

UTJECAJ ESENCIJALNIH MASNIH KISELINA NA RAZVOJ MOZGA

MILIVOJ JOVANČEVIĆ, VLASTA SKOLAN, GIOVANA ARMANO, DENIS MLADINIĆ VULIĆ*

U ovom preglednom radu autori donose temeljne spoznaje o utjecaju esencijalnih masnih kiselina na rani razvoj mozga. Posebno se ističe uloga Omega-3 masnih kiselina – dokozahexaenske i eikozapentaenske kiseline u izgradnji i funkciji mozga te značenje optimalnog unosa navedenih nutrijenata tijekom trudnoće i ranog djetinjstva.

Deskriptori: MOZAK – rast i razvoj; MASNE KISELINE, ESENCIJALNE; TRUDNOĆA; DJECA

Promatrajući rast i napredak dječje populacije, svladavanje zdravstvenih poteškoća i one u intelektualnom napredovanju, u stručnoj literaturi se nailazi na mnogo radova koji proučavaju utjecaj prehrane na navedene procese. Posebno se zanimljivim čine istraživanja o utjecaju nezasićenih masnih kiselina u prehrani majki i djece na rani razvoj mozga. Poznato je da mozak u usporedbi s drugim organima posjeduje najveću koncentraciju masti. Gotovo dvije trećine težine ljudskog mozga odnosi se na fosfolipide. Fosfolipidi su građeni od dviju molekula glicerola na čije se hidroksilne skupine vežu dvije molekule masne kiseline i fosfat s jednom organskom molekulom (npr. holin) (1). Fosfolipidi formiraju dvoslojne strukture i važan su gradivni element staničnih membrana.

Esencijalne masne kiseline (EFA) nezasićene su masne kiseline sa dvije ili više dvostrukih veza u molekuli, nazivaju se još i LC-PUFA (eng. *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids*). Potrebne su za održavanje optimalnog zdravlja, ali se ne mogu sintetizirati u organizmu i moraju se namiriti iz prehrambenih izvora. EFA ostaje u tekućem obliku čak i u hlad-

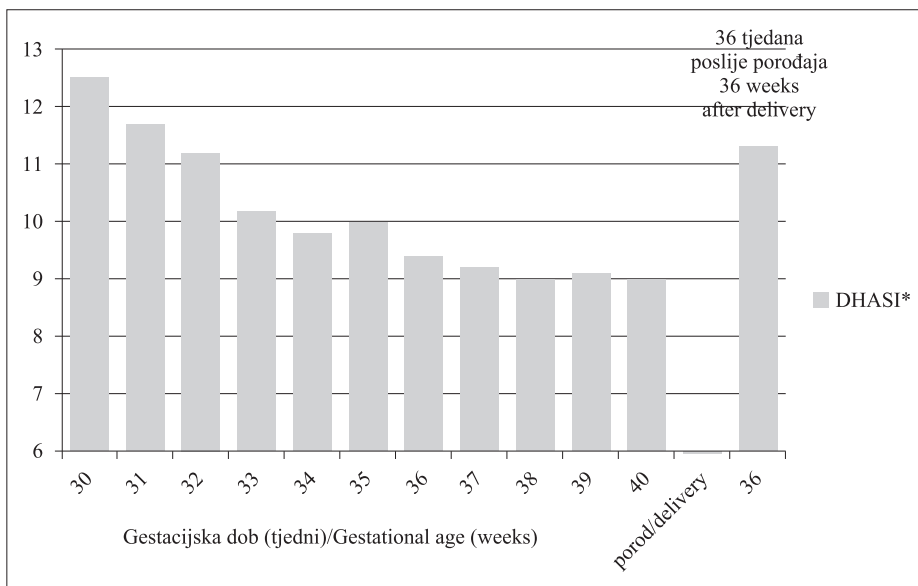
noj vodi. Postoje dvije skupine LC-PUFA: omega-6 (linolna) i omega-3 (alfa-linolenska) masne kiseline (2, 3). U odraslom ljudskom organizmu one se metaboliziraju u dugolančane masne kiseline procesom desaturacije, kojim nastaje nova dvostruka veza prema karboksilnom kraju molekule. Omega-6 kiseline (LA) transformiraju se u gama-linolensku kiselinu (GLA) i daljnjom desaturacijom u arahidonsku kiselinu (AA). Omega 3-više-struko nezasićene kiseline (ALA) (eng. *alpha linolenic acid*) procesima desaturacije pretvaraju se u eikozapentaensku (EPA), zatim u dokozapentaensku kiselinu (DPA) i na kraju u dokozahexanesku kiselinu DHA (4, 5). U mozgu je najzastupljeniji DHA koji se uglavnom distribuira u cerebralni korteks, mitohondrije i fotoreceptore u retini (6). DHA obuhvaća približno 40% dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina (LC-PUFA) u mozgu i 60% LC-PUFA u retini. Gotovo 50% težine neuronskih membrana odnosi se na DHA. I druge važne kiseline - arahidonska (AA) i eikozapentaenska (EPA) važne su u razvoju i funkciji moždanih stanica. One kao i drugi korisni mikronutrijenti - vitamin B kompleks, vitamin C, vitamin E, jod, željezo, cink, bakar, taurin, kolin, itd. presudne su za razvoj mozga, njegov integritet i funkcionalnost (7). LC-PUFA su važan izvor energije u našoj prehrani. Ako se uzimaju omega-6 i omega-3 masne kiseline u preporučenom omjeru, koji se kreće od

