

Intervenciones nutricionales tempranas para el desarrollo cognitivo y del cerebro en infantes prematuros: Una revisión de la literatura

Schneider N, García-Rodenas C.

Nutrients 2017, 9, 187; doi:10.3390/nu9030187

Resumen:

La adecuada nutrición es importante para los resultados del neurodesarrollo en infantes nacidos pretérminos. En esta revisión, tratamos de resumir el conocimiento actual sobre intervenciones nutricionales iniciadas durante la estancia hospitalaria con el fin de beneficiar el cerebro y el desarrollo cognitivo en infantes humanos prematuros. Los estudios pueden ser en líneas generales divididos en estudios de intervención dietética general y en estudios que investigan nutrientes específicos o suplementos nutricionales. En general, la leche materna fue reportada como mejor para el neurodesarrollo de los infantes pre término que la fórmula. Las diferencias en las metodologías hacen difícil sacar conclusiones sobre efectos de intervenciones con nutrientes individuales. Solo los estudios sobre proteínas y niveles de hierro mostraron hallazgos consistentes en cuanto a las dosis óptimas; sin embargo se necesitan estudios confirmatorios. Esta revisión no apoya algunas asociaciones ampliamente asociadas, como puede ser la de la asociación entre suplementación con ácidos grasos polinsaturados de cadena larga y el desarrollo visual. No pueden hacerse claras recomendaciones nutricionales basadas en esta recomendación. Sin embargo, el tipo de nutrición del infante (por ej. Leche materna vs. Leche de fórmula o de donante), el momento de la intervención nutricional, y la dosis del nutriente/suplemento han sido encontrados como factores relevantes para determinar el éxito de los estudios de intervención nutricional en los infantes pre términos.

Palabras claves: dieta; nutrición; cerebro; cognición; infantes pre términos.

1-Introducción:

La OMS ha decidido como “pre término” al infante nacido antes de las 37 semanas completas de gestación, y ha categorizado la población pre término es “extremadamente pre término” (ETP; menor 28 semanas), “muy pre término” (MPT; 28 a – 32 semanas) y “moderado a pre término tardío” (PTT; 32 a menos 37 semanas) (1). En los infantes pre término, la nutrición adecuada temprano en la vida es un factor importante para los resultados del desarrollo tales como el neurodesarrollo y las habilidades cognitivas tardías. Con el aumento de las tasas de supervivencia, estos resultados se han vuelto más relevantes como potenciales objetivos nutricionales.

En esta revisión, focalizamos en el impacto de las intervenciones nutricionales o dietarias iniciadas durante la hospitalización sobre el cerebro y el desarrollo cognitivo en infantes prematuros, tratando de comprender el impacto de los nutrientes, suplementos nutricionales o intervenciones dietéticas sobre el cerebro y el desarrollo cognitivo en infantes pre términos.

Comparados con los infantes nacidos a término, los infantes pre términos y especialmente aquéllos nacidos con muy bajo peso de nacimiento (MBPN, - 1500 grs) y los extremadamente bajo peso de nacimiento (EBPN, - 1000 grs) tienen tasas más altas de daño y lesiones cerebrales (2), muestran volúmenes disminuidos de sustancia gris cortical (2-4), alteraciones en estructuras subcorticales, disminución de la conectividad micro estructural (3,5,6), y diferentes patrones de activación

neuronal, por ejemplo en cuanto a procesamiento del lenguaje mucho más tarde en la vida (4). Sin embargo, tales diferencias de activación no resultan necesariamente en retraso cognitivos más tarde en la vida, ya que el cerebro en desarrollo es todavía plástico y muestra impresionante habilidad de compensación. Por ejemplo el uso de vías alternativas ha sido demostrada para el lenguaje en infantes pre término comparadas con infantes nacidos a término estudiados en la adolescencia (7,8).

Los resultados cognitivos de los infantes pre términos dependen de una variedad de factores específicos sociales, de salud y familiares incluyendo los resultados neurológicos. Por lo tanto, infantes (MBPN y EBPN) parecen estar en mayor riesgo para retraso cognitivo y alteraciones, siendo la edad gestacional un factor importantes (9,10). En general los dominios de desarrollo afectados en los infantes pre términos incluyen capacidades del lenguaje disminuidas (4,11), memoria (4,12) y funciones ejecutivas (13). Los déficit con frecuencia se hacen más aparentes durante la infancia y adolescencia, con algunos causando alteraciones cognitivas a largo plazo. Sin embargo la mayoría de las alteraciones son no de dominio específico sino más bien indicativas de un desempeño general cognitivo disminuido (4). Además, se han reportado tasas más altas de déficit de atención e hiperactividad (14-16), problemas emocionales y de sociabilización (4,17) en niños y adolescentes que han nacido pre término. Johnson y Marlow (16) sugieren un “fenotipo del comportamiento prematuro”, particularmente para los infantes EPT, caracterizado por un riesgo aumentado de síntomas y desordenes asociados con falta de atención, ansiedad y dificultades sociales. Hay estudios de cohorte que indican que estos riesgos (que aumentan con la menor edad gestacional al nacer) también tienen consecuencias sociales a largo plazo, impactando en la educación, trabajo, familia, y los beneficios de la seguridad social en la vida adulta (10).

