

LA INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 MEJORA LAS HABILIDADES COGNITIVAS DE NIÑOS SANOS.

THE INTAKE OF OMEGA-3 FATTY ACIDS IMPROVE COGNITIVE SKILLS OF HEALTHY CHILDREN

Adrián Durán-Alcocer¹, Tanisha Aguilar-Shamira¹, Ilse C. Villanueva-Morales¹, Pablo Castillo-Ávila¹, Jorgelina Barrios-de-Tomasi¹

RESUMEN.

Existe evidencia creciente de que el consumo de ácidos grasos omega 3 (AGO3) desempeña una función importante en el desarrollo de las habilidades cognitivas de los niños; por lo cual se realizó esta revisión con el objetivo de dar a conocer los beneficios de la ingesta de AGO3 a edades tempranas a nivel cognitivo. Se concluye que la ingesta de AGO3 durante el embarazo o la infancia benefician las habilidades cognitivas (lectura, comprensión, coordinación) de los niños, e incluyen una mayor activación de la corteza pre frontal de los mismos.

Palabras clave: Omega 3, DHA, EPA, nutrición, ácidos grasos, habilidades cognitivas.

ABSTRACT.

There is growing evidence that the consumption of Omega-3 fatty acids plays an important role in the development of the cognitive skills of children; so this review was carried out with the objective to promote the benefits of Omega-3 fatty acids intake at an early age at the cognitive level. In conclusion, the ingestion of Omega-3 fatty acids during pregnancy or childhood benefit cognitive skills (reading, comprehension, coordination) of children, and include a greater activation of their prefrontal cortex.

Keywords: Omega 3, DHA, EPA, nutrition, fatty acids, cognitive skills.

INTRODUCCIÓN.

Recientemente ha habido un incremento considerable en la promoción de la investigación y el asesoramiento de los beneficios a la salud de los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL), en particular los ácidos grasos Omega 3 (AGO3), que incluye al ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA). Los AGO3 están altamente concentrados en las regiones corticales del cerebro y son esenciales para su funcionamiento.^(1,2)

Muchos investigadores han estudiado la administración de los AGO3 y han demostrado una asociación positiva entre la ingesta de estos y el desarrollo de las habilidades cognitivas de los niños; con ello se recalca la importancia de los AGPICLs para el desarrollo saludable del cerebro del infante⁽³⁾ y del feto, especialmente durante el último trimestre del embarazo⁽⁴⁾ y el primer año de vida⁽⁵⁻⁷⁾.

El presente documento revisa la evidencia de los efectos ya mencionados por el consumo de los AGO3 durante la vida prenatal y postnatal. Su objetivo fue la recopilación y el aporte de un compendio de información amplia, relevante y

actualizada acerca de “La ingesta de ácidos grasos omega 3 y la mejora de las habilidades cognitivas de niños sanos” mediante una revisión limitada de literatura científica.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Con relación al tema de investigación, se realizó una búsqueda sistemática de documentos en las bases de datos Medline/Pubmed, Imbiomed, Scielo, Redalyc, EBSCO, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Latindex, y Cochrane. Se realizaron búsquedas limitadas a 5 años de antigüedad de artículos de investigación aleatorizados, doble ciego y placebo controlados. No se encontraron artículos del año 2014 que cumplieran con los requisitos establecidos.

¿Qué son los ácidos grasos?

Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (AGPICL) son componentes dietéticos que participan en múltiples procesos fisiológicos y en la síntesis de fosfolípidos, los cuales forman la estructura de las membranas celulares (especialmente en las membranas del cerebro, sistema nervioso y eritrocitos)⁽⁸⁾ y además son sustratos para la síntesis de diversos mediadores fisiológicos.^(2,9)

Los ácidos linoleico (AL) y a-linolénico (AAL) son los precursores de las familias AGO6 y AGO3, respectivamente. Estos

¹ División de Ciencias de la Salud. Universidad de Quintana Roo. México.

Correspondencia: Jorgelina Barrios de Tomasi. Universidad de Quintana Roo. Boulevard Bahía s/n esquina Ignacio Comonfort. Colonia del Bosque, C.P. 77019, Chetumal, Quintana Roo. México. (983) 83 50300 Ext. 241. Correo electrónico: jorgelina@uqroo.mx

Recibido: 21 de enero de 2014.