5-10:1 do 1:3,4 (ovaj drugi omjer postoji u majčinom mlijeku), tada imaju ključnu ulogu u održavanju strukturalnog i funkcionalnog integriteta središnjeg živčanog sustava. Omega-6 masne kiseline potiču i upalu i agregaciju trombocita. Omega-3 masne kiseline imaju protuupalna svojstva i sprječavaju nakupljanje trombocita. Metabolizam omega-6 masnih kiselina uključuje proizvodnju brojnih eikosanoida (kao što su tromboksan, leukotrien i prostaglandin) koji izazivaju upalu i aterosklerozu (8). Krajnji proizvod desaturacije omega-6 masnih kiselina, arahidonska kiselina, najsnažniji je upalni agens. Ona stimulira proizvodnju glutamata, neurotransmitera koji potencira uništenje slobodnih radikala kisika. Suprotno tome, omega-3 masne kiseline i DHA smanjuju staničnu i vaskularnu upalu u mozgu i osiguravaju integritet membrana moždanih stanica. DHA smanjuje razinu tromboksana i povećava perfuziju tkiva i distribuciju kisika putem širenja krvnih žila i smanjenje viskoznosti krvi. Prema nekim izvješćima DHA neutralizira slobodne radikale i povećava proizvodnju serotonina (neurotransmitter koji djeluje da se „osjećamo dobro“) i acetilkolina („poboljšava memoriju“) (9).

Tijekom trudnoće fetus potpuno ovisi o majčinih izvorima DHA-a iz zaliha lipida, iz majčine prehrane i dodataka prehrani. Tijekom fetalnog života placenta selektivno i aktivno prenosi AA i DHA

* Centar dječjeg zdravlja, Lošinjka 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Milivoj Jovančević, Centar dječjeg zdravlja, Lošinjka 16, 10000 Zagreb, e-mail: milivoj@vip.hr



DHASI = Indeks zadovoljavajuće koncentracije DHA-a na bazi razina fosfolipida u plazmi /DHA sufficiency index based on plasma phospholipid levels

Slika 1. Koncentracija DHA-a u majčinoj krvi u trudnoći i postpartalnom razdoblju
Figure 1. Docosahexaenoic acid concentration in maternal blood during pregnancy and postpartal period

iz majčinog krvotoka u fetalni. U fetusu postoji ograničena sposobnost pretvorbe ALA-a u DHA (9). Za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće postoji izdašno nakupljanje DHA-a u jetri, mozgu i mrežnici fetusa (10). Trudnoća dovodi do progresivnog oduzimanja DHA-a iz majčine plazme, vjerojatno zbog povećanog nakupljanja tog kritičnog nutrijenta u neuralnom sustavu u razvoju (11). Naime posljednje tromjesečje trudnoće obilježava najbrži rast mozga, od začeca do smrti i u tom je razdoblju potreba za DHA-om najveća. Nakon tog oduzimanja majčine se zalihe polako i katkad nepotpuno nadomještaju tijekom razdoblja od 5-6 mjeseci (slika 1 prema (12)).

