

Influencias nutricionales sobre el desarrollo cerebral

Michael K. Georgieff (georg001@umn.edu), Sara E. Ramel, Sarah E. Cusick

ABSTRACT

Hay creciente evidencia a partir de estudios humanos y preclínicos de que la nutrición en el período fetal tardío y neonatal temprano tiene un significativo impacto sobre el neurodesarrollo a lo largo de la vida. Ciertos nutrientes tienen particularmente grandes efectos en este período de tiempo, y sus déficits causan riesgo mayor a largo plazo. Los mecanismos por los cuales los nutrientes influyen el crecimiento cerebral temprano y los períodos especiales en los cuales ciertos nutrientes debieran ser provistos están siendo dilucidados. Las determinaciones del estado nutricional que indican el crecimiento cerebral y predicen el desarrollo a largo plazo son importantes para determinar la eficacia de las terapias nutricionales temprano en la vida. **Conclusión:** Optimizar la nutrición durante la vida fetal y la posnatal precoz es una oportunidad de oro para impactar el neurodesarrollo y la función cerebral a lo largo de toda la vida.

VISIÓN GENERAL

Uno de los resultados de salud relevante de la experiencia en la vida temprana más importante a largo plazo es el neurodesarrollo. Mucho del desarrollo del cerebro en la vida temprana es altamente pre-programado y en gran proporción independiente de la experiencia. Sin embargo, hay factores ambientales importantes y controlables que influyen profundamente el desarrollo cerebral temprano incluyendo nutrición, reducción del estrés tóxico y enriquecimiento ambiental (1). De estos, la nutrición cae en la óptica directa de los agentes de salud y puede ser optimizada para promover el neurodesarrollo o ser ignorada y entonces conferir riesgo para el sistema nervioso en desarrollo. Un asunto importante es identificar más precisamente las ventanas de tiempo sensibles dentro de las cuales proveer intervenciones nutricionales para promover el óptimo neurodesarrollo en niños (1). Recientes estudios sugieren que la ventana para la nutrición ocurre en la vida fetal tardía y en la postnatal temprana con cada vez mayor reconocimiento de que el éxito nutricional postnatal es altamente dependiente de optimizar el estado nutricional fetal antes del nacimiento (1, 2). Por lo tanto, una pregunta oportuna es si exámenes e intervenciones apropiados están siendo realizados durante el período de mayor vulnerabilidad para el cerebro en desarrollo: desde la vida fetal hasta los dos primeros años de vida postnatal.

Claves

- Los nutrientes y factores de crecimiento regulan el desarrollo del cerebro en los períodos fetal tardío y neonatal temprano
- Los déficits nutricionales tempranos pueden afectar la función cerebral durante toda la vida, y esta pérdida de función cerebral es el verdadero costo social de la malnutrición temprana
- La provisión temprana de nutrición y evaluación ajustada del estado nutricional es clave para optimizar el desarrollo a largo plazo

HITOS EN EL DESARROLLO CEREBRAL TEMPRANO

El cerebro humano del recién nacido sobrelleva un notable transformación en forma y función que comienza a la edad de viabilidad extra-uterina aproximadamente a las 23-24 semanas de edad post-concepcional (EPC) hasta los 2 años de vida (3). Durante los primeros cuatro meses de ese período, de las 24 a 40 semanas de EPC, el cerebro cambia de ser un órgano liso, bilobar, y relativamente no-complejo a uno caracterizado físicamente por surcos y circunvoluciones más típicas del cerebro adulto. Este aumento de complejidad física refleja la rápida tasa de crecimiento y desarrollo neuronal y glial dentro del cerebro. A medida que estas células se vuelven más complejas e interconectadas, la capacidad funcional del cerebro aumenta. Algunas funciones conductuales fundamentales ya están presentes al nacer, implicando que la conectividad estructural de los circuitos cerebrales relevantes ha comenzado. Ejemplos de estos circuitos de desarrollo temprano incluyen los sistemas primarios del sensorio tales como audición, tacto y sensación de dolor, gusto, y, en menor extensión, visión (3, 4). Comportamientos más complejos tales como memoria de reconocimiento, dependiente en gran parte del desarrollo del hipocampo, pueden ser demostrados en el neonato de término y pretérmino (3-5). Otras funciones cerebrales que son apoyadas en esta explosión de circuitos del desarrollo y conectividad no tienen manifestaciones conductuales evidentes al nacer. Pese a la falta de manifestaciones conductuales, los circuitos neurales subyacentes a los comportamientos más complejos que aparecerán más tarde en la infancia están en construcción (3, 4). Por ejemplo, comportamientos tales como memoria de trabajo, cambio de posición, multitareas y atención que no están presentes en el neonato tienen sin embargo su ontogenia neural previo al nacimiento a término.

Por lo tanto, dar atención al neurodesarrollo en infantes pretérmino y de término es importante no sólo para la función inmediata, sino también para el andamiaje de circuitos y estructuras de desarrollo posterior. El período de tiempo que comienza en el último trimestre de gestación y progresa a través de los primeros 12- 24 meses post-término se caracteriza por el desarrollo de circuitos primarios que sirven a importantes funciones. Las regiones del cerebro y los procesos que están rápidamente desarrollándose durante este período incluyen el hipocampo y el estriado que sostienen el aprendizaje declarativo fundamental y el implícito, respectivamente, mielinización que sostiene la velocidad de procesamiento, y los sistemas de neurotransmisores mono-amina que apoyan el procesamiento de recompensa (4, 6). La construcción óptima de estos sistemas primarios es clave para el desarrollo apropiado de sistemas de orden neural más elevados que emergen después apoyados en la fidelidad de los sistemas de desarrollo temprano (1). Por ejemplo, la corteza prefrontal de desarrollo posterior reposa sobre las conexiones iniciales del estriado y el hipocampo tempranas. Eventos perinatales que afecten el hipocampo y la integridad del estriado, tales como restricción de nutriente/sustrato, resultan no sólo en función

anormal de estas áreas, pero también en función anormal del lóbulo frontal. Entonces, no sorprende que los fenotipos conductuales del déficit de atención/hiperactividad en la infancia media sean más prevalentes siguiendo la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (7).

PRINCIPIOS DE LAS INTERACCIONES CEREBRO-NUTRIENTES

Los principios que gobiernan como los nutrientes regulan el desarrollo del cerebro durante la vida prenatal y postnatal son delineados en las siguientes secciones. Estos principios son claves para leer y comprender la frecuentemente contradictoria literatura sobre nutrición y desarrollo del cerebro (1).

La demanda metabólica del cerebro fetal/neonatal en rápido crecimiento

La tasa de crecimiento del cerebro durante este período de la vida está entre las más altas durante toda la vida. El cerebro humano consume el 60% del oxígeno total del cuerpo y por lo tanto el consumo calórico (8). Este valor verdaderamente notable excede el de las especies no humanas incluyendo los monos, ovejas y otros roedores así como la del humano adulto (8). Los órganos en rápido crecimiento son más vulnerables al daño si los sustratos nutricionales críticos que sostienen ese crecimiento no son provistos en cantidades adecuadas (9). En el caso del cerebro, sin embargo, está vulnerabilidad aumentada es contrabalanceada por un grado superior de plasticidad y docilidad para la reparación (10). En general, hay consenso en que la vulnerabilidad supera a la plasticidad, un principio que se traduce en la práctica de fomentar mantener la trayectoria del desarrollo más que esperar el "catch-up" después de un período de privación. Durante el desarrollo normal, el cerebro pasa de ser un órgano altamente plástico funcionalmente no específico a uno altamente específico pero mucho menos plástico (10). La especificidad del cerebro es manifiesta por los notables desempeños que abastece. Sin embargo, parece que el costo de la especialización es la pérdida de plasticidad y la capacidad de repararse a sí mismo después de una injuria. Este período hacia la especialización se caracteriza por rápido crecimiento y desarrollo y es con frecuencia denominado como período crítico o sensible (1). Estos dos términos son usados con frecuencia en forma indistinta, pero tienen importantes diferencias conceptuales que los distinguen. Los períodos críticos se refieren a épocas del desarrollo con un ajustado límite definido de tiempo después del cual la reparación de un sistema anormalmente desarrollado ya no es posible y entonces los efectos sobre el neurodesarrollo son irreversibles (1, 10). Períodos sensibles se refieren a épocas de tiempo más amplias cuando un sistema en desarrollo es particularmente respondedor a ser conformado por estímulos, por ejemplo, nutrientes, pero donde los efectos no son necesariamente permanentes (1, 11). Los efectos nutricionales sobre el desarrollo del cerebro pueden exhibir cualquiera de las dos características.

La importancia de la oportunidad, dosis y duración

Otro principio fundamental es que los efectos positivos o negativos de los nutrientes sobre el cerebro están basados en la oportunidad, dosis y duración de la exposición (9). Este principio reside biológicamente en el hecho de que el cerebro no es un órgano homogéneo. En cambio, está compuesto de regiones distintas (ej. Hipocampo, corteza, estriado, cerebelo) y procesos (ej. Mielinización, neurotransmisores), cada uno de los cuales tiene una diferente trayectoria de desarrollo y grupo de requerimientos nutricionales. La vulnerabilidad del cerebro y por tanto del fenotipo conductual que resulta como consecuencia de un déficit nutricional es una función de dos factores: cuándo el déficit del nutriente es probable que se produzca durante la infancia y el requerimiento de la región para el nutriente en ese momento. Entonces, los déficits de nutrientes no muestran típicamente una "marca" de efecto cerebro-conducta porque la oportunidad juega un importante papel en el fenotipo conductual. Basado en esta hipótesis de regionalización, los nutrientes pueden tener efectos globales (ej. Proteína, energía, iodo) o regional (ej. Hierro) sobre el cerebro.

Diseño e interpretación de la literatura sobre nutrición-desarrollo del cerebro

Los estudios clínicos del efecto de las intervenciones nutricionales o el estado nutricional sobre los resultados del neurocomportamiento deben ser diseñados e interpretados con las siguientes reglas en mente, o las verdaderas conexiones entre el nutriente y el resultado del desarrollo pueden quedar oscurecidas. Específicamente, para que una conexión nutriente-cerebro sea verificada o, alternativamente, descartada, debe considerarse lo siguiente: i) el momento (edad) de iniciar la suplementación de un nutriente determinado debe ser concomitante con el desarrollo de las estructuras cerebrales o el circuito que se sabe dependiente de tal nutriente. Iniciar una intervención demasiado temprano o demasiado tarde probablemente no tenga efectos mensurables sobre el resultado de interés; ii) la dosis y duración de la suplementación deben ser consideradas, así como el estado nutricional de la población de interés. Es importante señalar que la provisión de más de una fuente dietaria de un nutriente o un suplemento medicinal en una población ya repleta puede no necesariamente conducir a mejores resultados; iii) las pruebas adecuadas de neuroconducta y medidas de resultados que examinan circuitos potencialmente alterados por el nutriente deben ser aplicadas en la correcta edad de evaluación. Hallazgos nulos de pruebas globales (ej. Bayley, Weschler pre-escolar, y Escala de Inteligencia Primaria) luego de estudios de suplementación nutricional son comunes y pueden enmascarar verdaderos pero más sutiles, conexiones nutriente-cerebro medibles por una prueba más especializada.

Debido a sus requeridos matices en diseño y evaluación de resultados, estas relaciones clínicas nutriente-cerebro típicamente no son las mejor evaluadas con meta-análisis. En un esfuerzo para aumentar el poder estadístico con un tamaño muestral mayor, este método analítico frecuentemente combina estudios de diferentes edades de comienzo de la intervención, diferentes dosis de nutriente y extensión del período de

suplementación, y diferentes herramientas de evaluación del neurocomportamiento, llevando inevitablemente a mayor variabilidad, aumento de error tipo II (beta) y hallazgos generales nulos (12).

Por ejemplo, una reciente Revisión Cochrane (13) concluyó que el tratamiento con hierro en niños por debajo de los tres años de edad con anemia por deficiencia de hierro no tiene efecto sobre el desarrollo psicomotor o función cognitiva, subraya los problemas inherentes en el uso de meta-análisis para examinar interacciones nutriente y cerebro. En esa revisión, seis estudios proveyendo hierro por menos de 30 días a niños anémicos por deficiencia de hierro menores de tres años de edad se combinaron estadísticamente, con cada estudio empleando un test global (Bayley) para evaluar el desarrollo cognitivo y psicomotor.

Pese a que los rangos específicos de edad de los estudios incluidos no fueron especificados, desde el nacimiento a los tres años incluye un significativo período de tiempo -12-36 meses- en el que la deficiencia de hierro del cerebro no se supone que afecta el resultado global. Las estructuras del cerebro dependientes de hierro que mandarían los resultados globales posteriores (el hipocampo y estriado) debería ya estar desarrolladas durante el último trimestre de gestación y los primeros meses postnatales. La repleción del estado del hierro en infantes deficientes en hierro y anémicos debería en cambio mejorar las mediciones conductuales tales como la cautela y vacilación que son secundarias a los insultos a marcadores dopaminérgicos secundario a deficiencia de hierro que puede ocurrir a cualquier edad. Los resultados conductuales no fueron evaluados en el meta-análisis. Más aún, la duración de la terapia con hierro (<30 días) fue corta en todos los estudios, y el contenido de formulación de hierro dado no fue especificado o conocido que fuera el mismo.

Los estudios que evalúan interacción nutriente y cerebro requieren diseño cuidadoso que alinee la oportunidad de la necesidad pico del cerebro para un nutriente con la provisión simultánea de las cantidades adecuadas del nutriente. Estos estudios también requieren alineación de la oportunidad, dosis y duración del nutriente con medidas de resultado circuito-específicas. Atender a estos matices es difícil de asegurar con un meta-análisis, pero es requisito para una exacta valoración de las relaciones cerebro y nutriente.

