbulos rojos fueron tratadas con 1,3 µL de metanol, se colocaron en baño de agua y sonicada a 35KHZ, 120 Watts, por 20 min¹³. Las proteínas precipitadas se separaron por centrifugación a 3000 g/20min a 4°C. El sobrenadante contenido de los glicerofosfolípidos fue transferido a un frasco ámbar y se agregó 50 µL de una solución de metóxido de Na 25% por peso en metanol (#156256 Sigma-Aldrich) para transesterificar los AGs. La reacción se detuvo a los 4 min con 150 µL de HCl 3M en metanol. Los metil-ésteres de AGs se extrajeron dos veces con 600 µL de hexano, preservándose a 4°C para el análisis cromatográfico que se realizó en la sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela.

La separación de los AGs se llevó a cabo en un cromatógrafo AGILENT modelo 6890 Series Plus, con una columna capilar de cianopropil (fase estacionaria), dimensión 60 m x 0,25 mm x 250 µm. El gas transportador fue el helio. La temperatura del inyector y detector fue de 250°C y 280°C, respectivamente. El aumento de temperatura del horno se programó de la siguiente forma: 120°C por un minuto, 10°C por min hasta alcanzar 175°C durante 10 minutos, 5°C por minuto hasta 210°C durante 5 minutos y 5°C por minuto hasta 230°C por 5 minutos. Los metil-ésteres de AGs en las muestras se identificaron por comparación con los tiempos de retención de una mezcla estándar de metil-ésteres de AGs (Sigma-Aldrich #1819) y las concentraciones relativas de los AGs identificados fueron calculadas con base al área del pico de cada AG y el área total de los picos de todos los AGs (expresadas como porcentajes), empleando para ello el programa Agilent Chem Station, USA. Otros trabajos presentan valores expresados en mol%, como el de Bosch y col.¹⁴, sin embargo, ambas expresiones generan datos cuya diferencia entre sí es pequeña.

Se calcularon sumatorias y relaciones a partir de los porcentajes individuales de los AGs identificados, con el fin de obtener una evaluación integral del perfil de AGs. El índice omega-3 (%EPA+%DHA) se categorizó como “alto o

cardio-protector” cuando fue $\geq 8\%$, “intermedio” entre 4% y 8% y “bajo” cuando se ubicó por debajo de 4%⁵.

Análisis Estadístico

Empleando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 se calcularon mediana, media y desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas, para describir las variables estudiadas. Se empleó la prueba de t-student no pareada o prueba de Mann-Whitney, según el caso, para comparar los promedios de las variables estudiadas según género y estrato socioeconómico. La prueba de Chi-cuadrado para asociar las frecuencias de las variables categorizadas con el estrato socioeconómico. Se realizó un análisis de correlación, a través de los coeficientes de Pearson y Spearman según el caso, para hallar los ítems del perfil de AGs asociados a los marcadores de peroxidación evaluados. Se realizó un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) para establecer si las diferencias que se observaron en los marcadores de peroxidación lipídica según el

ESE se mantenían al ajustar por los ítems del perfil de AGs correlacionados con dichos marcadores. Todos los datos fueron probados para conocer si siguieron la distribución normal, utilizando para ello la prueba de Shapiro Wilk. Se consideró $p < 0,05$ como nivel de significancia.

RESULTADOS

La muestra de 42 niños mostró una edad promedio de $8,0 \pm 0,8$ años. La Tabla I presenta la distribución del grupo evaluado de acuerdo a edad y sexo así como los parámetros generales de laboratorio en el grupo total y según estrato socioeconómico, sin diferencias significativas entre los estratos estudiados. También la distribución por grupos de edad fue similar entre sexos ($\chi^2=3,652$; $p=0,161$).

El ácido palmítico (16:0) representó la mayor proporción dentro de la familia de los AGs saturados, seguido por el ácido esteárico (18:0). Dentro de la familia de los monoinsaturados el ácido oleico (18:1n-9) fue el de mayor proporción

Tabla I. Características de los participantes del estudio

Variables	Grupo Total n=42	Estrato Socioeconómico	
		Clase Media n=21	Pobreza Crítica n=21
Edad, n (%)			
7 años	14 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)
8 años	14 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)
9 años	14 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)
Genero, n (%)			
Femenino	19 (45,2)	9 (42,9)	10 (47,6)
Masculino	23 (54,8)	12 (57,1)	11 (52,4)
Peso (kg)	26,8 (27,9 \pm 6,9)	27,5 (29,8 \pm 8,0)	25,2 (26,1 \pm 5,1)
Talla (cm)	128,8 (130,3 \pm 7,9)	131,2 (132,1 \pm 9,0)	127,3 (128,5 \pm 6,4)
IMC (kg/m²)	15,8 (16,3 \pm 2,4)	16,3 (16,8 \pm 2,8)	15,7 (16,0 \pm 1,8)
CT (mg/dL)	129,9 (134,6 \pm 23,7)	129,8 (135,1 \pm 24,0)	130,0 (134,2 \pm 23,9)
TGL (mg/dL)	52,3 (66,2 \pm 31,2)	65,0 (68,7 \pm 30,9)	47,7 (63,6 \pm 32,1)
LDLc(mg/dL)	76,8 (80,3 \pm 22,5)	72,7 (76,0 \pm 20,2)	83,7 (84,5 \pm 24,4)
HDLc(mg/dL)	33,9 (35,0 \pm 8,5)	33,7 (33,1 \pm 6,5)	34,0 (37,0 \pm 9,9)