Dado que los déficit descriptos cognitivos y de conducta pueden persistir hasta la edad escolar y adolescencia y resultar en dificultades de adaptación en la vida adulta, son necesarias intervenciones tempranas para reducir el riesgo de alteraciones cognitivas y sociales. Un enfoque potencial puede ser a través de la nutrición, la dieta y la alimentación. El rápido crecimiento del cerebro en desarrollo durante de la vida fetal y posnatal temprana lo hace particularmente vulnerable a los déficit nutricionales. Los efectos de la deficiencia o el exceso de un nutriente sobre el cerebro y el desarrollo cognitivo dependen del momento, la dosis, la duración de la exposición y el tipo de nutriente (18). En las siguientes secciones revisamos los hallazgos de estudios randomizados y de cohorte.

2- Estudios de intervención dietaria para el cerebro y el desarrollo cognitivo para infantes pre término.

2.1 Nutrición enteral y parenteral fortalecida

Uno de los problemas que requiere atención en los infantes pre términos es la falla en el crecimiento extrauterino. El adecuado crecimiento postnatal ha sido consistentemente asociado con resultados neurocognitivos mejorados durante la infancia (19,20), adolescencia (21) y adultez (22-24), así como reducción de condiciones tales como parálisis cerebrales (25, 26). Por esto las estrategias nutricionales tempranas que enfocan en limitar la pérdida de peso corporal y promueven el crecimiento son importantes y pueden impactar positivamente en el neurodesarrollo. Resultados de un estudio observacional sugieren que mejorar la nutrición parenteral y enteral temprana para reducir los déficit de energía y nutriente pueden mejorar el crecimiento del cerebro, la maduración del cerebro y el neurodesarrollo, especialmente en infantes

extremadamente pre términos y muy pre términos. Han después de ajustar para factores confusores tales como el sexo, peso de nacimiento, comorbilidades y educación materna y nivel socioeconómico, los ingresos mayores acumulados de energía, proteínas (27), y lípidos (18) tanto de fuentes enterales y parenterales estuvieron asociados con mejores neurodesarrollos (determinado por las escalas Bayley de desarrollo infantil y el test de Brunet-Lexine) en estos estudios. De la misma forma, dos estudios de seguimiento del mismo trabajo controlado randomizado (RCT) sobre el efecto de una nutrición temprana (desde menos de las 24 horas de vida) parenteral y enteral enriquecidas sobre el crecimiento de los infantes de muy bajo peso de nacimiento (28), mostraron mejor maduración de la sustancia blanca en la edad equivalente al término (29) y mejora de la percepción visual a la 52 semanas de edad postmenstrual (30). El trabajo inicial también muestra que un ingreso aumentado de grasa, proteínas, ácidos grasos poli insaturados de cadena larga (LCPUFA), vitamina A y fosfato resultaron un crecimiento mejorado del cuerpo y la circunferencia craneana, pese a una frecuencia más alta de sepsis tardía en el grupo de intervención (28). En contraste, un RCT no pudo demostrar un efecto significativo de las alimentaciones parenterales y enterales enriquecidas con proteínas, grasa y dextrosa sobre los volúmenes del cerebro y los resultados cognitivos (determinado de Bayley) (31). La gran tasa de deserción en este trabajo (alrededor del 40% de los infantes de ambos grupos no completó la 4ª semana del periodo de intervención) puede explicar la ausencia de efectos significativos. Sin embargo, cuando los datos de ambos grupos fueron integrados, los déficits de energía y proteínas correlacionaron inversamente con el volumen cerebral, resultados mentales y motores (determinados por Bayley) a los 3 meses pero no a los 9 meses pos término (31).

En resumen, la evidencia actual indica algunos beneficios de la nutrición enteral y parenteral enriquecida en infantes pre término, pese a que la evidencia de los RCT. Los 3 RCT identificados fueron pequeños y no reportaron un cálculo de poder apropiado para el neurodesarrollo; más aun, en un estudio (31) el administrador del test no estaba segado para el régimen de alimentación. Ninguno de estos estudios definió el neurodesarrollo o la cognición como el resultado primario.

Para un resumen de los estudios, referirse a los materiales suplementarios Tabla s-1.

2.2 Estudios sobre leche humana y fórmula

Para los infantes nacidos a término, la alimentación al pecho provee nutrición adecuada para facilitar el crecimiento y el desarrollo. Sin embargo, el rol de la leche humana en el desarrollo de los infantes pre términos está menos definido porque la leche de pecho contiene insuficientes cantidades de energía y nutrientes para alcanzar las necesidades nutricionales mayores de los infantes pre términos. Comparados con los infantes nacidos a término, los neonatos pre término tienen alto potencial para crecer pero muy limitadas reservas de nutrientes al nacer. Además, los infantes pre términos están sujetos a una variedad de situación fisiológica y metabólica, como infección, inflamación o distress respiratorio que aumentan sus requerimientos nutricionales (32). La mayoría de infantes pre términos, especialmente los infantes MPT, exhiben significantes déficits de energía y nutrientes al momento de ser alta del hospital (33).

