

LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA EN EL TEMPORANO DESARROLLO CEREBRAL HUMANO

LONG CHAIN FATTY ACIDS IN EARLY HUMAN BRAIN DEVELOPMENT

Gina Fernanda Lenis Zamudio*, Mario Delgado-Noguera MD PhD**

RESUMEN

Los Ácidos Grasos Polinsaturados de Cadena Larga (LCPUFA) son sustancias esenciales durante el periodo de crecimiento cerebral, además de tener potenciales efectos en la prevención de enfermedades crónicas, alérgicas y en la modulación del sistema inmune. La dieta materna, la predisposición genética y la variabilidad geográfica influyen en los niveles transferidos de estas sustancias a los hijos durante la gestación y la lactancia. Hasta el momento, para el neurodesarrollo de los niños, la suplementación de estos ácidos grasos tiene una evidencia disponible controversial. Por lo tanto, a partir de la revisión sistemática llevada a cabo por uno de los autores en 2010, este artículo revisa la evidencia actual sobre el tema.

ABSTRACT

The Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFA) are essential substances for brain growth period, it have also potential effects on the prevention of chronic diseases, allergic and immune system modulation. The maternal diet, genetical predisposition and geographical variability, influence the levels of these substances transferred to the children during pregnancy and lactation. Until now, the evidence is controversial with regard to supplementation with these substances to improve child's neurodevelopment. Therefore, from the systematic review conducted by one of the authors in 2010, this article reviews the current evidence on the subject.

* Médico Interna. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

** Profesor titular, Departamento de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Correspondencia: Mario Delgado-Noguera, Carrera 6 # 13N-50. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Teléfono 8332102. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. mariodelg@gmail.com

1. ANTECEDENTES

En la población en general cada vez es más popular la suplementación con Ácidos Grasos Polinsaturados de Cadena Larga (LCPUFA), los cuales se utilizan de manera global y con amplia venta libre en muchos países (1)

Los LCPUFA son particularmente importantes durante el periodo de crecimiento cerebral, que se presenta entre el último trimestre de gestación hasta los dos años de edad (2). Estudios en animales han demostrado que dietas deficientes en esta clase de ácidos grasos se encuentran asociadas a disminución de dopamina y serotonina, reducción en el tamaño neuronal y en la función visual, deterioro de la memoria visual y compromiso del aprendizaje (3,4).

De los LCPUFA, el ácido docosahexanoico (DHA; 22:6n-3) es el ácido graso más abundante en el cerebro y aunque se conoce desde la década de los ochenta el papel que cumple durante la gestación y en la temprana infancia, recientemente se han acumulado evidencias sobre sus efectos en el desarrollo, el crecimiento y la maduración del cerebro y la retina (4).

Estos ácidos grasos se consideran "esenciales" porque el organismo no los puede sintetizar eficientemente. Se conoce que, dado que la formación de los LCPUFA a partir de ácidos grasos esenciales (ácidos Linoléico y alfa-Linolénico) en el inicio de la vida es limitada, los lactantes dependen del suministro exógeno de LCPUFA en la leche materna o en las leches artificiales (1,5).

Los LCPUFA están ausentes en todas las grasas y aceites vegetales, como nueces, granos y semillas, son también muy bajas en grasas de rumiantes, incluyendo la leche y los productos lácteos (6). La fuente natural de ellos es la grasa de algunos peces oceánicos de aguas frías como el salmón, las sardinas, el atún y la macarela (7,8). La transferencia de LCPUFA de la madre al hijo durante la gestación y la lactancia materna está relacionada con los niveles de estos ácidos grasos en la madre, los cuales dependen no solamente de la ingesta dietética, sino posiblemente de una predisposición genética materna para la eficiencia metabólica o de transferencia de estos elementos a los hijos (9). También se ha observado que las concentraciones de estos compuestos en la leche materna tienen una amplia variabilidad geográfica (6).

Los potenciales efectos en el neurodesarrollo y en la prevención de enfermedades alérgicas, así como la modulación del sistema inmune, han hecho que paneles de expertos recomienden su suplementación a las madres lactantes (10); incluso existen estudios observacionales que han demostrado que la suplementación tanto a las madres gestantes y lactantes, como la adición de los LCPUFA a leches artificiales en la alimentación de niños pretérmino, puede producir beneficios en el neurodesarrollo del feto y del lactante (11,12).