Aceptado: 04 de abril de 2014.

ácidos grasos AL y AAL no pueden ser sintetizados por los humanos, pues carecen de la enzima desaturasa que inserta dobles enlaces en las posiciones n-3 y n-6 de las cadenas de los ácidos grasos (recibiendo de allí su nombre AGO3 y AGO6). De

esta manera la dieta es la única fuente de los AGO3 y los AGO6 considerándoles así esenciales. ⁽¹⁰⁾

Es importante mencionar que la barrera hemato-encefálica es impermeable a

los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y al colesterol, los cuales deben ser sintetizados en el cerebro, sin embargo es permeable a los AGPICKL (AGO3 y AGO6), permitiendo así su aporte externo. ⁽¹⁰⁾



Figura 1. Clasificación de los ácidos grasos, incluyendo el número de átomos de carbono (C) de cada compuesto y la presencia de dobles enlaces (:). W6, omega 6 W3, omega 3 ⁽¹¹⁾

Importancia de los ácidos grasos durante la gestación y la infancia.

Los AGO3 y AGO6 forman parte de las estructuras neurales, y el DHA (un AGO3) en particular, se encuentra en las sinapsis neuronales y en los segmentos externos de los foto-receptores de la retina del ojo. ^(12,13) De esta manera los requerimientos fetales de DHA son especialmente elevados durante el desarrollo del tejido nervioso; sin embargo, para obtener los ácidos grasos, el feto depende exclusivamente de la transferencia placentaria de las concentraciones de AGPICKL del plasma materno, las cuales disminuyen progresivamente conforme se va desarrollando el sistema nervioso fetal. ⁽¹³⁻¹⁴⁾ Se ha observado que mientras mayor sea la presencia de DHA en los eritrocitos sanguíneos maternos, mayor será la presencia de DHA en los eritrocitos fetales.

Por último, no se debe olvidar que los AGO3 están involucrados en los procesos de inflamación, coagulación, control de la presión arterial y metabolismo graso, procesos de suma importancia para la vida. ^(4, 12-16)

Funciones de los AGO3 en el cerebro.

EL DHA es el principal AGO3 en la materia gris del cerebro de los mamíferos, y representa del 15-20% del total de

ácidos grasos en la composición de la corteza pre-frontal de los humanos adultos, ⁽²⁾ siendo ahí, donde el DHA se acumula rápidamente entre el nacimiento y los 20 años de edad, correspondiendo con la rápida maduración neuronal, sinaptogénesis y la expansión de la materia gris. ^(2, 17-19) Incluso, diversos estudios evolutivos de los registros fósiles han demostrado que la incorporación del pescado en la dieta del hombre primitivo (en el paleolítico) coincidió con un aumento de la materia gris en la corteza cerebral. ⁽²⁰⁻²²⁾

Por otro lado, el DHA actúa como segundo mensajero en los sistemas de neurotransmisión, especialmente en la mielinización y en la eficiencia sináptica (en la velocidad de transmisión). ^(16, 17)

Por otro lado, existe evidencia clínica de que el estado de DHA en infantes está positivamente asociado con un mejor desarrollo cognitivo; particularmente en la atención y la memoria. ^(2, 23)

Requerimientos diarios.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la ingesta aproximada de 400- 1000 mg semanales en adultos y mujeres gestantes. Durante la lactancia materna, se recomienda al menos 200mg al día de DHA, esto se alcanza con la ingesta de dos raciones de pescado a la semana ⁽²⁴⁻²⁵⁾

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM; siglas en inglés) recomienda un rango de 0.6-1.2% de la dieta diaria para los AGO3 y un rango de 5-10% de la dieta diaria para los AGO6 en niños y adultos. ^(26, 27)

Los estudios que demuestran beneficios a nivel cognitivo de la ingesta de AGO3 se encuentran descritos en la tabla 1.