NUTRIENTES QUE AFECTAN EL DESARROLLO DEL CEREBRO EN EL FETO EXUTERO Y EL NEONATO DE TÉRMINO

Todos los nutrientes son importantes para el desarrollo estructural y funcional del cerebro, pero aquellos que sostienen la energía y el metabolismo de carbohidratos, proteína y grasa son de particular importancia (14). Los sustratos que sostienen la salud mitocondrial son relevantes porque la función mitocondrial parece ser programable en la vida temprana y desde ahí influenciar la salud toda la vida. La Tabla 1 presenta

macronutrientes, micronutrientes y vitaminas/ cofactores que son particularmente importantes para el cerebro en desarrollo. Cada uno ha mostrado en humanos o en modelos pre-clínicos exhibir un período crítico o sensible temprano en la vida. Muchos demuestran tener la propiedad de que una deficiencia temprana en la vida resulta en disfunción cerebral toda la existencia. Mecanismos epigenéticos han sido evidenciados para efectos a largo plazo de algunos nutrientes sobre genes que regulan la función cerebral adulta.

Mientras que resulta tentador pensar en los efectos de los nutrientes sobre el cerebro como predominantemente "neuronales", las células no-neuronales incluyendo oligodendrocitos, astrocitos y microglia pueden también estar afectadas (15, 16). Los nutrientes ciertamente afectan la estructura anatómica a través de marcar pasos tales como el "mammalian Target of Rapamycin" (mTOR) (17). El paso mTOR sensa el estado de sustratos metabólicos importantes tal como aminoácidos, hierro, glucosa y oxígeno e integra sus ingresos a través de un sistema múltiple de kinasas para determinar las tasas de polimerización de actina, translación de proteínas, transcripción de ADN y autofagia (17). La polimerización de actina es clave para el desarrollo estructural de axones y dendritas, y está bien reconocido que la complejidad estructural dendrítica se correlaciona firmemente con la función. Otros nutrientes que tienen efectos profundos sobre la anatomía del cerebro incluyen iodo, zinc, cobre, colina, vitamina A y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) (14). Los nutrientes también afectan la función del cerebro a través de sus efectos sobre las concentraciones de neurotransmisores, receptores y mecanismos de recuperación (18). Los nutrientes que afectan la función neurotransmisora incluyen proteína, hierro, zinc, cobre y colina. Los nutrientes también afectan el potencial electrofisiológico de las neuronas a través de sus efectos sobre la tasa metabólica. El potencial eléctrico generado por las neuronas es un proceso de alto costo energético y reposa sobre mitocondrias saludables generando cantidades adecuadas de ATP (19). Por tanto, los nutrientes que sostienen el metabolismo oxidativo y glicolítico están en alta demanda en el cerebro en desarrollo e incluyen glucosa, proteína, hierro y zinc (14).

ORÍGENES DEL DESARROLLO Y EL CEREBRO: EL VERDADERO COSTO PARA LA SOCIEDAD DE LA MALNUTRICIÓN TEMPRANA

El estado de nutrición alterado en la vida fetal y postnatal temprana pueden causar disfunción cerebral aguda sólo durante el período de deficiencia a través de los mecanismos descritos antes. Si la repleción de una deficiencia resolviera todos los temas neurológicos, un manejo nutricional de recuperación podría ser confiable para retornar al niño a la trayectoria normal del desarrollo para optimizar los resultados. Sin embargo, existe evidencia sustancial en modelos preclínicos para varios nutrientes incluyendo proteína, energía, hierro, colina y LC-PUFAs (20-24) de que las deficiencias en la vida temprana confieren riesgo neurológico más allá del tiempo de deficiencia y

pese a la completa repleción del nutriente (Tabla 1). Este riesgo incluye trayectoria del desarrollo alterada resultante en disfunción en la adultez.

Tabla 1. Nutrientes con efectos particularmente importantes en el desarrollo temprano del cerebro y la posterior función en edad adulta.

Nutriente	Proceso (s) cerebral (es) principal (es) afectado (s)	Evidencia para período(s) crítico(s) del neurodesarrollo	Deficiencia temprana resulta en disfunción en edad adulta	Mecanismo epigenético de efectos a largo plazo
Proteína	Estructura Factores de Crecimiento Neurotransmisores	Si	Si	Se sospecha
LC-PUFA	Integridad de la membrana Señalización	Si	Si	Si
Glucosa	Energéticos	Si	Si	No
Hierro	Energéticos Mielinización Neurotransmisión de monoaminas	Si	Si	Si
Zinc	Factores de Crecimiento eficacia sináptica	Si	Si	No
Cobre	Energéticos Mielinización Neurotransmisión	Si	Si	No
Iodo	Mielinización tiroideo-dependiente Sinaptogénesis, y Metabolismo energético	Si	Si	No
Vitamina B12	Estructura neuronal Mielinización.	Si	Si	Si
A Fólico	Cierre del tubo neural Estructura neuronal	Si	Si	Si
Colina	Neurotransmisores Mielinización	Si	Si	Si

La disfunción del adulto, cuantificada en algunos estudios como pérdida del potencial educacional y laboral, es el costo verdadero para la sociedad de la malnutrición temprana. Ha sido estimado que la erradicación de las deficiencias de los tres micronutrientes más comunes (ej. hierro, zinc y iodo) podría mover el CI mundial en 10 puntos positivo (25). La malnutrición fetal generalizada manifestada por restricción del crecimiento intrauterino reduce el CI en 7 puntos a la edad de 7 años y aumenta el riesgo de esquizofrenia en la adultez (26). La deficiencia de hierro fetal o postnatal precoz aumenta el riesgo de autismo, esquizofrenia, depresión, ansiedad y pobre función ejecutiva en la adultez (27-29). El rol del estado nutricional temprano en la vida en el desarrollo de psicopatologías de la adultez es apoyado por modelos pre-clínicos así como por estos estudios epidemiológicos. Esta conceptualización constituye la versión salud mental de los Orígenes del Desarrollo de Salud y Enfermedad (DOHAD) con respecto al riesgo cardiovascular. Los mecanismos por los cuales ocurren estos efectos a largo plazo son una activa área de investigación porque su prevención tendría una gran recompensa en salud y economía para las sociedades. Dos teorías, que no son mutuamente excluyentes, pueden dar cuenta de la pérdida observada a largo plazo de plasticidad sináptica por los déficits nutricionales tempranos.

Pérdida de plasticidad neuronal adulta a través de déficits estructurales residuales

Una teoría es que, en el cerebro, déficits estructurales regionales residuales del cerebro desde el período neonatal alteran permanentemente la integridad y función de los circuitos neuronales que contienen la (s) región (es) afectada del cerebro. Estos déficits residuales parecen ser el resultado de deficiencias nutricionales que ocurren durante y más allá del período crítico de desarrollo de una región particular del cerebro, implicando que la capacidad para la plasticidad ya no estaba presente cuando el nutriente fue restituido (10). Los modelos pre-clínicos de deficiencia de hierro en la neurona específica del hipocampo demuestran recuperación completa estructural y funcional si el hierro es replecionado durante el período crítico de rápido crecimiento, pero no después (30).

Pérdida de la plasticidad de la neurona adulta a través de modificación epigenética de cromatina

La segunda teoría es que los nutrientes pueden alterar la regulación de los genes de plasticidad sináptica a través de la modificación epigenética de la cromatina (Fig.1). Los nutrientes pueden afectar la biología de la histona (ej. Metilación, acetilación) y la metilación de la isla CpG del ADN. Varias condiciones fetales/neonatales nutricionales han sido asociadas con modificaciones epigenéticas del cerebro que perduran hasta la adultez en modelos con ratones. El RCIU representa un estado de malnutrición macro y micro-nutriente generalizada fetal y ha sido asociada con disrupción de la metilación de histona hipocampal H4K20 (20). El estado de LC-PUFA también modificó la metilación de ADN de BDNF (21). La deficiencia de hierro altera la actividad de desmetilasas de histona que contienen JARID que también regulan la expresión BDNF y la metilación de ADN en el hipocampo (23, 24). La colina, que puede actuar como donante de metilo (22), revierte la supresión de BDNF inducida por la deficiencia de hierro cuando es dada en uno de dos períodos críticos (31). Comprender los mecanismos detrás de los efectos a largo plazo provee una oportunidad para intervenciones más oportunas con suplementos nutricionales (ej. Dietas de metilo) que pueden trabajar como potenciales trabajos epigenéticos para proteger el cerebro en desarrollo cuando la suplementación del nutriente no es posible.

ESTUDIOS CLÍNICOS DEL ESTADO NUTRICIONAL TEMPRANO Y NEURODESARROLLO

En general, los estudios clínicos en humanos han reforzado los hallazgos de modelos animales pre-clínicos de conexiones entre muchos nutrientes claves y el desarrollo cerebral temprano (Tabla 1). La literatura clínica sobre provisión temprana de suficiente proteína y hierro y los consiguientes resultados en el cerebro es quizás demasiado extensa, pero trabaja apoyando un rol para otros macronutrientes, incluyendo los ácidos grasos poli-insaturados (PUFA), y micronutrientes, incluyendo zinc, iodo y vitamina B12 y desarrollo cerebral es sustancial y creciente. Las siguientes secciones discuten los efectos de macro- y micronutrientes provistos durante la vida temprana

sobre el resultado del neurodesarrollo a corto y largo plazo, con énfasis sobre los efectos de proteína y hierro.

Efectos de macronutrientes sobre el desarrollo del cerebro

Proteína

El estado del macronutriente y su correlato antropométrico, velocidad de crecimiento, sigue las reglas de oportunidad, dosis y duración en su relación con el desarrollo del cerebro. La mejoría del crecimiento lineal es un hallazgo importante debido a que el crecimiento lineal prenatalmente y en la infancia temprana es un predictor consistente de resultados conductuales. La importancia de la ingesta de proteínas en la vida temprana fue establecida por los estudios señeros en Guatemala de Pollitt y otros (32) que demostraron que los niños cuyas madres una bebida de alta energía y contenido proteico durante la gestación y que continuaban consumiendo esta bebida hasta los dos años de edad tenían scores más elevados en habilidades intelectuales en general, incluyendo mejor procesamiento de información, aritmética y vocabulario, comparados con niños expuestos a bebida que no contenía proteína.

Mejorar el aporte de proteína y el crecimiento lineal en la vida temprana es crítico para la posterior cognición. Pongcharoen y otros (33) relacionaron el CI, medido por la Escala de Inteligencia de Wechsler, de 560 niños Thai de 9 años de edad con los índices de tamaño al nacer y tasa de crecimiento postnatal. Los investigadores encontraron que la longitud al nacer y a lo largo de los primeros 12 meses de vida estaba fuertemente correlacionada en forma positiva con el CI del niño a los 9 años de edad. El peso en la infancia temprana (nacimiento a 4 meses) también se asoció con CI a los 9 años. Ningún índice de crecimiento después de los 12 meses estuvo relacionado con CI en la infancia posterior.

Una provisión adecuada de proteína y otros nutrientes que sostienen el crecimiento y el desarrollo del cerebro es crítico aún antes de nacer. En una gran cohorte de niños nepaleses que fueron testeados para cognición a los 7 a 9 años (34), el bajo peso de nacimiento estuvo significativamente asociado con scores más pobres en la Prueba de Universal de Inteligencia No verbal, pruebas de función ejecutiva y la Batería para Examinar Movimientos en niños. Mayor análisis reveló que RCIU (definido como ser PEG, o < 10 percentil de referencia), más que haber nacido prematuro, llevaba asociación entre BPN y scores más bajos. Dado que la prevalencia de PEG fue mayor que el 50% entre los niños de 7 a 9 años examinados, el impacto sobre la trayectoria colectiva del desarrollo de estos niños no puede ser exagerado. Optimizar la nutrición materna durante el embarazo podría entonces prevenir RCIU y los déficits asociados presentes en los primeros años escolares en la infancia.

LC-PUFAs

Los efectos de la suplementación temprana con LCPUFAs sobre el desarrollo del niño han sido extensamente estudiados. Pese a que meta-análisis recientes acerca de LCPUFAs durante la gestación, infancia y niñez temprana reportan que no hay beneficio significativo en cuanto a cognición y atención (35, 36), varios estudios más pequeños sugieren que el beneficio es aparente sobre aspectos más especializados evaluados en niños mayores más que en infantes y niños pequeños. Una serie de estudios (37-39) examinó el efecto de la suplementación materna con ácido araquidónico (ARA, 20: 4n-6) y docosahexaenoico (DHA, 22: 6n-3) desde la semana 18 de gestación hasta los 3 meses postparto en los resultados cognitivos de los infantes. La suplementación con ARA comparada con DHA no brindó beneficio adicional sobre los resultados cognitivos o el crecimiento a los 3 meses de edad (37), pero los infantes cuyas madres recibieron DHA durante la gestación exhibieron mejores scores de procesamiento mental a los 4 años de edad (38) y mejores scores de procesamiento secuencial a los 7 años (39). Similarmente, un estudio reciente no encontró beneficio para la fórmula fortificada con LCPUFA en infantes a los 18 meses de edad en las pruebas estandarizadas de desarrollo, pero reportó beneficios en niños a los 4 a seis años de edad en tareas más específicas (40), tales como aprendizaje de reglas, inhibición y pruebas de vocabulario. Estos hallazgos enfatizan colectivamente la necesidad de seguimiento continuo de cohortes a lo largo de la infancia tardía cuando los niños pueden ser evaluados en comportamientos más complejos.

Efectos de los micronutrientes sobre el desarrollo del cerebro

La literatura clínica en cuanto a la provisión temprana de otros macronutrientes y otros micronutrientes, incluyendo iodo, zinc y vitamina B12, y el desarrollo del cerebro también va en aumento.