Las variables antropométricas y de laboratorio se expresan como mediana (media aritmética \pm desviación estándar). Prueba de t-student no pareada o Ude Mann-Whitney, según el caso. IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; TGL: triglicéridos; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

mientras que el ácido linoleico (18:2n-6) y el ácido araquidónico (20:4n-6) representaron el mayor porcentaje dentro de la familia de los poliinsaturados (Tabla II). Los niños en pobreza crítica presentaron porcentajes de ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) significativamente mayores con respecto a los niños de clase media ($p=0,046$) y tendieron a mostrar valores más elevados de ácido docosahexaenoico (22:6n-3), ácido eicosenoico (20:1n-9) y ácido linoleico (18:2n-6).

Las sumatorias y relaciones de los AGs eritrocitarios en el grupo total y según estrato socioeconómico se muestran en la Tabla III. El

índice n-6/n-3 y las relaciones de los productos omega-6/omega-3, tales como 20:4n-6/20:5n-3 y 20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3), fueron significativamente mayores en los niños de clase media. El índice de fluidez de membrana celular ($\Sigma\text{SFA}/(20:5n-3+22:6n-3)$) tendió a ser más elevado en los niños de clase media. La sumatoria total de n-3 ($\Sigma n-3$), el índice omega-3 y la relación 22:6n-3/18:3n-3 tendieron a ser mayores en los niños en pobreza crítica. En 88% de los niños estudiados el índice omega-3 fue bajo ($< 4\%$) mientras que en 12% fue intermedio (4-8%); dicha frecuencia no se asoció a la estratificación socioeconómica.

Tabla I. Porcentaje de ácidos grasos eritrocitarios en la muestra total de escolares y según estrato socioeconómico

Ácido Graso (%)	Grupo Total n=42	Estrato Socioeconómico		
		Clase media n=21	Pobreza crítica n=21	p
12:0	0,05 (0,06±0,07)	0,04 (0,05±0,04)	0,06 (0,08±0,08)	0,143
14:0	0,54 (0,73±0,73)	0,56 (0,60±0,37)	0,51 (0,85±0,97)	0,505
15:0	0,37 (0,50±0,45)	0,37 (0,43±0,23)	0,38 (0,56±0,59)	0,642
16:0	30,50 (30,81±5,02)	31,05 (30,40±5,71)	30,50 (31,22±4,33)	0,990
17:0	0,47 (0,45±0,20)	0,49 (0,44±0,21)	0,44 (0,47±0,21)	0,850
18:0	18,59 (18,46±2,77)	19,25 (19,04±3,03)	18,32 (17,88±2,41)	0,180
20:0	0,01 (0,06±0,15)	0,02 (0,07±0,19)	0,00 (0,04±0,08)	0,382
24:0	0,75 (0,81±0,46)	0,65 (0,72±0,52)	0,95 (0,90±0,38)	0,196
16:1 n-7	0,42 (0,49±0,29)	0,43 (0,49±0,24)	0,42 (0,49±0,34)	0,473
18:1 n-9 (trans)	0,17 (0,18±0,10)	0,17 (0,20±0,12)	0,16 (0,17±0,08)	0,222
18:1 n-9	17,66 (18,91±5,53)	17,88 (19,62±6,66)	16,98 (18,19±4,15)	0,624
20:1 n-9	0,16 (0,15±0,08)	0,14 (0,13±0,08)	0,18 (0,17±0,07)	0,068
18:2 n-6	14,87 (14,78±2,17)	13,93 (14,29±1,83)	15,42 (15,25±2,39)	0,089
18:3 n-6	0,13 (0,21±0,19)	0,13 (0,20±0,15)	0,13 (0,22±0,22)	0,753
20:3 n-6	1,58 (1,46±0,61)	1,56 (1,42±0,67)	1,59 (1,50±0,56)	0,672
20:4 n-6	8,37 (8,07±3,70)	6,75 (7,63±4,20)	9,43 (8,50±3,17)	0,453
18:3 n-3	0,21 (0,26±0,18)	0,19 (0,27±0,23)	0,21 (0,25±0,12)	0,419
20:3 n-3	0,00 (0,02±0,03)	0,00 (0,01±0,02)	0,00 (0,02±0,04)	0,336
20:5 n-3	0,21 (0,21±0,12)	0,16 (0,18±0,14)	0,22 (0,24±0,08)	0,046
22:6 n-3	2,26 (2,28±1,35)	1,69 (1,91±1,26)	2,68 (2,65±1,37)	0,077

Los datos se expresan como mediana (media aritmética±desviación estándar). Prueba t de student no pareada y U de Mann-Whitney, según el caso, para las diferencias entre estratos.