Postoje dokazi koji govore da postoji važna povezanost između praznjenja rezervi DHA-a u majčinoj krvi i za vrijeme trudnoće i poslije - porođajne depresije. U dojenačkoj se dobi potrebe dojenčeta za DHA-om zadovoljavaju putem majčinog mlijeka. Sadržaj DHA-a u ljudskom mlijeku je najmanje 30 puta veći nego u mlijeku drugih sisavaca, pa se dalje može povisiti odgovarajućim dodatcima prehrani majke koja doji (7). Postoji linearna povezanost između konzumacije DHA-a u hrani dojilje i sadržaja DHA-a u njenom mlijeku (13, 14). Razlozi zbog kojih kod djece dolazi do niskih koncentracija EFA-a nedovoljan je unos EFA-a, smanjena pretvorba LA-a i ALA-a u duže i više nezasićene masne kiseline te pojačan metabolizam LC-PUFA-a (15).

Utjecaj LC-PUFA-a na razvoj mozga

Nedonoščad se smatra posebno osjetljivom na nedostatak EFA-a, koji nastaje zbog stvarnog nedostatka adipoznog tkiva prilikom rođenja, moguće nezrelosti metabolizma masnih kiselina (elongacije/desaturacije) i nedovoljnog uzimanja ALA-a i DHA-a koje pruža hrana za dojenčad (16). Tijekom prošlih desetljeća nekoliko je studija proučavalo utjecaj LC-PUFA-a na sastav lipida u plazmi i tkivu, retinalnu elektro-fiziološku funkciju, na sazrijevanje vizualnog korteksa; mjereno po obrnuto strukturiranom (*reverse pattern*) uzorku vidnih evociranih potencijala (VEP) i ponašanja, procjenu vidne oštine metodom preferencijalnog pogleda (*forced choice preferential looking* - Tellerove kartice). Testirane su skupine djece koje su dojene majčinim mlijekom i one hranjene adaptiranim kravljim mlijekom te adaptiranim mlijekom obogaćenim omega-3 masnim kiselinama. Najbolje rezultate u Tellerovim karticama i „sweep“ VEP-u (vrsta VEP-a u kojem se temeljem strukturiranog vidnog podražaja zaključuje o oštini vida) imala su djeca dojena majčinim mlijekom u dobi od 2 i 4 mjeseca. Uočljive razlike bile su utvrđene testiranjem u „sweep“ VEP-u u dobi od 2 i 4 mjeseca, uz prednosti skupine koja uzima dječju hranu uz dodatak LC-PUFA-a u usporedbi sa skupinom djece koja su primala dječju hranu bez dodatka LC-PUFA-a (17).

Dojena djeca imaju bolji kognitivni razvoj od one hranjene adaptiranim kravljim mlijekom. Duljina trajanja dojenja je u pozitivnoj korelaciji s bodovima na testovima inteligencije u odrasloj dobi (17). Razlika s obzirom na prehranu i kognitivni razvoj nestaje nakon 9 mjeseci dojenja (18). Uspoređujući terminski i prijevremeno rođenu djecu s obzirom na vrstu prehrane, zaključeno je da dojena nedonoščad više napreduje u razvoju inteligencije od djece normalne porođajne mase koja su dojena jednako dugo (19). U istom radu autori su zaključili da je povoljan učinak dojenja značajno više izražen kod nedonoščadi u odnosu na terminsku novorođenčad. Vrijedi istaknuti da navedeni učinci ne mogu biti isključivo povezani s nutritivnim čimbenicima, zbog većeg broja pridruženih socio-emocionalnih utjecaja.

Uočena je izravna korist od hranjenja djece adaptiranim kravljim mlijekom obogaćenim LC-PUFA-om. Proveden je dvostruko slijepi pokus kod zdrave terminske novorođenčadi koja je za vrijeme prva dva mjeseca života hranjena zamjenskim mlijekom obogaćenim s LC-PUFA-om i običnim adaptiranim mlijekom. Testiranje koje procjenjuje kakvoću opće spontane pokretljivosti i govori o djetetovom neuromotoričkom razvoju, provedeno je u dobi djece od 3 mjeseca. Skupina hranjena zamjenskim mlijekom obogaćenim LC-PUFA-om značajno je bolje izvodila testove od one hranjene običnim adaptiranim kravljim mlijekom (21).