En resumen, la investigación realizada por Dunstan, Simmer, Dixon et al. ⁽²⁸⁾ demuestra que los niños que diariamente ingirieron DHA y EPA tuvieron mejores resultados en exámenes de coordinación de ojos y manos, en comparación con aquellos niños quienes ingirieron el placebo; sin embargo, plantean la necesidad de realizar más estudios para corroborar los resultados.

La investigación de Alan, Ryan, Edward et al. ⁽²⁹⁾ demostró una asociación positiva entre niveles altos de DHA en la sangre de niños preescolares y mejores resultados en exámenes relacionados con el vocabulario, el escuchar, y la comprensión.

La investigación realizada por Kennedy, Jackson y Elliot et al. ⁽³⁰⁾ encontró un incremento significativo en la velocidad de reconocimiento de palabras en un tipo de

Tabla 1: Beneficios de la ingesta de Omega 3 en niños sanos.

Autor(es)/ Referencias	Tipo de Diseño	Participantes	Intervención	Dosis	Duración	Resultados
Dustan, Simmer y Dixon et al. (2008) ⁽²⁸⁾	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	Seguimiento de 98 fetos de 20 semanas.	DHA+ EPA Placebo	DHA: 2.2g/día EPA: 1.1g/día Placebo: Aceite de oliva.	20 semanas.	La suplementación materna con aceite de pescado durante el embarazo es seguro para el feto y el infante, y puede tener potentes efectos beneficios en los ojos y en la coordinación de las manos; sin embargo, los autores sugirieron que más estudios son necesarios para determinar el significado de lo encontrado.
Ryan Alan y Nelson Edward (2008) ⁽²⁹⁾	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	175 niños sanos de 4 años.	DHA Placebo	DHA: 400mg/día	4 meses	Encontraron evidencia que soporte una asociación significativa entre altos niveles de DHA en sangre y mejores resultados en los tests de escucha, comprensión y vocabulario en niños sanos de preescolar. Con lo que suponen que los niños pequeños pueden tener beneficios prometedores de la ingesta de DHA.
Kennedy, Jackson y Elliot et al. (2009) ⁽³⁰⁾	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	90 niños sanos de 10-12 años	DHA Placebo	DHA Leve: 400 mg /día Fuerte: 1000mg/día	8 semanas	Encontraron un efecto significativo del tratamiento en una de las medidas cognitivas (Velocidad del reconocimiento de palabras) con las 2 dosis. Sin embargo no fue así en ninguna de las otras pruebas cognitivas. Por ello no se puede asociar ningún efecto benéfico de las dosis de DHA en la función cerebral o cognitiva de los niños sanos.
McNamara Robert, Able Jessica, Jandacek Ronald et al. (2010) ⁽²⁾	Aleatorio, Placebo controlado	33 Niños sanos 8-10 años.	DHA Placebo	DHA: Dosis alta: 400mg/día Dosis alta: 1200mg/día Placebo	8 semanas	A las 8 semanas de la administración de DHA, encontraron una mayor composición de DHA en la membrana de los eritrocitos, incrementándose en un 47% en la dosis baja y un 70% en la dosis alta; esto no lo observaron el grupo de control. Además de que a mayor dosis, observaron un cambio significativamente mayor en la activación de la corteza prefrontal dorsolateral, correlacionándose inversamente con el tiempo de reacción. Con ello demostraron que el DHA tiene una fuerte presencia en la membrana del eritrocito y a nivel de la corteza cerebral.
Escolano et al (2011) ⁽⁴⁾	Aleatorio, doble ciego placebo controlado	Seguimiento de 315 fetos de mujeres embarazadas sanas de 20 semanas; hasta 5.5 años de edad.*	DHA EPA Placebo	DHA: 500 mg/día EPA: 150 mg Placebo	Variable (mayor a 4 meses)	Encontraron un aumento de DHA en la sangre fetal y materna durante el embarazo y además se observó un mejor desempeño en los exámenes neurológicos de los niños de 5.5 años que habían consumido el DHA en comparación con los que habían consumido el placebo. Por ello los autores insisten en la implementación de más investigación y de la implementación de los ácidos grasos omega 3, durante el embarazo.
Stein Aryeh, Wang Meng, Martorell Reynaldo et al (2011) ⁽³¹⁾	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	Seguimiento de 973 fetos de mujeres embarazadas sanas de 20 semanas hasta los 18 meses de edad.*	DHA Placebo	DHA: 400mg/día Placebo	Variable (mayor a 4 meses)	Concluyeron que la administración de AGO3 a embarazadas durante la segunda semana de gestación puede mejorar el crecimiento de los niños a los 18 meses de nacidos de mujeres primigestas. No se encontró ningún efecto en los hijos de las multiparas.
Richardson A, Burton J, Sewell R, et al (2012) ⁽³²⁾	Aleatorio, doble ciego, placebo controlado	362 niños sanos de 7-9 años	DHA Placebo	DHA: 600 mg/día Placebo: 500mg/día aceite de soya y maíz.	16 semanas	Los análisis no demostraron efecto en las habilidades lectoras de toda la muestra, pero se encontraron efectos significativos en un subgrupo de 224 niños. Además existió una reducción de ciertos problemas de conducta (parecidos a los encontrados en el TDAH). No se encontraron efectos significativos en la memoria de trabajo. De esta manera la suplementación alimenticia con DHA parece ofrecer una segura y efectiva manera para mejorar la lectura y el comportamiento en niños sanos.