Los índices LDLox/CT y LDLox/LDLc fueron significativamente mayores en los niños de clase media en comparación con aquellos en pobreza crítica. El análisis de correlación reveló que los índices LDLox/CT y LDLox/LDLc únicamente se relacionaron inversamente con el porcentaje de ácido láurico ($r = -0,383$, $p = 0,012$ y $r = -0,353$, $p = 0,022$, respectivamente), por lo que se condujo un análisis MANCOVA introduciendo como covariable dicho porcentaje. Solo la diferencia del índice LDLox/LDLc entre clase media y pobreza crítica se mantuvo al ajustar por el porcentaje de ácido láurico (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Esta investigación mostró la composición eritrocitaria en AGs de un grupo de escolares que asistieron a escuelas públicas ubicadas en Naguanagua, municipio que forma parte de la ciudad de Valencia, Venezuela, para el grupo total y de acuerdo al estrato socioeconómico. Para nuestro conocimiento es el primer estudio que suministra datos del perfil de AGs eritrocitarios en escolares venezolanos aparentemente sanos. La evaluación de prepúberes reduce la confusión asociada a los intensos cambios hormonales que

Tabla III. Sumatorias y relaciones de los ácidos grasos eritrocitarios en la muestra total y según estrato socioeconómico

Sumatoria o Relación	Grupo Total n=42	Estrato socioeconómico		
		Clase media n=21	Pobreza crítica n=21	p
Σ SFA	52,01 (52,20±6,75)	52,29 (52,04±7,72)	51,74 (52,36±5,81)	0,521
Σ UFA	48,07 (47,81±6,75)	47,88 (47,97±7,70)	48,26 (47,65±5,83)	0,521
Σ MUFA	18,30 (19,73±5,69)	18,63 (20,44±6,76)	17,67 (19,02±4,43)	0,606
Σ PUFA	27,49 (28,08±7,59)	26,84 (27,53±8,63)	30,15 (28,63±6,56)	0,458
Σ n-9	17,74 (19,06±5,53)	17,98 (19,75±6,67)	17,17 (18,36±4,14)	0,606
Σ n-6	24,58 (25,28±6,66)	24,25 (25,09±7,87)	26,49 (25,47±5,38)	0,538
Σ n-3	2,74 (2,80±1,39)	1,98 (2,44±1,30)	3,16 (3,16±1,42)	0,092
Índice Omega-3	2,51 (2,49±1,44)	1,80 (2,10±1,36)	2,89 (2,89±1,43)	0,074
PUFA/SFA	0,55 (0,57±0,27)	0,49 (0,57±0,36)	0,57 (0,56±0,17)	0,359
UFA/SFA	0,92 (0,96±0,36)	0,91(0,98±0,47)	0,93 (0,93±0,21)	0,538
n-6/n-3	9,37 (10,83±4,84)	10,79 (12,58±5,82)	8,93 (9,09±2,79)	0,040
20:4n-6/18:2n-6	0,58 (0,53±0,23)	0,49 (0,52±0,27)	0,61 (0,55±0,18)	0,678
20:5n-3/18:3n-3	0,98 (0,96±0,51)	0,81 (0,83±0,56)	1,17 (1,08±0,43)	0,123
22:6n-3/18:3n-3	10,19 (11,06±7,87)	7,92 (9,54±8,60)	13,50 (12,57±6,94)	0,064
20:4n-6/20:5n-3	41,35(42,48±15,80)	55,86 (47,51±15,46)	38,87 (37,46±14,83)	0,038
20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)	3,52 (3,55±0,96)	3,84 (3,94±0,99)	3,35 (3,16±0,75)	0,007
Σ SFA/(20:5n-3+22:6n-3)	21,56 (33,88±28,49)	32,00 (40,59±30,38)	17,35 (27,18±25,42)	0,076

Los datos se expresan como mediana (media aritmética±desviación estándar). Prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney, según el caso, para las diferencias entre estratos. SFA: ácidos grasos saturados; UFA: ácidos grasos insaturados; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados.

