

Marzo 2015– Overview

Resumen de la evidencia disponible del beneficio de ácidos grasos EPA y DHA para determinar un valor referencial recomendado para su ingesta

Mensajes clave

- Los ácidos grasos omega-3 **podrían reducir la mortalidad de la población por toda causa**, pero la evidencia no es contundente
- La ingesta de EPA y DHA **no prevendría el cáncer** en la población
- En términos cardiovasculares, el EPA y DHA **probablemente reducen la presión arterial, reducen la mortalidad por causa cardiovascular, y reduce los eventos coronarios**. Su efecto en otros eventos cardiovasculares es incierto
- Los ácidos grasos n-3 polinsaturados (n-3 PUFA) **probablemente mejoran la eficiencia neuronal**, no obstante no es claro su impacto sobre la neurodegeneración o el sistema cognitivo
- Podrían existir algunos beneficios de ácidos grasos Omega-3 en la reducción del riesgo de presentar partos prematuros, fibrosis quística, metabopatías, inmunopatías y concentraciones sanguíneas elevadas de triglicéridos y colesterol
- Los ácidos grasos Omega-3 **no generan beneficios en el crecimiento de los recién nacidos y su desarrollo neurológico**. Sin embargo, EPA y DHA **podrían tener un impacto sobre el desarrollo visual**
- La ingesta de EPA y DHA **no tiene un efecto sobre la depresión maternal**
- La ingesta de DHA en dosis entre **0.5-3.4 g por día reduce la depresión maternal perinatal**. Sin embargo, **dosis de 1.68 g aumentan los niveles de colesterol HDL y LDL**, a la vez que **reducen el nivel de triglicéridos**
- Ingestas **mayores a 200 mg diarios** de EPA y DHA **reducen el nivel sanguíneo de triglicéridos**, mientras que dosis **mayores a 3 g aumentarían los niveles de colesterol LDL**
- Las recomendaciones de organizaciones a lo largo del mundo son muy variables en cuanto a sexo y edad de las personas. Además, con la excepción de Japón, las recomendaciones se encuentran entre 100–500 mg diarios de EPA y DHA

Este documento se encuentra disponible en EVIPNET Chile (evipnet.minsal.cl)

¿Qué es un overview?

Es una recopilación de las revisiones sistemáticas disponibles para evaluar la pertinencia de una intervención



Este resumen incluye:

- **Introducción:** Contextualización del problema.
- **Metodología:** Detalle de la búsqueda realizada
- **Principales hallazgos:** Evidencia que aporta argumentos para la toma de decisiones
- **Recomendaciones internacionales:** Sobre la ingesta de nutrientes en particular



No incluye:

- Recomendaciones explícitas para detallar el desarrollo de una política pública
- Consideraciones en la implementación, tales como precio, marcos regulatorios, impacto en equidad, etc.
- Análisis detallado sobre experiencias internacionales y legislación comparada.

Tiempo utilizado para preparar este overview:

30 días hábiles

¿Quién solicitó este documento?

Este documento fue solicitado por el **Departamento de Nutrición** del Ministerio de Salud de Chile.

Introducción

Dentro de los ácidos grasos n-3 polinsaturados (n-3 PUFA u Omega-3), el ácido eicosapentaico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) han sido estudiados ampliamente por los efectos beneficiosos de su ingesta. Estos ácidos grasos se encuentran principalmente en los mariscos y aceites de pescado.

Como todo nutriente, parte importante del trabajo de organizaciones internacionales se ha realizado para definir Valores Nutricionales de Referencia (VNR) que permitan otorgar lineamientos a los países para establecer políticas de nutrición.

En este caso, el Codex Alimentarius ha encargado a Chile y Rusia la co-presidencia de la comisión que definirá un VNR para EPA y DHA. De este modo, este informe pretende aportar a la discusión de estos valores, revisando la evidencia disponible sobre los beneficios nutricionales de EPA y DHA, además de buscar alguna relación con la dosis de éstos.

Adicionalmente, el grupo International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations (IADSA) preparó una revisión de la literatura sobre el impacto de EPA y DHA y una recopilación de las recomendaciones de diferentes organizaciones para la ingesta de EPA y DHA. De esta forma, este documento evalúa críticamente la calidad de la evidencia incorporada en los 5 estudios considerados por esta organización.

¿Para quién es este resumen?

Personas tomando decisiones sobre la creación de una política para establecer Valores Nutricionales de Referencia (VNR) para EPA y DHA.

Objetivo de esta síntesis

Informar la toma de decisiones respecto del efecto de EPA y DHA sobre la salud de la población, de manera de aportar en la determinación de un VNR.

Metodología

Para realizar este documento, se realizaron tres tipos de búsquedas de la evidencia disponible:

- 1) En las bases de datos PubMed, PDQ Evidence y Biblioteca Cochrane se realizó una búsqueda limitada a Title/Abstract con los siguientes términos clave:
("Long-chain" OR "Omega-3" OR "Long chain omega-3" OR "polyunsaturated" OR "long chain polyunsaturated" OR "unsaturated" OR "n-3" OR "n-3 polyunsaturated") AND "Fatty acid*" AND ("DHA" OR "EPA" OR "Eicosapentaenoic Acid" OR "Docosahexaenoic Acids")
- 2) En las bases de datos PubMed, PDQ Evidence y Biblioteca Cochrane se realizó una búsqueda limitada a Title/Abstract con los siguientes términos clave:
("Long-chain" OR "Omega-3" OR "Long chain omega-3" OR "polyunsaturated" OR "long chain polyunsaturated" OR "unsaturated" OR "n-3" OR "n-3 polyunsaturated") AND "Fatty acid*" AND ("DHA" OR "EPA" OR "Eicosapentaenoic Acid" OR "Docosahexaenoic Acids") AND "dietary" AND ("recommendation" OR "reference" OR "intake" OR "allow*")
- 3) En las bases de datos Health System Evidence y Health Evidence se buscó "fatty acids"