Cuadro comparativo de los diferentes estudios revisados en este trabajo, donde se mencionan los resultados de cada investigación. Abreviaturas: DHA: ácido docosahexaenoico, EPA: ácido eicosapentaenoico, AGO3: ácidos grasos omega 3, TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad

*A pesar de que la administración del DHA ocurrió a nivel prenatal se consideró para esta comparación ya que la medición de variables se realizó después del nacimiento (5.5 años y 18 meses por orden de aparición)

prueba cognitiva en niños con tratamiento de DHA, pero no en otro tipo de pruebas. No obstante, Richardson et al.⁽³²⁾ estudiaron los efectos de la administración del DHA en las habilidades de lectura, cognición y comportamiento en niños sanos de 7-9 años; encontrando una asociación entre el DHA y una mejora en la habilidad lectora y un mejor comportamiento reportado por los padres.

Sin embargo, en la tabla 1, se encuentra una diferencia en la duración del tratamiento entre los estudios de Kennedy et al.⁽³⁰⁾ y Richardson et al.⁽³²⁾, en donde el segundo estudio fue más prolongado, lo cual puede explicar las diferencias entre ambos estudios. McNamara et al.⁽²⁾ encontraron una correlación positiva entre la activación de la corteza prefrontal y la concentración del DHA en las membranas de los eritrocitos (a mayor concentración mayor activación), ya que a las 8

semanas de la administración de DHA, encontraron una mayor composición de DHA en la membrana de los eritrocitos, incrementándose en 47% en la dosis baja (400mg/d) y 70% en la dosis alta (1200mg/d); esto no lo observaron en el grupo de control.

Por otro lado, en la resonancia magnética observaron que durante las pruebas de atención sostenida, los grupos que consumieron DHA tuvieron una mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral en comparación con el grupo de control.

Escolano et al.⁽⁴⁾ estudiaron los efectos de la administración de los AGO3 en mujeres embarazadas, desde las 20 semanas de gestación hasta el día del parto, y no lograron encontrar ningún efecto benéfico ni perjudicial a nivel prenatal. Observaron un incremento de los consecuentes niveles plasmáticos de AGO3 de las madres y de

los fetos, que a la edad de los 5.5 años pudieron ser asociados con un mejor rendimiento en los exámenes neurológicos de los niños que recibieron los ácidos grasos omega 3, en comparación con el grupo que no lo hizo. Por ello los autores enfatizaron la necesidad de mayor investigación en esta área y recomendaron incluir programas de administración de los O3 a mujeres embarazadas.