Hierro

La deficiencia de hierro es un buen paradigma para demostrar la importancia de los efectos de la oportunidad, dosis y duración de las deficiencias de nutrientes en humanos. Es la deficiencia nutricional más común en el mundo y una de las cuatro causas más importantes de pérdida del potencial de desarrollo entre niños de países de bajos y medianos ingresos (41). El riesgo de deficiencia de hierro es mayor durante la gestación y en la infancia temprana y la niñez, coincidiendo con períodos pico de necesidad de hierro para el desarrollo del cerebro fetal e infantil. La importancia de la oportunidad de la suplementación de hierro y el mantenimiento de suficiente hierro durante la vida temprana sobre los distintos resultados neuroconductuales está claramente demostrado en dos sets de estudios: (i) una serie de estudios en Nepal que examinó la función cognitiva y motora en un grupo de niños Nepaleses de 7 a 9 años de edad cuyas madres participaron en un amplio estudio randomizado controlado de suplementación del micronutriente prenatal y que fueron ellos mismos parte de un estudio de suplementación de micronutriente entre las edades de 12 y 35 meses (42-

44); y (ii) un estudio en China que evaluó mujeres gestantes y sus hijos para, en parte, evaluar los efectos independientes del estado del hierro prenatal vs postnatal sobre el desarrollo motor y cognitivo (45, 46).

En los estudios de Nepal, los niños de edad escolar cuyas madres recibieron diariamente hierro/ácido fólico desde la gestación temprana hasta las 12 semanas postparto tuvieron scores significativamente mejores en las pruebas de memoria de trabajo, control inhibitorio y funcionamiento motor fino comparado con niños cuyas madres no recibieron hierro/ácido fólico (42). Sin embargo, el hierro/ácido fólico diario desde los 12 a 36 meses en niños cuyas madres no recibieron suplementación en la gestación no afectó significativamente el funcionamiento intelectual, ejecutivo o motor a los 7 a 9 años de edad (44). Estos resultados apoyan conjuntamente el reconocido beneficio del hierro prenatal, específicamente en el último trimestre, para apoyar el requisito de desarrollo hipocampal y estriado para el funcionamiento de la memoria y ejecutivo más tarde en la vida postnatal.

Los hallazgos del estudio en China reflejaron estos hallazgos y dieron una visión adicional en los efectos del hierro prenatal vs postnatal sobre el funcionamiento cognitivo y motor. Geng et al (46) parearon un estudio de suplementación postnatal de hierro con un estudio de suplementación en la infancia y encontraron que los niños nacidos con deficiencia de hierro exhibieron menor reconocimiento de la voz materna a los dos meses de edad, medido con potenciales relacionados a eventos, que los niños nacidos con suficiente hierro. Esta pobre memoria de reconocimiento auditivo posiblemente refleja los efectos de la deficiencia de hierro sobre el hipocampo que predijeron modelos preclínicos temporizados para el desarrollo y es consistente con el hipocampo desarrollándose rápidamente entre las 28 semanas de gestación y el primer año postparto en humanos.

Un análisis más extenso de los datos del estudio en China ejemplifica los efectos diferenciales que la oportunidad de la introducción de hierro puede tener sobre el cerebro en desarrollo y los fenotipos del comportamiento (45). Independientemente de si sus madres recibieron hierro en la gestación, los niños que recibieron hierro suplementario en la infancia (entre 6 semanas y 9 meses) exhibieron mejores scores motores a los 9 meses que aquellos niños que no recibieron hierro. Este hallazgo está en contraste aparente con el beneficio demostrado de la suplementación de hierro en la gestación sobre los resultados cognitivos, pero está en línea con el hecho de que el desarrollo motor comienza después del desarrollo del hipocampo y el estriado que subyace a la cognición. El control motor en infantes pasa de los reflejos primitivos originados en el tronco cerebral y cerebro medio a movimientos más coordinados guiados por la corteza motora alrededor de los 3 a 4 meses de edad. Este movimiento es sostenido por el proceso permanente de mielinización que comienza alrededor de las 36 semanas de gestación y continúa a través de los dos primeros años postnatales.

Los hallazgos de los estudios en Nepal y China son entonces consistentes con los principios establecidos de interacción nutriente-cerebro incluyendo efectos tiempo-circuito-específicos. La suplementación después de los 12 meses de edad para mejorar los scores cognitivos o suplementar sólo durante la gestación para mejorar los resultados motores estaría fuera del período ventana sensitiva o crítica del desarrollo para las estructuras y procesos subyacentes a estas funciones. Estas relaciones también subrayan la necesidad de seleccionar la correcta herramienta de evaluación cerebral. Por ejemplo, es posible que la suplementación con hierro entre los 12 y 36 meses en los estudios de Nepal habrían mejorado el comportamiento socioemocional, que se sabe alterado en la deficiencia de hierro, secundario a deficiencias en la señal dopaminérgica. Las disrupciones en este grupo de comportamientos son aparentes en la infancia luego de deficiencia de hierro (47), y las conductas continúan siendo dependientes del hierro a lo largo de la vida (48, 49).

Los estudios que demuestran consecuencias de largo plazo de la deficiencia de hierro no tratada en la infancia, esto es antes de los 12 meses de edad, refuerzan los estudios de suplementación que muestran beneficio de la introducción temprana de hierro. Tales consecuencias incluyen menor control inhibitorio (disminuido control de la atención y adquisición de conductas riesgosas) a los 10 años de edad y alternancias persistentes en la conectividad cerebral funcional en adultos que tuvieron deficiencia de hierro en la infancia (50, 51). La suplementación con hierro pre-concepcional para optimizar el estado del hierro materno y fetal en mujeres gestantes de alto riesgo es reconocida como una estrategia importante porque puede contribuir a mejores resultados neuroconductuales asegurando suficiente hierro disponible para construir la arquitectura cerebral antes de la apertura de las ventanas críticas de desarrollo (52).

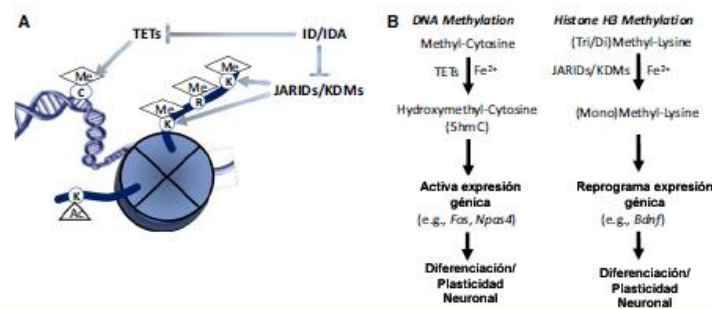


Figura 1 Modificaciones epigenéticas Ferrodependientes (A) Potencialmente modifican los genes que afectan la diferenciación neuronal durante el desarrollo y la plasticidad neural del adulto. (B) (23,24,31).

Iodo

La deficiencia de iodo es la principal causa de función metal deficitaria prevenible en todo el mundo, afectando alrededor de 2 billones de personas. El cerebro en desarrollo

es sumamente susceptible a la deficiencia de iodo durante el primer trimestre, cuando la producción fetal de T3 depende enteramente del aporte materno de T4. El impacto dañino de la deficiencia severa de yoduros (poblaciones en las cuales el 30% de los niños escolares tienen bocio y la concentración media urinaria de yoduro es <20) en el desarrollo cerebral está bien establecido. Las mujeres que dan a luz en estas áreas con frecuencia tienen niños con cretinismo, una forma de déficit cerebral severo, marcado por déficits auditivos, en el habla y marcha, y un CI de aproximadamente 30 (53). La efectividad de la suplementación con iodo para prevenir el cretinismo fue establecida en 1972, cuando en un estudio de 165000 personas en Papua Nueva Guinea que vivían en un área de severa deficiencia de iodo y cretinismo endémico, la inyección de iodo antes de la concepción o al inicio de la gestación redujo significativamente la incidencia de cretinismo y mejoró los resultados motor y cognitivo comparados con mujeres que recibieron placebo (54, 55). Similares resultados se encontraron en China, con niños de mujeres embarazadas que recibieron aceite con iodo al comienzo de la gestación obteniendo significativamente mejores resultados cognitivos a los 2 y 5 años de edad al compararlos con niños de madres que recibieron el aceite yodado más tarde en la gestación (56).

Los efectos de la deficiencia de iodo leve y moderada durante el embarazo sobre los resultados neuroconductuales del niño han sido menos estudiados, pese a que dos estudios recientes apoyan la importancia de un óptimo nivel de iodo desde el comienzo de la gestación para mejor asegurar los resultados de neurodesarrollo del niño. En un estudio de mujeres españolas gestantes, Berbel et al. (57) dividieron las mujeres en tres grupos, e iniciaron la suplementación con iodo a las 6, 12-14 o 37-40 semanas de gestación. Los autores encontraron una significativa mejora en cociente de desarrollo a la edad de 18 meses con la suplementación más temprana, observando los scores más altos en los niños cuyas madres iniciaron la suplementación a las 4-6 semanas y los más bajos entre los que iniciaron la suplementación a las 37-40 semanas. Similarmente, Velasco et al (58) reportaron scores de desarrollo motor más altos en niños de dos años de edad nacidos de madres que recibieron suplementación con iodo antes de las 10 semanas de gestación comparados con aquellos que iniciaron la suplementación en el último mes de gestación.

Zinc

Los meta-análisis no han podido encontrar un efecto significativo de la suplementación temprana con zinc sobre los resultados cognitivo y motor del niño, pese a que se han notado diseños de estudio dispares y medición de efectos en los datos combinados (59). Sin embargo, los fetos de madres con deficiencia de zinc demuestran menor movimiento, menor variabilidad de la frecuencia cardíaca y alteración de la estabilidad del sistema nervioso autónomo. Adicionalmente demostraron disminución de la mirada preferencial, pero no mostraron diferencias en las pruebas cognitivas globales.

Vitamina B12

Suficiente vitamina B12 es requerida para el desarrollo neuronal y la mielinización. En una revisión de 48 reportes de casos de deficiencia de vitamina B12, Dror y Allenb (60) reportan que todos los casos resultaron de deficiencia materna, y dos tercios de los 48 informes reportaron regresión del desarrollo en infantes con deficiencia de B12, marcada por desmielinización y atrofia cerebral. Un reciente estudio de suplementación materna con B12 reportó no haber diferencias en los scores cognitivos a los 9 meses en los niños de madres suplementadas (61). Sin embargo, las madres sin suplementar tuvieron mayores concentraciones plasmáticas de homocisteína que estuvieron asociadas con scores inferiores en los infantes en algunas áreas.

Múltiples nutrientes incluyendo cobre, folatos y colina que demuestran tener un rol importante en el desarrollo cerebral, y consecuencias a largo plazo de su deficiencia están poco estudiados con respecto a los resultados del neurodesarrollo en seres humanos jóvenes (Tabla 1). Son necesarios estudios prospectivos diseñados para valorar los principios de la interacción nutriente-cerebro en cuanto a oportunidad, dosis y duración para cada nutriente con la herramienta de evaluación adecuada aplicada a la edad correcta para probar la estructura o circuito de interés.

DETERMINACIÓN DE EFECTOS NUTRICIONALES SOBRE EL DESARROLLO CEREBRAL

Los efectos positivos o negativos de los nutrientes sobre el desarrollo cerebral temprano pueden ser obvios o sutiles (Tabla 1). El hecho de que los efectos sobre el cerebro de los nutrientes en la vida temprana pueden durar hasta la adultez significa que las herramientas para determinar el estado nutricional, y su relación con el resultado en el desarrollo debería ser lo más sensible y específico posible para detectar efectos agudos y predecir secuelas a largo plazo (Tabla 2). La vasta mayoría de la literatura examen de nutriente-desarrollo de cerebro en niños se ha enfocado en la relación del resultado de neurodesarrollo con las tasas de crecimiento generales. Si bien las deficiencias de micronutrientes pueden ciertamente suprimir el crecimiento, el fallo de crecimiento ha sido generalmente asociado con la deficiencia de macronutriente.

Tradicionalmente, el crecimiento temprano ha sido empleado como un indicador del estado nutricional y suficiencia de nutrientes. Para niños sanos, de término, alimentados a pecho, los patrones de crecimiento esperados en los primeros meses han sido investigados y publicados como curvas de crecimiento de la OMS (62). Las curvas fueron un gran avance en la valoración nutricional porque representan un standard, confrontados con una población, de curvas de referencia para humanos. Actualmente, están siendo usadas en estudios de investigación para determinar la relación entre patrones de crecimiento temprano y resultados de salud relevantes a

largo plazo. Sin embargo, determinar las metas de crecimiento para otras poblaciones, como los infantes pretérmino, todavía requiere recolección de datos de resultados a largo plazo sobre el estado del neurodesarrollo y metabólico en función del crecimiento (63). Por ejemplo, la AAP ha recomendado durante décadas que las metas de crecimiento para el infante pretérmino repliquen las del crecimiento fetal en todos los parámetros antropométricos; sin embargo, si esta meta es factible u óptima en cuanto a neurodesarrollo a largo plazo o salud metabólica para esta población no está claro 30 años después de que la recomendación fuera hecha (64).

Relación entre ganancia de peso y neurodesarrollo

La ganancia de peso es la medida tradicional de crecimiento y representa el balance entre el ingreso y gasto de energía. También es la medida más fácil y exacta de obtener, y por esta razón, el crecimiento adecuado y/o óptimo ha sido definido como la ganancia de peso por un tiempo. Sin embargo, el peso no brinda un cuadro completo del estado nutricional general del infante y puede ser frecuentemente confundido por la ganancia de peso no-nutricional. Por esta razón, es importante considerar el impacto del crecimiento en otros parámetros, incluyendo longitud, circunferencia craneana y composición corporal también, cuando se quiere determinar el impacto del crecimiento sobre el neurodesarrollo a largo plazo.