Tabla IV. Marcadores de peroxidación lipídica según estrato socioeconómico

Variables	Grupo Total n=42	Estrato Socioeconómico			
		Clase Media n=21	Pobreza Crítica n=21	p*	p**
TBARS(nmol/mL)	0,73 (0,94±0,76)	0,72 (1,04±1,05)	0,84 (0,83±0,24)	0,909	---
LDLox (U/L)	45,4 (45,2±12,0)	45,9 (47,6±7,0)	44,8 (42,7±15,2)	0,159	---
SOVLDL (nmol/mg protein)	4,6 (6,6±5,2)	3,9 (5,8±4,9)	5,9 (7,5±5,4)	0,155	---
SOLDL (nmol/mg protein)	1,1 (1,3±1,4)	1,2 (1,5±1,7)	1,0 (1,1±1,1)	0,208	---
LDLox/CT (U.L ⁻¹ /mg.dL ⁻¹)	0,34 (0,34±0,08)	0,37 (0,36±0,07)	0,34 (0,32±0,09)	0,038	0,125
LDLox/LDLc (U.L ⁻¹ /mg.dL ⁻¹)	0,60 (0,59±0,18)	0,64 (0,59±0,18)	0,52 (0,51±0,14)	0,04	0,010
LDLox/HDLc (U.L ⁻¹ /mg.dL ⁻¹)	1,36 (1,38±0,47)	1,32 (1,49±0,38)	1,37 (1,26±0,53)	0,103	---

Los datos se expresan como mediana (media aritmética±desviación estándar). * p asociada al Prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney, según el caso. ** p asociada al análisis multivariado de covarianza (MANCOVA), ajustado por el porcentaje de ácido láurico (12:0). TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; LDLox: LDL oxidada circulante in vivo; SOVLDL: susceptibilidad a la oxidación in vitro de las lipoproteínas de muy baja densidad; SOLDL: susceptibilidad a la oxidación in vitro de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

surgen con la pubertad. La información aportada podrá servir como referencia para otros estudios similares ya que las muestras analizadas fueron recolectadas entre 2005 y 2007, años en los cuales la situación alimentaria del país pudo ser distinta a la presente. En general, en Latinoamérica existen pocas referencias sobre el perfil poblacional de AGs, sin contar que los procedimientos analíticos, muestras biológicas (suero, eritrocitos, sangre total o células de la mucosa bucal) y forma de expresión de los datos, varían de un estudio a otro. De esta manera, el análisis comparativo de los resultados obtenidos se realiza desde la cautela y a modo exploratorio.

Los AGs saturados constituyeron la mayor proporción de los AGs totales como han reflejado trabajos realizados en adolescentes mexicanos¹⁵, niños españoles¹⁶ y venezolanos, aunque en este último caso con un porcentaje inferior al que encontraron Bosch y col.¹⁴ en células de la mucosa bucal de preescolares de Caracas y Margarita de todos los estratos socioeconómicos, lo cual podría deberse a la dieta o a diferencias constitutivas de las membranas celulares ya que las proporciones de los diversos fosfolípidos pueden variar de una célula a otra. Nuestros escolares presentaron un porcentaje de ácido palmítico más elevado que el

informado en adolescentes mexicanos¹⁵ y niños españoles¹⁶, mientras que la proporción de ácido esteárico, segundo AG saturado más abundante, fue similar.

Por su parte, los AGs monoinsaturados representaron algo menos de la quinta parte de los AGs totales, proporción similar a la observada en niños caraqueños de estrato elevado y medio¹⁴, adolescentes mexicanos¹⁵ y niños españoles¹⁶. El ácido oleico representó casi la totalidad de los AGs monoinsaturados, siendo su porcentaje más elevado en comparación con niños caraqueños y margariteños de todos los estratos socioeconómicos¹⁴ y de otros estudios internacionales¹⁵⁻¹⁸.

Como biomarcador de la ingesta de AGs trans en este trabajo se determinó el ácido eláidico, el principal isómero de AGs trans encontrado en gran cantidad de alimentos procesados industrialmente y que se genera durante la hidrogenación parcial de aceites vegetales. Venezuela no cuenta con una base de datos del contenido de AGs trans de los alimentos más consumidos, sin embargo, un análisis de galletas y mezclas de tortas comerciales demostró un porcentaje de AGs trans tal que permitió declararlas como "libres de grasas trans"

ó "cero trans"¹⁹. Esto último es compatible con la baja proporción de ácido eláidico (< 1%) en los escolares evaluados en esta investigación, la cual también fue similar a la obtenida en niños en todos los estratos de Caracas y Margarita¹⁴ así como de México¹⁵ y España¹⁶, países que si cuentan con disposiciones gubernamentales que limitan el contenido de AGs trans en los alimentos, a diferencia de Venezuela. Incluso el porcentaje de ácido eláidico en los niños de los dos estratos estudiados fue inferior al informado en eritrocitos de niños húngaros por Jakobik y col.²⁰ y ensuero de niños colombianos de 5 a 12 años de diferentes estratos socioeconómicos por Baylin y col.²¹; al igual que en el presente estudio, estos últimos autores no encontraron diferencias significativas según el estrato socioeconómico.

