

# Essentiële vetzuren en de vroege ontwikkeling van kinderen

Prof. G. Hornstra

Experimental Nutrition – Universiteit Maastricht / NUTRI-SEARCH

**Zowel omega-3 als omega-6 langketen poly-onverzadigde vetzuren (LCPUFA) zijn belangrijke bouwstenen van de hersenen. Gezien de hersenen het snelst groeien rondom de geboorte is een adequate LCPUFA-beschikbaarheid tijdens deze en de lactatieperiode van zeer groot belang. Maar ook voordien speelt de moeder in spe een belangrijke rol om haar ongeboren kind van een optimale essentiële vetzuurstatus te voorzien.**



Foto: VLAM

**E**ssentiële vetzuren (vaak aangeduid met de Engelse afkorting EFA of "Essential Fatty Acids") zijn onmisbaar voor een optimale ontwikkeling en gezondheid. Omdat ze niet in het lichaam kunnen worden gevormd, moeten ze met de voeding worden ingenomen (1). De essentiële vetzuren omvatten twee vetzuurfamilies: de omega-3 en de omega-6 familie. Het stamvetzuur van de omega-3 familie is

alfa-linoleenzuur. Het komt onder meer voor in lijnzaad-, raapzaad- en sojaolie. Linolzuur is het stamvetzuur van de omega-6 familie. Het komt vooral voor in zonnebloem-, mais- en sojaolie.

Om de meeste van hun essentiële functies te kunnen uitoefenen, moeten alfa-linoleenzuur en linolzuur eerst worden omgezet in zogenaamde langketen poly-onverzadigde vetzuren (meestal aange-

duid met de Engelse afkorting LCPUFA of "Long-Chain PolyUnsaturated Fatty Acids") (figuur 1). De belangrijkste functionele LCPUFA's van de omega-3 familie zijn eicosapentaëenzuur (EPA) en docosahexaëenzuur (DHA). Arachidonzuur (ARA) is de belangrijkste LCPUFA van de omega-6 familie.

Hoewel de LCPUFA's in het lichaam uit hun respectievelijke essentiële stamvetzuren kunnen worden gevormd, is dit

*Essentiële vetzuren (EFA's) en hun langketen poly-onverzadigde derivaten (LCPUFA's) zijn onmisbare componenten van nagenoeg alle celmembranen en zijn dus ook belangrijk voor de ontwikkeling van de hersenen. Omdat ze niet (EFA's) of nauwelijks (LCPUFA's) door de mens kunnen worden gevormd, moeten ze via de voeding worden ingenomen. De behoefte aan essentiële vetzuren is groter tijdens zwangerschap en lactatie, maar deze verhoogde behoefte wordt nog onvoldoende gedekt door het huidige voedingspatroon van de jonge moeder. Hierdoor daalt haar eigen EFA- en LCPUFA-status en is die van haar pasgeboren baby mogelijk niet optimaal.*

*Observationele studies suggereren dat het geboortegewicht van kinderen en hun lichamelijke en geestelijke ontwikkeling hierdoor kunnen achterblijven ten opzichte van hun genetisch bepaalde mogelijkheden. Een grotere inname van LCPUFA's door de vrouw tijdens zwangerschap en lactatie verhoogt de neonatale LCPUFA-status. Hoewel dit nog onvoldoende door interventiestudies wordt ondersteund, mag worden verwacht dat een optimale LCPUFA-balans de ontwikkeling van het kind kan stimuleren en een wezenlijke bijdrage kan leveren tot de preventie van chronische welvaartsziekten zoals hart- en vaatziekten, type-2 diabetes en overgewicht.*

## SAMENVATTING

proces zeer beperkt omdat de meeste essentiële vetzuren rechtstreeks geoxideerd worden en als gevolg hiervan niet meer voor LCPUFA-synthese beschikbaar zijn. Bovendien verlopen de omzettingsreacties nogal inefficiënt (2,3). Om voldoende LCPUFA's binnen te krijgen moeten ze dan ook vooral als zodanig via de voeding worden ingenomen. Dit geldt voor de omega-3 vetzuren EPA en DHA, die met name voorkomen in (vette) vis. Ook mager vlees en de dooiers van sommige merken kippeneieren (vooral van kippen die met vismeel worden gevoerd) bevatten redelijke hoeveelheden EPA en DHA. Dooiers van kippeneieren zijn trouwens ook een belangrijke voedingsbron van ARA, dat ook in mager vlees en magere vleeswaren voorkomt.

LCPUFA's zijn onmisbare bouw- en regelstoffen die in nagenoeg alle lichaamscellen aanwezig zijn. Vooral de hersenen zijn bijzonder rijk aan LCPUFA's (4,5). De LCPUFA-behoefte is extra groot tijdens de zwangerschap, de foetale ontwikkeling en de groei na de geboorte.

### Functionele essentiële vetzuurstatus tijdens zwangerschap en borstvoeding

De essentiële vetzuurstatus wordt bepaald door de hoeveelheid essentiële vetzuren en hun LCPUFA's die op een

gegeven moment in het bloed of de weefsels beschikbaar zijn, in relatie tot de behoefte aan deze vetzuren op datzelfde moment. Indien het lichaam over minder LCPUFA's kan beschikken dan het nodig heeft, gaat het vetzuren aanmaken die lijken op LCPUFA's maar het niet zijn, ook functioneel niet. Een toename van deze zogenaamde surrogaat-LCPUFA's in het bloed duidt dus op een functioneel tekort aan LCPUFA's (6).