Tabla 2. Fortalezas y limitaciones de las evaluaciones de crecimiento como predictoras de los resultados del desarrollo neurológico

Evaluación	Fortaleza	Limitación
Peso	Fácil de obtener	Sólo una relación general con el crecimiento cerebral
Longitud	Relación cercana con crecimiento cerebral	Difícil de obtener con precisión
Circunferencia cefálica	Signo temprano de desnutrición moderada	Se recupera primero, no es sensible en desnutrición leve
Proporcionalidad corporal	Indicador de retraso en el crecimiento	Valor relativo
Composición	Indicador de riesgo metabólico	Costoso o interpolado

Los infantes pretérmino en el mundo continúan presentando déficits de macronutrientes y sufren restricción del crecimiento inicial durante las primeras semanas de hospitalización (65). Desafortunadamente, no se recuperan rápidamente de

estos déficits tempranos y continúan permaneciendo pequeños comparados con niños sanos de término a la edad corregida. En 2013, aproximadamente 50% de los niños MBPN eran dados de alta con peso percentilo < 10 y aproximadamente el 30% con percentilo < 3 (66). Este fallo de crecimiento ocurre en un momento cuando muchos procesos importantes neurológicos están ocurriendo, y la asociación de pobre crecimiento neonatal y neurodesarrollo sub-óptimo a largo plazo ha sido bien documentada.

La pobre ganancia de peso antes del término (en UCIN) ha sido asociada con peores resultados en neurodesarrollo. Los infantes prematuros en el cuartil más alto de ganancia de peso (21 g/kg/día) tienen 8 veces menos PC y 2.5 menos frecuencia de cualquier déficit del neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad corregida para prematuridad cuando se comparan con aquellos en el cuartil más bajo de ganancia de peso (12 g/kg/día) (67). Un grupo de adultos, nacidos con MBPN en Finlandia, y con más rápida ganancia de peso antes del término también tuvieron mejores capacidades cognitivas, función ejecutiva, memoria visual y plasticidad verbal (68). En contraste, la más rápida ganancia de peso desde el término a los 12 meses de edad corregida no mostró el mismo beneficio en el neurodesarrollo. De la misma forma, velocidades de ganancia de peso más rápidas antes del término y desde el término hasta 4 meses de edad corregida, pero no entre 4 y 12 meses estuvo asociada con scores más altos en la prueba de desarrollo con escala Bayley en un grupo de infantes prematuros nacidos antes de las 33 semanas de gestación (69). La ganancia de peso sin proporción a la longitud, marcada por aumento de IMC, antes del término estuvo asociada con mejores resultados. Sin embargo, después del término, esta asociación no continuó estando presente.

El crecimiento compensatorio temprano en ganancia de peso antes del término y especialmente hasta los 4 meses de edad parece ser beneficioso para el neurodesarrollo a largo plazo en la población pretérmino. Dado lo fácil de medir el peso, y por lo tanto la amplia disponibilidad de datos de ganancia de peso, junto con su asociación con los resultados de neurodesarrollo, continúa siendo una importante medición a seguir. Sin embargo, debido a que esta medida no da un cuadro completo del estado nutricional total del infante y puede ser frecuentemente confundida por ganancia no-nutricional (ej., edema), otras mediciones deberían ser utilizadas cuando se utiliza el crecimiento como una medida para predecir posteriores resultados en neurodesarrollo.

Relación entre circunferencia craneana y neurodesarrollo

La CC es también una medida relativamente sencilla de obtener, está directamente relacionada con el volumen cerebral y está ampliamente disponible en la clínica. El crecimiento neonatal de la cabeza, similar a la ganancia de peso, ha sido asociado con el CI posterior. En un estudio de 250 infantes prematuros, los aumentos de CC en

múltiples períodos de tiempo en la vida temprana estuvieron asociados con scores de CI más altos a los 5 años de edad (70). El período de tiempo entre el alta hospitalaria y los tres meses de edad corregida fue un período especialmente crítico, reiterando la importancia de monitoreo cercano del crecimiento que continúa más allá del alta hospitalaria y no está sólo enfocado en la ganancia de peso. En este estudio, el crecimiento cefálico subóptimo, definido como >1 DS pero <2 DS debajo de la norma, estuvo asociado con menor CI (90 vs 98; $p < 0.001$) comparado con infantes cuya circunferencia craneana fue <1 DS de la norma en cualquier dirección. De igual modo, en el estudio finlandés, los mayores aumentos de CC antes del término estuvieron asociados con mayores score de CI y mejor flexibilidad verbal, memoria visual y función ejecutiva en la adultez (68). El crecimiento más rápido de la cabeza desde el término a los 12 meses estuvo también asociado con aumento del CI en la adultez en este grupo nacido con MBPN. El crecimiento cefálico hasta los 5 años, pero particularmente antes del término, es crítico para optimizar el neurodesarrollo.

Relación del crecimiento linear y masa magra (MM) y neurodesarrollo

El crecimiento linear, que representa la masa magra y acreción de proteínas, y está mayormente asociado con el crecimiento de órganos que con la ganancia general de peso, es poco utilizado en la evaluación del crecimiento. Las medidas de longitud son más difíciles de obtener y requieren equipo adecuado (ej., pediómetros) para obtener medidas repetidas exactas (71). El crecimiento linear y la ganancia de MM están siendo más investigados como marcadores predictivos de neurodesarrollo posterior debido a su relación más próxima con el neurodesarrollo que la ganancia de peso y masa grasa.

El crecimiento linear más lento, independiente de la ganancia de peso, es común entre los niños con restricción del crecimiento y está asociada con peores resultados del neurodesarrollo en niños que experimentaron la detención antes de o después de las 40 semanas de edad postconcepcional (33, 72, 73). La restricción del crecimiento linear en infantes prematuros es con frecuencia más severa y persistente que la pobre ganancia de peso o la restricción del crecimiento cefálico (72). Entre los infantes de MBPN, el crecimiento linear más rápido en el primer año después del alta hospitalaria, aún después de controlar para crecimiento en peso y cefálico, está asociado con mejores scores cognitivo y de lenguaje en la escala Bayley administradas a los 24 meses de edad corregida por prematurez (72). Cuando se les examina en la infancia tardía y adultez, el crecimiento linear más rápido desde el término hasta los 4 meses de edad corregida está asociado con menor riesgo de que el CI sea <85 a la edad de 8 y 18 años en una cohorte grande de infantes prematuros (74). El crecimiento linear postnatal más rápido desde nacimiento hasta los 2 años de edad en infantes prematuros está asociado con menores tasas de PC, así como mejores scores cognitivo y motor, entre niños nacidos MBPN (75). Niños institucionalizados en Rumania y niños en Tailandia exhiben un patrón de crecimiento similar al de los niños nacidos prematuros, con

significativa detención del crecimiento linear sin proporción al peso y también muestran relaciones comparables entre la supresión del crecimiento linear y más pobres resultados del neurodesarrollo (33, 73).

Tecnología reciente ha llevado a mayor investigación enfocada en la descripción de los cambios en la composición corporal infantil en niños nacidos prematuros y su relación con los resultados posteriores del neurodesarrollo. Los principales componentes que han sido estudiados son MM y masa grasa. MM, al igual que el crecimiento linear, indica el estado proteico y crecimiento de órganos. La ganancia de MM antes del término, pero también a lo largo de la niñez temprana ha sido asociada con mejores resultados del neurodesarrollo y puede ser un marcador más específico de crecimiento cerebral que la ganancia de peso o el crecimiento linear solamente (76-78). Es de notar, que las ganancias en masa grasa durante el mismo período no muestran las mismas asociaciones con el neurodesarrollo.

Ganancias más rápidas en MM antes del término y durante la hospitalización en UCIN están asociadas con escores estandarizados del desarrollo más altos en los dominios cognitivo y motor medidos a los 12 meses de edad con la escala Bayley (76). Ganancias aumentadas de MM antes del egreso de la UCIN y a lo largo de los primeros cuatro meses después del alta están asociadas con más rápida velocidad de procesamiento cerebral en la infancia (medido vía potenciales evento-relacionados) (77). Cuando se examinan a los cuatro años de edad, las ganancias precoces en MM continuaron asociadas con mejor neurodesarrollo en pruebas estandarizadas, específicamente, mejor memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y mayor CI (78). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la ganancia de MM precoz es un importante bio- marcador para el crecimiento del cerebro y puede servir como predictor del neurodesarrollo posterior. En general, las asociaciones entre crecimiento linear/acreción de MM y resultados del neurodesarrollo podrían ser explicadas por el efecto positivo del ingreso de proteína sobre la acreción de proteína y entonces sobre la diferenciación neuronal. El estado proteico óptimo puede tener un efecto directo de proveer los aminoácidos necesarios para la estructura de la dendrita, pero también puede actuar a través de la estimulación de la síntesis de importantes factores de crecimiento neuronal tales como IGF-1 y factor neurotrófico derivado del cerebro. Se está llevando adelante mayor estudio para comprender mejor el rol del eje de hormona de crecimiento en unir los resultados del crecimiento y neurodesarrollo. Ya que tanto los niveles de IGF-1y la administración de hormona de crecimiento han mostrado ser neuroprotectores y neuroestimulantes en modelos animales, niños sanos y niños con déficit de hormona de crecimiento (79, 80).

El mejor crecimiento en la vida temprana, un período de rápido crecimiento y desarrollo del cerebro, está asociado con mejor neurodesarrollo. Específicamente, los aumentos en peso, longitud, CC y ganancia de MM mejoran la velocidad de

procesamiento, lenguaje, scores cognitivo y motor y disminuye las tasas de PC. Estos hallazgos enfatizan la importancia de optimizar el crecimiento temprano para optimizar los resultados de neurodesarrollo en poblaciones vulnerables.

RESUMEN

Mientras que todos los nutrientes son necesarios para el desarrollo y la función del cerebro, ciertos nutrientes tienen alto impacto sobre el desarrollo cerebral temprano, incluyendo proteína, grasas, hierro, zinc, yodo y vitamina B12. El impacto es mayor en el período fetal y postnatal temprano debido a las elevadas demandas metabólicas del cerebro a esta edad. Los efectos neuroconductuales positivos y negativos de estos nutrientes dependen del momento, la dosis y la duración de la provisión o privación. El momento parece jugar un rol importante debido a la naturaleza no-homogénea del desarrollo regional del cerebro y por la desigual distribución de la prevalencia de déficits nutricionales en una población. Asegurar la carga fetal adecuada de nutrientes a través del mejor cuidado materno durante la gestación proveyendo nutrición adecuada y reduciendo obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa para ser la clave para promover la suficiencia nutricional postnatal. Para el neonato de término, la leche humana provee el soporte óptimo para el neurodesarrollo, mientras que para las poblaciones en riesgo tales como los niños prematuros, la identificación temprana y corrección de los déficits nutricionales es esencial para mantener el cerebro en la trayectoria debida a través de los períodos críticos del desarrollo.

Referencias

1. Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, McEwan B. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience and psychological research. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1308: 89–106.
2. Cusick SE, Georgieff MK. The role of nutrition in brain development: the golden opportunity of the first 1000 days. *J Pediatrics* 2016; 175: 16–21.
3. Lagercrantz H. Origins of the Mind and Basic Construction of the Brain. In: H Lagercrantz, editor. *Infant brain development*. Stockholm, Sweden: Springer, 2016: 1–14.
4. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. *Early brain development*. *Am Psychol* 2001; 56: 5–15.
5. de Regnier RA, Nelson CA, Thomas K, Wewerka S, Georgieff MK. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000; 137: 777–84.
6. Bhide PG. Dopamine, cocaine and the development of cerebral cortical cytoarchitecture: a review of current concepts. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 395–402.
7. Lahti J, Rönkä-Könonen K, Kajantie E, Heinonen H, Pesonen A-K, Järvenpää A-L, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1167–74.
8. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood an evolutionary perspective. *Yearb Phys Anthropol* 1998; 41: 177–209.
9. Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am. J Clin Nut* 1996; 63: 997S–1001S.
10. Hensch T. Critical period regulation. *Ann Rev Neurosci* 2004; 27: 549–79.

11. Bornstein MH. Sensitive periods in development: structural characteristics and causal interpretations. *Psychol Bull* 1989; 105: 179–97.
12. Barnard ND, Willet WC, Ding EL. The misuse of meta-analyses in nutrition research. *JAMA* 2017; 318: 1435–6.
13. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001444
14. Rao R, Georgieff MK. The nutritionally deprived fetus and newborn infant. In: M Shevell, S Miller, editors. *International review of child neurology series: acquired brain injury in the fetus & newborn*. London: Mac Keith Press, 2012: 277–87.
15. Todorich B, Zhang X, Connor JR. H-ferritin is the major source of iron for oligodendrocytes. *Glia* 2011; 59: 927–35.
16. Greminger AR, Lee DL, Shrager P, Mayer-Pröschel M. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats. *J Nutr* 2014; 144: 1058–66.
17. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–84.
18. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000; 130: 2831–7.
19. Bastian TW, von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron deficiency impairs developing hippocampal neuron gene expression, energy metabolism and dendrite complexity. *Dev Neurosci* 2016; 38: 264–76.
20. Grissom NM, Reyes TM. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31: 406–14.
21. Tyagi E, Zhuang Y, Agrawal R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interactive actions of Bdnf methylation and cell metabolism for building neural resilience under the influence of diet. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 307–18.
22. Zeisel SH. A brief history of choline. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 254–8.
23. Tran PV, Kennedy BC, Lien YC, Simmons RA, Georgieff MK. Fetal iron deficiency induces chromatin remodeling at the Bdnf locus in adult rat hippocampus. *Am J Physiol Integr Comp Phys* 2015; 308: R276–82.
24. Condon DE, Tran PV, Lien Y-C, Schlug J, Georgieff MK, Simmons RA, et al. Defiant: (DMRs: Easy, Fast, Identification and ANnotation) identifies differentially methylated regions from iron-deficient rat hippocampus. *BMC Bioinformatics* 2018; 19: 31.
25. Morris SS, Cogill B, Uauy R. Effective international action against undernutrition: why has it proven so difficult and what can be done to accelerate progress? *Lancet* 2008; 371: 608–21.
26. Eide MG, Moster D, Irgens LM, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, et al. Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort. *Psychol Med* 2013; 43: 2057–66.
27. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1136–44.
28. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 890–900.
29. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
30. Fretham SJB, Carlson ES, Wobken J, Tran PV, Petryk A, Georgieff MK. Temporal manipulation of transferrin receptor-1 dependent iron uptake identifies a sensitive period in mouse hippocampal neurodevelopment. *Hippocampus* 2012; 22: 1691–702.
31. Tran PV, Kennedy BC, Pisansky MT, Won K-J, Gewirtz JC, Simmons RA, et al. Prenatal choline supplementation diminishes early-life iron deficiency induced preprogramming of networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus. *J Nutrition* 2016; 146: 484–93.
32. Pollitt E, Gorman KS, Engle PL, Riveras JA, Martorell R. Nutrition in early life and the fulfillment of intellectual potential. *J Nutr* 1995; 125: 1111S–8S.
33. Pongcharoen T, Ramakrishnan U, DiGirolamo AM, Winichagoon P, Flores R, Singkhornard J, et al. Influence of prenatal and postnatal growth on intellectual functioning in school-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 411–6.