La fuerte asociación entre los AGPIs y diferentes condiciones de salud ha motivado diversos esfuerzos para su evaluación. El porcentaje total de dichos AGs superó fuertemente los valores observados en los preescolares caraqueños y margariteños provenientes de todos los estratos socioeconómicos estudiados por Bosch y col.¹⁴. Los AGs omega-6, especialmente el ácido linoleico, representaron gran proporción de los AGPIs detectados en los escolares estudiados, coincidiendo esto con los valores previamente demostrados en leche materna de mujeres carabobeñas de los estratos más desfavorecidos²² y con el origen de la grasa consumida por la población venezolana, la cual predominantemente procede de aceites derivados de semillas ricos en ácido linoleico²³. Por su parte, el porcentaje de AGs omega-3 presentó la misma tendencia observada para el porcentaje total de AGPIs pero fue inferior a lo evidenciado en niños españoles¹⁶ en los que se observan valores mayores, probablemente relacionados con la dieta mediterránea rica en AGs omega-3 propia de la población española. La proporción de ácido alfa-linolénico, el precursor más importante de los AGs omega-3, fue similar a lo demostrado en niños caraqueños de los estratos más favorecidos, guatemaltecos y adolescentes mexicanos^{14,15,17}.

Gran parte del interés por los AGPIs se centra en aquellos de cadena larga: ácido araquidónico

(ARA, 20:4 n-6), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3). El porcentaje de ARA fue superior al que mostraron los preescolares de Caracas y Margarita aunque inferior a lo informado en estudios internacionales previos¹⁵⁻¹⁸. Los porcentajes de EPA y DHA así como el índice omega-3 (EPA+DHA) en el grupo total estudiado fueron notoriamente mayores a los informados en células de mucosa bucal de preescolares venezolanos pero inferior a los encontrados en eritrocitos provenientes de niños británicos⁶, australianos⁷ y españoles¹⁶. Tal hallazgo es compatible con los resultados de una revisión sistemática para generar un mapa global de los niveles sanguíneos de DHA+EPA en adultos sanos, en el que se demuestran valores menores a 4% en varios países de América del Norte, Central y del Sur, Europa, Oriente Medio, sudeste de Asia y África²⁴.

Las cifras del índice omega-3 en el presente estudio son preocupantes, considerando que son inferiores a las observadas en países occidentales incluso de altos ingresos, cuyas dietas han sido calificadas como bajas en AGs de cadena larga serie n-3, tal como también fue informado previamente por Solomons y col. en niños guatemaltecos¹⁷. En nuestro grupo, cerca del 90% de los casos presentó un índice omega-3 de elevado riesgo (< 4%) y aunque esta distribución no se asoció al ESE, el índice tendió a ser casi 1% más bajo en los niños de clase media. En vista de que la síntesis endógena de EPA y DHA es insuficiente, está claro que la dieta que consumieron los escolares estudiados no suministró el aporte necesario de dichos AGs para mantener los niveles eritrocitarios deseables. Tal situación también ha sido demostrada al analizar leche materna de mujeres carabobeñas de estrato bajo, donde el nivel promedio de DHA alcanzó escasamente 0,17%²². Las implicaciones a largo plazo de valores bajos de índice omega-3 en escolares aun no se conocen, no obstante, deben ser atendidos pues ya se cuenta con datos que indican su asociación con obesidad y resistencia a la insulina en escolares²⁵. Asimismo, en línea con lo anterior, en un grupo de más de mil adolescentes australianos O'Sullivan y col.²⁶ encontraron que el índice omega-3 se asoció positivamente al índice

de masa corporal, colesterol total y HDLc y de modo inverso a la presión arterial diastólica.

Un hallazgo interesante pero a la vez inesperado de la presente investigación, fue la diferencia en los porcentajes de EPA y DHA entre los estratos evaluados a favor de los niños en pobreza crítica, alcanzando significación estadística para el EPA. Trabajos previos realizados en Estados Unidos de Norteamérica y Reino Unido han observado una relación positiva entre el ESE y el porcentaje de dichos AGs omega-3^{27,28}. Sin embargo, Perng y col.²⁹ demostraron en el suero de escolares colombianos de mayor estatus socioeconómico, porcentajes más bajos de EPA, ácido gamma-linolénico, ácido dihomo-gammalinolénico y porcentajes más elevados de DHA, ácido linoleico y ARA, en comparación con escolares pobres, lo cual coincide parcialmente con lo evidenciado en este estudio. La ingesta dietaria de EPA y DHA está directamente asociada al consumo de pescados de piel azul, su principal fuente dietaria. No se disponen de datos directos sobre dicha ingesta por lo que debe considerarse el consumo aparente diario per cápita por estratos registrado por el Instituto Nacional de Estadística. En tal sentido, entre 2006 y 2007, se informó un mayor consumo de pescado, del tipo sardina enlatada, en el estrato de pobreza crítica respecto de la clase media³⁰. En general, se conoce que el consumo de pescado fresco en las grandes zonas urbanas como Valencia es bajo, especialmente en los individuos de estratos más bajos, debido a su tradicional alto costo. Sin embargo, no es menos cierto que el consumo de sardina enlatada siempre fue la alternativa económica y popular a la que tales estratos, especialmente durante los años en los que se recolectó la muestra estudiada, para mantener su ingesta calórica y de proteínas.