De zwangerschap gaat gepaard met een toename van de hoeveelheid lipiden in het bloed. Ook de absolute LCPUFA-concentraties (uitgedrukt in mg/liter) nemen op dat ogenblik duidelijk toe. Deze toename kan echter niet worden verklaard door een grotere inname en moet dus het gevolg zijn van een LCPUFA-mobilisatie uit bestaande reserves of van een toegenomen LCPUFA-synthese uit essentiële vetzuren. De concentratie aan surrogaat-LCPUFA's stijgt echter beduidend sterker dan die van de werkelijke LCPUFA's. Dat wijst op een afname van de functionele LCPUFA-status van de moeder tijdens haar zwangerschap. Kennelijk wordt de toegenomen LCPUFA-behoefte op dat moment onvoldoende door de voeding gedekt (7) (figuur 2). Dit blijkt ook uit de daling van de relatieve LCPUFA-concentraties (% van alle in het bloed aanwezige vetzuren) tijdens de zwangerschap. Na de

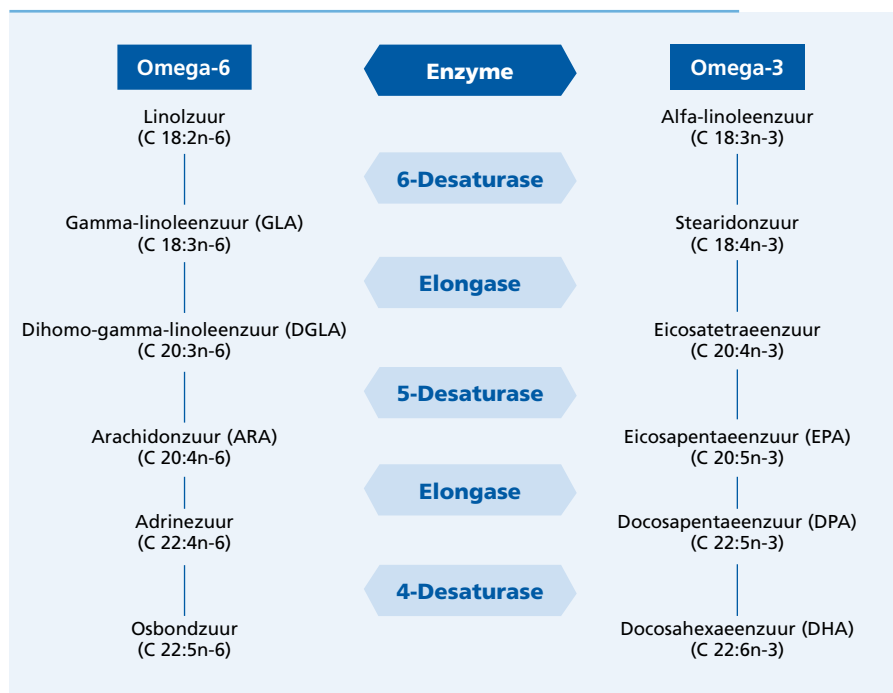
bevalling herstelt de moederlijke LCPUFA-status zich, maar dit proces verloopt tamelijk langzaam en neemt zeker 6 maanden in beslag. Een lage DHA-status bij de moeder wordt in verband gebracht met een groter risico op het ontstaan van een postpartum depressie (8,9,10).

Moedermelk bevat beduidende hoeveelheden LCPUFA's en moeders die borstvoeding geven blijven hun eigen LCPUFA's dan ook na de geboorte verder investeren in hun kinderen. Daarom gaat het herstel van de LCPUFA-status van moeders na de bevalling langzamer bij vrouwen die borstvoeding geven dan bij vrouwen die geen borstvoeding geven (11). Dit geldt met name voor DHA. De DHA-concentratie in het bloed van moeders die borstvoeding geven is lager dan deze van moeders die flesvoeding geven en wordt uiteindelijk zelfs lager dan vóór aanvang van de zwangerschap. Na het afbouwen van de borstvoeding herstelt de DHA-status van de moeder zich weer snel. Bij volgende zwangerschappen blijken de DHA-concentraties in het bloed van de moeder echter steeds minder hoog. Het lijkt er dus op dat er een soort uitputting optreedt van de DHA-reserves van de moeder of dat de DHA-synthese afneemt bij een toenemend aantal zwangerschappen (12,13).

### Geboortegewicht en LCPUFA-status van de moeder

De LCPUFA-status van zwangere vrouwen kan erg verschillend zijn (figuur 3). Recent onderzoek heeft uitgewezen dat het geboortegewicht van kinderen hoger is naarmate de concentraties van de meeste omega-3 vetzuren in het bloed van hun moeders aan het begin van de zwangerschap ook hoger is (63). Een hogere ARA-concentratie, vooral tegen het einde van de zwangerschap (C. Dirix et al, nog niet gepubliceerd onderzoek), bleek daarentegen samen te gaan met een lager geboortegewicht. Aangezien een hoger geboortegewicht geassocieerd lijkt met een lager risico op latere ziekten zoals type-2 diabetes mellitus, hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten (14,15), is een optimale LCPUFA-balans bij de moeder tijdens de zwangerschap mogelijk van betekenis voor de preventie van chronische ziekten in het latere leven van haar baby.

Figuur 1: Metabolisme van essentiële vetzuren.





### LCPUFA-status van pasgeborenen en hun moeders

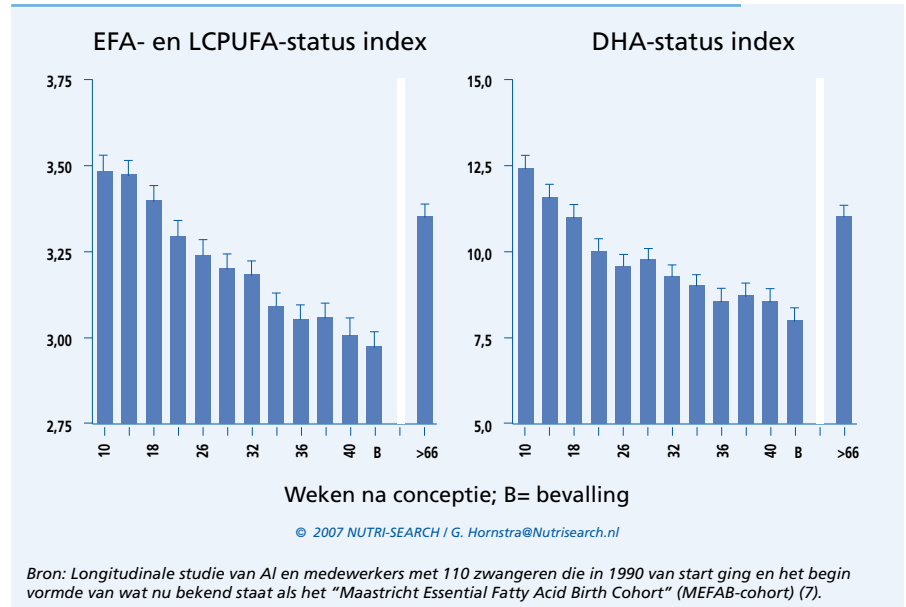
Omdat mensen niet in staat zijn essentiële vetzuren *de novo* te synthetiseren en essentiële vetzuren uit de voeding slechts in geringe mate in LCPUFA's kunnen omzetten, valt te verwachten dat de LCPUFA-concentraties in foetaal bloed en foetale weefsels sterk afhankelijk van de LCPUFA-status van de moeder tijdens de zwangerschap. Deze foetale afhankelijkheid wordt overtuigend geïllustreerd door de sterk positieve correlaties die voor de meeste essentiële vetzuren en LCPUFA's blijken te bestaan tussen de plasmaconcentraties bij moeders tijdens de zwangerschap en die van hun kinderen bij de geboorte (7). Ten gevolge van de lagere vetconcentraties in kinderlijk ten opzichte van moederlijk plasma liggen de LCPUFA-waarden van pasgeborenen (uitgedrukt in mg/liter plasma) echter beduidend lager dan die van hun moeders (16).