Por otra parte, se están abriendo posibilidades de efectos de los LCPUFA a largo plazo sobre enfermedades como trastorno de hiperactividad con déficit de atención (13), depresión (14), depresión postparto (15) enfermedad de Crohn (16), asma (17), fibrosis quística (18), demencia y Alzheimer (19), y disminución de riesgos de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en la etapa adulta (20,21), lo que ha generado una activa investigación en ese campo.

Las recomendaciones de ingesta de LCPUFA, consisten en consumir una a dos porciones semanales de pescado de mar, incluido el pescado graso, que es una buena fuente de LCPUFA. Un consenso internacional recomienda a las embarazadas y las madres en lactancia ingerir 200 mg de DHA por día (10).

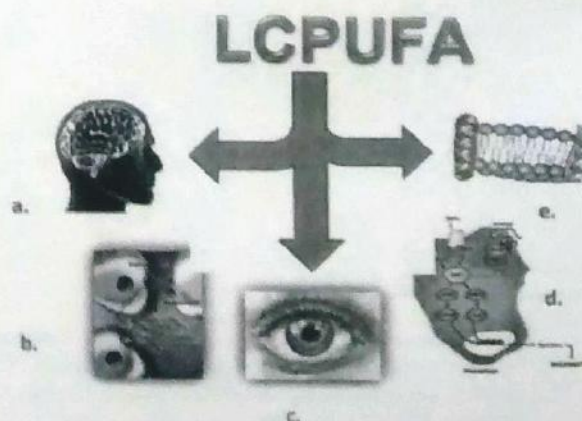
Dada la creciente popularidad de estos ácidos grasos y la evidencia controversial de su suplementación a madres gestantes y lactantes en el neurodesarrollo, el presente trabajo tiene como objetivo llevar a cabo una revisión actualizada sobre el tema a partir de una revisión sistemática publicada por uno de los autores en la Biblioteca Cochrane en 2010 (22).

2. MECANISMOS DE ACCION DE LOS LCPUFA

Los mecanismos de acción de los LCPUFA no están completamente entendidos; se cree que poseen propiedades que influyen en la composición y actividad de la membrana plasmática y señalización mediada por receptores (23), en la producción y actividad de receptores de dopamina y serotonina, y en la producción de antiinflamatorios lipídicos sirviendo como sustrato (24,25) (Figura 1)

De las funciones conocidas del DHA específicamente sobresalen la neurogénesis, neurotransmisión, plasticidad neuronal,

Figura 1. Representación gráfica de sitios de influencia de los LCPUFA. a) Cerebro b) Producción y actividad de receptores de dopamina y serotonina c) Retina d) Señalización mediada por receptores e) Constitución de las membranas celulares.



cambios en la permeabilidad de las membranas y la protección contra los agentes oxidantes del cerebro y la retina (11,26,27), por otra parte, el ácido araquidónico (AA; 20:4n-6), participa en numerosas vías de activación a través de los receptores de membrana plasmática (vía de señalamiento celular) y es un precursor de los eicosanoides, productos de gran actividad fisiológica como las prostaglandinas y los leucotrienos en numerosos procesos celulares fundamentales (5,25)

En las membranas plasmáticas celulares se han encontrado LCPUFA como componente de algunos fosfolípidos, confiriéndole con esto fluidez a las membranas además de permeabilidad (28). Se ha demostrado que los LCPUFA intervienen en la activación de receptores de membrana plasmática tipo TLR, bloqueando cascadas inflamatorias de señalización mediante la intervención en la dimerización de estos receptores (29), activan los receptores tipo GPR120 que modulan la vía antiinflamatoria mediante el bloqueo del Factor de crecimiento transformante B-quina activada 1 (TAK1) (18) y son los ligandos naturales de los receptores tipo PPAR que inducen los genes que controlan numerosas actividades celulares tales como el metabolismo de xenobióticos y glucosa. También se destaca el hecho de que niveles elevados de DHA inducen la transcripción de PPAR, receptores nucleares importantes como activadores del factor transcripcional que aumentan la sensibilización a la insulina, la expresión de GLUT4 y la disminución de triglicéridos y ácidos grasos libres en sangre (30-32).