Criterios de inclusión

Estudios de los últimos 5 años

Revisiones sistemáticas

Criterios de exclusión

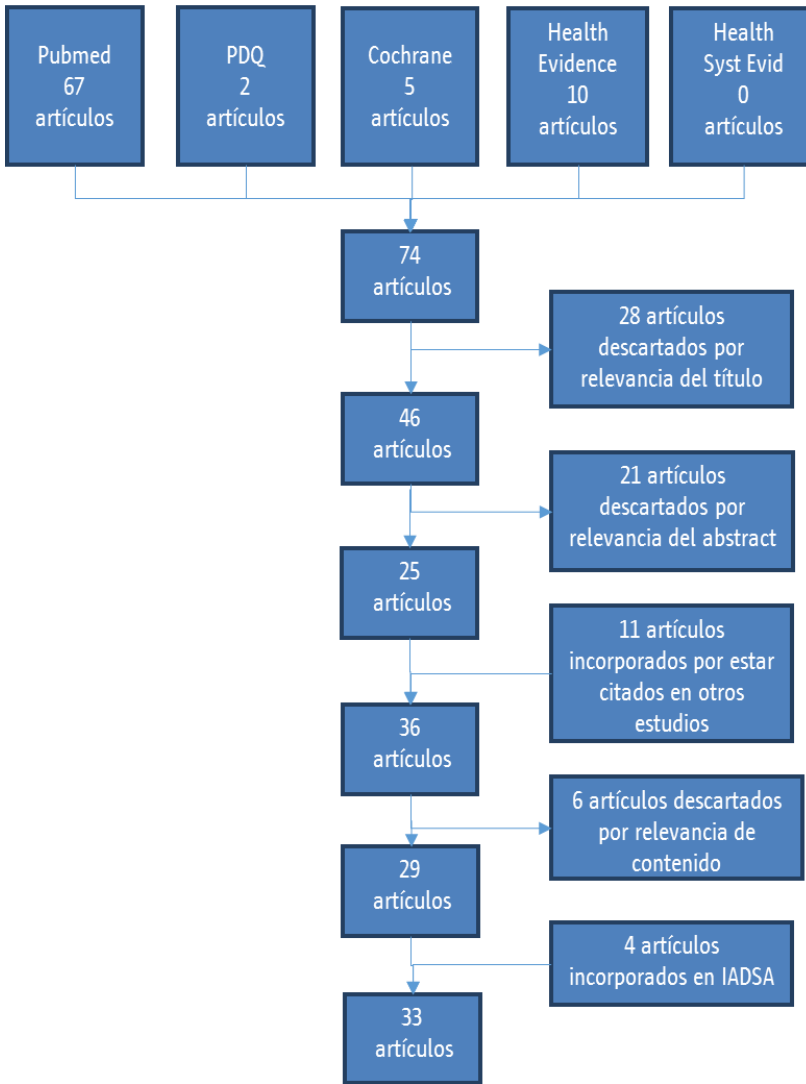
Estudios que incluyeran ensayos clínicos con animales

Estudios que describieran mecanismos de acción de omega-3

Artículos en otro idioma que no sea inglés/español

Por último, se incorporaron referencias que fueron mencionadas en los artículos encontrados y se incluyeron los estudios considerados en la sección "The evidence base" de la Proposal de IADSA.

Se incorporaron en definitiva 33 artículos, de acuerdo a lo que muestra la siguiente figura.



Efectos de EPA y DHA

Los hallazgos se presentan en tablas que muestran las principales conclusiones, además de adjuntar la calidad según el criterio GRADE.

Hallazgo 1

→ **La ingesta de EPA y DHA no prevendría el cáncer en la población.**

La evidencia encontrada en cáncer aborda principalmente el caso del cáncer prostático. Se observa que la calidad de la evidencia es relativamente baja. De todas formas, pareciera que los estudios señalan que la ingesta de EPA y DHA no genera ningún beneficio sobre la prevención del cáncer y, por lo tanto, no lo prevendría.

Sobre la certeza de la evidencia (GRADE)

⊕⊕⊕⊕

Alta: Esta investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es baja

⊕⊕⊕○

Moderada: Esta investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es moderada.

⊕⊕○○

Baja: Esta investigación entrega una alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es alta.

⊕○○○

Muy baja: Esta investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es muy alta.

Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
(Chua et al, 2012) [2]	EPA	Dieta	Ingesta de EPA no está asociado con el riesgo de cáncer prostático ni su grado de desarrollo	Neutro	⊕⊕○○ Baja
(Chua et al, 2012) [2]	DHA	Dieta	Ingesta de DHA no está asociado con el riesgo de cáncer prostático ni su grado de desarrollo	Neutro	⊕⊕○○ Baja
(Chua et al, 2012) [2]	n-3 PUFA	Dieta	Ingesta de n-3 PUFA no está asociado con el riesgo de cáncer prostático ni su grado de desarrollo	Neutro	⊕⊕○○ Baja
(Hooper et al, 2006) [3]	Omega-3	Dieta y suplementos	No es claro el efecto sobre cáncer	Neutro	⊕⊕○○ Baja
(Harris et al, 2009) [4]	EPA+DHA	Dieta	Altas ingestas de EPA+DHA no reducen el riesgo de cáncer	Neutro	⊕○○○ Muy baja
(Chua et al, 2013) [5]	EPA+DHA	Concentración sanguínea	Altos niveles de EPA+DHA en la sangre se asocia con un aumento del riesgo de tumor prostático avanzado	-	⊕○○○ Muy baja

Hallazgo 2

→ **En términos cardiovasculares, el EPA y DHA probablemente reducen la presión arterial, reducen la mortalidad por causa cardiovascular y reduce los eventos coronarios. Su efecto en otros eventos cardiovasculares es incierto.**

En términos de la presión arterial, la mayoría de los estudios muestran un impacto positivo de EPA y DHA (y de manera especial EPA), sobre la reducción de la presión arterial. Sin embargo, la calidad de los estudios es bastante variable y el único estudio evaluado con calidad alta presenta un impacto neutro sobre la presión arterial.

Por otro lado, la evidencia muestra un alto grado de consenso en que la suplementación de Omega-3 (y específicamente EPA y DHA) reduce la mortalidad asociada a algún evento cardiovascular, lo que es confirmado por evidencia de alta calidad.

Pese a que hay una gran cantidad de evidencia de baja calidad, algunos estudios evaluados con buena confiabilidad muestran un beneficio de los ácidos grasos Omega-3 sobre la reducción de eventos cardiovasculares.

En términos de otros indicadores, se observa que la calidad de la evidencia es bastante baja. No obstante, se observa un impacto positivo de EPA y DHA sobre concentración sanguínea de fibrinógeno, frecuencia cardíaca y aterosclerosis.

	Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
Presión arterial	(López-Huertas et al, 2012) [6]	EPA+DHA		No queda claro el impacto de EPA+DHA sobre la presión arterial	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Hartweg et al, 2007A) [7]	EPA+DHA	Suplementos	Suplementación de EPA+DHA reduce significativamente la presión diastólica en aproximadamente 2 mmHg	+	⊕⊕○○ Baja
	(Hartweg et al, 2007A) [7]	EPA+DHA	Suplementos	El impacto de EPA+DHA en la presión sistólica podría ser clínicamente importante	+	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [8]	DHA		DHA no mostró un efecto significativo para bajar la presión arterial	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Harris et al, 2009) [4]	EPA		EPA mostró un efecto significativo para bajar la presión arterial	+	⊕○○○ Muy baja
Mortalidad	(Trikalinos et al, 2012) [9]	EPA+DHA	Suplementos	EPA y DHA reduce la mortalidad, principalmente en pacientes con una historia de CVD o con factores de riesgo para este tipo de enfermedades.	+	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Delgado-Lista et al, 2012) [10]	Omega-3	Suplemento o dieta	Reducción de muerte cardíaca con administración por al menos 6 meses	+	⊕⊕⊕○ Moderada
	(Zhao et al, 2009) [11]	Omega-3		Podría tener un efecto en la prevención de muerte súbita cardíaca en pacientes con infarto al miocardio	+	⊕⊕⊕○ Moderada
	(Marik et al, 2009) [12]	Omega-3	Suplementos	Se reduce significativamente el riesgo de muerte cardiovascular con 1 año de suplementos	+	⊕⊕○○ Baja
	(Kwak et al, 2012) [13]	Omega-3	Suplementos	No hay beneficio sobre la muerte súbita cardíaca	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Lavie et al, 2009) [14]	Omega-3		Existen beneficios potenciales sobre muerte súbita cardíaca	+	⊕○○○ Muy baja
	(Marik et al, 2009) [12]	Omega-3	Suplementos	Se reduce significativamente el riesgo de muerte súbita cardíaca con 1 año de suplementos	+	⊕○○○ Muy baja

	Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
Eventos cardiovasculares	(Delgado-Lista et al, 2012) [10]	Omega-3	Suplemento o dieta	Reducción de 18% de eventos coronarios con administración por al menos 6 meses	+	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Delgado-Lista et al, 2012)	Omega-3	Suplemento o dieta	Reducción de 10% de eventos cardiovasculares con administración por al menos 6 meses	+	⊕⊕⊕○ Moderada
	(Filion et al, 2010)	Omega-3		No se encontró asociación significativa con la reducción en restenosis	Neutro	⊕⊕⊕○ Moderada
	(Hooper et al, 2006) [3]	Omega-3	Dieta y suplementos	No es claro si se reduce eventos cardiovasculares	Neutro	⊕⊕⊕○ Moderada
	(Hooper et al, 2006) [3]	Omega-3	Dieta y suplementos	No es claro si reducen accidente cerebrovascular	Neutro	⊕⊕○○ Baja
	(Kwak et al, 2012) [13]	Omega-3	Suplementos	No hay beneficio sobre infarto al miocardio	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Kwak et al, 2012) [13]	Omega-3	Suplementos	No hay beneficio sobre angina	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Kwak et al, 2012) [13]	Omega-3	Suplementos	No hay beneficio sobre falla cardíaca	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Kwak et al, 2012) [13]	Omega-3	Suplementos	No hay beneficio sobre ataque isquémico o accidente cerebrovascular	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Lavie et al, 2009) [14]	Omega-3		Existen beneficios potenciales sobre enfermedad coronaria y posterior infarto al miocardio	+	⊕○○○ Muy baja
	(Lavie et al, 2009) [14]	Omega-3		Existen beneficios potenciales sobre falla cardíaca	+	⊕○○○ Muy baja
	(Lavie et al, 2009) [14]	Omega-3		Existen beneficios potenciales sobre fibrilación atrial	+	⊕○○○ Muy baja