Aangezien de LCPUFA-status van de moeder daalt tijdens de zwangerschap, is de neonatale LCPUFA-status wellicht niet optimaal. Deze suggestie wordt ondersteund door de waarneming dat de hoeveelheid surrogaat-LCPUFA's in de wanden van neonatale (navelstreng) bloedvaten veel hoger is dan in de bloedvatwanden van volwassenen (figuur 4) (17). Het geboortegewicht van kinderen bleek ook positief geassocieerd te zijn met de daling van de relatieve LCPUFA-concentraties in het bloed van de moeder tijdens de zwangerschap, maar negatief met de relatieve LCPUFA-concentraties in hun eigen bloed bij geboorte (18). Dit wijst erop dat de placentaire LCPUFA-overdracht van moeder naar foetus weliswaar groter is bij een sterkere foetale groei, maar niettemin onvoldoende is om een neonatale LCPUFA-status te garanderen die onafhankelijk is van het geboortegewicht. Dit wordt ook gesuggereerd door de bevinding dat de LCPUFA-status van meerlingen beduidend lager is dan die van éénlingen (19,20).

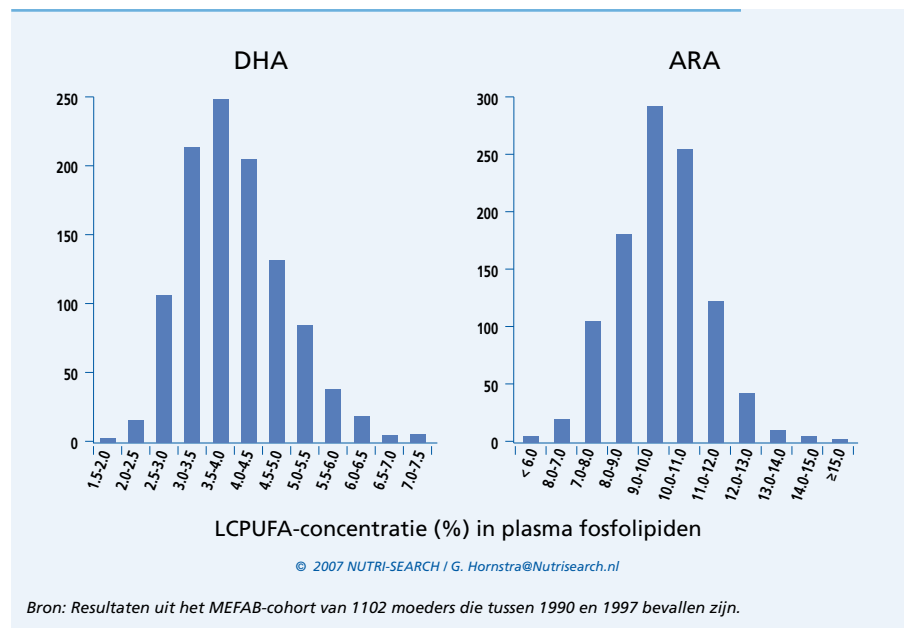
### Neonatale LCPUFA-status en de voeding van de zwangere

De omega-3 LCPUFA-status van zwangere vrouwen wordt voornamelijk bepaald door hun visconsumptie en kan worden

**Figuur 2:** Tijdens de zwangerschap dalen de EFA- en de LCPUFA-status. Na de bevalling verloopt het herstel slechts langzaam (7). Het verloop is verschillend voor de diverse essentiële vetzuren en hun LCPUFA's, maar is steeds per saldo negatief.



**Figuur 3:** De LCPUFA-status van moeders tijdens de bevalling kan sterk verschillen.



verhoogd door suppletie met andere bronnen van omega-3 LCPUFA's (21). Bij niet-zwangeren wordt deze toename geremd door het linolzuurgehalte van de rest van de voeding (22,23). Hoewel dit niet is onderzocht bij zwangeren is dit ook bij hen waarschijnlijk het geval omdat een hogere inname van linolzuur tijdens de zwangerschap samengaat met lagere DHA-concentraties in het plasma van zowel de moeders als van hun kinderen bij de geboorte (figuur 5).

De ARA-concentraties bleken niet afhankelijk van de habituele linolzuurinname van de zwangere (figuur 5) (24). Linolzuursuppletie bij zwangeren met een relatief lage habituele linolzuurinname leidde niettemin tot hogere omega-6 LCPUFA-concentraties die ieder voor zich niet, maar gezamenlijk wel statistisch significant waren. Dit ging samen met significant lagere omega-3 LCPUFA-concentraties in navelstrengplasma (25). De toediening van ARA kan bij niet-

zwangeren het ARA-gehalte van de plasmafosfolipiden sterk verhogen, maar dit is voor zwangeren nog niet bevestigd (26,27).