Datos actuales de 2 RST sugieren que fortificar la leche humana para los infantes pre términos con un fortificador de leche humana multinutriente o fórmula de pre término durante la estadía hospitalaria (34,35) no provee ninguna ventaja significativa en el desarrollo cognitivo (medido con el inventario de pesquisa del desarrollo Knobloch et al. (BSID) (36) y la escala de inteligencia Wechsler para niños (WISC) o la maduración social medida por la escala de maduración social de

Vineland a los 9 ò 18 meses ò a los 8 años de edad corregida comparados con infantes prematuros alimentados con leche de pecho materno sin fortificar. Ambos estudios fueron realizados por el mismo grupo cerca 20 años atrás y deberían ser revisados críticamente. Un estudio (34) comparó alimentar con leche humana no fortificada vs. Leche humana complementada con un fortificador multinutriente. Sin embargo, la leche representaba solo la mitad de las raciones; la otra mitad fue formula de pre término tanto en el grupo fortificado como en el no fortificado, y el estudio no estaba empoderado para el desarrollo cognitivo como resultado primario. En el segundo estudio (35), cognición fue definida a priori como el resultado primario. Se daba formula de pre término o termino cuando la madre no proveía suficiente leche, pero el consumo de formula en el estudio fue realmente bajo, ya que la madre proveyeron suficiente volumen de leche para la mayoría de las raciones por esto, son requeridos mayores datos antes de concluir que hay ausencia de beneficios de fortificación de la leche humana, una estrategia que ha demostrado tener impacto beneficioso en el crecimiento del pre término y en otros resultados de salud (37). Más aun, uno de los estudio sugirió diferencia de género en el impacto de la formula de pre término sobre los resultado cognitivos, con un efecto mayor en los varones. Los factores de confusión pueden por lo tanto ser importantes para ser identificados y considerados en estudios futuros.

Evidencia más concluyentes provienen de estudios de cohorte comparando la leche humana fortificada o no fortificada vs formula de pre término enriquecida, y leche humana no fortificada vs formula infantil estándar. La mayoría de los estudios disponibles muestran que la lecha humana es ventajosa para los resultados cognitivos y conductuales (principalmente determinados por el BSID o las escalas de desarrollo mental de Griffiths (GMDS)) (38-46), alineados con los beneficios ampliamente reportados de la leche materna sobre la salud y el desarrollo del infante pre término. Sin embargo, ninguno de los estudios definió neurodesarrollo o cognición como el resultado primario. Solo un estudio no pudo demostrar una diferencia entre la alimentación con leche humana y formula para os resultados del neurodesarrollo (evaluado con BSID y el examen neurológico de Amiel Tison) a los 18 a 22 meses de edad posiblemente al debido pequeño tamaño muestral y la falta de poder estadístico así como la relativamente baja contribución de leche humana (alrededor del 30%) en la ingesta total del infante en el grupo alimentado con leche (47). Razones ética obvias impiden el uso de un diseño randomizado. Pese a que el análisis de datos multivariado que incluye variables confusoras confirman los beneficios de la leche materna en la mayoría de los estudios disponible (38-41, 43,44), un sesgo no controlado relacionado a un confusor no puede ser excluido en estos estudios.

E n resumen, la evidencia de los estudios de asociación sugieren un nexo positivo entre la leche de pecho materna y el neurodesarrollo en bebe prematuros que puede durar mas allá de la infancia temprana. Una asociación significativa entre la duración de la alimentación al pecho materno y las habilidades cognitivas durante la infancia (41) así como hasta la edad escolar (48) ha sido informada, sugiriendo beneficios de la alimentación al pecho prolongada para el desarrollo cognitivo de los niños prematuros. Prolongar la alimentación al pecho después del alta hospitalaria puede ser un factor mediador.

Los beneficios de la leche de donante sobre los resultados cognitivos vs formula son menos claros, pese al hecho de que la leche materna y la alimentación enteral con leche de donante ha sido informada como reductor de la morbilidad infantil y promotor del aumento de sobrevivida (49). Los 3RST comparando leche de banco no fortificada con formula de pre término fueron realizados en los 80 y principio de los 90. Un trabajo no encontró ninguna diferencia significativa en el desarrollo

cognitivo como resultado primario utilizando BCID (50), mientras que los otros dos estudios mostraron una ventaja de la fórmula sobre la leche de donante en algunos resultados del desarrollo secundarios, a corto plazo determinados con el BCID (36,) el BCID (36) o las escala de examen conductual de Brazelton (BNBAS) (51,52), sin diferencias a largo plazo (50). La pasteurización que destruyen factores neurológicamente activos en la leche donada, pueden ser responsable del pobre impacto de la leche donante sobre el impacto cognitivo. También es posible que más allá de las moléculas bioactivas en la leche fluida, la provisión de leche materna durante la estadía hospitalaria puede, al favorecer la continuidad al pecho después del alta hospitalaria, promover el apego emocional madre-hijo, un bien conocido factor positivo para el desarrollo cognitivo, conductual y emocional (53). En todo caso, son necesarios estudios adicionales utilizando los protocolos actuales de manejos nutricionales y clínicos del infante para refutar estos hallazgos. Según nuestro conocimiento ningún estudio ha comparado, la leche materna con la leche de donante o leche de donante fortificada con leche de pre término en termino del desarrollo neurocognitivo.

En general, el desarrollo y la calidad de los RST de la leche de donantes pueden ser considerados buenos. Los 3 estudios aportaron adecuada randomización, blindaje y similares características de grupo de base, pese a que solo uno fue adecuadamente empoderado para el neurodesarrollo como resultado primario (50).

Para un resumen de los estudios de leche humana refiérase a la tabla S2 del suplemento.