Los LCPUFA participan en la producción y actividad de receptores de dopamina y serotonina (33,34), lo cual concuerda con estudios donde se ha encontrado disminución de las respuestas dopaminérgicas en los bebés con déficit de LCPUFA (35).

Se ha evidenciado que los niveles elevados de DHA previenen la formación de productos proinflamatorios del ácido araquidónico, cuando sirve de sustrato adicional para la actividad de las enzimas lipoxigenasa y ciclooxigenasa, además de hacer parte de prostaglandinas las cuales tienen menos efecto inflamatorio que los productos del ácido araquidónico (21).

Por otra parte, y es el objeto de ésta revisión, se ha postulado que los LCPUFA mejoran o influyen en el desarrollo cognitivo mediante ciertos mecanismos como el aumento de la velocidad de adquisición de información, aceleración de la agudeza visual y desarrollo de la retina (26, 36, 37). En 1990, la primera publicación en niños fue consistente con los hallazgos de estudios previos en animales y demostraron que los niños pretérmino alimentados con leche artificial suplementada con DHA, mejoraban la sensibilidad retiniana comparados con aquellos niños alimentados con la fórmula habitual (38). Desde entonces, ha habido un interés creciente en el papel de los LCPUFA en el crecimiento y desarrollo de los niños y se han publicado ensayos clínicos que evalúan los efectos de la suplementación de las leches artificiales en esos resultados. Además, se han llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar

el efecto de la suplementación de LCPUFA a madres gestantes y lactantes para observar los cambios en la concentración de los mismos en la leche materna y en el efecto en el crecimiento y desarrollo de su progenie (12, 22, 39). En ambos casos, los estudios han sido controversiales.

3. EVIDENCIAS DE SUPLEMENTACIÓN CON LCPUFA EN EL DESARROLLO CEREBRAL

3.1 Suplementación LCPUFA en leches artificiales para el neurodesarrollo

3.1.1 Neurodesarrollo en niños pretérmino

En la más reciente revisión sistemática realizada por Schulzke et al. (11), en donde se analizaron datos de 17 ensayos clínicos aleatorizados, se midieron resultados clínicos de la suplementación en fórmulas artificiales de leche con LCPUFA en términos de desarrollo visual, desarrollo en general y crecimiento. Respecto al primero, la mayoría de los estudios no encontraron diferencias en las evaluaciones visuales entre los niños pretérminos que recibieron la suplementación con LCPUFA y los del grupo control, con excepción de los estudios de Uauy en 1990 (40) y O'Connor en 2001 (41), en los cuales se demostró mayor madurez de la agudeza visual a los 6 meses de edad en los niños pretérmino. Por su parte, de 7 estudios que evaluaban el desarrollo neurológico, tres informaron algunos beneficios de la suplementación con LCPUFA en niños pretérmino. En general, no se encontraron beneficios significativos en el desarrollo visual, neurodesarrollo o crecimiento de recién nacidos pretérmino con la suplementación de LCPUFA en las fórmulas lácteas (11).

Adicionalmente, es importante resaltar que en ensayos clínicos recientes no incluidos en la revisión sistemática de Schulzke, altas dosis de suplementos de DHA administrados en niños prematuros con lactancia materna, arrojaron, algunos resultados neurológicos positivos en el grupo intervenido (42, 43). En estos ensayos, la dosis de DHA fue mayor que la utilizada en los estudios incluidos en la revisión citada; por otra parte, los niños incluidos tenían un mayor riesgo de retraso en el neurodesarrollo, dado que su edad gestacional era menor en comparación con los recién nacidos prematuros incluidos en los estudios de la revisión de Schulzke.

3.1.2 Neurodesarrollo en niños a término

En la revisión realizada por Simmer (11), que incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados donde se evaluaron la agudeza visual, neurodesarrollo y crecimiento tras la suplementación con LCPUFA en niños a término, los datos demuestran que no existe un beneficio claro y consistente en los resultados de las áreas evaluadas. En lo concerniente a esta revisión, en solo cuatro estudios (44-47) se demostró efectos beneficiosos de la suplemen-

tación con LCPUFA en la agudeza visual. Incluso, en un estudio que se incluyó en esta revisión, se realizó un seguimiento de los niños hasta los 9 años de edad, pero no mostró ningún efecto de la suplementación con LCPUFA en la función neurológica (48).