34. Christian P, Murray-Kolb LE, Tielsch JM, Katz J, Le Clerq SC, Khatry SK. Associations between preterm birth, small-for-gestational age, and neonatal morbidity and cognitive function among school-age children in Nepal. *BMC Pediatr* 2014; 14: 58.
35. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD000376
36. 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 Syst Rev* 2010; 12: CD007901.
37. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acid supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001; 108: E82.
38. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39-44.
39. Helland IB, Smith L, Blom-en B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008; 122: e472-9.
40. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 403-12.
41. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60-70.
42. Christian P, Murray-Kob LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA* 2010; 304: 2716-23.
43. Christian P, Morgan ME, Murray-Kolb L, LeClerq SE, Khatry SK, Schaefer B, et al. Preschool iron-folic acid and zinc supplementation in children exposed to iron-folic acid in utero confers no added cognitive benefit in early school-age. *J Nutr* 2011; 141: 2042-8.
44. Murray-Kolb LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, LeClerq SC. Preschool micronutrient supplementation effects on intellectual and motor function in school-aged Nepalese children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 404-10.
45. Angula-Barroso RM, Li M, Santos DCC, Bian Y, Sturza J, Jiang Y, et al. Iron supplementation in pregnancy or infancy and motor development: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; 137: e20153547.
46. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at two months of age. *J Pediatr* 2015; 167: 1226-32.
47. Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol* 2005; 46: 141-53.
48. Berglund SK, Chmielewska A, Starnberg J, Westrup B, Hægggløf B, Norman M, et al. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2018; 83: 111-18.
49. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr* 2005; 135: 850-5.
50. Algarin C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 453-8.
51. Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, Lozoff B, Peirano P, et al. Differences on brain connectivity in adulthood are present in subjects with iron deficiency anemia in infancy. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 54.
52. Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, Truong TV, Hoang H, Nguyen H, et al. Preconception micronutrient supplementation with iron and folic acid compared with folic acid alone affects linear growth and fine motor development at 2 years of age: a randomized controlled trial in Vietnam. *J Nutr* 2017; 147: 1593-601.
53. Skeaff S. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011; 3: 265-73.
54. Pharoah POD, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 297: 308-10.
55. Pharoah PO, Connolly KJ. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. *Int J Epidemiology* 1987; 16: 68-73.

56. O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 76–81.
57. Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511–9.
58. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, Garcia-Fuentes E, Sanchez-Munoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3234–41.
59. Gogia S, Sachdev HS. Zinc supplementation for mental and motor development in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007991.
60. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250–5.
61. Srinivasan K, Thomas T, Kapenee ARM, Ramthal A, Bellinger DC, Bosch RJ, et al. Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Matern Child Nutr* 2017; 13: e12325.
62. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007; 137: 144–8.
63. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW Jr, et al. Working group reports: evaluation on the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants - the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 648S–78S.
64. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976–86.
65. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N, Neonatal Data Analysis Unit and the Preterm Growth Investigator Group. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F34–40.
66. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. *Pediatrics* 2015; 136: e84–92.
67. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birthweight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253–61.
68. Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr* 2014; 165: e3.
69. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011; 128: e899–906.
70. Neubauer V, Fuchs T, Griesmaier E, Kager K, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postdischarge head growth is related to a 10% lower intelligence quotient in very preterm infants at the chronological age of five years. *Acta Paediatr* 2016; 105: 501–7.
71. Wood AJ, Raynes-Greenow CH, Carberry AE, Jeffery HE. Neonatal length inaccuracies in clinical practice and related percentile discrepancies detected by a simple length-board. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 199–203.
72. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff M. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 2012; 102: 19–24.
73. Johnson DE, Guthrie D, Smyke AT, Koga SF, Fox NA, Zeanah CH, et al. Growth and associations between auxology, caregiving environment, and cognition in socially deprived Romanian children randomized to foster vs. ongoing institutional care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 507–16.
74. Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013; 163: e2.
75. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163–7.
76. Ramel SE, Gray H, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2016; 173: 108–15.
77. Pfister KM, Gray HL, Miller NC, Demerath EW, Georgieff MK, Ramel SE. An exploratory study of the relationship of fat-free mass to speed of brain processing in preterm infants. *Pediatr Res* 2013; 74: 576–83.

78. Scheurer J, Zhang L, Plummer E, Hultgren S, Demerath EW, Ramel SE. Body composition changes in preterm children from infancy to 4 years are associated with early childhood cognition. *Neonatology*, in press.
79. Hansen-Pupp I, Høvel H, Løfqvist C, Hellström-Westas L, Fellman V, Høppi PS, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatr Res* 2013; 74: 564–9.
80. Gunnell D, Miller LL, Rogers I, Holly JM, ALSPAC Study Team. Association of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8 to 9-year old children in the Avon longitudinal study of parents and children. *Pediatrics* 2005; 116: e681–6.

REVIEW ARTICLE

Nutritional influences on brain development

Michael K. Georgieff (georg001@umn.edu), Sara E. Ramel, Sarah E. Cusick

Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN, USA



Keywords

Brain, Development, Foetus, Neonate, Nutrition

Correspondence

MK Georgieff, MD, Division of Neonatology,
University of Minnesota Masonic Children's Hospital,
2450 Riverside Avenue, MB630 East Building,
Minneapolis, MN 55454, USA.
Tel: 612-626-0644 |
Fax: 612-624-8176 |
Email: georg001@umn.edu

Received

4 December 2017; revised 12 February 2018;
accepted 16 February 2018.

DOI:10.1111/apa.14287

ABSTRACT

There is increasing evidence from preclinical and human studies that nutrition in the late foetal and early neonatal period has a significant impact on neurodevelopment across the lifespan. Certain nutrients have particularly large effects in this time period, and their deficits cause greater long-term risk. The mechanisms by which nutrients influence early brain growth and the sensitive periods for when certain nutrients should be provided are being elucidated. Assessments of nutritional status that index brain growth and predict long-term development are important to assess the efficacy of early life nutritional therapies.

Conclusion: Optimizing nutrition during foetal and early postnatal life is a golden opportunity to impact neurodevelopment and brain function across the lifespan.

OVERVIEW

One of the most important relevant long-term health outcomes of early life experience is neurodevelopment. Much of brain development in early life is highly preprogrammed and is to a great extent experience independent. Nevertheless, there are important and controllable environmental factors that profoundly influence early brain development including nutrition, reduction of toxic stress and environmental enrichment (1). Of these, nutrition falls in the direct purview of medical caregivers and can be optimized to promote neurodevelopment or can be ignored and thereby confer a risk to the developing nervous system. An important issue is to identify more precisely the sensitive time windows within which to provide nutritional interventions in order to promote optimal neurodevelopment in children (1). Recent studies suggest that the window for nutrition is in late foetal and early postnatal life with greater and greater recognition that postnatal nutritional success is highly

dependent on optimizing foetal nutritional status prior to birth (1,2). Therefore, a timely question is whether appropriate assessments and interventions are being made during the period of greatest vulnerability to the developing brain: from foetal life through the first two years of postnatal life.

MILESTONES IN EARLY BRAIN DEVELOPMENT

The newborn human brain undergoes a remarkable transformation in form and function beginning at the age of extra-uterine viability at approximately 23–24 weeks post-conceptual age (PCA) through the first two years of life

Abbreviations

FFM, Fat-free mass; IGF-1, Insulin like growth factor-1; IQ, Intelligence Quotient; LCPUFA, Long-chain polyunsaturated fatty acids; PCA, Postconceptional age.

Key notes

- Nutrients and growth factors regulate late foetal and early neonatal brain development.
- Early life nutritional deficits can affect brain function across the lifespan, and this loss of brain function is the true cost to society of early malnutrition.
- Early provision of nutrition and accurate assessment of nutritional status is key to optimizing long-term development.

(3). Even during the first four months of that time span, from 24 to 40 weeks PCA, the brain changes from a smooth, bi-lobed, and relatively noncomplex organ into one characterized physically by the sulci and gyri more typical of the adult brain. The increased physical complexity reflects the rapid rate of neuronal and glial growth and development within the brain. As these cells become more complex and interconnected, brain functional capacity increases. Some fundamental behavioural functions are already present at birth, implying that structural connectivity of the relevant brain circuits have begun. Examples of these early developing circuits include primary sensory systems such as hearing, touch and pain sensation, taste and, to a lesser extent, vision (3,4). More complex behaviours such as recognition memory, dependent in large part on hippocampal development, can even be demonstrated in the term and preterm neonate (3–5). Other brain functions that are being supported through this burst of circuit development and connectivity do not have obvious behavioural manifestations at birth. Despite the lack of behavioural manifestations, the neural circuits underlying more complex behaviours that will appear later in childhood are being constructed (3,4). For example, behaviours such as working memory, set-shifting, multi-tasking and attention that are not present in the neonate nevertheless have their neural ontogenies prior to term birth.

Therefore, attention to neurodevelopment in preterm and term infants is important not only for immediate function, but also for scaffolding for later developing structures and circuits. The time period starting in the last trimester of pregnancy and progressing through the first 12–24 months post-term is characterized by the development of primary circuits that serve important functions. The brain regions and processes that are rapidly developing during this time period include the hippocampus and striatum that support fundamental declarative and implicit learning, respectively, myelination that supports speed of processing, and monoamine neurotransmitter systems that support reward processing (4,6). Optimal construction of these primary systems is key to proper development of later emerging higher order neural systems that rely on the fidelity of the early developing systems (1). For example, the later developing prefrontal cortex relies on initial connections from striatum and hippocampus early in life. Perinatal events that affect hippocampus and striatal integrity, such as nutrient/substrate restriction, result not only in abnormal function of these primary areas, but also in abnormal frontal lobe function. Thus, it is not surprising that attention deficit/hyperactivity behavioural phenotypes in middle childhood are more prevalent following intrauterine growth restriction (7).

PRINCIPLES OF NUTRIENT–BRAIN INTERACTIONS

The principles that govern how nutrients regulate brain development during prenatal and postnatal life are outlined in the following sections. These principles are key to

reading and understanding the frequently contradictory literature on nutrition and brain development (1).

The metabolic demand of the rapidly growing foetal/neonatal brain

The growth rate of the brain in this time period is among the highest during life span. The neonatal brain in the human consumes 60% of the body's total oxygen and therefore caloric consumption (8). This truly remarkable value far exceeds that of nonhuman species including monkeys, sheep and rodents as well as that of the adult human (8). Rapidly growing organs are more vulnerable to damage if critical nutritional substrates that support that growth is not provided in adequate amounts (9). In the case of the brain, however, this increased vulnerability is counterbalanced by a higher degree of plasticity and amenability to repair (10). Overall, there is consensus that vulnerability outweighs plasticity, a principle that translates into a practice that encourages staying on developmental trajectory rather than relying on 'catch-up' after a period of deprivation. During normal development, the brain goes from a highly plastic but functionally nonspecific organ to a highly specific but much less plastic one (10). The specification of the brain is manifested by the remarkable behaviours it subserves. However, it appears that the cost of specification is loss of plasticity and ability to repair itself after injury. This period of specification is characterized by rapid growth and development and is often referred to as a critical or sensitive period (1). These two terms are often used interchangeably, but important conceptual differences distinguish them. Critical periods refer to epochs of development with a sharply defined time limit after which repair of an abnormally developed system is no longer possible and thus the neurodevelopmental effects are irreversible (1,10). Sensitive periods refer to broader time epochs when a developing system is particularly responsive to being shaped by stimuli, for example, nutrients, but where the effects are not necessarily permanent (1,11). Nutrient effects on brain development can exhibit either characteristic.

The importance of timing, dose and duration

Another major principle is that the positive or negative effects of nutrients on the brain are based on the timing, dose and duration of the exposure (9). This principle resides biologically in the fact that the brain is not a homogenous organ. Rather, it is made up of distinct regions (e.g. hippocampus, cortex, striatum, cerebellum) and processes (e.g. myelination, neurotransmitters), each of which has a different developmental trajectory and set of nutrient requirements. The vulnerability of the brain and thus the behavioural phenotype that results as a consequence of a nutrient deficit is a function of two factors: when the nutrient deficit is likely to occur in the paediatric lifespan and the region's requirement for the nutrient at that time. Thus, nutrient deficits do not typically show a 'signature' brain-behaviour effect because timing plays such a large role in determining the behavioural phenotype. Based on this regionalization hypothesis, nutrients can have global

(e.g. protein, energy, iodine) or regional (e.g. iron) effects on the brain.