Uočen je i povoljan učinak kod djece čije su majke za vrijeme trudnoće uzimale LC-PUFA suplemente. Djeca su u dobi od 2,5 godine života bila podvrgnuta procjeni razvoja prema Griffitsovoj ljestvici te je uočen značajno veći napredak u koordinaciji u usporedbi s djecom čije majke tijekom trudnoće nisu uzimale LC-PUFA suplemente. Druga skupina djece čije su majke uzimale suplemente DHA-a za vrijeme dojenja pokazala je značajno bolje rezultate na Bayleyevom indeksu psihomotoričkog razvoja od kontrolne skupine (22). U istom radu autori upozoravaju da još i sad postoji dosta kontradiktornih podataka u literaturi o učincima LC-PUFA suplementacije.

Opće je poznato da smanjena koncentracija linolne, LA-a i AA-a uzrokuje suhoću i stanjivanje kože s ljuštenjem i intertrigom, ali i poremećaj rasta, prirasta tjelesne mase i metabolizma (23). Postoji značajna negativna povezanost s po-

stotkom LA-a u fosfolipidima fetalne plazme i obujma glave. Doista, majčino uzimanje LA-a sredinom trudnoće negativno je povezano s neonatalnim opsegom glave (24). Opseg glave je snažan pokazatelj mase mozga, a AA i DHA su glavni „gradivni elementi“ mozga (25). Zato se pojačano uzimanje LA-a kod majke i smanjeni opseg glave možda mogu objasniti prevelikom raspoloživošću LA-a, što rezultira u sprječavanju podloge (inhibiciji supstrata) za reakciju desaturacije, koja je potrebna za pravilno pretvaranje EFA u LC-PUFA. Uz to je dokazano da LA sprječava miješanje LC-PUFA-a u plazmi i ulazak u tkiva (26), što navodi na to da je omjer između količina omega-3 i omega-6 PUFA-a u trenutnoj prehrani prenizak i treba biti reguliran, najbolje zamjenom ALA-a za LA-a (27). Određene studije su pokazale da su trudnice s problematičnom trudnoćom, koje su uzimale prehranbeni dodatak LC-PUFA, na taj način smanjile rizik prijevremenog porođaja. Nije dokazano da ta vrsta terapije povećava djetetovu porođajnu masu ili smanjuje rizik nastanka preeklampsije (28, 29).

Istražujući mogući utjecaj suplemenacije DHA-a majkama tijekom dojenja, praćene su dvije skupine djece u dobi od 5 godina: 1) čije su majke za vrijeme dojenja uzimale dodatak prehrani DHA i 2) čije su majke uzimale placebo. Uočeno je da nema razlike u vidnim funkcijama (grafikon Bailey-Lovie i VEP). Testirana je pozornost u subljestvici Leiter internacionalnoj ljestvici i utvrđeno je da nema statistički značajne razlike među skupinama. U testiranju kontinuirane pozornosti bolje je rezultate imala skupina čije su majke uzimale DHA, što govori da takva djeca stječu dugoročnu korist u specifičnim neuropsihološkim područjima (30).

Neka istraživanja dokazuju da u djece koja boluju od ADHD-a postoji značajno niža koncentracija EFA-a u krvi (15, 31, 32). ADHD sindrom uključuje djecu koja su nepažljiva, impulzivna i hiperaktivna, a potječe od riječi *attention-deficit-hyperactivity disorder* (15). Istraživanja govore da djeca koja boluju od ADHD-a imaju manju koncentraciju masnih kiselina u polarnim lipidima u plazmi te također niže koncentracije ukupnih masnih kiselina u membranama eritrocita; najviše AA-a, EPA-a i DHA-a (31). Također je istaknuto da djeca koja boluju od ADHD-a uopće nisu hranjena majčinim mlijekom ili su kratko dojena, kraće u odnosu na djecu iz kontrolne skupine (15,