Suppletie met omega-3 LCPUFA's bij vrouwen tijdens de zwangerschap leidt ook bij de foetus tot hogere omega-3 LCPUFA-concentraties (28,29,30,31). Een hogere inname van alfa-linoleenzuur heeft nauwelijks invloed op de omega-3

LCPUFA-status van zwangeren en op die van hun kinderen bij de geboorte (32). Dit is te verklaren door de inefficiënte omzetting van alfa-linoleenzuur in omega-3 LCPUFA's (2,3).

*Trans*-onverzadigde vetzuren, die worden gevormd bij het harden van sterk onverzadigde oliën en momenteel nog voornamelijk voorkomen in koekjes, chips en gefrituurde snacks, remmen in

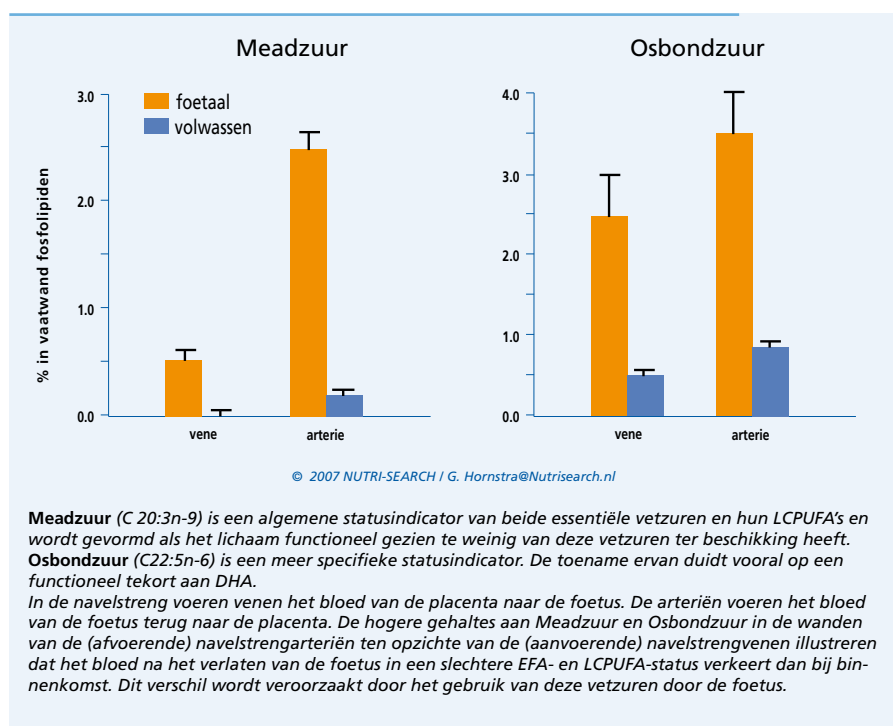
het lichaam de omzetting van essentiële vetzuren in hun LCPUFA's (33). Zij zouden eveneens de inbouw van LCPUFA's in plasmalipiden en in membranen van bloed- en weefselcellen belemmeren (34). De inname van *trans*-vetzuren is de laatste jaren beduidend afgenomen, maar zelfs bij de huidige relatief lage *trans*-vetzuurinname bestaat er een sterk negatieve correlatie tussen de hoeveelheid *trans*-vetzuren en de LCPUFA-concentraties in zowel het bloed van moeders als in het navelstrengbloed en -weefsel van pasgeboren baby's (35,36, 37,38). Voor een optimale LCPUFA-status van de baby moet de *trans*-vetzuurinname van de moeder dan ook zo laag mogelijk worden gehouden.

### Vroege LCPUFA-beschikbaarheid en de latere hersenontwikkeling

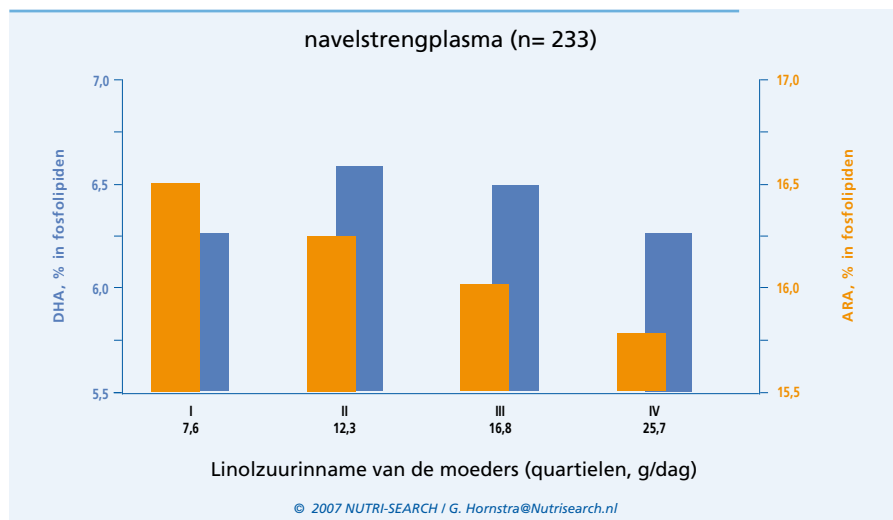
Zowel omega-3 als omega-6 LCPUFA's zijn belangrijke bouwstenen van de hersenen. Gezien de hersenen het snelst groeien rondom de geboorte is een adequate LCPUFA-beschikbaarheid tijdens deze periode van zeer groot belang. Dit lijkt met name het geval voor DHA. Er werden significant positieve correlaties gevonden tussen verschillende hersenfuncties (kwaliteit van beweging, snelheid van visuele informatieverwerking) van kinderen op 7-8 jarige leeftijd en de DHA-beschikbaarheid tijdens hun foetale ontwikkeling, gereflecteerd door de DHA-concentratie in navelstrengbloed (figuur 6) (39,40). Vergelijkbare resultaten zijn inmiddels ook door anderen gerapporteerd (41,42,43,44,45,46). Ook is aangetoond dat het gedrag van 7-jarige kinderen samenhangt met de DHA-concentratie in hun navelstrengbloed: hoe hoger die concentratie, hoe minder problemen er waren met het internaliserend gedrag (angstig, depressief, teruggetrokken) van die kinderen (figuur 7) (47).