	(Marik et al, 2009) [12]	Omega-3	Suplementos	Reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares	+	⊕○○○ Muy baja
	Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
Otros	(Gil-Campos et al, 2010) [15]	DHA	Suplementos	No existen suficientes evidencias de los beneficios sobre enfermedades cardiovasculares o inflamatorias crónicas en niños	Neutro	⊕⊕○○ Baja
	(Hartweg et al, 2007A) [7]	EPA+DHA		El impacto en el fibrinógeno sanguíneo podría ser clínicamente importante	+	⊕○○○ Muy baja
	(Hartweg et al, 2007B) [16]	EPA+DHA		El impacto en la frecuencia cardíaca podría ser clínicamente importante	+	⊕○○○ Muy baja
	(Lavie et al, 2009) [14]	Omega-3		Existen beneficios potenciales sobre aterosclerosis	+	⊕○○○ Muy baja

Hallazgo 3

→ La ingesta de EPA y DHA no tiene un efecto sobre la depresión maternal

Existe relativamente un consenso en que no se ha encontrado un impacto claro de EPA y DHA sobre la depresión maternal (perinatal o postparto), lo que se confirma con una alta calidad de la evidencia disponible.

Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
(Jans et al, 2010) [17]	EPA	Suplementos	No hay un efecto beneficioso sobre los síntomas de depresión maternal perinatal	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
(Jans et al, 2010) [17]	DHA	Suplementos	No hay un efecto beneficioso sobre los síntomas de depresión maternal perinatal	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
(Jans et al, 2010) [17]	EPA+DHA	Suplementos	No hay un efecto beneficioso sobre los síntomas de depresión maternal perinatal	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
(Miller et al, 2013) [8]	EPA	Dieta	No hay efecto sobre la prevención de la depresión postparto	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
(Miller et al, 2013) [8]	DHA	Dieta	No hay efecto sobre la prevención de la depresión postparto	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
(Wojciki et al, 2011) [18]	EPA+DHA	Dieta o suplementos	Evidencia mixta del efecto sobre la reducción de depresión maternal perinatal	Incierto	⊕⊕⊕○ Moderada

Hallazgo 4

→ Los ácidos grasos n-3 polinsaturados (n-3 PUFA) probablemente mejoran la eficiencia neuronal, no obstante no es claro su impacto sobre la neurodegeneración o el sistema cognitivo

En general, la evidencia muestra un efecto beneficioso de los n-3PUFA sobre la eficiencia neuronal. Los efectos sobre la neurodegeneración o sistema cognitivo presentan baja calidad de la evidencia como para extraer conclusiones claras.

Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
(Mazereeuw et al, 2012) [19]	n-3 PUFA	Suplementos	El tratamiento está asociado con un pequeño, pero significativo beneficio sobre la eficiencia neuronal en pacientes con CIND	+	⊕⊕⊕○ Moderada
(Bauer et al, 2014) [20]	DHA	Suplementos	Aplicación por 4 semanas parece ser beneficioso en grado menor sobre la eficiencia neuronal	+	⊕⊕⊕○ Moderada
(Bauer et al, 2014) [20]	EPA	Suplementos	Aplicación por 4 semanas muestra una tendencia a aumentar la eficiencia neuronal	+	⊕⊕⊕○ Moderada
(Mazereeuw et al, 2012) [19]	n-3 PUFA	Suplementos	El tratamiento no está asociado con un beneficio sobre la eficiencia neuronal en pacientes con Alzheimer	Neutro	⊕⊕○○ Baja
(Gil-Campos et al, 2010) [15]	Omega-3		Pareciera tener un efecto beneficioso sobre el sistema cognitivo y visual	+	⊕⊕○○ Baja
(Flock et al, 2013) [21]	n-3 PUFA		Existe evidencia que muestra ciertos efectos para reducir la neurodegeneración	+	⊕○○○ Muy baja
(Harris et al, 2009) [4]	EPA+DHA		Los beneficios sobre el deterioro cognitivo aún no están claros	Incierto	⊕○○○ Muy baja

Hallazgo 5

➔ **Los ácidos grasos Omega-3 no generan beneficios en el crecimiento de los recién nacidos y su desarrollo neurológico. EPA y DHA podrían tener un impacto sobre el desarrollo visual.**

En términos del desarrollo neurológico de recién nacidos, se observa que si bien algunos estudios muestran un posible beneficio, la evidencia de alta calidad no muestra ningún beneficio de los n-3 PUFA sobre el desarrollo neurológico.

Por otro lado, la evidencia de alta calidad muestra que no existe un beneficio determinado de los n-3PUFA (y específicamente DHA), sobre el crecimiento físico de los recién nacidos.

Por último, si bien algunos estudios muestran un beneficio de EPA y DHA sobre el desarrollo visual, esta evidencia ha sido calificada con poca confiabilidad.

	Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
Desarrollo neurológico	(Schulzke et al, 2011) [22]	n-3 PUFA	Suplementos	No se encontró un beneficio de largo plazo en el desarrollo neurológico de prematuros	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Delgado-Noguera et al, 2010) [23]	n-3 PUFA	Suplementos	No hay efecto significativo sobre el desarrollo cognitivo de lactantes	Neutro	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	(Simmer et al, 2011) [24]	DHA	Suplementos	No se demostró un beneficio consistente sobre el desarrollo neurológico	Neutro	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	(Schulzke et al, 2011) [22]	n-3 PUFA	Suplementos	No se encontró un beneficio de largo plazo en crecimiento de prematuros	Neutro	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	(Koletzko, 2014) [25]	DHA	Suplementos	Posible beneficio sobre desarrollo cognitivo y emocional futuro al suplementar durante embarazo	+	⊕⊕⊖⊖ Baja
	(Koletzko, 2014) [25]	EPA+DHA	Suplementos	Posible beneficio sobre desarrollo cognitivo y emocional futuro al suplementar durante embarazo	+	⊕⊕⊖⊖ Baja
	(Kuratko et al, 2013) [26]	DHA		Aunque los test no muestran resultados consistentes, cambios cerebrales ocurren en niños sanos	+	⊕⊕⊖⊖ Baja
	(Ryan et al, 2010) [27]	n-3 PUFA		Existe un rol importante sobre el desarrollo neurológico de niños	+	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
	(Ryan et al, 2010) [27]	DHA		Existe un rol importante sobre el desarrollo neurológico de niños	+	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Desarrollo físico	(Rosenfeld et al, 2009) [28]	DHA + AA	Suplementos	No afecta el crecimiento del recién nacido	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Simmer et al, 2011) [24]	n-3 PUFA	Suplementos	No se demostró un beneficio consistente sobre el crecimiento físico	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Simmer et al, 2011) [24]	DHA	Suplementos	No se demostró un beneficio consistente sobre el crecimiento físico	Neutro	⊕⊕⊖⊖ Baja

	(Gil-campos et al, 2010) [15]	DHA	Suplementos	DHA es esencial para el desarrollo de prematuros	+	⊕⊕○○ Baja
	Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
Desarrollo visual	(Simmer et al, 2011) [24]	DHA	Suplementos	No se demostró un beneficio consistente sobre la agudeza visual	Neutro	⊕⊕○○ Baja
	(Koletzko, 2014) [25]	DHA	Suplementos	Posible beneficio sobre desarrollo visual al suplementar durante embarazo	+	⊕⊕○○ Baja
	(Koletzko, 2014) [25]	EPA+DHA	Suplementos	Posible beneficio sobre desarrollo visual al suplementar durante embarazo	+	⊕⊕○○ Baja

Hallazgo 6

→ Los ácidos grasos omega-3 podrían reducir la mortalidad de la población, pero la evidencia no es contundente.

La mayoría de los estudios mencionados no encontró beneficio de los ácidos grasos omega-3 para la reducción de la mortalidad por toda causa. Un estudio reporta un impacto significativo, no obstante la calidad de la evidencia es bastante baja.

Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Asociación	Grade
(Hooper et al, 2006) [3]	Omega-3	Dieta y suplementos	No es claro si se reduce la mortalidad total	Neutro	⊕⊕⊕○ Moderada
(Fillion et al, 2010) [29]	Omega-3	na	No se encontró una asociación significativa	Neutro	⊕⊕⊕○ Moderada
(Zhao et al, 2009) [11]	Omega-3	na	Podría tener un efecto en la mortalidad producto de su efecto sobre la mortalidad súbita cardíaca	+	⊕⊕⊕○ Moderada
(Marik et al, 2009) [12]	Omega-3	Suplementos	Reducción significativa del riesgo de muerte por aplicación por 1 año	+	⊕⊕○○ Baja
(Kwak et al, 2012) [13]	Omega-3	Suplementos	No hay beneficio sobre la mortalidad	Neutro	⊕○○○ Muy baja

Hallazgo 7

→ Podrían haber algunos beneficios de ácidos grasos Omega-3 en el riesgo de presentar partos prematuros, fibrosis quística, metabopatías, inmunopatías, triglicéridos y colesterol.

Si bien se han encontrado beneficios de n-3 PUFA sobre el riesgo de presentar partos prematuros, fibrosis quística, metabopatías, inmunopatías, triglicéridos y colesterol, la calidad de la evidencia es bastante cuestionable.

Referencia	Ácido graso	Fuente	Resultados	Impacto	Grade
(Koletzko, 2014) [25]	n-3 PUFA	Suplementos	Reduce el riesgo de partos de menos de 34 semanas de gestación	+	⊕⊕○○ Baja
(Gil-Campos et al, 2010) [15]	DHA	Suplementos	El DHA es esencial para la prevención de fibrosis quística	+	⊕⊕○○ Baja
(Gil-Campos et al, 2010) [15]	DHA	Suplementos	El DHA es esencial para la prevención de metabolopatías	+	⊕⊕○○ Baja
(Gil-Campos et al, 2010) [15]	Omega-3	Suplementos	Parecieran tener un efecto beneficioso sobre el sistema inmune	+	⊕⊕○○ Baja
(Wu et al, 2012) [30]	EPA+DHA		El consumo no tiene asociaciones significativas con el riesgo global de diabetes	Neutro	⊕⊕○○ Baja
(Hartweg et al, 2007A) [7]	n-3 PUFA	Suplementos	Reducción significativa de nivel sanguíneo de triglicéridos	+	⊕○○○ Muy baja
(Hartweg et al, 2007A) [7]	n-3 PUFA	Suplementos	Reducción significativa de nivel sanguíneo de colesterol	+	⊕○○○ Muy baja
(López-Huertas et al, 2012) [6]	EPA+DHA		No hay evidencia de efectos beneficiosos sobre el control de la glucosa y podría incluso ser perjudicial en altas dosis	Neutro o -	⊕○○○ Muy baja

Dosis de EPA y DHA

Esta sección reporta la evidencia disponible que estudia el impacto de dosis de EPA y DHA. Además, se complementa con algunas recomendaciones organizaciones a lo largo del mundo.