La evidencia disponible de 4 RST incluyendo cerca de 600 infantes indica consistentemente que la alimentación de los infantes pre término durante la estadía hospitalaria con fórmula de pre término enriquecida comparada con fórmula estándar resulta en un desempeño cognitivo mejorado a los 18 meses de edad corregida (BSID) (54), así como a los 8 y 18 años de edad (WISC) (21, 35, 54, 55). Esto sugiere que los beneficios de la fórmula de pre término enriquecida pueden persistir hasta la infancia y la adolescencia. Un factor potencial para esto puede ser el efecto nutricional sobre el crecimiento estructural temprano del cerebro, como indica un estudio de neuroimagen indicativo (RNM) de Isaac y otros (55). Este estudio muestra un significativamente elevado CI verbal y volúmenes significativamente más grandes del caudado. La composición de las diferentes fórmulas usadas como productos de intervención en los estudios anteriores varió en cierto grado, pero las fórmulas enriquecidas fueron consistentemente más altas en energía, proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales que las fórmulas no enriquecidas. Los estudios fueron generalmente de buena calidad, adecuadamente randomizados y blindados pero solo 2 de los 4 estudios (35,54) tuvieron poder estadístico para el neurodesarrollo como resultado primario, mientras que los otros 2 (21,55) no reportaron ningún cálculo específico de poder. El estudio de Isaac y otros (55) fue un estudio de RNM explicativo así que no se aplicaron randomización y cálculo de potencia. Factores mediadores de los efectos en los estudios de fórmula incluyeron peso de nacimiento, duración de la ingesta de fórmula y género (21, 54).

Para un resumen de los estudios de fórmula referirse a la tabla S3 del suplemento.

2.3 Estudios con nutrientes específicos o suplementos nutricionales para el desarrollo del cerebro y cognitivo

Para un panorama de los nutrientes y las dosis de los estudios revisados a la Tabla 1

Tabla 1. Dosis, modos de alimentación y paradigmas de intervención con suplementos nutricionales y nutrientes específicos para el desarrollo cerebral y cognitivo en pretérminos.

Nutriente	No ensayos	Dosis probadas	Dosis reportadas como efectivas	Modo de alimentación	Paradigma de intervención
Proteína	4	2,6 - 7,2 g/kg/d	3,8-4,8 g/kg/d	Leche materna o fórmula	Desde 100 kcal/g/día durante 2 sem, desde alimentación enteral completa hasta el alta, dependiendo del destudio
Aminoácidos	3	04,0 g/kg/d	No reportado	Solución parenteral	Desde <27 h desde el nacimiento durante 3-20 días dependiendo del estudio
Taurina	1	<5 vs 45 mg/L	Ninguno	Fórmula	desde 7-10 ds después del nacimiento hasta el alta
Glutamina	3	0 vs 0,3 g/kg/d	Ninguno	Leche materna o fórmula	desde 7-30 ds después del nacimiento
LCPUFA desarrollo cognitivo	13	DHA: 0%-1,4% FA ARA: 0%-1,2%	Incierto	Leche materna o fórmula	Desde entre el nacimiento y 10 sem de vida hasta el alta o los 12 m de edad corregida dependiendo del estudio
LCPUFA desarrollo visual	14	DHA: 0%-1,0% FA ARA: 0%-0,68%	Incierto	Leche materna o fórmula	Desde entre <72 hr y 25 días de vida hasta el alta o los 12 m de edad corregida dependiendo del estudio
Vitamina A	1	5000 UI	Ninguno	No reportado	Inyección intra muscular: 3 veces/sem desde el nacimiento hasta las 4 sem de edad
Hierro	3	1-3,4 mg/kg/d	1-2 mg/kg/d	Leche materna o fórmula	Desde entre 2-9 semanas de edad hasta entre 6-12m después del alta dependiendo del estudio
Probióticos					
<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	1	1×10^{10} cfu/d	1×10^{10} cfu/d	No reportado	desde < 72 hs después del nacimiento hasta el alta
<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	1	$2,6 \times 10^9$ cfu/d	$2,6 \times 10^9$ cfu/d	No reportado	desde < 72 hs después del nacimiento hasta el alta
<i>L. sporogenes</i>	1	$3,5 \times 10^9$ cfu/d	Ninguno	Predominantemente fórmula	desde < 48 hs después del nacimiento hasta el alta
Infloran	1	2×10^{10} cfu/kg/d	Ninguno	Leche materna	hasta el alta (la intervención de inicio no fue reportada)
Prebióticos (80% sCGOS/LC-FOS + 20% pAOS)	1	<1,5 g/kg/d	Ninguno	Leche materna o fórmula	desde 3 días después del nacimiento durante 28 días
Esfingomielina	1	13% y 20% de fosfolípidos totales	20% de fosfolípidos totales	Predominantemente leche materna	desde < 24hs durante 8 semanas

LCPUFA: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; sCGOS: galacto-oligosacáridos de cadena corta; LC-FOS: fructo-oligosacáridos de cadena larga; pAOS oligosacáridos de cadena larga; ARA: ácidos araquidónicos; FA: ácidos grasos; UI: unidades internacionales; cfu: unidades formadoras de colonias

2.3.1 Proteínas y Aminoácidos

Como se mencionó previamente, prevenir la pérdida de peso con una adecuada nutrición es una de las metas más importantes en el manejo de los infantes pretérmino durante su estadía hospitalaria. El crecimiento apropiado del tejido corporal magro, y del cerebro en particular, depende del ingreso neonatal de proteína (56). La evidencia actual indica que un aporte enteral entre 3 y 4 gramos/kg/día es seguro y promueve adecuado crecimiento en infantes nacidos pretérmino (57).