La inflamación crónica es parte de la patogénesis de enfermedades que actualmente tienen gran incidencia en el mundo entero, como son la insulinorresistencia, obesidad, aterosclerosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas³¹. La composición dietaria de AGs precisamente condiciona la disponibilidad en las membranas celulares de sustratos con potencial pro o

antiinflamatorio diferencial, así una mayor disponibilidad de ARA implica el incremento de la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, por el contrario, la disponibilidad de EPA y DHA permite la generación de resolvinas y protectinas antiinflamatorias³¹. El balance en el suministro dietario de los diferentes AGPI omega-6 y omega-3 es reflejado por la relación n-6/n-3. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)¹ hasta el momento no ha dictado recomendaciones específicas para dicha relación. Hasta una reducción del 70% de la mortalidad se ha observado a través del reemplazo del aceite de maíz por aceite de oliva y de canola para alcanzar una relación ácido linoleico/ácido linolénico de 4:1. Autores venezolanos²³ han sugerido que la relación n-6/n-3 debe oscilar entre 5:1 y 10:1 mientras que para Simopoulos³³ sería deseable conservarla más baja, cercana a que la que mostraban las dietas en la era paleolítica (1:1), pudiendo variar dependiendo de la patología a considerar. El perfil eritrocitario del grupo total estudiado arrojó una relación n-6/n-3 media de 9:1, la cual fue ligeramente inferior al valor obtenido en los niños caraqueños de estratos altos y medio¹⁴, pero mayor respecto de lo observado en niños españoles¹⁶ y guatemaltecos¹⁷. Por otra parte, la relación n-6/n-3 fue significativamente mayor en los niños de clase media (clase media=11:1 vs. pobreza crítica=9:1), sobrepasando el nivel máximo recomendado antes mencionado. Esta observación contrasta con los resultados obtenidos por Kirby y col.²⁸ quienes evidenciaron una relación n-6/n-3 más alta en escolares británicos de condiciones más desfavorecidas respecto de aquellos de nivel socioeconómico más favorable. Se desconocen las implicaciones a largo plazo del mantenimiento de una relación n-6/n-3 elevada desde la infancia.

En el mismo orden de las ideas anteriores, en este trabajo, las relaciones $20:4n-6/20:5n-3$, $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ y $\Sigma SFA/(20:5n-3+22:6n-3)$ fueron más elevadas en los niños de clase media en comparación con los niños en pobreza crítica. La última relación es reflejaría la fluidez de la membrana celular ya que cuanto mayor es el contenido de AGs saturados respecto de los

insaturados más rígida es la membrana celular³⁴; por su parte, las dos primeras relaciones estiman la propensión hacia la producción de mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios según el equilibrio se incline hacia el AA o al EPA y DHA, como ya se ha explicado. En ambos estratos, estas relaciones fueron elevadas pero en mayor proporción entre los niños de clase media. Solo estudios longitudinales amplios pueden confirmar los alcances de tal observación, no obstante, es importante resaltar que se ha probado mediante estudios *in vitro* que la disminución de la relación $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ reduce la inflamación y acumulación de colesterol en macrófagos peritoneales así como la formación de lesiones aórticas en ratones sin el gen para receptores de LDL³⁵, también modula procesos relacionados con el crecimiento de células de cáncer de mama³⁶ y la exposición perinatal hasta los cuatro meses de vida a una elevada relación $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ a través de la leche materna contribuye a la acumulación de tejido adiposo en infantes³⁷.

En una publicación anterior¹¹ se informaron niveles más elevados de LDLox y mayor susceptibilidad a la oxidación *in vitro* de las VLDL y LDL en muestras de plasma obtenidas de escolares de clase media en comparación con aquellos en pobreza crítica, sugiriéndose que el perfil de AGs de los niños podría mediar tales diferencias, ya que no fueron explicadas en función de la cantidad total de grasa ingerida por los estratos estudiados. El número de partículas de LDL o sustrato oxidable debe considerarse cuando se evalúan los niveles de LDLox, sin embargo, la medición directa del número de partículas de LDL es compleja por lo que diferentes autores han optado ajustar por LDLc y ApoB100^{38,39}. Con base a lo anteriormente expuesto y a que la LDLox se correlacionó con el colesterol total y LDLc (datos no mostrados), en el presente estudio los valores de LDLox se ajustaron por ambas determinaciones, encontrándose diferencias significativas para los índices LDLox/colesterol total y LDLox/LDLc a favor de los niños de clase media, hallazgo que hasta ahora no se ha informado según la revisión bibliográfica realizada. Más aún, el índice LDLox/

