

Nutrientes y neurodesarrollo: Lípidos. Actualización

Nutrients and neurodevelopment: Lipids. Update

Dr. Horacio F. González^a y Bq. Silvana Visentin^a

RESUMEN

Los nutrientes, los lípidos, en particular, se incorporan a la estructura del sistema nervioso central y cumplen importantes roles funcionales: estimulan el desarrollo, la migración y la diferenciación de las células nerviosas. Forman parte de la sustancia gris, la sustancia blanca, los núcleos nerviosos y la sinaptogénesis.

La leche materna contiene los lípidos indispensables para el desarrollo cerebral infantil. Su perfil lipídico guió el desarrollo de los sucedáneos de la leche materna. Sin embargo, aún hoy, no ha sido igualada.

La alimentación complementaria debe considerar la presencia de ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico, otros ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos saturados y lípidos complejos presentes en la grasa láctea.

La composición lipídica de la leche humana depende de la ingesta y del estado nutricional materno durante el embarazo y la lactancia. Tiene gran impacto sobre el desarrollo.

Nuestro objetivo es revisar la literatura científica sobre el rol de los lípidos en el desarrollo cerebral infantil y la importancia de la composición lipídica de la leche humana, la alimentación materna y la alimentación complementaria.

Palabras clave: desarrollo infantil, sistema nervioso central, nutrición, leche humana, lípidos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.472>

- a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando Viteri" del Hospital de Niños de La Plata. Ministerio de Salud/Comisión de Investigaciones Científicas, Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Horacio F. González,
horaciogonzalez@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 24-11-2015
Aceptado: 5-4-2016.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo cognitivo en la infancia es un proceso complejo influenciado por múltiples factores genéticos y medioambientales que interactúan entre sí. Determinar el rol de los nutrientes, aislados de muchas covariables y factores confusores, es una tarea difícil.

Durante la gestación, a los 18 días de desarrollo embrionario, se forma la placa neural, que luego se convierte en un surco neural que evoluciona hacia un tubo, que se cierra completamente a los 28 días. Entre la semana 8 y 18 de gestación, se llegan a formar 200 000 neuronas por minuto y, hacia el año de vida,

se desarrolla la mayor producción de células gliales responsables del proceso de mielinización.¹⁻³ Durante el desarrollo, las células nerviosas se arborizan y son estratificadas en un patrón laminar. Son conectadas unas a otras y forman hasta 200 billones de sinapsis. Forman redes para procesos sensoriales, impresiones auditivas y visuales, que pueden, incluso, ser detectadas al nacer. Es decir, en esta etapa del desarrollo, se proveen los rudimentos de grupos neuronales, que comprenden el área autorreferencial, memoria autobiográfica y conciencia. Estas áreas se expanden durante el desarrollo para permitir la comunicación con el mundo exterior y formar lo que serán las redes sociales del individuo.⁴ La nutrición, y, en particular, los lípidos, juegan un rol de gran importancia sobre el desarrollo del encéfalo, que, hacia los 2 años, alcanza el 80% de su tamaño adulto.

La leche materna presenta en su composición lípidos indispensables, como los ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga omega-3 y omega-6, colesterol y lípidos complejos.^{5,6}

El **a m a n t a m i e n t o** es considerado la mejor opción para la alimentación del lactante, razón por la cual debe ser promovido, protegido y apoyado como única fuente nutricional.

La composición lipídica de la leche materna depende de la ingesta y del estado nutricional materno.^{7,8} Por lo tanto, desde el momento de la concepción, el estado nutricional materno es un determinante importante en el crecimiento y el desarrollo del feto.⁹

Cuando la alimentación debe ser complementada o reemplazada por un sustituto de la leche materna, debe asegurarse que contenga la composición nutricional adecuada. También se debe asegurar y controlar la composición de otros alimentos complementarios ofrecidos e identificar los niveles de ácidos grasos presentes en ellos, ya que las recomendaciones se han ido modificando en los últimos años.¹⁰

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura científica sobre el rol de los lípidos en el desarrollo de la estructura y la función cerebral infantil para aportar al pediatra mayor conocimiento sobre la importancia de la alimentación materna, la composición lipídica de la leche humana y la alimentación complementaria.