Design and interpretation of the nutrition-brain development literature

Clinical studies of the effect of nutritional interventions or nutritional status on neurobehavioural outcomes must be designed and interpreted with the following rules in mind, or true connections between nutrient and developmental outcome may be obscured. Specifically, for a nutrient–brain connection to be verified or, alternately, unsupported, the following must be considered: (i) the time (age) to start supplementation of a given nutrient must be concomitant with development of the brain structures or circuitry known to be dependent on that nutrient. Beginning an intervention too early or too late will likely have no measureable effect on the outcome of interest; (ii) the dose and duration of supplementation must be considered, as must be the current nutritional status of the population of interest. It is important to note that provision of more of a dietary source of a nutrient or medicinal supplementation of an already replete population may not necessarily lead to better outcomes; and (iii) the appropriate neurobehavioural tests and outcome measures that test neural circuits potentially altered by the nutrient must be applied at the correct assessment age. Null findings on global tests (e.g. Bayley Scales of Infant Development; Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) following nutrient supplementation trials are common and may mask true, but more subtle nutrient–brain connections measureable by a more specialized test.

Because of their required nuance in design and outcome assessment, these clinical nutrient–brain relationships are typically not best assessed with meta-analyses. In an effort to increase statistical power with greater sample size, this analytic method frequently combines studies of different ages of the start of intervention, different dosages of nutrient and length of supplementation period, and different neurobehavioural assessment tools, inevitably leading to greater variability, increased type II (beta) error and overall null findings (12).

For example, a recent Cochrane Review (13) concluded that iron treatment in young children under three years of age with iron deficiency anaemia has no effect on psychomotor development or cognitive function underscores the problems inherent in using meta-analyses to examine nutrient and brain interactions. In that review, six studies providing iron for less than 30 days to iron-deficient anaemic children under the age of three were combined statistically, with each study using a global test (Bayley Scales) to assess cognitive and psychomotor development.

Although the specific age ranges of the included studies were not specified, birth to three years includes a significant span of time – 12–36 months – when brain iron deficiency would not be expected to affect global outcome. The brain structures dependent on iron that would dictate later global outcomes (the hippocampus and striatum) would have already developed during the last trimester of pregnancy

and the first 12 postnatal months. Repletion of iron status in iron-deficient and anaemic toddlers would instead be expected to improve behavioural measures such as wariness and hesitancy that are secondary to the insults to dopaminergic signalling secondary to iron deficiency that can occur at any age. Behavioural outcomes were not assessed in the meta-analysis. Further, the duration of iron therapy was short (<30 days) in all studies, and the amount or formulation of iron given was not specified or known to be the same.

Studies assessing nutrient and brain interactions require careful design that aligns the timing of peak brain need for a nutrient with simultaneous provision of the adequate amounts of nutrient. These studies also require alignment of the timing, dose and duration of the nutrient with circuit-specific outcome measures. Attention to these nuances is difficult to ensure with a meta-analysis, but is requisite for accurate assessment of brain and nutrient relationships.

NUTRIENTS THAT AFFECT BRAIN DEVELOPMENT IN THE EX UTERO FOETUS AND TERM NEONATE

All nutrients are important for structural and functional brain development, but those that support energy, carbohydrate, protein and fat metabolism are of particular importance (14). Substrates that support mitochondrial health are relevant because mitochondrial function appears to be programmable in early life and thus may influence lifespan health. Table 1 presents macronutrients, micronutrients and vitamins/cofactors that are particularly important for the developing brain. Each has been shown in humans or in preclinical models to exhibit a critical or sensitive period early in life. Many demonstrate the property that an early life deficiency results in life-long brain dysfunction. Epigenetic mechanisms have been evinced for some nutrients' long-term effects on genes regulating adult brain function.

Whereas it is tempting to think of nutrient effects on the brain as predominantly 'neuronal', non-neuronal cells including oligodendrocytes, astrocytes and microglia can also be affected (15,16). Nutrients certainly affect anatomical structure through signalling pathways such as mammalian Target of Rapamycin (mTOR) (17). The mTOR pathway senses the status of important metabolic substrates such as amino acids, iron, glucose and oxygen and integrates their inputs through a multiple kinase-driven system to determine rates of actin polymerization, protein translation, DNA transcription and autophagy (17). Actin polymerization is key to axonal and dendritic structural development, and it is well-recognized that dendritic structural complexity correlates closely with function. Other nutrients that have profound effects on brain anatomy include iodine, zinc, copper, choline, vitamin A and long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) (14). Nutrients also affect the function of the brain through their effects on neurotransmitter concentrations, receptors and re-uptake mechanisms (18). Nutrients that particularly

Table 1 Nutrients with particularly large effects on early brain development and subsequent adult function

Nutrient	Main brain process(es) affected	Evidence for critical period(s) for neurodevelopment	Early deficiency results in adult dysfunction	Epigenetic mechanism of long-term effects
Protein	Structure Growth factors Neurotransmitters	Yes	Yes	Suspected
LC-PUFA	Membrane integrity Signalling	Yes	Yes	Yes
Glucose	Energetics	Yes	Yes	No
Iron	Energetics Myelination Monoamine neurotransmission	Yes	Yes	Yes
Zinc	Growth factors Synaptic efficacy	Yes	Yes	No
Copper	Energetics Myelination Neurotransmission	Yes	Yes	No
Iodine	Thyroid-dependent Myelination, Synaptogenesis, and Energy Metabolism	Yes	Yes	No
Vitamin B12	Neuronal structure Myelination	Yes	Yes	Yes
Folate	Neural tube closure Neuronal structure	Yes	Yes	Yes
Choline	Neurotransmitters Myelination	Yes	Yes	Yes

affect neurotransmitter function include protein, iron, zinc, copper and choline. Nutrients also affect the electrophysiologic potential of neurons through their effects on metabolic rate. The electrical potential generated by neurons is a highly energy taxing process and relies on healthy mitochondria generating adequate amounts of ATP (19). Thus, nutrients that support oxidative and glycolytic metabolism are in high demand in the developing brain and include glucose, protein, iron and zinc (14).

DEVELOPMENTAL ORIGINS AND THE BRAIN: THE TRUE COST TO SOCIETY OF EARLY LIFE MALNUTRITION

Altered nutrient status in foetal and early postnatal life can cause acute brain dysfunction only during the period of deficiency through the mechanisms described above. If repletion of a deficiency resolved all of the neurologic issues, catch-up nutritional management could be relied upon to return the child to the normal developmental trajectory in order to optimize outcomes. However, substantial evidence in preclinical models exists for several nutrients including protein, energy, iron, choline and LC-PUFAs (20–24) that early life deficiencies confer neurologic risk well beyond the time of deficiency and in spite of complete nutrient repletion (Table 1). This risk includes altered developmental trajectory resulting in adult dysfunction.

The adult dysfunction, quantified in some studies as loss of educational and job potential, is the true cost to society of

early life malnutrition. It has been estimated that eradication of the three most common micronutrient deficiencies (i.e. iron, zinc and iodine) would shift the world's IQ by 10 points to the positive (25). Generalized foetal malnutrition as manifested by intrauterine growth restriction reduces IQ by 7 points at age 7 and increases the risk of schizophrenia in adulthood (26). Foetal or early postnatal iron deficiency increases the risk of autism, schizophrenia, depression, anxiety and poorer executive function in adulthood (27–29). The role of early life nutrient status in the development of psychopathologies in adulthood is supported by preclinical models as well as by these epidemiologic studies. This conceptualization constitutes the mental health version of the Developmental Origins of Health and Disease with respect to adult cardiovascular risk. The mechanisms by which these long-term effects occur are an active area of research because prevention of them would have high health and economic reward for societies. Two theories, which are not mutually exclusive, can account for the observed long-term loss of synaptic plasticity by early life nutrient deficits.

Loss of adult neural plasticity through residual structural deficits

One theory is that, in the brain, residual brain regional structural deficits from the neonatal period permanently alter the integrity and function of the neural circuits containing the affected brain region(s). These residual

deficits appear to be the result of nutrient deficiencies that occur during *and* beyond the critical period of development of a particular brain region, implying that the capacity for plasticity was no longer present when the nutrient was depleted (10). Preclinical models of hippocampal neuron specific iron deficiency demonstrate complete structural and functional recovery if iron is repleted during the critical period of rapid growth, but not afterward (30).

Loss of adult neural plasticity through epigenetic modification of chromatin

The second theory is that nutrients can alter regulation of synaptic plasticity genes through epigenetic modification of chromatin (Fig. 1). Nutrients can affect both histone biology (e.g. methylation, acetylation) and DNA CpG island methylation. Several foetal/neonatal nutritional conditions have been associated with brain epigenetic modifications that last into adulthood in rodent models. Intrauterine growth restriction (IUGR) represents a state of generalized foetal macro- and micronutrient malnutrition and has been associated with disruption of hippocampal H4K20 histone methylation (20). LC-PUFA stats also modified DNA methylation of BDNF (21). Iron deficiency alters the activity of JARID-containing histone demethylases which also regulate BDNF expression and DNA methylation in the hippocampus (23,24). Choline, which can act as a methyl donor (22), reverses BDNF suppression induced by iron deficiency when it is given in one of two critical periods (31). Understanding the mechanisms behind the long-term effects provides an opportunity for better timed interventions with nutrient supplements (e.g. methyl diets) that can work as potential epigenetic work-arounds to protect the developing brain when nutrient supplementation is not possible.

CLINICAL STUDIES OF EARLY NUTRITIONAL STATUS AND NEURODEVELOPMENT

In general, clinical studies in humans have reinforced the findings from preclinical animal models of connections

between many key nutrients and early brain development (Table 1). The clinical literature on early provision of sufficient protein and iron and resultant brain outcomes is perhaps most expansive, but work supporting a role for other macronutrients, including polyunsaturated fatty acids (PUFAs), and micronutrients, including zinc, iodine and vitamin B12 and brain development is substantial and growing. The following sections discuss the effects of macro- and micronutrients provided during early life on short- and long-term neurodevelopmental outcome, with an emphasis on the effects of protein and iron.

Macronutrient effects on brain development

Protein

Macronutrient status and its anthropometric correlate, growth velocity, follow the timing, dose and duration rules as they relate to brain development. Improved linear growth is an important finding because linear growth prenatally and in early infancy is a consistent predictor of neurobehavioural outcomes. The importance of protein intake in early life was established by the landmark studies in Guatemala by Pollitt et al. (32) who demonstrated that children whose mothers consumed a high-energy, high-protein beverage in during pregnancy and who continued to consume the beverage until they had reached two years of age had higher scores of general intellectual abilities, including better information processing, numeracy and vocabulary, compared to children exposed to a beverage containing no protein.

Improving protein intake and linear growth in early life is critical to later cognition. Pongcharoen et al. (33) related the Intelligence Quotient (IQ), as measured by the Wechsler Intelligence Scale, of 560 nine-year-old Thai children to indices of birth size and rate of postnatal growth. Researchers found that infant length at birth and throughout the first 12 months of life were strongly positively correlated with child IQ at nine years of age. Early infancy (birth to four months) weight was also associated with IQ at nine years. No index of growth after 12 months was related to IQ in later childhood.

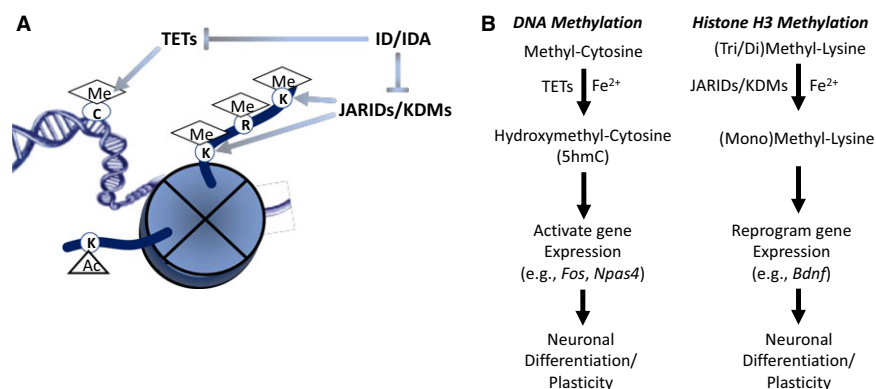


Figure 1 Iron-dependent epigenetic modifications (A) that potentially modify genes that affect neuronal differentiation during development and adult neural plasticity (B) (23,24,31).

A supply of adequate protein and other nutrients that support growth and brain development is critical even before birth. In a large cohort of Nepalese children who underwent testing for cognitive testing at age seven to nine months (34), low birthweight was significantly associated with poorer scores on the Universal Nonverbal Intelligence Test, tests of executive function and the Movement Assessment Battery for Children. Further analyses revealed that intra-uterine growth restriction [IUGR, defined as being born small-for-gestational age (SGA), or <10th percentile of the reference], rather than being born preterm, drove the association between low birthweight and poorer test scores. Given that the prevalence of SGA was more than 50% among the seven- to nine-year-old children tested, the impact on the collective developmental trajectory of these children cannot be overstated. Optimizing maternal nutrition during pregnancy would thus help prevent intrauterine growth restriction and associated cognitive deficits present in the early school years of childhood.

Long-chain polyunsaturated fatty acids

The effects of early life supplementation of LCPUFA's on child development have been extensively studied. Although recent meta-analyses of LCPUFAs during gestation, infancy and early childhood report no significant benefit with regard to cognition and attention (35,36), several smaller studies suggest that benefit is apparent on more specialized tasks assessed in older children rather than in infants and toddlers. One series of studies (37–39) examined the effect of maternal supplementation with arachidonic acid (ARA, 20:4n-6) and docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3) from week 18 of pregnancy to three months postpartum on infant cognitive outcomes. Supplementation with ARA as compared to DHA provided no additional benefit on infant cognitive outcomes or growth at three months of age (37), but infants whose mothers received DHA during pregnancy exhibited better mental processing scores and four years of age (38) and better sequential processing scores at seven years of age (39). Similarly, a recent study found no benefit of LCPUFA-fortified formula in infants at 18 months on standardized developmental tests, but reported benefit in children at four to six years of age on more specific tasks (40), such as rule-learning, inhibition and vocabulary tests. These findings collectively emphasize the need for continued follow-up of cohorts through later childhood when children can be tested on more complex behaviours.