La mayoría de los estudios observacionales identificados sugieren una asociación positiva entre el ingreso enteral y parenteral de proteína durante los primeros 7-10 días de vida y el neurodesarrollo en infantes EBPN (27, 58, 59). Similarmente, dos estudios RCT apoyan un impacto positivo de la fortificación de la alimentación enteral (leche humana o fórmula) con dosis de proteína de 3.8 g/kg/día y 4.8 g/kg/día comparado con dosis de 3.1 y 3.5 g/kg/día, respectivamente, sobre el desarrollo cognitivo, medido con escalas del desarrollo tales como BNBAS y GMDS. En contraste, dos estudios de Seguimiento en los 70s (61, 62) de un estudio RCT de los '60 (63) sugiere que la suplementación enteral con dosis de proteína de 6 g/kg/día o más lleva a un aumento de malos resultados, tales como desempeño cognitivo más bajo (62), fiebre y letargia a los 5-6 años de edad. Además de la dosis, los momentos de examen difieren entre los estudios. Bhatia y otros (60) y Biasini y otros (56) reportan un efecto temprano positivo a las 37 semanas y a los tres meses de edad corregida que no permanece significativa a los nueve meses de edad corregida. Debe notarse, ninguno de los trabajos identificados reportan un cálculo de potencia para los resultados cognitivos.

En resumen, los resultados de los estudios revisados se alinean con los hallazgos del crecimiento físico (57): un ingreso proteico de más de 3.5 g/kg/día sería requerido para promover un adecuado neurodesarrollo en infantes nacidos pretérmino, mientras que ingresos por encima de los 6 g/kg/día puede tener efectos deletéreos. Se precisan más estudios para confirmar estos resultados, definir la dosis de proteína enteral óptima, y determinar el impacto a largo plazo sobre los resultados cognitivos.

Dos estudios de suplementación parenteral con aminoácidos (AA) no lograron mostrar beneficios en el neurodesarrollo medido por BSID a los 6, 12, 18, o 24 meses de edad corregida (64, 65). En ambos estudios, la suplementación estuvo en el rango de 3 a 4 g/kg/día, la población blanco fue infantes EBPN, y la cognición fue un resultado secundario. El estudio de Poindexter y otros (65) comparó el momento (provisión temprana versus tarde de AAs), mientras que el de Blanco y otros (64) comparó dosis de AA (3 versus 4 g/kg/día). El último demostró un índice significativamente más bajo de desarrollo mental (BSID) a los 18 meses para las dosis temprana y alta de AA, pero la diferencia ya no era evidente a los 24 meses. En un tercer estudio, el efecto de la intervención con AA parenteral (suplementación desde el nacimiento con 2.4 g/kg/día versus una introducción de AA más gradual y estándar) sobre los resultados del neurodesarrollo fue sexo dependiente y según el área estudiada. Mientras que la frecuencia de discapacidades mayores a los dos años de edad (resultado primario) fue menor en los varones del grupo de intervención, el índice de desarrollo mental del BSID (resultado secundario) fue menor en las niñas del grupo de intervención que en el grupo de introducción de AA estándar (66).

La taurina es un AA no proteico condicionalmente esencial en infantes pretérmino. Se encuentra en niveles muy elevados en el tejido neural, particularmente en el cerebro en desarrollo. Ha sido postulado, entonces, que el adecuado aporte de taurina en el infante pretérmino es necesario para

apoyar el desarrollo cerebral. Coincidente con esto, un bajo nivel de taurina durante el período neonatal ha sido asociado con desempeño cognitivo deficitario durante la niñez, ejemplo, bajos scores en el índice de desarrollo mental BSID a los 18 meses y en el subtest de aritmética WISC-R a los siete años (67). Además, otro RCT mostró que la suplementación con taurina de la fórmula pre-alta (45 mg/L) versus fórmula no suplementada (<5 mg/L) tenía un impacto leve pero positivo sobre la maduración de las respuestas evocadas auditivas del tronco cerebral en infantes prematuros (68). Sin embargo, ambos estudios reportaron no más diferencias en los resultados de desarrollo cognitivo, neuroconductual o del ojo (BNBAS y electroretinograma, ERG) comparados con la fórmula no-suplementada.

El efecto de la suplementación con glutamina, otro AA propuesto como condicionalmente esencial en infantes pretérmino, ha sido investigado por dos trabajos de seguimiento sobre la cognición y uno sobre el desarrollo del cerebro a partir de un RCT (69) que originalmente investigó la suplementación con glutamina enteral en infantes pretérmino de MBPN a 0.3 g/kg/día durante cuatro semanas enseguida después de nacer. Los estudios de seguimiento sobre la cognición no indican ningún efecto particular sobre el neurodesarrollo (motor, cognitivo y conductual) a los dos (70) y 7.5 (71) años de edad, pese a la baja incidencia de infecciones neonatales serias y volumen cerebral aumentado a los 8.5 años (71) en el grupo glutamina que en el grupo control con alanina (70, 71). La evidencia actual es muy escasa para sacar conclusiones; los estudios revisados sugieren que no hay beneficio cognitivo de la suplementación con glutamina durante el período neonatal en infantes pretérmino de MBPN.