3.2 Suplementación de LCPUFA en alimentación de madres gestantes y lactantes.

En la revisión de Delgado-Noguera (22) se identificaron seis estudios cuya población estuvo constituida por madres sanas, sin embarazo complicado y con intenciones de lactar a sus hijos. De los seis, cuatro iniciaron la suplementación durante la gestación y la continuaron durante el periodo de la lactancia. En general, la revisión sistemática no demostró efectos significativos en el neurodesarrollo. El metanálisis se pudo llevar a cabo en cuatro de cinco áreas del desarrollo: lenguaje, desarrollo psicomotor, habilidad para resolver problemas y desarrollo motor; en ninguna de ellas se demostró un efecto combinado significativo. En estudios individuales, se evidencia que, a largo plazo (después de los dos años), había una diferencia significativa en la atención del niño y en el desarrollo del lenguaje a favor de los niños de madres suplementadas (49,50). En el metanálisis de tres estudios que evaluaron el desarrollo visual a corto plazo (hasta el primer año de vida), no se hallaron diferencias significativas entre el grupo de madres suplementadas y el que no la recibía.

Por su parte, en la más reciente revisión sistemática de Gould, que incluye 11 ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el efecto en el desarrollo cognitivo y visual de la suplementación materna con LCPUFA durante el embarazo y algunos durante la lactancia, no encontró diferencias en los resultados de lenguaje y del desarrollo psicomotor entre las pacientes intervenidas y las del grupo control, excepto en los resultados cognitivos en niños de 2 a 5 años de edad, en los que la suplementación llevó a mayores puntuaciones. Sin embargo, este efecto se observó en dos ensayos con un alto riesgo de sesgo y por lo tanto la confianza en los resultados debe ser limitada. Finalmente, los autores determinan que no existe evidencia que apoye o rechace la suplementación con LCPUFA durante el embarazo para el mejoramiento del desarrollo cognitivo o visual en los recién nacidos de estas madres (51). Si bien esta revisión incluyó ensayos clínicos principalmente en mujeres embarazadas y también suplementación en leches artificiales, llega finalmente a una conclusión similar a la de Delgado-Noguera(22).

4. CONCLUSIONES

De acuerdo con esta revisión narrativa que evalúa el efecto de la suplementación de LCPUFA a madres gestantes y lactantes en el neurodesarrollo de sus hijos, no se la puede recomendar. Es necesario llevar a cabo una actualización de las revisiones

sistemáticas que tienen el potencial de incluir nuevos ensayos clínicos que puedan tener impacto en la confianza para decidir e incluir estos suplementos en los protocolos y guías de alimentación de las madres durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1452S-1457S.
2. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR CG. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev*. 1980;4:121-9.
3. Innis SM. Recommendations?, Omega-3 fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;48(Suppl. 1):S16-S24.
4. Innis SM. Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. *J Nutr*. 2007;(13):855-9.
5. Tinoco SM, Sichiari R, Moura AS, Santos FS, Carmo MD. The importance of essential fatty acids and the effect of trans fatty acids in human milk on fetal and neonatal development. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):525-34.
6. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *The Journal of pediatrics*. 2003 Oct;143(4 Suppl):S1-8.
7. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade D, Boettcher A, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Jun;85(6):1457-64.
8. Torres AG, Trugo NM. Evidence of inadequate docosahexaenoic acid status in Brazilian pregnant and lactating women. *Revista de saúde pública*. 2009 Apr;43(2):359-68.
9. Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. *Maternal & Child Nutrition [Internet]*. 2011 Apr 2 [cited 2013 Jun 28];7:41-58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1740-8709.2011.00303.x>
10. Koletzko BL, Agostoni E, Böhles C, Campoy H, Cetin C, Decsi I, Dudenhausen T, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of perinatal medicine*. 2008 Jan;36(1):5-14.
11. Sm S, Sk P, Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants (Review). 2011;(2).
12. Rogers LK, Valentine CJ, Keim S a. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society [Internet]*. Elsevier Ltd; 2013 Apr [cited 2013 Jun 6];70(1):13-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23266567>

13. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*. 2009 Aug;51(8):580-92.
14. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biological psychiatry*. 2010 Jul;68(2):140-7.
15. Leung BM, Kaplan Y, Bonnie J. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link—a review of the literature. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009 Sep;109(9):1566-75.
16. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Jan;17(1):336-45.
17. Thien F, De Luca DK, Stefano W, Rosalie K, Michael J. Cochrane Review: Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2011 May;6(3):984-1012.
18. McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online) [Internet]*. 2007 Jan [cited 2013 Jun 28];(4):CD002201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943770>
19. Cederholm T, Palmblad J. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010 Mar;13(2):150-5.
20. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006 Apr;332(7544):752-60.
21. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*. 2002 Dec;21(6):495-505.
22. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane database of systematic reviews (Online) [Internet]*. 2010 Jan [cited 2013 Jun 28];(12):CD007901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154388>
23. Wassall SR, Stillwell W. Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain formation in membranes. *Biochimica et biophysica acta*. 2009 Jan;1788(1):24-32.
24. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2008;79(3-5):101-8.
25. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *The American journal of clinical nutrition*. 2005 Aug;82(2):281-95.
26. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *The Journal of nutrition*. 2007 Apr;137(4):855-9.
27. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005 Jan;45(3):205-29.
28. Simons K IE. Functional rafts in cell membranes. *Nature*. 1997;387:569-72.
29. Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, Hwang DH. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of lipid research*. 2003 Mar;44(3):479-86.
30. Chapkin RS, Kim W, Lupton J R, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2009;81(2-3):187-91.
31. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010 Sep;142(5):687-98.
32. Li H, Ruan XZ, Powis SH, Fernando R, Mon WY, Wheeler DC, Moorhead JF, Varghese Z. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism. *Kidney international*. 2005 Mar;67(3):867-74.
33. Delion S, Chalon S, Héroult J, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *The Journal of nutrition*. 1994 Dec;124(12):2466-76.
34. Innis SM, de La Presa Owens S. Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain. *The Journal of nutrition*. 2001 Jan;131(1):118-22.
35. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2002 Feb;61(1):61-9.
36. Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1458S-1466S.
37. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986 Jun;83(11):4021-5.
38. Makrides M, Smithers LG, Gibson RA. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth. *Nestlé Nutrition workshop series. Paediatric programme*. 2010 Jan;65:123-33; discussion 133-6.
39. Jensen CL, Lapillonne A. Docosahexaenoic acid and lactation. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids [Internet]*. Elsevier; 2009 [cited 2013 Jun 24];81(2-

- 3):175-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632101>
40. Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE, Hoffman DR. Effect of dietary omega 3 fatty acids on retinal function of very low birthweight neonates. *Pediatric Research*. 1990;28:485-92.
 41. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Austead N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed longchain polyunsaturated fatty acids: A prospective randomised trial. *Pediatrics*. 2001;108:359-71.
 42. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(2):175-82.
 43. Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, Aurvag AK, Ronnestad A, Gronn M, et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):1137-45.
 44. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VL, Drover JR, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91:848-59.
 45. Birch EE, Castaneda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman DR. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81:871-9.
 46. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Human Development*. 2007;83:279-84.
 47. Makrides M, Neumann M, Simmer K, Pater J, Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet*. 1995;345:1463-8.
 48. De Jong C, Kikkert HK, Fidler V, Hadders-Algra M. The Groningen LCPUFA study: no effect of postnatal long-chain polyunsaturated fatty acids in healthy term infants on neurological condition at 9 years. *The British journal of nutrition [Internet]*. Cambridge University Press; 2010 Aug 1 [cited 2013 Jun 26];104(4):566-72. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S0007114510000863
 49. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *The American journal of clinical nutrition [Internet]*. 2005 Jul;82(1):125-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002810>
 50. Lauritzen L, Jørgensen MJ, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen S, Høy CE, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids [Internet]*. 2004 Mar [cited 2013 Jun 28];39(3):195-206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233397>
 51. Gould JF, Smithers LG, Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2013 Mar;97(3):531-44.