Metodología

Para actualizar la información, fueron revisadas las bases de datos de MEDLINE vía PubMed, TRIP data base y LILACS.

La estrategia de búsqueda fue a través de los siguientes términos: lípidos, grasas en la dieta, desarrollo infantil, sistema nervioso central, maduración visual, leche materna, amamantamiento, alimentación complementaria, nutrición materna, madres en período de lactancia, embarazo, ácidos grasos saturados, ácidos grasos poliinsaturados, ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid*, DHA, por sus siglas en inglés), ácido araquidónico (ARA), lípidos complejos, colesterol.

LÍPIDOS

Los lípidos son un grupo heterogéneo de sustancias orgánicas que tienen en común el ser moléculas no polares, insolubles en el agua, solubles en los solventes orgánicos, estar formadas de carbono, hidrógeno, oxígeno y, en ocasiones, fósforo, nitrógeno y azufre. Son, principalmente, triglicéridos, es decir, tres ácidos grasos que esterifican un esqueleto de glicerol, aunque también se pueden encontrar dos ácidos grasos ligados a la cadena de glicerol con el tercer carbono unido a ácido fosfórico, etanolamina, colina, inositol.

La leche materna y sus sucedáneos están compuestos por lípidos indispensables para el desarrollo cerebral infantil, entre los cuales se encuentran los AGS, monoinsaturados (AGMI) y AGPI, el colesterol y los lípidos complejos.

Tradicionalmente, los lípidos fueron considerados fuente de energía en el

requerimiento dietario de los lactantes; hoy se sabe que, además, juegan un rol destacado durante el desarrollo cerebral. Aproximadamente, el 50%-60% del peso seco cerebral es lípido, AGPI de cadena larga no disponibles para el metabolismo energético.^{4,11}

Los ácidos grasos son las estructuras con mayor relevancia dentro de los lípidos; forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos, moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares.

Ácidos grasos

Los ácidos grasos se dividen en dos grupos según su característica estructural: AGS y ácidos grasos insaturados (AGI). Estos últimos, dependiendo del grado de insaturación que posean, se pueden clasificar como AGMI y AGPI). Serán AGMI cuando tengan un solo doble enlace y AGPI, cuando tengan más de uno. Cuantos más dobles enlaces tenga un ácido graso, más insaturado y, según sea la posición del doble enlace –contabilizando desde el carbono extremo al grupo funcional carboxílico–, forman tres series, omega-9 (primer doble enlace en el carbono 9), omega-6 (primer doble enlace en el carbono 6) y omega-3 (primer doble enlace en el carbono 3).¹²⁻¹⁴

Los ácidos grasos omega-9 no son esenciales, ya que el cuerpo humano puede introducir una insaturación a un AGS en la posición del carbono 9 y sintetizarlos a partir de una grasa saturada. No pasa lo mismo con los omega-6 y omega-3. Nuestro organismo no puede introducir insaturaciones en dichas posiciones, por lo tanto, existen dos precursores, los ácidos linoleico (C18:2n6) y alfa linoléico (C18:3n3), a los que llamamos esenciales y que deben ser incorporados por la dieta.¹²⁻¹⁴ Esta última debe contenerlos en proporciones bien determinadas, ya que su carencia o desbalance en la ingesta producen serias alteraciones metabólicas.

Ácidos grasos saturados

Los AGS no son solo fuentes de energía, sino que, además, cumplen funciones metabólicas y estructurales. El primer paso en la biosíntesis de ácidos grasos es la síntesis de ácido palmítico (ácido hexadecanoico), AGS de 16 carbonos; los demás ácidos grasos se obtienen por modificaciones del ácido palmítico. El cuerpo humano puede sintetizar casi todos los ácidos grasos que requiere a partir del ácido palmítico, mediante la combinación de mecanismos de

elongación, desaturación e hidroxilación, que tienen lugar en el retículo endoplasmático y en la mitocondria. Así, se adicionan unidades de dos carbonos a la cadena de 16 carbonos del ácido palmítico, y se obtienen ácidos grasos de hasta 24 carbonos. Sin embargo, no puede formar AGPI.¹⁴ Para eso, debe utilizar ácidos grasos esenciales (AGE), provenientes de la dieta.¹⁵