Micronutrient effects on brain development

The clinical literature with regard to early life provision of other macronutrients, including, and other micronutrients, including iodine, zinc and vitamin B12, and brain development is also growing.

Iron

Iron deficiency is a good paradigm for demonstrating the importance of timing, dose and duration effects of nutrient deficiencies in humans. It is the most common nutritional deficiency in the world and one of the top four causes of lost

developmental potential among children in low- and middle-income countries (41). The risk of iron deficiency is greatest in pregnancy and early infancy and childhood, coinciding with periods of peak need for iron for the developing foetal and infant brain. The importance of the timing of iron supplementation and maintenance of early life iron sufficiency on distinct neurobehavioural outcomes is clearly demonstrated in two sets of studies: (i) a series of studies in Nepal that assessed cognitive and motor function in a group of seven- to nine-year-old Nepalese children whose mothers had participated in a large, randomized controlled of prenatal micronutrient supplementation and who were themselves part of a micronutrient supplementation study between the ages of 12 and 35 months (42–44); and (ii) a large study in China that assessed pregnant women and their offspring in order, in part, to assess the independent effects of prenatal versus postnatal iron status on motor and cognitive development (45,46).

In the Nepal studies, school-aged children whose mothers received daily iron/folic acid from early pregnancy to 12 weeks postpartum scored significantly better on tests of working memory, inhibitory control and fine-motor functioning compared to children whose mothers received no iron/folic acid (42). However, daily iron/folic acid to children 12–36 months of age whose mothers had received iron/folic acid in pregnancy conferred no additional benefit (43), and daily iron/folic acid from 12 to 36 months in toddlers whose mothers received no supplementation in pregnancy did not significantly affect intellectual, executive or motor functioning at seven to nine years of age (44). These results collectively support the known benefit of prenatal iron, specifically in the last trimester, to support the hippocampal and striatal development requisite for memory and executive functioning later in postnatal life.

The findings of the China study mirrored these findings and gave additional insight into prenatal versus postnatal effects of iron on cognitive and motor functioning. Geng et al. (46) paired a postnatal iron supplementation study with an infancy iron supplementation study and found that infants born iron-deficient exhibited slower recognition of their mother's voice at two months of age, as measured by event-related potentials, than children born iron sufficient. Such poorer auditory recognition memory likely reflects the effect of iron deficiency effects on the hippocampus predicted by developmentally timed preclinical models and is consistent with the hippocampus developing rapidly between 28 weeks gestation and the first postpartum year in humans.

A further analysis of the China study data exemplifies the differential effects that the timing of introduction of iron can have on brain development and behavioural phenotypes (45). Regardless of whether their mothers received iron in pregnancy, children who received iron supplementation in infancy (between six weeks and nine months) exhibited better gross motor scores at nine months than children who did not receive iron in infancy. This finding is in apparent contrast to the demonstrated benefit of iron supplementation in pregnancy on cognitive outcomes, but

is in line with the fact that motor development starts after the hippocampal and striatal development that underlies cognition. Motor control in infants shifts from the primitive reflexes driven by the brain stem and midbrain to more coordinated movements driven by the motor cortex around three to four months of age. This movement is supported by the ongoing process of myelination that begins around 36 weeks gestation and continues throughout the first two postnatal years.

The findings of the Nepalese and Chinese studies are thus consistent with established principles of nutrient–brain interaction including developmental timing- and circuit-specific effects. Supplementation after 12 months of age to improve cognitive outcomes or supplementing only during pregnancy to improve motor outcomes would be outside of the sensitive or critical windows of development for the structures and processes underlying these functions. These relationships also underscore the necessity of selecting the correct brain assessment tool. For example, it is possible that iron supplementation between 12 and 36 months in the Nepal studies would have improved socioemotional behaviour, which is known to be altered in iron deficiency, secondary to deficits in dopaminergic signalling. Disruptions of this set of behaviours are apparent in infancy following prenatal iron deficiency (47), and the behaviours continue to be dependent on iron throughout life (48,49).

The studies demonstrating long-lasting consequences of un-treated iron deficiency in infancy, that is before 12 months of age, reinforce the supplementation studies showing benefit of early introduction of iron. Such consequences include poorer inhibitory control (diminished attentional control and greater risk taking) at 10 years of age and persistent alternations in brain functional connectivity in adults who were iron deficient as infants (50,51). Preconceptional iron supplementation to optimize maternal and foetal iron status in high-risk pregnant women is being recognized as an important strategy because it may contribute to improved neurobehavioural outcomes by ensuring that sufficient iron is available for building brain architecture before the opening of critical windows of development (52).

Iodine

Iodine deficiency is the leading cause of preventable impaired mental function worldwide, affecting an estimated two billion people. The developing brain is most susceptible to iodine deficiency during the first trimester, when foetal T3 production depends entirely upon supply of maternal T4. The harmful impact of severe iodine deficiency (populations in which 30% of school-aged children have goitre and median population urinary iodine concentration is below 20) on brain development is established. Women who give birth in these areas often have children with cretinism, a form of severe mental impairment, marked by deficits in hearing, speech and gait, and IQ of approximately 30 (53). The effectiveness of iodine supplementation in preventing cretinism was established in 1972, when in a study of 165 000 people in Papua New Guinea who lived in

an area of severe iodine deficiency and endemic cretinism, injection of iodized before conception or in early pregnancy significantly reduced the incidence of cretinism and improved cognitive and motor outcomes compared to women who received placebo (54,55). Similar results were also found in China, with children of pregnant women given iodized oil early in pregnancy having significantly better cognitive outcomes at two and five years of age as compared to children of women who received iodized oil later in pregnancy (56).

The effects of mild and moderate iodine deficiency during pregnancy on child neurobehavioural outcomes have been less studied, although two recent studies both support the importance of optimal iodine status from the beginning of pregnancy to best ensure child developmental outcomes. In a study of pregnant Spanish women, Berbel et al. (57) divided the women into three groups, and started iodine supplementation at either four to six, 12–14 or 37–40 weeks of gestation. The authors observed a significant improvement in developmental quotient score at child age 18 months with earlier supplementation, with the highest scores observed among children whose mothers' supplementation began at four to six weeks' gestation and the lowest score among women whose mothers began supplementation at 37–40 weeks. Similarly, Velasco et al. (58) report higher psychomotor development scores among two-year-old children born to mothers who received iodine supplementation that started before 10 weeks gestations as compared to those who began supplementation in the last month of pregnancy.

Zinc

Meta-analyses have failed to find a significant effect of early zinc supplementation on child cognitive and motor outcomes, although disparate study designs and effect sizes in the combined datasets were noted (59). Nevertheless, fetuses of zinc-deficient mothers demonstrate decreased movement, lower heart rate variability and altered autonomic nervous system stability. They additionally demonstrate decreased preferential looking behaviour, but do not display differences in global cognitive tests.

Vitamin B12

Sufficient vitamin B12 is required for neuronal development and myelination. In a review of 48 case reports of infant vitamin B12 deficiency, Dror and Allen (60) report that all cases resulted from maternal deficiency, and two-thirds of the 48 reports reported developmental regression in infants with B12 deficiency, marked by nerve demyelination and cerebral atrophy. A recent study of maternal B12 supplementation reported no difference in global cognitive scores at nine months in infants of supplemented mothers (61). However, unsupplemented mothers had higher plasma homocysteine concentrations that were associated with poorer infant scores in some domains.

Multiple nutrients including copper, folate and choline that demonstrate an important role in brain development,

and long-term consequences of deficiency are understudied with respect to neurodevelopmental outcomes in young humans (Table 1). Prospective studies designed to account for the nutrient–brain interaction principles of timing, dose and duration are thus needed for each nutrient with the appropriate assessment tool applied at the correct age to test the structure or circuitry of interest.

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL EFFECTS ON BRAIN DEVELOPMENT

The positive or negative effects of nutrients on early brain development can be obvious or subtle (Table 1). The fact that early life nutrient effects on the brain can last into adulthood means that the tools that assess nutrient status, and its relationship to developmental outcome should be as sensitive and specific as possible to detect acute effects and predict long-term sequelae (Table 2). The vast majority of the nutrient assessment–brain development literature in children has focused on the relationship of neurodevelopmental outcome to overall growth rates. Whereas micronutrient deficiencies can certainly suppress growth, failure to thrive has been generally associated with macronutrient deficiency.

Traditionally, early growth has been used as a surrogate for nutritional status and nutrient sufficiency. For healthy term born breastfed infants, expected growth patterns throughout early life have been investigated and published as the World Health Organization (WHO) curves (62). The curves were a great advancement in nutritional assessment because they represent a standard, as opposed to a population, reference curve for humans. They are currently being used in research studies to assess the relationship between early growth patterns and relevant long-term health outcomes. However, determining optimal growth goals for other populations, such as preterm infants, still requires collection of long-term outcome data on neurodevelopment and metabolic status as a function of growth (63). For example, the American Academy of Pediatrics has recommended for decades that growth goals for the preterm infant replicate that of foetal growth in all anthropometric parameters; however, whether this goal is achievable or optimal with respect to long-term neurodevelopmental or metabolic health for this population remains unclear 30 years after the recommendation was made (64).

The relationship of weight gain to neurodevelopment

Weight gain is the traditional metric of growth and represents the balance between energy intake and expenditure. It is also the easiest and most accurate measure to obtain, and for this reason, adequate and/or optimal growth has been defined as weight gain for some time. However, weight does not give a complete picture of the overall nutritional state of the infant and can be frequently confounded by non-nutritional weight gain. For this reason, it is important to consider the impact of growth in other parameters, including length, head circumference and body composition as well, when assessing the impact of growth on long-term neurodevelopment.

Preterm infants around the world continue to accrue macronutrient deficits and undergo initial growth restriction during the first weeks of their hospitalization (65). Unfortunately, they do not recover from these early deficits quickly and largely remain small compared to healthy term counterparts at term corrected age. In 2013, approximately 50% of very low birthweight infants were discharged with a weight below the 10th percentile and approximately 30% below the 3rd percentile (66). This growth failure occurs at a time when many important neurological processes are occurring, and the association of poor neonatal growth and suboptimal long-term neurodevelopment has been well documented.

Poor weight gain prior to term (while in the neonatal intensive care unit) has been associated with worsened neurodevelopmental outcomes. Preterm infants in the highest quartile of weight gain (21 g/kg/day) had an eight-fold reduction in cerebral palsy and a 2.5-fold reduction in any neurodevelopmental impairment at 18–22 months of corrected age for prematurity when compared to those in the lowest quartile of weight gain (12 g/kg/day) (67). A group of adults, who were born very low birthweight in Finland, and had faster weight gain prior to term also had better neurocognitive abilities, executive functioning, visual memory and verbal flexibility (68). In contrast, faster weight gain from term to 12 months corrected age did not show the same neurodevelopmental benefit. Similarly, faster weight gain velocities both prior to term and from term to four months corrected age, but not between 4 and 12 months was associated with higher scores on developmental testing with the Bayley Scales of Infant Development in a group of preterm infants born prior to 33 weeks' gestation (69). Weight gain out of proportion to length, as indexed by an

Table 2 Strengths and limitations of growth assessments as predictors of neurodevelopmental outcomes

Assessment	Strength	Limitation
Weight	Easily obtained	Only a general connection to brain growth
Length	Close connection to brain growth	Difficult to obtain (accurately)
Head circumference	Early sign of moderate malnutrition	Recovers first (spared) and thus not sensitive to mild malnutrition
Body proportionality	Indication of stunting or underweight	Values are relative
Body composition	Indication of metabolic risk	Interpolated or expensive

increased BMI, prior to term was associated with improved outcomes. However, after term, this association was no longer present.

Early catch-up growth in weight gain prior to term and likely until at least four months of age appears to be beneficial for long-term neurodevelopment in the preterm population. Given the ease of weight measurement, and therefore wide availability of data on weight gain, along with its association with neurodevelopmental outcomes, this remains an important measure to follow. However, because this metric does not give a complete picture of the overall nutritional state of the infant and can be frequently confounded by non-nutritional weight gain (e.g. oedema), other metrics should be utilized when using growth as a metric to predict later neurodevelopmental outcomes.

The relationship of head circumference to neurodevelopment

Head circumference is also a relatively easy measure to obtain, is directly related to brain volume and is widely available clinically. Neonatal head growth, similar to weight gain, has been associated with later IQ. In a study involving more than 250 preterm infants, head circumference gains during multiple time periods in early life were associated with higher IQ scores at five years of age (70). The time period between hospital discharge and three months corrected age was an especially critical time period, reiterating the importance of close growth monitoring that continues beyond hospital discharge and is not focused solely on weight gain. In this study, suboptimal head growth, defined as >1 SD but <2 SD below the norm, was associated with lower IQ (90 vs 98; $p < 0.001$) compared to infants whose head circumference was <1 SD from the norm in either direction. Similarly, in the Finnish study, increased head circumference gains prior to term were associated with increased IQ score and improved verbal flexibility, visual memory and executive function in adulthood (68). Faster head growth from term to 12 months of age was also associated with increased performance IQ in adulthood in this group who was born at very low birthweight. Head growth up to five years, but particularly prior to term, is critical for optimizing neurodevelopment.