31). Još je jedno istraživanje provedeno samo na ispitanicima koji boluju od ADHD-a, ovisno o tome imaju li somatske tegobe: pojačano žedanje, učestalo mokrenje, suhu kožu, suhu kosu, folikularne keratoze, perut, lomljive nokte, astmu ili/i učestale upale uha. Nađeno je da ispitanici s izraženijim smetnjama imaju znatno niže koncentracije AA-a i DHA-a u plazmi od onih s rjeđim tegobama. Temeljem navedenih obilježja ova je skupina definirana kao L-ADHD. Stoga je taj skup simptoma nazvan Simptomi EFA deficita (31). Nadalje, djeca koja boluju od ADHD-a i liječe se medikamentozno metilfenidatom ili pemolinom imaju višu koncentraciju omega-3 masnih kiselina u plazmi i na membrani eritrocita (31). Neovisno o tome boluju li djeca od ADHD-a ili ne, gledajući ukupne koncentracije omega-3 u odnosu na ukupnu koncentraciju omega-6 masnih kiselina u plazmatskim lipidima, zaključeno je da djeca koja imaju nižu koncentraciju n-6 imaju izražene simptome nedostatka EFA-a. Djeca koja imaju manju koncentraciju n-3 masnih kiselina, uz izraženije tjelesne simptome nedostatka EFA-a, imaju još i poremećaje ponašanja, hiperaktivnost-impulzivnost, anksioznost, provala bijesa, probleme usnivanja i poteškoće učenja. Stoga su Stevens i sur. zaključili da su omega-3 kiseline važnije za funkcioniranje mozga, ponašanje i učenje (32).

Postoji još mnogo drugih studija na ljudima i životinjama koje imaju mnoge pridružene (engl. *confounding*) faktore, i ne pokazuju dosljedno pozitivan učinak; jedino što svi potvrđuju da dojenje uvelike utječe na razvoj inteligencije i vidne funkcije. Kako u posljednje vrijeme raste incidencija bolesti alergijske prirode, zanimljive su studije koje govore o potencijalnoj ulozi polinezasićenih masnih kiselina u prevenciji alergijskih bolesti. Jedna je i Dustanova studija u koju su bile uključene 93 trudnice, koje su uzimale riblje ulje od 20. tjedna trudnoće do porođaja, uočila je da su njihova djeca imala veći udio PUFA-a na membranama eritrocita i nižu koncentraciju neonatalnih citokina u usporedbi s kontrolnom skupinom. Navedena skupina djece je u prvoj godini života imala tri puta manju vjerojatnost pozitivnog prick testa na nutritivne alergene. Učestalost atopijskog dermatitisa nažalost je ostala ista (33).

Nekolicina studija pokazuje značajnu pozitivnu korelaciju između DHA-a i per-

cepcije izvedbe govora. Dojenčad s višom koncentracijom DHA-a u krvi je u dobi od 2 mjeseca češće mogla razlikovati fonetske slogove na nematerinjem jeziku, dok su u dobi od 6-8 mjeseci češće razlikovala slogove materinjeg od stranog jezika (34). Ipak, malo je objavljenih istraživanja o razvoju govora i sluha, pa je stoga teško deduktivno zaključiti postoje li neposredne koristi od uzimanja DHA-a.

Može se zaključiti da je razvoj mozga složeni interaktivni proces, a ako u doba intenzivnog i početnog razvoja dođe do štetnih utjecaja, to može rezultirati dugotrajnim posljedicama na kasniji razvoj i funkcionalne prilagodbe.

Na temelju svih tih spoznaja Perinatalna radna skupina za unos lipida (*Perinatal Lipid Intake Working Group*) izradila je preporuke te o njima izvještava Koltzko (35). U prehrani trudnica i dojilja unos masnoća, kao dio unosa energije, treba biti isti kao da se preporučuje za opću populaciju. Trudnice i dojilje trebaju imati za cilj postizanje unosa omega-3 masnih kiselina koje opskrbljuju DHA unosom od najmanje 200 mg/dan. Unos od čak 1g DHA/dan do 2,7g/dan omega-3 masnih kiselina u pokusima je bio bez značajnih nuspojava (35). Žene u fertilnoj dobi mogu zadovoljiti preporučeni unos DHA-a uzimanjem ribe jedan do dva puta na tjedan, uključujući i masne ribe. Izbor ribe treba uključiti široki raspon vrsta, nije uputno preferirati velike grabežljive ribe zbog povećane vjerojatnosti trovanja metilživom. Unos prekursora u sintezi ALA-a mnogo je manje učinkovit u razvijanju funkcije mozga nego unos već prerađenog DHA-a. Isto tako žene koje konzumiraju LA ne trebaju uzimati AA. Prehranu trudnice treba nadzirati već od prvog trimestra trudnoće i savjetovati ih, ovisno o nepravilnostima u prehrani. U prekonceptijskom razdoblju i trudnoći u prehrani treba biti prisutna i folna kiselina, jer ona smanjuje rizik rascjepa neuralne cijevi (anencefalija i spina bifida). Ujedno su veće doze folne kiseline (600 mikrograma) potrebne tijekom prvog mjeseca gestacije za prevenciju Downova sindroma. Jednako su tako autori (36) došli do zaključka da istodobna konzumacija folne kiseline i masnih kiselina povećava u majčinoj krvi DHA i EPA. Što se tiče prehrane dojenčadi, najbolji izbor je dojenje uz prije navedenu adekvatnu prehranu dojilje. Autori članka (37) koji su proučili smjernice ESPGAN-a i