LDLc se mantuvo significativamente más elevado independientemente del porcentaje de ácido láurico, que fue el único AG que se correlacionó con los indicadores de peroxidación (es probable que el tamaño de la muestra haya impedido evidenciar correlaciones con los AGPIs que son sustratos oxidables). Hasta ahora no existen trabajos que demuestren que la concentración de LDL oxidada circulante de la infancia persista durante adultez. Si fuere el caso, el hallazgo de niveles más elevados de LDLox/LDLc en los niños de clase media podría tener potenciales implicaciones en el perfil de morbimortalidad que desarrollarían como adultos, pues existen evidencias que relacionan el índice LDLox/LDLc con la enfermedad arterial coronaria³⁹ y diabetes mellitus⁴⁰. Estudios prospectivos deberán comprobar el efecto a largo plazo de la elevación del índice LDLox/LDLc desde la niñez y si las diferencias observadas entre los estratos socioeconómicos evaluados se mantienen en la etapa adulta.

Este estudio tiene limitaciones. Debido al diseño transversal del estudio, no es posible establecer una relación causal entre el ESE y los marcadores evaluados. No se dispone de la información relacionada con la ingesta dietética de AGs, especialmente de la frecuencia de consumo de alimentos fuentes de AGPIs de la serie n-3. La tercera limitación proviene del tamaño reducido de la muestra y del hecho de que se incluyeron niños que asistieron a escuelas, lo cual puede explicar la ausencia de mayores diferencias significativas entre los estratos estudiados, tal como se esperaba, ya que los niños en pobreza crítica fuera del sistema escolar pudieran diferir de los incluidos en el presente trabajo.

En conclusión, el perfil eritrocitario de ácidos grasos de los escolares estudiados mostró porcentajes bajos de AGPIs omega-3 (EPA y DHA) y eláidico (AG trans), elevada relación n-6/n-3 y bajo índice omega-3. Las relaciones n-6/n-3, $20:4n-6/20:5n-3$, $20:4n-6/(20:5n-3+22:6n-3)$ y los índices de lipoperoxidación LDLox/CT y LDLox/LDLc fueron significativamente más elevados en los niños de clase media, mientras que el porcentaje de EPA fue mayor en los niños en

pobreza crítica. La diferencia en el índice LDLox/ LDLc fue independiente del porcentaje de ácido láurico. Trabajos más amplios deberán confirmar los hallazgos encontrados, los cuales sugieren la necesidad de intervención con alimentos fortificados con EPA y DHA.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. España: FAO; 2012.
- Ciccone MM, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito A, Carbonara S, Ricci G, Cortese F, Giordano P. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in childhood: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2013;8:42-55.
- Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) fatty acids, cardiovascular disease and stability of atherosclerotic plaques. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2010;56:28-37.
- Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004;39:212-220.
- Harris WS. The Omega-3 Index: Clinical Utility for Therapeutic Intervention. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:503-508.
- Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB Study. *PLoS One* 2013;8:e66697.
- Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One* 2016;11:e0156432.
- Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camaré C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. *Biochimie* 2016;125:281-296.
- Whitman SC, Miller DB, Wolfe BM, Hegele RA, Huff MW. Uptake of type III hypertriglyceridemicVLDL by macrophages is enhanced by oxidation, especially after remnant formation. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1997;17:1707-1715.
- Clark AM, DesMeules M, Luo W, Duncan AS, Wielgosz A. Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:712-722.
- Ruiz-Fernández N, Bosch V, Giacopini MI. Association of socioeconomic stratification with plasmatic markers of lipoperoxidation and antioxidants in Venezuelan school-age children. *Colomb Med* 2016;47:181-188.
- Méndez Castellano H. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa; 1994.
- Klingler M, Demmelmair H, Koletzko B, Glaser C. Fatty acid status determination by cheek cell sampling combined with methanol-based ultrasound extraction of glycerophospholipids. *Lipids* 2011;46:981-990.
- Bosch V, Alonso H, Golfetto I, Domínguez Z, García N, García R. Ácidos grasos esenciales de cadena larga en las células de la mucosa bucal de preescolares venezolanos: diferencias regionales y por estratos socioeconómicos. *Arch VenezPueriPediatr* 2013;76:61-67.
- Martínez-Razo G, Martínez-Basila A, Salas-Fernández A, Maldonado-Hernández J. Association between metabolic syndrome and erythrocyte fatty acid profile in mexican adolescents: a trans fatty acid approach. *Food and Nutrition Sciences* 2013;4:51-58.
- Cortés E, Rizo-Baeza MM, Aguilar MJ, Hidalgo MJ, Gil V. Relación entre los ácidos grasos en suero y en los fosfolípidos de membrana en niños sanos. *NutrHosp* 2013;28:1541-1545.
- Solomons NW, Bailey E, Soto Méndez MJ, Campos R, Kraemer K, Salem N Jr. Erythrocyte fatty acid status in a convenience sample of residents of the Guatemalan Pacific coastal plain. *Prostaglandins LeukotEssentFatty Acids* 2015;98:21-27.
- Deon V, Del Bò C, Guaraldi F, Gargari G, Bosusco A, Simonetti P, Riso P, Guardamagna O. Serumlipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68:339-348.
- Salinas N, Romero L. Perfil de los ácidos grasos presentes en galletas y mezclas para tortas en Venezuela. *An Venez Nutr* 2011;24:78-85.