ESTUDIOS

Hallazgo 8

→ La ingesta de DHA en dosis entre 0.5-3.4 g por día reduce la depresión maternal perinatal. Sin embargo, dosis de 1.68 g aumentan los niveles de colesterol HDL y LDL, a la vez que reducen el nivel de triglicéridos.

Se observa que dosis entre 0.5-3.4 g de DHA generan un efecto beneficioso sobre la depresión maternal perinatal, lo cual es evaluado con un alto grado de confiabilidad. Por otro lado, dosis de 1.68 g diarios de DHA muestran ser beneficiosos para reducir el nivel sanguíneo de triglicéridos, no obstante aumentarían los niveles de LDL y HDL.

Por último, y con una calidad baja de la evidencia, se muestra un efecto beneficioso de una dosis mayor a 0.3 gramos diarios de DHA para tener un embarazo sano.

	Referencia	Dosis diaria	Resultados	Impacto	Grade
Depresión maternal	(Wojciki et al, 2011) [18]	0,5-3,4 g	Depresión maternal perinatal	+	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Wojciki et al, 2011) [18]	0.2 g	Depresión maternal perinatal	Neutro	⊕⊕⊕⊕ Alta
Lipoproteínas	(Bernstein et al, 2012) [31]	1.68 g	Concentración sanguínea de triglicéridos	+	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Bernstein et al, 2012) [31]	1.68 g	Concentración sanguínea de LDL	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Bernstein et al, 2012) [31]	1.68 g	Concentración sanguínea de HDL	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Embarazo	(Koletzko, 2014) [25]	>0.3 g	Embarazo sano	+	⊕⊕○○ Baja

Hallazgo 9

→ **Ingestas mayores a 200 mg diarios de EPA y DHA reducen el nivel sanguíneo de triglicéridos, mientras que dosis mayores a 3 g aumentarían los niveles de colesterol LDL.**

La calidad de la evidencia que estudia el impacto sobre la presión arterial es bastante baja y muestra que dosis entre 1-4 g serían beneficiosas para reducir la presión.

Por otro lado, la calidad de la evidencia mejora sustancialmente para afirmar que dosis menores a 250 mg de EPA y DHA aumentarían la probabilidad de enfermedad isquémica del corazón y que la enfermedad coronaria se reduciría con una dosis de entre 200-500 mg por día.

Además, la evidencia parece bastante sólida en mencionar que dosis mayores a 200 mg ayudan a reducir el nivel de triglicéridos. Sin embargo, cuando se ingiere en dosis mayores a 3 g, aumentarían el nivel de LDL.

	Referencia	Dosis diaria	Resultados	Impacto	Grade
Presión arterial	(Miller et al, 2014) [1]	3-4 g	Presión sanguínea	+	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [1]	0-1 g	Presión sanguínea	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [1]	>4 g	Presión sanguínea	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [1]	1-2 g	Presión sistólica	+	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [1]	1-2 g	Presión diastólica	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [1]	2-3 g	Presión sistólica	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Miller et al, 2014) [1]	2-3 g	Presión diastólica	+	⊕○○○ Muy baja
	Eventos cardiovasculares	(Lim et al, 2012) [32]	< 0.25 g	Enfermedad isquémica del corazón	-
(Musa-Veloso et al, 2010) [33]		0.2-0.5 g	Enfermedad coronaria	+	⊕⊕⊕○ Moderada
(Engell et al, 2013) [34]		0.1 g	Enfermedad coronaria	+	⊕○○○ Muy baja
(Harris et al, 2009)[4]		0.5 g	Enfermedad coronaria	+	⊕○○○ Muy baja
(Lavie et al, 2009) [14]		0.5 g	Enfermedad coronaria	+	⊕○○○ Muy baja

	Referencia	Dosis diaria	Resultados	Impacto	Grade
Lipoproteínas	(López-Huertas et al, 2012) [6]	> 1 g	Nivel sanguíneo de triglicéridos ¹	+	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(López-Huertas et al, 2012) [6]	> 3g	Nivel sanguíneo de LDL	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
	(Musa-Veloso et al, 2010) [33]	0.2-0.5 g	Nivel sanguíneo de triglicéridos ²	+	⊕⊕⊕○ Moderada
Mortalidad	(Trikalinos et al, 2012) [9]	<0.2 g	Mortalidad cardíaca	+	⊕○○○ Muy baja
	(Flock et al, 2013) [21]	0.1 g	Mortalidad cardíaca	Neutro	⊕○○○ Muy baja
	(Trikalinos et al, 2012) [9]	0.5 g	Mortalidad	Neutro	⊕○○○ Muy baja

Por último, la evidencia es de muy baja calidad para evaluar la mortalidad. Dicho esto, el impacto no es claro en cuanto a las dosis necesarias para reducir el riesgo de mortalidad.

RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

Hallazgo 10

→ Las recomendaciones de organizaciones a lo largo del mundo son muy variables en cuanto a sexo y edad de las personas. Además, con la excepción de Japón, las recomendaciones se encuentran entre 100-500 mg diarios de EPA y DHA.

La FAO recomienda una dosis diaria de EPA y DHA de acuerdo a la edad del individuo de acuerdo a la siguiente tabla [35]

Edad	Recomendación
0-6 meses	0.1-0.18%E*
6-24 meses	10-12 mg/Kg bw
2-4 años	100-150 mg de EPA y DHA
6-10 años	200-250 mg de EPA y DHA

*Porcentaje de la energía diaria proveniente del consumo de alimentos.

¹ Reducción entre 7-25%

² Reducción entre 3-7%

Por otro lado, la OMS no presenta una recomendación clara actualizada sobre EPA y DHA, no obstante menciona que se necesita una investigación adicional previa a la realización de recomendaciones para embarazadas [36].

Luego, la European Food Safety Authority (EFSA) no tiene una recomendación oficial para la ingesta de EPA y DHA. Sin embargo, un estudio de opinión científica encargado por ellos recomienda un nivel de 250-500 mg diarios [37].

El Instituto de Medicina de EEUU (IOM) realiza una recomendación para que el 0.6-1.2% de la energía diaria consumida provenga de ácidos grasos n-3 PUFA [38].

Por su parte, la Australian National Health and Medical Research Council & New Zealand Ministry of Health (NHMRC/MOH) realiza recomendaciones para DHA, EPA y DPA, de acuerdo a la edad y el sexo, según la siguiente tabla [39].

Sexo	Edad	Dosis diaria
	1-3 años	40 mg
	4-8 años	55 mg
Hombres	9-13 años	70 mg
	14-18 años	125 mg
	>19 años	160 mg
Mujeres	9-13 años	70 mg
	14-18 años	85 mg
	>19 años	90 mg

La Japanese National Institute of Health and Nutrition (NIHN) también realiza recomendaciones de acuerdo a la edad y el sexo, según la siguiente tabla [40].

Sexo	Edad	Dosis diaria
	0-2 años	900 mg
Hombres	3-5 años	1200 mg
	6-7 años	1600 mg
	8-9 años	1700 mg
	10-11 años	1800 mg
	12-14 años	2100 mg
	15-17 años	2500 mg
Mujeres	3-5 años	1200 mg
	6-7 años	1300 mg
	8-9 años	1500 mg
	10-11 años	1700 mg
	>12 años	2100 mg

Por último, el Nordic Council of Ministers (Nordic countries) realiza únicamente una recomendación para embarazadas de ingerir una dosis diaria de 200 mg de DHA [41].

Información Adicional

Citación sugerida

Cristian Mansilla, Cristian A. Herrera, Víctor Zárate. Resumen de la evidencia disponible del beneficio de ácidos grasos EPA y DHA para determinar un valor referencial recomendado para su ingesta. Overview de revisiones sistemáticas. Marzo 2015. EVIPNet Chile; Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Palabras Clave

Omega-3; Fatty acids; Dietary reference intake; DHA; EPA; Recommended Dietary Allowances; Intake; Long-chain omega-3 fatty acids; Dietary recommendation; Long-chain polyunsaturated fatty acid; n-3 polyunsaturated fatty acids.

Agradecimientos

Biblioteca de Salud Dr Bugoslav Juricic Turina, por facilitar gran parte de los artículos utilizados en texto completo

Referencias

1. IADSA (2014). Proposal for new work on the establishment of a Codex Nutrient Reference Value (NRV) for EPA and DHA long chain omega-3 fatty acids by the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses.
2. Chua, M. E., Sio, M. C. D., Sorongon, M. C., & Dy, J. S. (2012). Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 Fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer*, 2012, 826254. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3488406&tool=pmcentrez&render-type=abstract>
3. Hooper, L., Thompson, R. L., Harrison, R. A., Summerbell, C. D., Ness, A. R., Moore, H. J., ... Davey Smith, G. (2006). Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 332(7544), 752-60. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1420708&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Harris, W. S., Mozaffarian, D., Lefevre, M., Toner, C. D., Colombo, J., Cunnane, S. C., ... Whelan, J. (2009). Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *The Journal of Nutrition*, 139(4), 804S-19S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244379>
5. Chua, M. E., Sio, M. C. D., Sorongon, M. C., & Morales, M. L. (2013). The relevance of serum levels of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Canadian Urological Association Journal = Journal de l'Association Des Urologues Du Canada*, 7(5-6), E333-43. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3668400&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Lopez-Huertas, E. (2012). The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials. *The British Journal of Nutrition*, 107 Suppl , S185-94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591892>
7. Hartweg, J., Farmer, A. J., Perera, R., Holman, R. R., & Neil, H. A. W. (2007a). Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(8), 1593-602. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541540>
8. Miller, P. E., Van Elswyk, M., & Alexander, D. D. (2014). Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Hypertension*, 27(7), 885-96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610882>
9. Trikalinos, T. A., Lee, J., Moorthy, D., Yu, W. W., Lau, J., Lichtenstein, A. H., & Chung, M. (2012). Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.puc.cl/books/PMH0041092/>
10. Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J., & Perez-Jimenez, F. (2012). Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *The British Journal of Nutrition*, 107 Suppl , S201-13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591894>
11. Zhao, Y.-T., Chen, Q., Sun, Y.-X., Li, X.-B., Zhang, P., Xu, Y., & Guo, J.-H. (2009). Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*, 41(4), 301-10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148838>