“Codex alimentarius for infant formula“ dali su zaključke. Važno je dodavanje DHA-a i AA-a u adaptirano mlijeko za dojenačad. DHA bi trebao poprimiti najmanju vrijednost 0,2% masnih kiselina i najvišu 0,5%. Količina dodanog AA-a trebala bi biti barem jednaka količini dodanog DHA-a, dok količina dodanog EPA-a ne bi trebala prijeći količinu dodanog DHA-a. Uputno je nastaviti dodavanje LC-PUFA-a u dječju hranu namijenjenu prehrani tijekom druge polovice dojenačke dobi (6 do 12 mjeseci). Mozak se nastavlja intenzivnije razvijati tijekom ranog djetinjstva, stoga je nužna dohrana bogata LC-PUFA-om koja podrazumijeva jaja, masne ribe, meso i visokorafinirano maslinovo ulje. Točne potrebe za razvoj starije djece nisu poznate. U djetetovoj predškolskoj dobi zahtjevi za DHA-om se zadovoljavaju prehranom bogatom omega-3 masnim kiselinama i DHA-om. Morska hrana pogoduje razvoju mozga, jer je osim DHA-om bogata i jodom, taurinom i cinkom. Sadržaj DHA-a u životinjskom mlijeku, mesu, peradi i jajima može se povećati davanjem životinjama i peradi hrane bogate omega-3 masnim kiselinama. Dokazano je da su jaja pilića hranjenih lanenim vlaknima ili mikroalgama prepuna DHA-a (do 150 mg DHA-a po jajetu) (9).

Tijekom posljednjeg desetljeća opsežno je proučavana uloga LC-PUFA-a u reguliranju ekspresije gena, uzimajući u obzir potencijal masnih kiselina iz prehrane da utječu na nekoliko razvojnih i metaboličkih procesa s odgovarajućim kratkoročnim i dugoročnim zdravstvenim učincima (38, 39, 40, 41). Mehanizam za regulaciju ekspresije gena putem masnih kiselina uključuje članove superobitelji nuklearnih receptora koji funkcioniraju kao čimbenici transkripcije. Postoji nada da će razumijevanje o tome kako masne kiseline reguliraju čimbenike transkripcije, koji igraju značajnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata i lipida, pružiti priliku za razvoj nutricionističkih intervencija i terapijskih strategija s mogućim djelovanjem na nekoliko kroničnih bolesti kao što su bolest srčanih arterija i ateroskleroza, debljina, šećerna bolest tipa 2, veći depresivni poremećaji i shizofrenija (42).

Slijedom navedenih spoznaja, potrebno je istaknuti javnozdravstveno značenje ove problematike i potrebu za organiziranjem šire akcije zdravstvenog prosvjetavanja pučanstva, kako na temu utjecaja esencijalnih masnih kiselina na djetetov