20. Jakobik V, Burus I, Decsi T. Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy subjects from birth to young adult hood. *Eur J Pediatr* 2009;168:141-147.
21. Baylin A, Perng W, Mora-Plazas M, Marin C, Villamor E. Serum trans fatty acids are not associated with weight gain or linear growth in school-age children. *J Nutr* 2015;145:2102-2108.
22. Bosch V, Golfetto I, Alonso H, Laurentin Z, Materán M. Ácidos grasos de la leche materna madura de mujeres venezolanas de estratos socioeconómicos bajos: Influencia de la temperatura y tiempo de almacenamiento. *Arch Latinoam Nutr* 2009;59:1-5.
23. Giacopini de Z MI, Alonso Villamizar H, Ruiz N, Abrahams Ocanto, Martínez B, Bosch V. Valores de referencia de grasas para la población venezolana. *Arch Latinoam Nutr* 2013;63:293-300.
24. Stark K, Van Elswyk M, Higgins M, Weatherford C, Salem N. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res* 2016;63:132-152.
25. Burrows T, Collins CE, Garg ML. Omega-3 index, obesity and insulin resistance in children. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:e532-539.
26. O'Sullivan TA, Ambrosini GL, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH. Omega-3 Index correlates with healthier food consumption in adolescents and with reduced cardiovascular disease risk factors in adolescent boys. *Lipids* 2011;46:59-67.
27. Cohen BE, Garg SK, Ali S, Harris WS, Whooley MA. Red blood cell docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid concentrations are positively associated with socioeconomic status in patients with established coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *J Nutr* 2008;138:1135-1140.
28. Kirby A, Woodward A, Jackson S, Wang Y, Crawford MA. Children's learning and behaviour and the association with cheek cell polyunsaturated fatty acid levels. *Res Dev Disabil* 2010;31:731-742.
29. Perng W, Villamor E, Mora-Plazas M, Marin C, Baylin A. Alpha-linolenic acid (ALA) is inversely related to development of adiposity in school-age children. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:167-172.
30. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Seguimiento al Consumo de Alimentos. Consumo aparente diario per cápita, por estrato social, según producto, Primer semestre 2006 al Segundo semestre 2007. Caracas: Instituto Nacional de Estadística; 2007. [Accesado 2 octubre 2016]. Disponible en: http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com_content&id=247&Itemid=38;tmpl=component
31. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol* 2011;668:S50-S58.
32. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
33. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:674-688.
34. Stubbs CD, Smith AD. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim Biophys Acta* 1984;779:89-137.
35. Wang S, Wu D, Matthan NR, Lamon-Fava S, Lecker JL, Lichtenstein AH. Reduction in dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid plus docosahexaenoic acid ratio minimizes atherosclerotic lesion formation and inflammatory response in the LDL receptor null mouse. *Atherosclerosis* 2009;204:147-155.
36. Mansara PP, Deshpande RA, Vaidya MM, Kaul-Ghanekar R. Differential ratios of omega fatty acids (AA/EPA+DHA) modulate growth, lipid peroxidation and expression of tumor regulatory MARBPs in breast cancer cell lines MCF7 and MDA-MB-231. *PLoS One* 2015;10:e0136542.
37. Rudolph MC, Young BE, Lemas DJ, Palmer CE, Hernández TL, Barbour LA, Friedman JE, Krebs NF, MacLean PS. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:510-517.
38. van der Zwan LP, Teerlink T, Dekker JM, Henry RM, Stehouwer CD, Jakobs C, Heine RJ, Scheffer PG. Circulating oxidized LDL: determinants and association with brachial flow-mediated dilation. *J Lipid Res* 2009;50:342-349.
39. Huang H, Ma R, Liu D, Liu C, Ma Y, Mai W, Dong Y. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol and the ratio in the diagnosis and evaluation of therapeutic effect in patients with coronary artery disease. *Dis Markers* 2012;33:295-302.
40. Motamed M, Nargesi AA, Heidari B, Mirmiranpour H, Esteghamati A, Nakhjavani M. Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL) to LDL Ratio (ox-LDL/LDL) and ox-LDL to High-Density Lipoprotein Ratio (ox-LDL/HDL). *Clin Lab* 2016;62:1609-1617.