Geen enkele van de bovengenoemde uitkomstvariabelen was significant geassocieerd met de hoeveelheid ARA in het navelstrengbloed of met de LCPUFA-concentraties in het bloed van de kinderen op 7-8 jarige leeftijd (een maat voor de LCPUFA-consumptie tijdens de kindertijd). Dit wijst erop dat een betere DHA-beschikbaarheid tijdens de foetale ontwikkeling (en dus een hogere DHA-inname van de moeder tijdens de zwan-

**Figuur 4:** De hoeveelheid surrogaat-LCPUFA's is beduidend hoger in foetale dan in volwassen bloedvaten (17).



**Figuur 5:** De inname van linolzuur bij vrouwen tijdens de zwangerschap is negatief gecorreleerd met de DHA-concentratie in het bloed van hun kinderen bij de geboorte. De relatie met arachidonzuur (ARA) is niet significant (24).





gerschap) de latere hersenfuncties van kinderen mogelijk in positieve zin kan beïnvloeden. Bovendien suggereren deze resultaten dat de DHA-inname van de moeder tijdens de zwangerschap wellicht effectiever is voor het optimaliseren van de hersenfuncties van het kind dan de latere DHA-inname door het kind zelf.

De eerste interventiestudies met visolie tijdens de zwangerschap lijken deze hypothesen te bevestigen. Door inname van extra visolie tijdens de zwangerschap neemt de neonatale DHA-status toe. Hiervan worden positieve effecten gerapporteerd op de neuromentale en/of de motorische ontwikkeling van kinderen (29,45,48) en dit ondanks het feit dat de omega-6 LCPUFA-concentraties veelal verminderen na visoliesuppletie (28,30,31). Dit laatste suggereert dat bij het huidige voedingspatroon de prenatale DHA-beschikbaarheid kritischer is voor een optimale hersenontwikkeling dan de foetale ARA-beschikbaarheid.

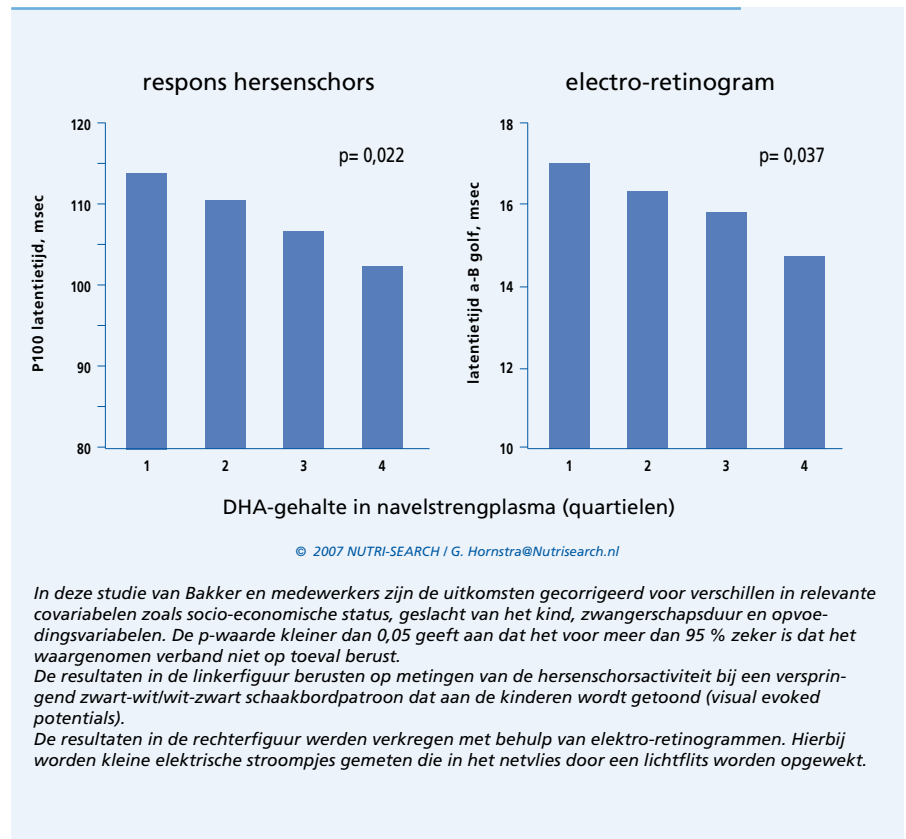
### Gamma-linoleenzuur

Gamma-linoleenzuur (GLA) is een tussenproduct bij de omzetting van linolzuur naar arachidonzuur (figuur 1). Hoewel onze huidige voeding rijk is aan linolzuur, bevat ons bloed maar weinig GLA. Dit komt doordat de omzetting van linolzuur niet efficiënt verloopt. Bovendien wordt GLA in het lichaam snel omgevormd tot dihomogamma-linoleenzuur (DGLA). De verdere omzetting naar arachidonzuur (ARA) gebeurt onder de huidige voedingsomstandigheden ook, maar in zeer beperkte mate (49). GLA lijkt wel de daling van ARA-concentraties bij een hogere inname van omega-3 LCPUFA's te kunnen beperken (50,51).