12. Marik, P. E., & Varon, J. (2009). Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Cardiology*, 32(7), 365–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609891>
13. Kwak, S. M., Myung, S.-K., Lee, Y. J., & Seo, H. G. (2012). Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 172(9), 686–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493407>
14. Lavie, C. J., Milani, R. V., Mehra, M. R., & Ventura, H. O. (2009). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(7), 585–94. Retrieved from <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1139945>
15. Gil-Campos, M., & Dalmau Serra, J. (2010). [Importance of docosahexaenoic acid (DHA): Functions and recommendations for its ingestion in infants]. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 73(3), 142.e1–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570579>
16. Hartweg, J., Farmer, A. J., Holman, R. R., & Neil, H. A. W. (2007b). Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 250–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119918>
17. Jans, L. A. W., Giltay, E. J., & Van der Does, A. J. W. (2010). The efficacy of n-3 fatty acids DHA and EPA (fish oil) for perinatal depression. *The British Journal of Nutrition*, 104(11), 1577–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078211>
18. Wojcicki, J. M., & Heyman, M. B. (2011). Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 24(5), 680–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3119925&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Mazereeuw, G., Lanctôt, K. L., Chau, S. A., Swardfager, W., & Herrmann, N. (2012). Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1482.e17–29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305186>
20. Bauer, I., Crewther, S., Pipingas, A., Sellick, L., & Crewther, D. (2014). Does omega-3 fatty acid supplementation enhance neural efficiency? A review of the literature. *Human Psychopharmacology*, 29(1), 8–18. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285504>
21. Flock, M. R., Harris, W. S., & Kris-Etherton, P. M. (2013). Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutrition Reviews*, 71(10), 692–707. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117792>
22. Schulzke, S. M., Patole, S. K., & Simmer, K. (2011). Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000375. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328248>
23. Delgado-Noguera, M. F., Calvache, J. A., & Bonfill Cosp, X. (2010). Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD007901. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154388>
24. Simmer, K., Patole, S. K., & Rao, S. C. (2011). Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD000376. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161363>
25. Koletzko, B., Boey, C. C. M., Campoy, C., Carlson, S. E., Chang, N., Guillermo-Tuazon, M. A., ... Osendarp, S. J. M. (2014). Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 65(1), 49–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227906>
26. Kuratko, C. N., Barrett, E. C., Nelson, E. B., & Salem, N. (2013). The relationship of docosahexaenoic acid (DHA) with learning and behavior in healthy children: a review. *Nutrients*, 5(7), 2777–810. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3738999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Ryan, A. S., Astwood, J. D., Gautier, S., Kuratko, C. N., Nelson, E. B., & Salem, N. (2010). Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 82(4–6), 305–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188533>
28. Rosenfeld, E., Beyerlein, A., Hadders-Algra, M., Kennedy, K., Singhal, A., Fewtrell, M., ... von Kries, R. (2009). IPD meta-analysis shows no effect of LC-PUFA supplementation on infant growth at 18 months. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 98(1), 91–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691337>
29. Fillion, K. B., El Khoury, F., Bielinski, M., Schiller, I., Dendukuri, N., & Brophy, J. M. (2010). Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 10, 24. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2894745&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Wu, J. H. Y., Micha, R., Imamura, F., Pan, A., Biggs, M. L., Ajaz, O., ... Mozaffarian, D. (2012). Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, 107 Suppl , S214–27. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3744862&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

31. Bernstein, A. M., Ding, E. L., Willett, W. C., & Rimm, E. B. (2012). A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *The Journal of Nutrition*, 142(1), 99–104. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22113870>
32. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., ... Memish, Z. A. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2224–60. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4156511&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Musa-Veloso, K., Binns, M. A., Kocenas, A. C., Poon, T., Elliot, J. A., Rice, H., ... Lemke, S. (2010). Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides. *Nutrition Reviews*, 68(3), 155–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384846>
34. Engell, R. E., Lim, S. S., & Mozaffarian, D. (2013). Seafood omega-3 intake and risk of coronary heart disease death: an updated meta-analysis with implications for attributable burden. *Lancet*, 381, 45. Retrieved from <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2813%2961299-4.pdf>
35. Joint FAO/WHO Expert Consultation. (2008). Interim summary of conclusions and dietary recommendations on total fat & fatty acids. Retrieved from <http://www.fao.org/ag/agn/nutrition/docs/Fats%20and%20Fatty%20Acids%20Summaryfin.pdf>
36. World Health Organization (2015). e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). Retrieved from http://www.who.int/elena/titles/fish_oil_pregnancy/en/
37. European Food Safety Authority. (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). Retrieved from <http://www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2815.pdf>
38. Institute of Medicine of the National Academies. (2002). Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Retrieved from <https://www.iom.edu/Reports/2002/Dietary-Reference-Intakes-for-Energy-Carbohydrate-Fiber-Fat-Fatty-Acids-Cholesterol-Protein-and-Amino-Acids.aspx>
39. Ministry of Health, Australian Government. (2005). Nutrient reference values for Australia and New Zealand. Retrieved from http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf.
40. Ezaki, O., Miyake, Y., Sato, S., & Iso, H. (2012). Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 59(Supplement), S44–S52.
41. Nordic Council of Ministers. (2014). Nordic Nutrition Recommendations 2012. Retrieved from <https://www.norden.org/en/theme/tidligere-temaer/themes-2014/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>.