Los AGS más frecuentes en la alimentación infantil tienen cadenas de 12, 14, 16 y 18 carbonos. El ácido palmítico es un componente importante de la leche materna; representa alrededor del 25% de los ácidos grasos de su composición, de los cuales 60%-85% se encuentran en la posición sn-2 del triacilglicerol.^{15,16}

El agregado de aceite de palma (alto contenido de ácido palmítico) a los sucedáneos de la leche materna permite lograr una formulación más cercana a la composición de lípidos de la leche humana. Sin embargo, uno de los aspectos más críticos de las formulaciones es la biodisponibilidad de los nutrientes. Con el agregado de aceite de palma, logran tener más de 20% de ácido palmítico, pero presentan solo alrededor de 15% en la posición sn-2. A diferencia de la leche materna, los aceites vegetales presentan la mayor parte del ácido palmítico en la posición sn-1 y sn-3.¹⁶

En un estudio realizado en nuestro medio sobre la composición lipídica de fórmulas disponibles en el mercado, se observó que solo logran tener más de 40% del ácido palmítico en la posición sn-2 los sucedáneos que contienen grasa láctea o los que presentan lípidos estructurados artificialmente. La manera preferencial en que se absorbe el ácido palmítico es unido al glicerol en la posición sn-2, como monoacilglicérido.¹⁷

El ácido palmítico, además de cumplir una función estructural en el tejido nervioso, tiene una función específica, que es permitir a las proteínas moverse en un medio graso, como el sistema nervioso central. Ese proceso es llamado palmitoilación. Esta es la adición covalente de un ácido graso de cadena larga, preferentemente palmitato, a un residuo de cisteína mediante una unión tioéster, que se denomina S-palmitoilación.¹⁸

En todas las especies de vertebrados estudiadas, la proteína proteolipídica (PPL) presente en la mielina contiene, aproximadamente, cantidades iguales de ácido palmítico y esteárico, entre otros.¹⁸

Hay evidencias de que las sinapsis recién formadas pueden regular el dinámico proceso de palmitoilación de proteínas en períodos críticos del desarrollo temprano, que incluyen

la disminución de la palmitoilación de GAP-43, una proteína específica del crecimiento axonal presente en los conos de crecimiento.^{19,20} Es decir que el proceso es regulador de funciones muy importantes. De esta forma, el ácido palmítico participa de los procesos de palmitoilación, gliogénesis, sinaptogénesis y mielinización.

Ácidos grasos poliinsaturados

Desde la fecundación, los AGPI participan de la neurogénesis, migración neuronal, gliogénesis, sinaptogénesis y mielinización. Las membranas de los sinaptosomas y de las mitocondrias neuronales son las que presentan mayor proporción de DHA.²¹⁻²⁵

Tanto el DHA como el ARA representan, aproximadamente, 20% del contenido de los ácidos grasos del cerebro y están comprometidos en el neurodesarrollo temprano, al promover el desarrollo neuronal, la reparación y la mielinización.^{26,27}

El DHA se incorpora a los fosfolípidos cerebrales, en especial, en la fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingolípidos, como fue demostrado en animales de experimentación. Se deposita, principalmente, en la posición sn-2 de los fosfolípidos, es decir, esterifica el hidroxilo central del glicerol que forma parte de los fosfolípidos. La posición sn-1 es ocupada por la colina, la etanolamina, la serina o el inositol, según el fosfolípido de que se trate. La posición sn-3 es casi siempre ocupada por un AGS, principalmente, ácido palmítico.^{15,17} El ARA comparte la misma posición sn-2 que el DHA en los fosfolípidos, aunque, en pequeña proporción, también puede estar en la posición sn-3, particularmente, cuando la posición sn-2 está ocupada por DHA.²⁸⁻³⁰

La incorporación de DHA y ARA a las embarazadas y madres en período de lactancia demostró que mejoraba la agudeza visual del lactante.³¹ El mismo efecto se demostró en lactantes nacidos a término que incorporaron alimentación complementaria suplementada con DHA.³²

Sin embargo, el impacto de la suplementación con AGPI sobre el desarrollo cognitivo es controvertido, tanto en niños nacidos a término como pretérmino. Varias revisiones no pudieron demostrar los efectos positivos de la suplementación con AGPI.^{25,33,34}