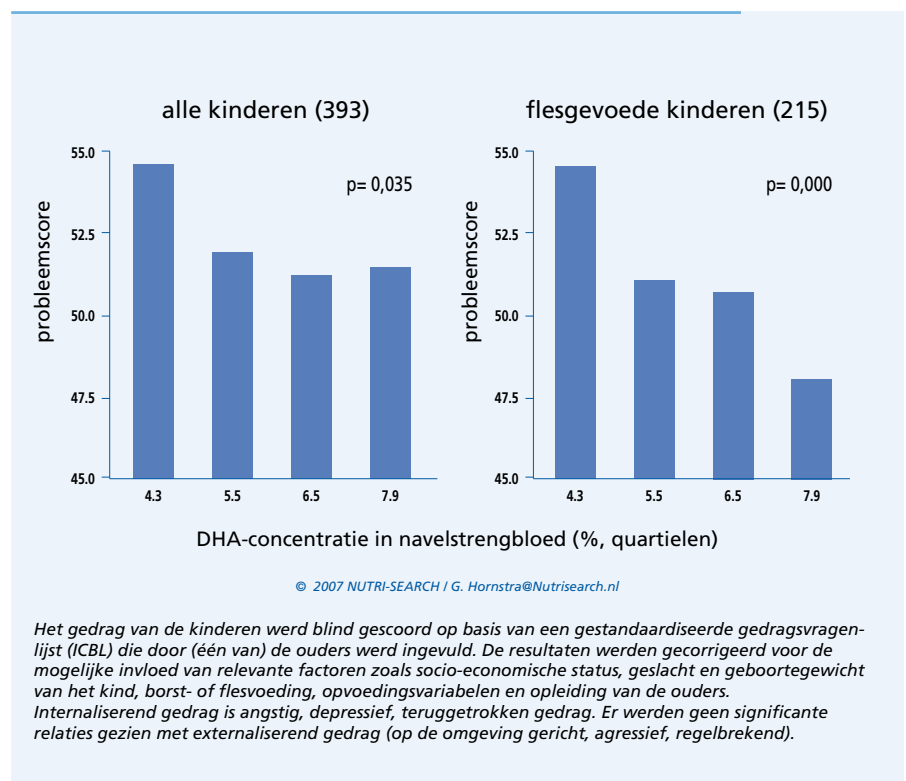
GLA komt voor in zaden van onder meer de teunisbloem, de bernagieplant en de zwarte-bessenstruik. De oliën die uit deze zaden worden gewonnen zijn de belangrijkste voedingsbronnen van GLA. De inname van GLA wordt effectief geacht bij de behandeling en de preventie van atopische aandoeningen, maar de resultaten hieromtrent zijn niet eenduidig (52).

Recente studies hebben aangetoond dat de hoeveelheid lichaamsvet, de insuline-resistentie en het plasmatriglyceridenge-

**Figuur 6:** De snelheid van visuele informatieverwerking op 8-jarige leeftijd ligt hoger (de latentietijd is korter), naarmate de DHA-status bij geboorte hoger was (39).



**Figuur 7:** Het internaliserend gedrag van 7-jarige kinderen is beter (de probleemscore is lager) naarmate hun foetale DHA-beschikbaarheid hoger was (47).



halte van kinderen op 7-jarige leeftijd lager was naarmate hun GLA-status bij de geboorte hoger was (53,54) (figuur 8). Voor DGLA werden vaak vergelijkbare gunstige verbanden gevonden. DGLA bleek ook de enige LCPUFA waarvan het gehalte in de plasmafosfolipiden bij de geboorte positief geassocieerd was met het geboortegewicht (55). Deze resultaten suggereren dat een geringe (D)GLA-beschikbaarheid tijdens de foetale periode het latere risico op overgewicht, type-2 diabetes en hart- en vaatziekten zou kunnen vergroten. Indien deze relaties causaal blijken te zijn, zou een hogere GLA-inname tijdens de zwangerschap een eenvoudige en effectieve bijdrage kunnen leveren aan de preventie van deze chronische welvaartsziekten.

### Implicaties voor de voeding tijdens zwangerschap en lactatie

Ondanks het feit dat nog onvoldoende interventiestudies gerapporteerd zijn, maken bovenvermelde onderzoeksresultaten het waarschijnlijk dat een voeding verrijkt met LCPUFA's tijdens de zwangerschap en de lactatie een waardevolle bijdrage kan leveren aan de ontwikke-

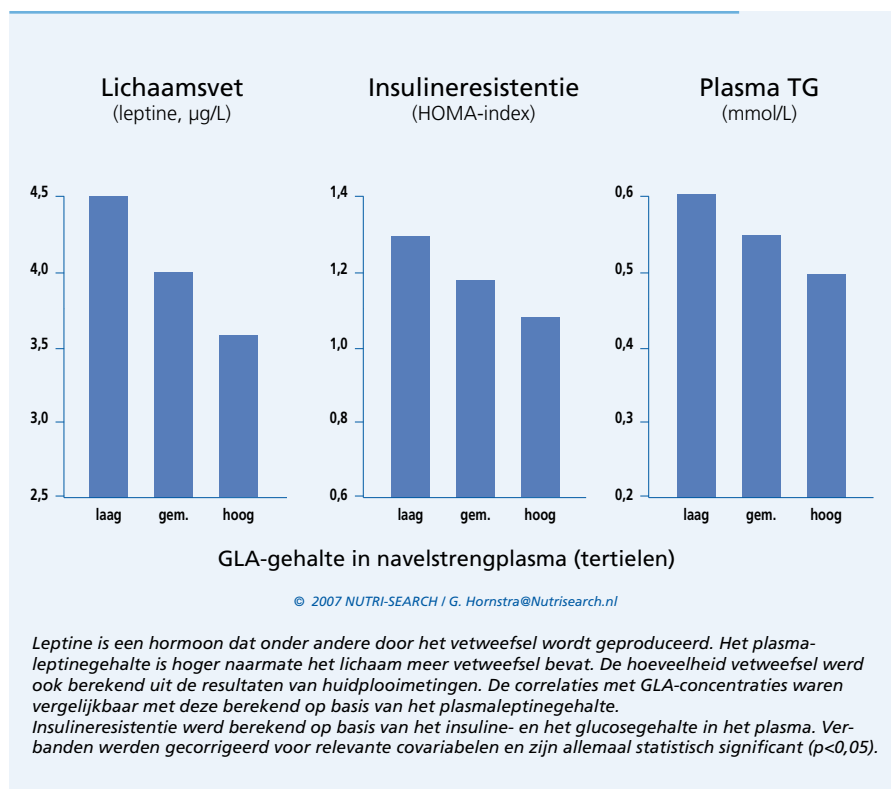
*De omega-3 LCPUFA-status van zwangere vrouwen wordt voornamelijk bepaald door hun visconsumptie.*

ling van kinderen en aan de preventie van latere ziekten zoals obesitas, diabetes type-2 en hart- en vaatziekten. Hierbij moet echter rekening worden gehouden met de metabole interacties tussen beide vetzuurfamilies. Een hogere omega-3 LCPUFA-inname kan namelijk een daling tot gevolg hebben van de omega-6 LCPUFA-status en omgekeerd. Omdat de precieze functies van beide LCPUFA-families en in het bijzonder van de omega-6 LCPUFA's in de hersenen nog onvoldoende bekend zijn, lijkt het verstandig om de inname te verhogen van zowel omega-3 als omega-6 LCPUFA's en dit bij voorkeur in de vorm van respectievelijk DHA (omega-3) en GLA of ARA (omega-6). Een grotere inname van de stamvetzuren alfa-linoleenzuur (omega-3) en linolzuur (omega-6) is niet

opportuun omdat dit de LCPUFA-concentraties van beide families niet of nauwelijks beïnvloedt.