En este punto, es importante mencionar la existencia de otros estudios observacionales, en donde han sugerido que altos niveles prenatales de DHA pueden tener un efecto positivo en el desarrollo neurológico durante los primeros años del infante.⁽³³⁻³⁷⁾ Esto, corroborándose con otros reportes de estudios controlados aleatorizados de altos niveles de DHA en el cordón umbilical de los niños nacidos de mujeres que habían recibido suplementos de DHA durante el parto, aunque estos últimos no pudieron demostrar algún efecto beneficioso debido a que los resultados fueron controversiales.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

La última de las investigaciones revisadas fue la de Stein et al, quienes en el 2011⁽³¹⁾, estudiaron la posible asociación de la ingesta de AGO3 y la circunferencia de la cabeza, talla y peso. Al principio encontraron ninguna asociación por análisis simple, sin embargo, al realizar una comparación por grupos (control vs caso), observaron que las mujeres primigestas que consumieron el DHA tuvieron descendencia de mayor tamaño que aquellas primigestas que consumieron el placebo, sin embargo no lo observaron en multiparas.

DISCUSIÓN.

Al analizar la tabla 1, se puede observar que los autores de cada uno de los estudios manejaron dosis bajas o altas (400mg/d y 1200mg/d), un punto importante para la observación de los beneficios, ya que como demostraron varias de las investigaciones, el efecto es directamente proporcional a la dosis y la dosis incrementa la presencia de

O3 en sangre. ^(2,4) Es de gran importancia este hecho, porque demuestra que efectivamente las dosis administradas a la madre incrementan la presencia de DHA en el feto, no solo dentro del eritrocito sino también teniendo como resultado una mayor activación de la corteza prefrontal, este último punto obtenido con resonancia magnética funcional, siendo esta la mayor evidencia aportada por el grupo de McNamara Robert et al. ⁽²⁾ de la fuerte presencia en el cerebro de AGO3 en los infantes.

Otro de los puntos a discutir es que algunas investigaciones se realizaron durante el embarazo, pero la medición de las variables se realizó meses o incluso

años después; por lo que esto añade una nueva variable en la administración de O3 y plantea la posibilidad de administrarlos no solo durante la infancia, sino durante el embarazo, y nos hace pensar en la posibilidad de un mayor beneficio de la administración de los AGO3 durante el embarazo que después del nacimiento.

A pesar de todo lo ya comentado, existieron diferentes grupos de investigadores que no lograron obtener datos estadísticamente significativos en toda la muestra, ⁽³⁰⁻³¹⁾ por lo que se insiste en la necesidad de realizar más investigaciones de la administración de AGO3 y AGO6 tanto en embarazadas como en niños.

CONCLUSIÓN.