The relationship of linear growth and fat-free mass (FFM) to neurodevelopment

Linear growth, which represents lean body mass and protein accretion, and is more closely associated with organ growth than overall weight gain, is underutilized in growth assessment. Length measurements are more difficult to obtain and require appropriate equipment (e.g. length boards) to obtain accurate repeated measures (71). Linear growth and fat-free mass (FFM) gains are being more closely investigated as predictive biomarkers of later neurodevelopment because of their closer relationship to neurodevelopmental outcome than weight gain and fat mass.

Slower linear growth, irrespective of weight gain, is common among growth restricted children and is associated with poorer neurodevelopmental outcomes in children

who experienced stunting prior to or after 40 weeks PCA (33,72,73). Linear growth restriction in preterm infants is often more severe and persistent than poor weight gain or restriction in head growth (72). Among very low birthweight preterm infants, faster linear growth in the first year after hospital discharge, even after controlling for weight and head growth, is associated with improved cognitive and language scores on the Bayley Scales of Infant Development administered at 24 months corrected age for prematurity (72). When tested in later childhood and adulthood, faster linear growth from term to four months corrected age is associated with a lower risk of IQ being less than 85 at age 8 and 18 years in a large cohort of low birthweight preterm infants (74). Faster postnatal linear growth from birth to two years in preterm infants is associated with lower rates of cerebral palsy, as well as improved cognitive and motor scores, among very low birthweight preterm infants (75). Institutionalized children in Romania and children in Thailand exhibit a similar growth pattern to preterm born infants, with significant linear growth stunting out of proportion to weight suppression and also show comparable relationships between linear growth suppression and poorer neurodevelopmental outcomes (33,73).

Recent technology has led to more research focused on describing infant body composition changes in preterm infants and their relationship to later neurodevelopmental outcomes. The main compositional components that have been studied are FFM and fat mass. FFM, similar to linear growth, indexes protein status and organ growth. FFM gains prior to term, but also throughout early childhood have been associated with better neurodevelopmental outcomes and may be a more specific marker of brain growth than weight gain or linear growth alone (76–78). Of note, gains in fat mass during these same time periods do not show the same associations with neurodevelopment.

Faster gains in FFM prior to term and while hospitalized in the neonatal intensive care unit are associated with higher standardized development scores in motor and cognitive domains measured at 12 months of age by the Bayley Scales of Infant Development (76). Increased FFM gains prior to discharge from the NICU and throughout the first four months after discharge are associated with faster speed of brain processing in infancy (measured via event-related potentials) (77). When tested at four years of age, early gains in FFM continued to be associated with improved neurodevelopment on standardized testing, specifically, improved working memory, faster speed of processing and higher IQ (78). These findings support the hypothesis that early life FFM gains are an important biomarker for brain growth and can serve as a predictor of later neurodevelopment. Overall, associations between linear growth/FFM accretion and neurodevelopmental outcomes could be explained by the positive effects of protein intake on protein accretion and thus on neuronal differentiation. Optimal protein status may have a direct effect of providing necessary amino acids for dendrite structure, but also may act through stimulating the synthesis of important neural growth factors such as insulin-like

growth factor-1 (IGF-1) and brain-derived neurotrophic factor. Further study is underway to better understand the role of the growth hormone axis in linking growth to neurodevelopmental outcomes, as both IGF-1 levels and growth hormone administration have been shown to be neuroprotective and neurostimulatory in animal models, healthy children and growth hormone deficient children (79,80).

Improved growth in early life, a time of rapid growth and development of the brain, is associated with improved neurodevelopment. Specifically, increases in weight, length, head circumference and FFM gains improve speed of processing, language, cognitive and motor scores and decrease rates of cerebral palsy. These findings emphasize the importance of optimizing early growth to optimize neurodevelopmental outcomes among vulnerable populations.

SUMMARY

Whereas all nutrients are needed for the development and function of the brain, certain nutrients have high impact on early brain development, including protein fats, iron, zinc, iodine and vitamin B12. The impact is greater in the foetal and early postnatal period because of the high metabolic demands of the brain at that age. The positive or negative neurobehavioural effects of these nutrients depends on the timing, dose and duration of provision or deprivation. Timing appears to play an important role because of the nonhomogenous nature of regional brain development and because of the unequal distribution of prevalence of nutrient deficits in a population. Ensuring adequate foetal loading of nutrients through better maternal care during pregnancy via provision of adequate nutrition and reduction of obesity, hypertension and glucose intolerance appears to be key to fostering postnatal nutrient sufficiency. For the term neonate, human milk provides the optimal support for neurodevelopment, whereas for at risk populations such as preterm infants, early identification and correction of nutrient deficits is essential to maintain the brain on trajectory through critical periods of development.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors are grateful to Phu Tran, PhD for generating Figure 1.

FUNDING

Funded in part by grants to MKG (NIH: HD-29421), SER (March of Dimes: 12-FY13-295) and SEC (NIH: HD-074262)

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no disclosures and no conflicts of interest to resolve.

References

1. Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, McEwan B. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience and psychological research. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1308: 89–106.
2. Cusick SE, Georgieff MK. The role of nutrition in brain development: the golden opportunity of the first 1000 days. *J Pediatrics* 2016; 175: 16–21.
3. Lagercrantz H. Origins of the Mind and Basic Construction of the Brain. In: H Lagercrantz, editor. *Infant brain development*. Stockholm, Sweden: Springer, 2016: 1–14.
4. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol* 2001; 56: 5–15.
5. de Regnier RA, Nelson CA, Thomas K, Wewerka S, Georgieff MK. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000; 137: 777–84.
6. Bhide PG. Dopamine, cocaine and the development of cerebral cortical cytoarchitecture: a review of current concepts. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 395–402.
7. Lahti J, Räikkönen K, Kajantie E, Heinonen H, Pesonen A-K, Järvenpää A-L, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 1167–74.
8. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Yearb Phys Anthropol* 1998; 41: 177–209.
9. Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 997S–1001S.
10. Hensch T. Critical period regulation. *Ann Rev Neurosci* 2004; 27: 549–79.
11. Bornstein MH. Sensitive periods in development: structural characteristics and causal interpretations. *Psychol Bull* 1989; 105: 179–97.
12. Barnard ND, Willet WC, Ding EL. The misuse of meta-analyses in nutrition research. *JAMA* 2017; 318: 1435–6.
13. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001444
14. Rao R, Georgieff MK. The nutritionally deprived fetus and newborn infant. In: M Shevell, S Miller, editors. *International review of child neurology series: acquired brain injury in the fetus & newborn*. London: Mac Keith Press, 2012: 277–87.
15. Todorich B, Zhang X, Connor JR. H-ferritin is the major source of iron for oligodendrocytes. *Glia* 2011; 59: 927–35.
16. Greminger AR, Lee DL, Shrager P, Mayer-Pröschel M. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats. *J Nutr* 2014; 144: 1058–66.
17. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–84.
18. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000; 130: 2831–7.
19. Bastian TW, von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron deficiency impairs developing hippocampal neuron gene expression, energy metabolism and dendrite complexity. *Dev Neurosci* 2016; 38: 264–76.
20. Grissom NM, Reyes TM. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31: 406–14.

21. Tyagi E, Zhuang Y, Agrawal R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interactive actions of Bdnf methylation and cell metabolism for building neural resilience under the influence of diet. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 307–18.
22. Zeisel SH. A brief history of choline. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 254–8.
23. Tran PV, Kennedy BC, Lien YC, Simmons RA, Georgieff MK. Fetal iron deficiency induces chromatin remodeling at the *Bdnf* locus in adult rat hippocampus. *Am J Physiol Integr Comp Phys* 2015; 308: R276–82.
24. Condon DE, Tran PV, Lien Y-C, Schlug J, Georgieff MK, Simmons RA, et al. Defiant: (DMRs: Easy, Fast, Identification and ANnotation) identifies differentially methylated regions from iron-deficient rat hippocampus. *BMC Bioinformatics* 2018; 19: 31.
25. Morris SS, Cogill B, Uauy R. Effective international action against undernutrition: why has it proven so difficult and what can be done to accelerate progress? *Lancet* 2008; 371: 608–21.
26. Eide MG, Moster D, Irgens LM, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, et al. Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort. *Psychol Med* 2013; 43: 2057–66.
27. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1136–44.
28. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 890–900.
29. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
30. Fretham SJB, Carlson ES, Wobken J, Tran PV, Petryk A, Georgieff MK. Temporal manipulation of transferrin receptor-1 dependent iron uptake identifies a sensitive period in mouse hippocampal neurodevelopment. *Hippocampus* 2012; 22: 1691–702.
31. Tran PV, Kennedy BC, Pisansky MT, Won K-J, Gewirtz JC, Simmons RA, et al. Prenatal choline supplementation diminishes early-life iron deficiency induced preprogramming of networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus. *J Nutrition* 2016; 146: 484–93.
32. Pollitt E, Gorman KS, Engle PL, Riveras JA, Martorell R. Nutrition in early life and the fulfillment of intellectual potential. *J Nutr* 1995; 125: 1111S–8S.
33. Pongcharoen T, Ramakrishnan U, DiGirolamo AM, Winichagoon P, Flores R, Singkhornard J, et al. Influence of prenatal and postnatal growth on intellectual functioning in school-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 411–6.
34. Christian P, Murray-Kolb LE, Tielsch JM, Katz J, Le Clerq SC, Khatry SK. Associations between preterm birth, small-for-gestational age, and neonatal morbidity and cognitive function among school-age children in Nepal. *BMC Pediatr* 2014; 14: 58.
35. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD000376
36. 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 Syst Rev* 2010; 12: CD007901.
37. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acid supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001; 108: E82.
38. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39–44.
39. Helland IB, Smith L, Blomén B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008; 122: e472–9.
40. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 403–12.
41. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60–70.
42. Christian P, Murray-Kob LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA* 2010; 304: 2716–23.
43. Christian P, Morgan ME, Murray-Kolb L, LeClerq SE, Khatry SK, Schaefer B, et al. Preschool iron-folic acid and zinc supplementation in children exposed to iron-folic acid *in utero* confers no added cognitive benefit in early school-age. *J Nutr* 2011; 141: 2042–8.
44. Murray-Kolb LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, LeClerq SC. Preschool micronutrient supplementation effects on intellectual and motor function in school-aged Nepalese children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 404–10.
45. Angula-Barroso RM, Li M, Santos DCC, Bian Y, Sturza J, Jiang Y, et al. Iron supplementation in pregnancy or infancy and motor development: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; 137: e20153547.
46. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff MK, et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at two months of age. *J Pediatr* 2015; 167: 1226–32.
47. Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol* 2005; 46: 141–53.
48. Berglund SK, Chmielewska A, Starnberg J, Westrup B, Hägglöf B, Norman M, et al. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2018; 83: 111–18.
49. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr* 2005; 135: 850–5.
50. Algarin C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 453–8.
51. Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, Lozoff B, Peirano P, et al. Differences on brain connectivity in adulthood are present in subjects with iron deficiency anemia in infancy. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 54.
52. Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, Truong TV, Hoang H, Nguyen H, et al. Preconception micronutrient supplementation with iron and folic acid compared with folic acid alone affects linear growth and fine motor development at 2 years of age: a randomized controlled trial in Vietnam. *J Nutr* 2017; 147: 1593–601.

53. Skeaff S. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011; 3: 265–73.
54. Pharoah POD, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 297: 308–10.
55. Pharoah PO, Connolly KJ. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. *Int J Epidemiology* 1987; 16: 68–73.
56. O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 76–81.
57. Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511–9.
58. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, Garcia-Fuentes E, Sanchez-Munoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3234–41.
59. Gogia S, Sachdev HS. Zinc supplementation for mental and motor development in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007991.
60. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250–5.
61. Srinivasan K, Thomas T, Kapenee ARM, Ramthal A, Bellinger DC, Bosch RJ, et al. Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Matern Child Nutr* 2017; 13: e12325.
62. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007; 137: 144–8.
63. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW Jr, et al. Working group reports: evaluation on the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants - the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 648S–78S.
64. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976–86.
65. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N, Neonatal Data Analysis Unit and the Preterm Growth Investigator Group. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F34–40.
66. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. *Pediatrics* 2015; 136: e84–92.
67. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birthweight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253–61.
68. Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr* 2014; 165: e3.
69. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 2011; 128: e899–906.
70. Neubauer V, Fuchs T, Griesmaier E, Kager K, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postdischarge head growth is related to a 10% lower intelligence quotient in very preterm infants at the chronological age of five years. *Acta Paediatr* 2016; 105: 501–7.
71. Wood AJ, Raynes-Greenow CH, Carberry AE, Jeffery HE. Neonatal length inaccuracies in clinical practice and related percentile discrepancies detected by a simple length-board. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 199–203.
72. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff M. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 2012; 102: 19–24.
73. Johnson DE, Guthrie D, Smyke AT, Koga SF, Fox NA, Zeanah CH, et al. Growth and associations between auxology, caregiving environment, and cognition in socially deprived Romanian children randomized to foster vs. ongoing institutional care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 507–16.
74. Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013; 163: e2.
75. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163–7.
76. Ramel SE, Gray H, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2016; 173: 108–15.
77. Pfister KM, Gray HL, Miller NC, Demerath EW, Georgieff MK, Ramel SE. An exploratory study of the relationship of fat-free mass to speed of brain processing in preterm infants. *Pediatr Res* 2013; 74: 576–83.
78. Scheurer J, Zhang L, Plummer E, Hultgren S, Demerath EW, Ramel SE. Body composition changes in preterm children from infancy to 4 years are associated with early childhood cognition. *Neonatology*, in press.
79. Hansen-Pupp I, Hövel H, Löfqvist C, Hellström-Westas L, Fellman V, Hüppi PS, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatr Res* 2013; 74: 564–9.
80. Gunnell D, Miller LL, Rogers I, Holly JM, ALSPAC Study Team. Association of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8 to 9-year old children in the Avon longitudinal study of parents and children. *Pediatrics* 2005; 116: e681–6.