La mayoría de los ensayos clínicos han establecido la evaluación del desarrollo cognitivo a los 18 meses, a pesar de que una significativa parte de las capacidades cognitivas se manifiestan

más tarde. Recientes publicaciones, que evalúan el desarrollo cognitivo entre los 18 meses y los 6 años, demostraron beneficios en aquellos niños que habían recibido suplemento con AGPI cuando eran lactantes, al compararlos con los que no lo habían recibido.^{35,36}

Numerosas publicaciones recomiendan la incorporación de ARA y DHA a mujeres embarazadas, madres en período de lactancia, neonatos y lactantes. Las mujeres embarazadas y madres en período de lactancia deberían recibir 200 mg/día de DHA.²¹⁻²⁵

Para lactantes sanos, se recomienda fuertemente la leche materna, que aporta AGPI de cadena larga. Cuando la alimentación materna no es posible, la recomendación actual es la provisión de un sucedáneo que provea niveles adecuados de DHA (0,2–0,5% de la grasa total), con un mínimo de cantidad equivalente de ARA.²¹

COLESTEROL

El colesterol se sintetiza de forma endógena a partir de lípidos de la dieta de origen animal y leche de mamíferos. Es el sustrato de la síntesis de ácidos biliares, lipoproteínas, vitamina D y hormonas. Una de sus funciones es estabilizar la estructura y la función de las membranas celulares, a partir de un balance e interacción con el DHA.⁷

Al final del embarazo y durante los primeros meses de vida, se produce la incorporación al cerebro. Se ha descrito una secuencia bioquímica de incorporación de lípidos y proteínas específicas asociadas a la mielina, seguida de esfingomielina y cerebrósidos, entre otros.³⁷

La alta concentración de colesterol en la leche humana sería la razón por la cual los niveles séricos de colesterol total y colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) son superiores en los lactantes en comparación con los alimentados con sucedáneos de la leche humana.⁷

LÍPIDOS COMPLEJOS

Son lípidos saponificables en cuya estructura molecular, además de carbono, hidrógeno y oxígeno, hay nitrógeno, fósforo, azufre o un glúcido. Son las principales moléculas constitutivas de la doble capa lipídica de la membrana, por lo que también se llaman lípidos de membrana. Dentro de estos, se encuentran los fosfolípidos (fosfoglicéridos y fosfoesfingolípidos) y los glucolípidos (cerebrósidos y gangliósidos). El fosfoesfingolípidos más importante es la esfingomielina, componente principal de la vaina

de mielina que recubre los axones neuronales. Los gangliósidos juegan un rol importante en la sinapsis entre las células neuronales y en la transmisión neuronal al facilitar la unión de las moléculas transmisoras a las membranas sinápticas. También están involucrados en la neurogénesis, almacenamiento de información y formación del proceso de la memoria. El crecimiento y la maduración del cerebro se asocian con un aumento de los niveles de gangliósidos, con mayor acreción en la materia gris de la corteza cerebral durante los períodos prenatal y posnatal temprano.^{7,37,38} Los lípidos complejos se encuentran en mayor concentración en la membrana del glóbulo de grasa de la leche materna.³⁹

COMENTARIO FINAL

El neurodesarrollo es un complejo mecanismo en el que se encuentran factores genéticos y epigenéticos. La preocupación por el aporte que puede hacer la nutrición al desarrollo en general y al neurodesarrollo en particular es constante. El conocimiento del equipo de salud sobre este aporte fortalece las recomendaciones. El valor de la alimentación natural, la leche humana y la acción de ofrecerla, el amamantamiento, es monumental.

La decisión de amamantar tiene importantes consecuencias para el posterior desarrollo cognitivo del niño. El perfil de lípidos de la leche humana es la guía que siguieron quienes desarrollaron sucedáneos de la leche materna. Sin embargo, aún hoy, no ha podido ser igualada. La nutrición de la madre durante el embarazo y la lactancia cobra cada día más importancia por el impacto que cada nutriente puede tener sobre el desarrollo. La ingesta de AGPI de las madres en el período de lactancia impacta sobre la composición de lípidos de la leche materna.