Ninguno de los estudios sobre proteínas o AA definió neurodesarrollo o cognición como resultado primario, ni estuvieron calculados para ello. Para un resumen de los estudios, dirigirse a Tabla S4 del Suplemento.

2.3.2. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

LCPUFAs son importantes componentes de las membranas celulares en el cerebro humano y la retina, con ácido docosahexaenoico (22:6n-3; DHA) y ácido araquidónico (20:4n-6; ARA) siendo los mayores n-3 y n-6 LCPUFAs, respectivamente, depositados en las membranas del cerebro en desarrollo y las células fotorreceptoras de la retina durante el período perinatal. In útero, la placenta selectivamente y sustancialmente extrae DHA y ARA de la madre y enriquece la circulación fetal. La mayor acumulación intrauterina de DHA y ARA ocurre durante el último trimestre de la gestación (72). Los requerimientos fisiológicos de ARA y DHA son más altos durante el período perinatal. Los infantes nacidos prematuros están en particular riesgo de deficiencia de LCPUFA; ellos pierden su aporte placentario normal de nutrientes, tienen bajas reservas de grasa, y tienen que apoyarse en funciones digestiva y metabólica inmaduras (73, 74). La suplementación con LCPUFA de la leche materna y la fórmula han sido sugeridas para mejorar el desarrollo cognitivo y visual en estos infantes.

Desarrollo cognitivo. Entre los nutrientes de la presente revisión, los LCPUFAs fueron los más ampliamente investigados, con 13 RCT de intervención y 3 estudios observacionales. Sin embargo, la evidencia de estos estudios fue mixta, haciendo difícil extraer conclusiones que no fueran ambiguas.

Dos de los estudios de intervención de la misma cohorte de infantes sugieren que la suplementación con LCPUFA de la leche humana durante la estadía hospitalaria tiene un efecto

beneficioso sobre los resultados del neurodesarrollo a corto plazo, incluyendo resolución de problemas, memoria de reconocimiento, y scores de atención determinados con el Cuestionario Ages y Stages (ASQ), resultados primarios en ambos estudios, y sesiones de juegos libres comparados con leche humana no fortificada (75, 76). Sin embargo, un estudio reciente de seguimiento, no encontró ningún efecto significativo de la suplementación con LCPUFA sobre los volúmenes cerebrales y resultados cognitivos, incluyendo la escala Weschler Abreviada de Inteligencia (WASI), WISC-III, Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT-II) y el Grooved Pegboard Test en estos niños a los ocho años de edad (77). Han sido reportados hallazgos positivos para la fórmula suplementada (por ejemplo con doble dosis de aceite de pescado o niveles más altos de DHA y ARA) versus fórmula no-suplementada (es decir, dosis simple de aceite de pescado; niveles regulares de LCPUFAs), durante la estadía hospitalaria solamente (78), así como antes y después del alta hospitalaria (73, 79). Sin embargo, ninguno de estos tres estudios reportó un cálculo de tamaño muestral para los resultados cognitivos (BSID). Unos pocos estudios de intervención, por otra parte, no apoyan beneficios significativos en el neurodesarrollo (medidos por BSID), ya sea comparando fórmula infantil suplementada versus no-suplementada (80, 81), alimentación mixta (82-85), o niveles aumentados en la leche humana debido a suplementación materna (86). La mayoría de los estudios investigó desarrollo cognitivo como resultado primario y estaban adecuadamente empoderados para ello, excepto los de Isaacs y otros (84) y van Wezel-Meijler y otros (81). Factores que pueden haber contribuido a estos resultados controversiales y poco concluyentes incluyen efectos género-específicos (83, 84, 86), grado de inmadurez (85), tipo de nutrición infantil testeada (leche materna versus fórmula leche de donante), aporte y estado del ácido graso esencial, momento de la suplementación, y fuente del aceite, así como un amplio rango de dosis de LCPUFA. La mayoría de los estudios disponibles probaron dosis iguales o menores que 0.35% DHA. Dosis más altas (1.4% de los ácidos grasos como DHA) mostró un beneficio a corto plazo (75, 76), que no pareció persistir en la infancia tardía (77).

La evidencia de dos estudios observacionales (87, 88), ambos basados en la misma cohorte, encontraron asociaciones negativas significativas entre los niveles de ácido Mead, índice de deficiencia EFA en la leche materna, y la calidad motriz del infante (Movimientos Generales) a las 40 semanas de edad gestacional, y entre los niveles ARA en la leche humana y los resultados BNBAS a las 40 semanas de edad gestacional (87), así como entre la concentración de n-6 en la leche materna y el desarrollo motor, mental y conductual (Movimientos Generales y BSID) hasta los 18 meses de edad (87). Un tercero, más pequeño estudio observacional comparando infantes que recibieron alimentación parenteral suplementada con DHA durante las primeras 3-4 semanas con una cohorte histórica, no-suplementada, no identificó ninguna diferencia en resultados de neurodesarrollo (BSID y Test de comprensión de Vocabulario del Peabody Picture Vocabulary Test) a los tres años de edad (89). Ninguno de los estudios observacionales definió un resultado primario, ni reportaron cálculo de poder estadístico para los objetivos cognitivo y conductual.