rast i razvoj tako i na temu zdrave prehrane tijekom trudnoće i ranog djetinjstva općenito.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Karls P. Biokemija. VIII. izdanje prema XIII. njemačkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga, 1993: 256-8.
- Clandinin MT, Jumpson J, Suh M. Relationship between fatty acid accretion, membrane composition and biologic function. *J Pediatr.* 1994;125: 25-32.
- British Nutrition Foundation Task Force. Unsaturated fatty acids, nutritional and physiological significance. The report of BNF task Force. London: British Nutrition Foundation, 1992.
- Pawlosky RJ, Hibbelin JR, Novotny JA, Selem N. Psychological compartmental analysis of linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res.* 2001;42:1257-65.
- Mayers PA. Metabolism of unsaturated fatty acid and eicosanoids. In: Murray RK, Granner DK, Mayers PA, Rodwell VW, eds. *Harper's Biochemistry.* 24th ed. London: Prentice Hall, 1996;236-44.
- Haag M. Essential fatty acid and the brain. *Canad J Psychiatry.* 2003;48:195-203.
- Singh M. Nutrition, brain and environment. How to have smarter babies? *Indian Pediatr.* 2003;40: 213-20.
- Ghafoor SA. Requirements of dietary fats to meet nutritional needs and prevent risk of atherosclerosis: an Indian perspective. *Indian J Med Res.* 1998;108:191-202.
- Singh M. Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian J Pediatr.* 2005;72:239-42.
- Clandinin MT, Chappel JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev.* 1980;4:121-9.
- Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: Structural and functional role. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:3-15.
- Smuts CM, Huang M, Mundy D, et al. A randomized trial docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101:469-79.
- Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, et al. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res.* 2000;41:1376-83.
- Makrides M, Neuman MA, Gibson RA. Effects of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk compositions. *Euro J Clin Nutr.* 1996;50: 352-7.
- Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long chain polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:327-30.
- Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to develop and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res.* 2001;40:1-94.
- Michaelsen KF, Lauritzen L, Jorgensen MH, Martensson EL. Breast feeding and brain development. *Scan J Nutr.* 2003; 47:147-51.
- Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration breastfeeding and adult intelligence. *JAMA.* 2002; 287:2365-71.
- Anderson JW, Johnstone BM, Remely DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:525-35.

- Drane DL, Logemann JA. A critical evaluation of the evidence of the association between type of infant feeding and cognitive development. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14:349-5.
- Bouwstra H, Dijk-Brouwer DA, Wildeman JA, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr.* 2003;78: 313-8.
- Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy and/or lactation on neurodevelopment and visual function in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr.* 2010;29:443-54.
- Gjurić G. Prehrana. U: Mardešić i sur. *Pedijatrija.* 7 izd. Zagreb: Školska knjiga, 2003:231-303.
- Badart Smook A, van Houwelingen AC, Al MD, et al. Fetal growth is associated positively with maternal intake of riboflavin and negatively with maternal intake of linolenic acid. *J Am Diet Assoc.* 1997;97:867-70.
- Rump P, Hornstra G. The n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid composition of plasma phospholipids in pregnant women and their infants. Relation with maternal linolenic acid intake. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:32-9.
- Hornstra G. Importance of polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 families for early human development. *Eur Lipid Sci Technol.* 2001;102: 379-89.
- Hornstra G. Essential fatty acids during pregnancy. Impact on mother and child. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2005;55:83-96.
- Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2007;98:253-9.
- Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect on n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1337-44.
- Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, 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;157:900-5.
- Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 1995;62: 761-8.
- Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning and health problems. *Psychol Behav.* 1996;59:915-20.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112: 1178-84.
- Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr.* 2001;139:532-8.
- Koletzko B, Cetin I, Brenna J, for the Perinatal Lipid Intake Working Group. Dietary fat intake for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007; 98:873-8.
- Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, et al for the NUHEAL Study Group. Effects of fish-oil

and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1392-400.

37. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, 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;36:5-14.

38. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acid-sand regulation gene transcription. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:155-164.

39. Jump DB, Thelen A, Ren B, Mater M. Multiple mechanisms for polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1999;60:345-9.

40. Raclot T, Oudart H. Selectivity of fatty acids on lipid metabolism and gene expression. *Proc Nutr Soc.* 1999;58:633-46.

41. Clarke SD, Gasperikova D, Nelson C, et al. Fatty acid regulation of gene expression: A genomic explanation of the Mediterranean diet. *Ann NY Acad Sci.* 2002;967:283-98.

42. Hertz R, Magenheimer J, Berman I, Bar-Tana J. Fatty acyl-CoA thioesters and ligands of hepatic nuclear factor 4 alpha. *Nature.* 1998;392:512-6.

Summary

EFFECT OF ESSENTIAL FATTY ACIDS ON BRAIN DEVELOPMENT

M. Jovančević, V. Skolan, G. Armano, D. Mladinić Vulić

In this review paper, the authors bring basic knowledge on essential fatty acids and their effect on early brain development. In particular, the authors stress the importance of the omega-3 fatty acids docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in brain structure and functioning as well as the importance of optimal intake of these nutrients during pregnancy and early childhood.

Descriptors: BRAIN – growth and development; FATTY ACIDS, ESSENTIAL; PREGNANCY; CHILD

Primljeno/Received: 2. 11. 2011.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 11. 2011.