La ingesta de AGO3 durante el embarazo o la infancia benefician las habilidades cognitivas (lectura, comprensión, coordinación) de los niños e incluyen una mayor activación de la corteza pre frontal de los mismos. Por otro lado, dicha ingesta eleva los niveles sanguíneos de DHA tanto en el infante como en la madre (cuando es administrado durante el embarazo); por ello se sugiere incorporar dietas ricas en AGO3 durante el embarazo, y de ser posible, iniciar la administración oral de AGO3. Los autores del presente trabajo coinciden en que es necesario realizar más investigaciones en el tema, para poder corroborar los resultados obtenidos por los diferentes autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Kirby A, Woodward A, Jackson S. Benefits of omega-3 supplementation for school children: review of the current evidence. *Brit Educ Res J*. 2010;36(5):699-732.
- McNamara R. K, Able J, Jandacek R, et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr* 2010;91: 1060-1067.
- Milte C, N. Sinn, P. Howe. Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? *Nutr Rev*. 2009;67: 573-590.
- Escolano V., Ramos R., Beyer J., Prenatal DHA Status and Neurological Outcome in Children at Age 5.5 Years Are Positively Associated. *J Nutr*. 2011;141: 1216-1223.
- Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*. 2001; 40:1-94.
- Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137: 855-9.
- Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc* 2000;59: 3-15.
- Crawford M. A, Hassan AG, Williams G. Essential fatty acids and fetal growth. *Lancet* 1976;28: 452-453.
- Valenzuela-B R, Tapia-O G, González-E M, & Valenzuela-B A. Ácidos Grasos Omega-3 (EPA Y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr* 2011;38(3): 356-367.
- Tapia S E. A. La suplementación con ácidos grasos omega 3 disminuye la agresividad, hostilidad y el comportamiento antisocial. *Rev Chil Nutr* 2005;32(2): 1-10.
- Vega-L F, Iñárritu-M P. Fundamentos de nutrición y dietética. México DF. 2 ed. Pearson; 2010.
- Caracas M. Importancia del consumo de ácidos grasos poliinsaturados (omega-3) durante el embarazo y lactancia. 2011; 24-32.
- Mataix J, Gil A. Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud/ Instituto Omega 3. Instituto omega 3. Médica panamericana; 2004.
- Coronado- Herrera M, Vega-y-León S, Gutiérrez-Tolentino R, García- Fernández B, Díaz-González G. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud. *REB* 2006;25(3): 72-79.
- Ciccone M.M, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. The Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in childhood: a review.; *Rec Pat Cardio Drug Disc* 2013;8(1): 42-55.
- Hernández AG. Sánchez-de-Medina F. Tratado de nutrición. 2 edición. Madrid. Médica Panamericana D.L; 2010. 305-318 p.
- Sheppard KW, Cheatham CL. Omega-6 to omega-3 fatty acid ratio and higher-order cognitive functions in 7 to 9 y olds: a cross-sectional study.; *Am J Clin Nutr* 2013;98: 659-667.
- Carver JD, Benford VJ, Han B, Cantor AB. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain Res Bull* 2001;56: 79-85.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2: 861-3.
- Bradbury J., Docosahexaenoic Acid (DHA): An Ancient Nutrient for the Modern Human Brain. *Nutrients*2011;3: 529-554.
- Newman M. A new picture of life's history on Earth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98: 5955-5956.
- Richards MP, Pettitt PB, Stiner MC, Trinkaus E. Stable isotope evidence for increasing dietary breadth in the European mid-Upper Paleolithic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98: 6528-6532.
- Kuratko-C N, Barrett-E. C, Nelson-E. B, et al. The Relationship of Docosahexaenoic acid (DHA) with learning and behavior in healthy children: a review. *Nutrients* 2013;5: 2777-2810.
- Gil-Campos M, Dalmau-Serra J. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Asociación Española de Pediatría 2010; 73(3):142.
- Koletzko B, Lien E, Agostoni C, B'ohles H, Campo-y-C CetinI, et al. World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. Recommendations and guidelines for perinatal practice. The roles of long-chainpolyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36:5-14.
- Jordan RG. Prenatal omega-3 fatty acids: review and recommendations. *J midwifer y wom Heal* 2010;55(6): 520-528.
- Rombaldi BJ, Souza ER, Ferreira Charles F, et al. Fetal and Neonatal Levels of Omega 3: Effects on Neurodevelopment, Nutrition, and Growth. *The Scientific World Journal* 2012;8: 1-8.
- Dustan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2K years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008;93: F45-F50.
- S. Ryan-Alan, B. Nelson-Edward. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *CLP* 2008;47(4): 355-362.
- Kennedy D, Jackson P, Elliot J. et al. Cognitive and mood effects of 8 weeks' supplementation with 400 mg or 1000 mg of the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in healthy children aged 10-12 years. *Nutritional Neuro Science* 2009;12: 48-58.
- Stein D, Wang M, Martorell R, et al. Growth to age 18 months following prenatal supplementation with Docosahexaenoic Acid differs by maternal gravidity in Mexico. *J Nutr* 2011;141: 316-320.
- Richardson A, Burton J, Sewell R. et al. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: A randomized, controlled trial (The DOLAB Study). (2012). *PLOS* 7.
- Hadders-Algra M. Prenatal long-chain polyunsaturated fatty acid status: the importance of a balanced intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Perinat Med* 2008;36: 101-9.
- Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, et al. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 608-613.
- Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev* 2004;75: 1254-67.
- Bouwstra H, Dijk-Brouwer J, DecsiT, et al. 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*2006;60: 334-9.
- Jacobson JL, Jacobson SW, MuckleG, et al. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of arctic Quebec. *J Pediatr* 2008;152: 356-64.
- Helland IB, Saugstad OD, Saarem K. 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* 2006;19: 397-406.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition. *Eur J Clin Nutr* 2004;58: 429-37.
- Smuts CM, Huang M, Mundy D, et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 469-479.