Recent wordt aanbevolen dat de vrouw tijdens de zwangerschap en de lactatie minstens 200 mg DHA per dag inneemt (56). In vergelijking met de huidige habituele inname van ongeveer 100 mg per dag lijkt dit een forse aanbeveling, die evenwel op een eenvoudig manier is te realiseren, namelijk via één extra keer vette vis op het weekmenu (bv. haring, makreel, zalm). Uitvoerige risico-evaluaties hebben uitgewezen dat de positieve effecten van een grotere visconsumptie opwegen tegen de mogelijk negatieve gevolgen van de daarmee soms gepaard gaande hogere inname van contaminanten zoals methylkwik, dioxines en PCB's (57). Uit gegevens van het MEFAB (Maastricht Essential Fatty Acid Birth)-cohort blijkt echter dat een verdubbeling van de huidige DHA-inname door de zwangere de neonatale DHA-concentraties in de plasmafosfolipiden met slechts 1/20<sup>ste</sup> deel zal verhogen (van 6,1 naar 6,4 %). Aangezien er geen negatieve bijwerkingen zijn waargenomen van een DHA-dosis tot ongeveer 1 gram per dag (ongeveer 3 gram visolieconcentraat), zou de aanbeveling zonder problemen kunnen worden bijgesteld tot een extra inname van ongeveer 400 mg DHA per dag. Een dergelijke dosis komt ook beter overeen met de recente aanbevelingen voor de algemene bevolking zoals die zijn geformuleerd door zowel Belgische als Nederlandse deskundigen (58,59). Indien deze dagdosis moeilijk met vis alléén kan worden bereikt kan eventueel ook een beroep worden gedaan op met DHA verrijkte functionele voedingsmiddelen en supplementen (29,60, 61,62). Een aantal hiervan bevatten LCPUFA's geproduceerd door algen of schimmels en zijn dus ook geschikt voor vegetariërs en veganisten.

**Figuur 8: Het plasma GLA-gehalte bij de geboorte is negatief gecorreleerd met risicomarkers op 7-jarige leeftijd van later overgewicht, type-2 diabetes en hart- en vaatziekten (53,54).**



## Literatuur

- Christophe A (2007) Huidige indeling van vetzuren is te algemeen. *Nutrinews* 1, March, 3-8.
- Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB & Mensink RP (2005) Compartmental modeling to quantify alpha-linolenic acid conversion after longer term intake of multiple tracer boluses. *J Lipid Res* 46, 1474-1483
- Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB & Mensink RP (2006) Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr* 84, 44-53
- Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG & Birch EE (2001) Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 36, 885-895
- Innis SM (2003) Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 143, S1-8
- Hornstra G (2001) Importance of polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 families for early human development. *Eur J Lipid Sci Technol* 102, 379-389
- Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE & Hornstra G (1995) Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr* 74, 55-68
- Hibbeln JR (2002) Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 69, 15-29
- De Vriese SR, Christophe AB & Maes M (2003) Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 73, 3181-3187
- Otto SJ, de Groot RH & Hornstra G (2003) Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69, 237-243
- Otto SJ, van Houwelingen AC, Badart-Smook A & Hornstra G (2001) Comparison of the peripartum and postpartum phospholipid polyunsaturated fatty acid profiles of lactating and nonlactating women. *Am J Clin Nutr* 73, 1074-1079
- Al MD, van Houwelingen AC & Hornstra G (1997) Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 51, 548-553
- van den Ham EC, van Houwelingen AC & Hornstra G (2001) Evaluation of the relation between n-3 and n-6 fatty acid status and parity in nonpregnant women from the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 73, 622-627
- Godfrey KM & Barker DJ (2001) Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 4, 611-624
- Vandenplas Y, Hauser B, J. V & De Schepper J (2006) De Barker-hypothese: realiteit of nog hypothese? *Nutrinews* 3, September, 10-20
- Al MD, van Houwelingen AC & Hornstra G (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 71, 285S-291S
- Hornstra G, van Houwelingen AC, Simonis M & Gerrard JM (1989) Fatty acid composition of umbilical arteries and veins: possible implications for the fetal EFA-status. *Lipids* 24, 511-517
- Hornstra G (2005) Essential fatty acids during pregnancy. Impact on mother and child. In *The impact of maternal nutrition on the offspring*, pp. 83-100 [G Hornstra, R Uauy and X Yang, editors]. Basel: Karger
- Foreman-van Drongelen MM, Zeijdner EE, van Houwelingen AC, Kester AD, Al MD, Hasaart TH & Hornstra G (1996) Essential fatty acid status measured in umbilical vessel walls of infants born after a multiple pregnancy. *Early Hum Dev* 46, 205-215
- Zeijdner EE, van Houwelingen AC, Kester AD & Hornstra G (1997) Essential fatty acid status in plasma phospholipids of mother and neonate after multiple pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 56, 395-401
- Sanjurjo P, Matorras R & Perteagudo L (1995) Influence of fatty fish intake during pregnancy in the polyunsaturated fatty acids of erythrocyte phospholipids in the mother at labor and newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74, 594-598
- Gronn M, Gorbitz C, Christensen E, Levorsen A, Ose L, Hagve TA & Christophersen BO (1991) Dietary n-6 fatty acids inhibit the incorporation of dietary n-3 fatty acids in thrombocyte and serum phospholipids in humans: a controlled dietetic study. *Scand J Clin Lab Invest* 51, 255-263
- Cleland LG, James MJ, Neumann MA, D'Angelo M & Gibson RA (1992) Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish-oil supplements in human subjects. *Am J Clin Nutr* 55, 395-399
- Rump P & Hornstra G (2002) The n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid composition of plasma phospholipids in pregnant women and their infants. relationship with maternal linoleic acid intake. *Clin Chem Lab Med* 40, 32-39
- Al MD, van Houwelingen AC, Badart-Smook A & Hornstra G (1995) Some aspects of neonatal essential fatty acid status are altered by linoleic acid supplementation of women during pregnancy. *J Nutr* 125, 2822-2830
- Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaquob P, Newsholme EA & Calder PC (2001) Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y. *Am J Clin Nutr* 73, 539-548
- Kusumoto A, Ishikura Y, Kawashima H, Kiso Y, Takai S & Miyazaki M (2007) Effects of arachidonate-enriched triacylglycerol supplementation on serum fatty acids and platelet aggregation in healthy male subjects with a fish diet. *Br J Nutr* 98, 626-635
- van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, Simonis MM, Boris J, Olsen SF & Secher NJ (1995) Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 74, 723-731
- Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, Turcich MR, Llorente AM, Anderson RE & Heird WC (2005) Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr* 82, 125-132
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Holt PG, Calder PC, Taylor AL & Prescott SL (2004) Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition. *Eur J Clin Nutr* 58, 429-437
- Helland IB, Saugstad OD, Saarem K, Van Houwelingen AC, Nylander G & Drevon CA (2006) Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19, 397-406
- de Groot RH, Hornstra G, van Houwelingen AC & Roumen F (2004) Effect of alpha-linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 79, 251-260
- Sugano M & Ikeda I (1996) Metabolic interactions between essential and trans-fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 7, 38-42
- Dutta-Roy AK (2000) Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 71, 315S-322S
- Craig-Schmidt MC (2006) World-wide consumption of trans fatty acids. *Atheroscler Suppl* 7, 1-4
- Koletzko B (1992) Trans fatty acids may impair biosynthesis of long-chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr* 81, 302-306
- van Houwelingen AC & Hornstra G (1994) Trans fatty acids in early human development. *World Rev Nutr Diet* 75, 175-178
- Decsi T, Burus I, Molnar S, Minda H & Veitl V (2001) Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in cord blood lipids of full-term infants. *Am J Clin Nutr* 74, 364-368
- Bakker EC, Tychon M, Reulen JPH, Spaans F, ten Tusscher M, Vles JSH, Blanco CE & Hornstra G (2002) Long-chain polyunsaturated fatty acid status at term birth and visual functions at 8 years of age. In *Long-chain polyunsaturated fatty acids and child development*, pp. 91-102 [EC Bakker, editor]. Maastricht: Universitaire Pers
- Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE, Vles JSH. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *European Journal of Clinical Nutrition*, geaccepteerd voor publicatie
- Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB & Lammi-Keefe CJ (2002) Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr* 76, 608-613

42. Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS & Golding J (2004) Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology* 15, 394-402
43. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiwardena CJ, Hu H, Rich-Edwards JW & Gillman MW (2005) Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect* 113, 1376-1380
44. Bouwstra H, Dijck-Brouwer J, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA & Hadders-Algra M (2006) Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res* 60, 334-339
45. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G & Prescott SL (2006) Cognitive assessment at 21/2 years following fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*
46. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C & Golding J (2007) Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 369, 578-585
47. Krabbendam L, Bakker E, Hornstra G & van Os J (2007) Relationship between DHA status at birth and child problem behaviour at 7 years of age. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 76, 29-34
48. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD & Drevon CA (2003) Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 111, e39-44
49. Miles EA, Banerjee T & Calder PC (2004) The influence of different combinations of gamma-linolenic, stearidonic and eicosapentaenoic acids on the fatty acid composition of blood lipids and mononuclear cells in human volunteers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70, 529-538
50. Laidlaw M & Holub BJ (2003) Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women. *Am J Clin Nutr* 77, 37-42
51. Geppert J, Demmelmaier H, Hornstra G & Koletzko B (2007) Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr*, 1-10
52. van Gool CJ, Zeegers MP & Thijs C (2004) Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol* 150, 728-740
53. Rump P, Popp-Snijders C, Heine RJ & Hornstra G (2002) Components of the insulin resistance syndrome in seven-year-old children: relations with birth weight and the polyunsaturated fatty acid content of umbilical cord plasma phospholipids. *Diabetologia* 45, 349-355
54. Rump P, Mensink RP & Hornstra G (2002) Fasting triacylglycerol concentrations in seven-year-old children are related to the polyunsaturated fatty acid composition of umbilical cord plasma phospholipids at birth. In *Polyunsaturated fatty acids & the fetal origins hypothesis. A study on cardiovascular risk indicators in children.*, pp. 89-101 [P Rump, editor]: Thesis Universiteit Maastricht
55. Rump P, Mensink RP, Kester AD & Hornstra G (2001) Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr* 73, 797-806
56. Koletzko B, Cetin I & Thomas Brenna J (2007) Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 1-5; doi: 10.1017/S0007114507764747
57. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Kris-Etherton PM, Lawrence RS, Savitz DA, Shaywitz BA, Teutsch SM & Gray GM (2005) A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption. *Am J Prev Med* 29, 325-334
58. Brasseur D, Delzenne N, Henderickx H, Huyghebaert A, Kornitzer M & Ulens M (2004) Recommendations and claims made on omega-3-fatty Acids (SHC 7945). Brussel: Superior Health Council
59. Gezondheidsraad (2006) Richtlijnen goede voeding 2006. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/21
60. Judge MP, Harel O & Lammi-Keefe CJ (2007) Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *Am J Clin Nutr* 85, 1572-1577.
61. Kris-Etherton PM, Harris WS & Appel LJ (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106, 2747-2757
62. Arterburn LM, Oken HA, Hoffman JP, Bailey-Hall E, Chung G, Rom D, Hamersley J & McCarthy D (2007) Bioequivalence of Docosahexaenoic Acid from Different Algal Oils in Capsules and in a DHA-Fortified Food. *Lipids* 42, 1011-1024
63. van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ. Maternal n-3, n-6 and **trans** fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, geaccepteerd voor publicatie