En resumen, la masa de evidencia conectando nutrición temprana y beneficios cognitivos en infantes pretérminos es probablemente más abundante para LCPUFA. La calidad de los estudios de intervención fue generalmente de buena a elevada, ya que la mayoría estaba adecuadamente randomizados, blindados y empoderados para los resultados cognitivos. Muchos de los estudios en esta área exploraron neurodesarrollo y cognición como resultados primarios. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar la dosis óptima de LCPUFA, combinaciones de LCPUFA, tasas y fuentes posibles de aceites, momento y extensión de la intervención, así como las poblaciones de pretérminos que podrían beneficiarse mayormente.

Desarrollo Visual.

Se han reportado hallazgos inconsistentes en 14 RCTs en cuanto a LCPUFAs y desarrollo visual. Los estudios varían ampliamente en diseño, particularmente en cuanto a la intervención nutricional (diferentes combinaciones de LCPUFAs, dietas, dosis y diferentes dietas control) y todos excepto uno carecen de cálculo de potencia para los resultados del desarrollo visual. Sólo el estudio de Smithers y otros (90) definió el desarrollo visual como el resultado primario. Las intervenciones durante la estadía hospitalaria mostraron algunos resultados positivos para la función retiniana determinada con ERG (91) pero no para la agudeza visual (73, 81, 92, 93) cuando compararon diferentes grupos de fórmula infantil; sin embargo, los efectos positivos sobre la agudeza visual fueron obtenidos con alimentación mixta (85, 90). Las intervenciones iniciadas durante y continuadas luego de la estadía hospitalaria resultaron en hallazgos mixtos con alguna evidencia apoyando la fórmula infantil suplementada con DHA-y/o ácido eicosapentanoico (EPA) para agudeza visual (92-96), velocidad de procesamiento de la información visual (97, 98), y en algunas medidas electrofisiológicas (tipo potenciales evocados visuales) (99), pero no para la función retiniana(100), o potenciales evocados auditivos cerebrales (99) en infantes pretérmino.

En general, suplementar la dieta de infantes prematuros con una combinación de LCPUFAs (ARA, DHA, EPA) más que con una sola clase de LCPUFA parece ser lo más beneficioso para los resultados visuales, al menos cuando se compara con una dieta baja en ácidos grasos n-3. Sin embargo, datos observacionales no apoyan las asociaciones entre los niveles de LCPUFA en la leche humana y la función retiniana o la agudeza visual en infantes muy pretérmino (74). Al igual que los estudios de resultado cognitivo, los estudios de desarrollo visual mostraron alta heterogeneidad en términos del tipo de población, tipo de nutrición del infante, aporte de ácidos grasos esenciales o dosis de LCPUFA. Altas dosis de DHA pueden ser efectivas (ejemplo, 1.0% de ácido graso DHA), pese a que sólo se encontró un estudio testeando esta dosis (90).

Para un resumen de los estudios LCPUFA, referirse a la Tabla S5 del Suplemento.

2.3.3 Micronutrientes.

Vitamina A. Un estado adecuado de vitamina A es clave para el óptimo crecimiento y desarrollo. Los infantes pretérmino con frecuencia tienen déficit de vitamina A, especialmente los EPT, debido a muy limitados depósitos hepáticos al nacer y posiblemente a insuficiente suplementación durante y después de la hospitalización (101). La deficiencia de vitamina A puede aumentar el riesgo de displasia broncopulmonar (DBP, una enfermedad neonatal pulmonar crónica), retinopatía de la prematuridad (ROP) (101), y retrasos del neurodesarrollo a largo plazo (102).

Se identificó sólo una publicación que investigó el efecto de la suplementación con vitamina A intramuscular (5000 UI, tres veces por semana) versus inyección simulada en infantes MBPN durante la hospitalización. Sugiere una reducción de los síntomas de DBP pero no efecto significativo sobre el desarrollo neurológico, mental o psicomotor, medido por déficit del neurodesarrollo (NDI) y BSID (103). La publicación del estudio no informa el cálculo de potencia del diseño del trabajo.

Hierro. La deficiencia de hierro es la deficiencia más común de un solo nutriente aislado en todo el mundo, y los infantes prematuros están en particular riesgo debido a sus pequeñas reservas de hierro al nacer, alta velocidad de crecimiento, y las pérdidas de hierro ocasionadas por las frecuentes extracciones de sangre (104). El hierro juega un rol importante en el desarrollo del

sistema nervioso central y es esencial para la mielinización y la función neurotransmisora. La anemia por deficiencia de hierro durante la infancia está asociada con pobre desarrollo neurológico (105, 106). Sin embargo, es importante señalar que hay algo de preocupación acerca de la suplementación de hierro porque los humanos no tienen sistema para excretar el hierro; dado que los infantes prematuros son particularmente vulnerables a la injuria por radicales de oxígeno, la suplementación con hierro puede ser dañina para el cerebro prematuro (105, 106).