La alimentación complementaria debe considerar la presencia de DHA, ARA, otros AGPI de origen vegetal, AGS, como el ácido palmítico en posición sn-2 (grasa láctea o lípidos estructurados), y otros lípidos complejos presentes en la grasa láctea. ■

REFERENCIAS

1. Yamaguchi Y, Miura M. How to form and close the brain: insight into the mechanism of cranial neural tube closure in mammals. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(17):3171-86.
2. Sadler TW. Langman Embriología Médica. 12.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; Sistema nervioso central. 2012. Capítulo 18:287-320.
3. Wozniak JR, Lim KO. Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(6):762-74.

4. Lagercrantz H. Connecting the brain of the child from synapses to screen-based activity. *Acta Paediatr* 2016;105(4):352-7.
5. Giuffrida F, Cruz-Hernandez C, Fluck B, Tavazzi I, et al. Quantification of phospholipids classes in human milk. *Lipids* 2013;48(10):1051-8.
6. Kamelska AM, Pietrzak-Fiecko R, Bryl K. Determination of cholesterol concentration in human milk samples using attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy. *J Appl Spectrosc* 2013;80(1):148-52.
7. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(1):8-17.
8. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, et al. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011;100(11):1405-15.
9. Papatheakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol* 2016. Epub 2016 Jan 26.
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12(7):3760.
11. Birch EE, Castañeda YS, Wheaton DH, Birch DG, et al. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2005;81(4):871-9.
12. Rodríguez-Cruz M, Tovar AR, Del Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Rev Invest Clin* 2005;57(3):457-72.
13. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(3):205-29.
14. Voet D, Voet JG. Bioquímica. 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; Metabolismo de los lípidos. 2006;Capítulo 25:945-1022.
15. Straarup EM, Lauritzen L, Faerk J, Hoy CE, et al. The stereospecific triacylglycerol structures and fatty acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):293-9.
16. Koo WW, Hockman EM, Dow M. Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr* 2006;25(2):117-22.
17. González HF, Vicentin D, Giumelli O, Vazzano M, et al. Perfil de triacilgliceroles y porcentaje de ácido palmítico en la posición sn-2 en sustitutos de leche materna. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):227-30.
18. Drisdell RC, Alexander JK, Sayeed A, Green WN. Assays of protein palmitoylation. *Methods* 2006;40(2):127-34.
19. El-Husseini Ael-D, Bredt DS. Protein palmitoylation: a regulator of neuronal development and function. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(10):791-802.
20. Guirland C, Suzuki S, Kojima M, Lu B, et al. Lipid rafts mediate chemotropic guidance of nerve growth cones. *Neuron* 2004;42(1):51-62.
21. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36(1):5-14.
22. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):e177-83.
23. Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, Uauy R, et al. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(5):540-53.
24. Heird WC. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(1):173-88.
25. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, et al. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S85-106.
26. Guesnet P, Alessandri JM. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS)- Implications for dietary recommendations. *Biochimie* 2011;93(1):7-12.
27. 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. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):281-95.
28. Carrié I, Clément M, de Javel D, Francès H, et al. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res* 2000;41(3):465-72.
29. Farkas T, Kitajka K, Fodor E, Csengeri I, et al. Docosahexaenoic acid-containing phospholipid molecular species in brains of vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(12):6362-6.
30. Sanhueza J, Nieto S, Valenzuela A. Ácido docosahexaenoico (DHA), desarrollo cerebral, memoria y aprendizaje: la importancia de la suplementación perinatal. *Rev Chil Nutr* 2004;31(2):84-92.
31. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, 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. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):848-59.
32. Hoffman DR, Theuer RC, Castañeda YS, Wheaton DH, et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr* 2004;134(9):2307-13.
33. Makrides M, Gibson RA, Udell T, Ried K. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1094-101.
34. Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD000375.
35. Jensen CL, Voigt RG, Llorente AM, Peters SU, et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants. *J Pediatr* 2010;157(6):900-5.
36. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):403-12.
37. Morse NL. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin d and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients* 2012;4(7):799-840.
38. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, et al. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum Dev* 2012;88(8):595-601.
39. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnnerdal B, et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99(4):860-8.