Los resultados de dos RCT como máximo sugieren que fortificar la nutrición enteral de los infantes prematuros con 1-2 mg de Fe/kg/día desde temprano puede mejorar algunos resultados del neurodesarrollo tales como la función motora gruesa (evaluada por Sistema de Clasificación de Función Motora Gruesa- GMFCS) y las capacidades intelectuales (evaluadas con la Batería Kauffman de evaluación para Niños (K-ABC) (106), así como resultados conductuales (examinados con Checklist de Comportamiento Infantil- CBCL) en la edad pre-escolar (107). En contraste, no se pudo demostrar ninguna mejora en las respuestas auditivas nerviosas (Tiempo de Conducción central) (105) o en el desempeño cognitivo determinado con WPPSI en la edad pre-escolar con estas dosis de hierro.

Una intervención con dosis más altas, >3 mg/kg/día, no parece agregar ningún efecto beneficioso sobre el desarrollo neurológico y motor comparado con 2 mg/kg/día (108). Entonces, en general, la nutrición fortificada con Fe proveyendo 1-2 mg/kg/día desde etapas tempranas puede ser suficiente para mejorar el desarrollo cognitivo en infantes pretérmino. Esta evidencia está basada en tres estudios doble ciego apropiadamente randomizados, de los cuales dos estaban adecuadamente potenciados para respuesta auditiva nerviosa y cognición como resultados primarios. El estudio de Steinbacher y otros (106) investigó el desarrollo cognitivo y conductual como resultados secundarios, focalizando en el estado del hierro y la deficiencia como resultado primario.

2.3.4 Probióticos

La administración oral de probióticos ha mostrado ser efectiva para reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) en infantes nacidos pretérmino. También se ha propuesto que los probióticos orales pueden mejorar la función gastrointestinal, llevando a menor intolerancia a la alimentación (109). Esto facilita la nutrición durante el período neonatal, que puede contribuir a mejorar el crecimiento así como los resultados del neurodesarrollo. Además, desarrollos recientes en el área del eje microbiota-intestino-cerebro (110) sugieren que la modulación de la composición de la microbiota intestinal y/o las intervenciones en el metabolismo vía probióticos pueden tener un impacto en el desarrollo cerebral, y consiguientemente en los resultados neurocognitivos.

Mientras que los hallazgos de un estudio no blindado sugieren que la administración oral de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 pueden ayudar a prevenir resultados del neurodesarrollo subóptimos (111) en infantes muy prematuros, los resultados de otros dos RCT con *Lactobacillus sporogenes* (112) o la mezcla Infloran (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium Infantis*) (113) no apoyan un efecto de estas cepas para resultados neurológicos (Examen Infantil Neurológico de Hammersmith- HINE) y neurodesarrollo (BSDI y NDI). Sólo los dos últimos estudios (111, 112) fueron empoderados para NDI como resultado primario. Se requieren más estudios para confirmar estos resultados y para comprender el impacto potencial de cepas específicas de probióticos y dosis.

2.3.5 Prebióticos

Al igual que los probióticos, los prebióticos pueden modular la microbiota intestinal de los infantes prematuros y reducir los niveles de bacterias patógenas (114). Sin embargo, hasta la fecha los RCTs han fallado en demostrar un beneficio de los oligosacáridos prebióticos sobre resultados clínicos tales como ECN, sepsis o tolerancia a la alimentación enteral; para revisión ver Srinivasjois y otros (115). Similarmente, el único RCT sobre prebióticos identificado falló en demostrar el efecto beneficioso de suplementar la leche humana o la fórmula de pretérmino con una mezcla de oligosacáridos neutros y ácidos sobre el desarrollo neuromotor durante el primer año de vida (116). Este estudio fue el seguimiento de un RCT blindado monitoreando el impacto de los prebióticos sobre la morbilidad infecciosa (117) y no tuvo poder para los resultados del neurodesarrollo.

2.3.6 Esfingomielina

La esfingomielina es un lípido importante en la estructura de las membranas celulares del cerebro. Sólo un estudio piloto randomizado (118) ha investigado hasta ahora el efecto de la suplementación con esfingomielina en unos pocos infantes MPT. Los hallazgos reportaron algo de mejora en los resultados del neurodesarrollo, incluyendo habilidades intelectuales (Test Fagan de Inteligencia Infantil), sostén de atención (juego libre) y comportamiento (BSID) con fórmula conteniendo 20% (de los fosfolípidos totales) de esfingomielina de los fosfolípidos de la leche comparados con 13% de esfingomielina de fosfolípidos de huevo. La intervención se hizo durante ocho semanas después del nacimiento (118). De nuevo, se necesitan más estudios para validar estos hallazgos y para comprender si las dosis aumentadas de esfingomielina y/o el uso de leche como fuente de este compuesto podrían ser responsables del efecto observado.

Para un resumen de los estudios de micronutrientes, probióticos, prebióticos y esfingomielina, referirse a la Tabla S6 del Suplemento.

3. Discusión

Las intervenciones nutricionales iniciadas durante la hospitalización para reducir el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo, cognitivas y conductuales en infantes prematuros han sido revisadas en esta publicación.

3.1. Nutrientes, Suplementos nutricionales e Intervenciones diarias que han mostrado ser promisorias para efectos en el Neurodesarrollo en Infantes prematuros

En general, la leche materna ha mostrado ser superior a la fórmula. Esto es consistente con una revisión sistemática de Koo y otros (119) sobre el efecto de la alimentación con leche humana sobre los resultados del neurodesarrollo en infantes MBPN. La revisión resalta que los niños prematuros de MBPN sin déficit neurológico que recibieron leche humana, tuvieron scores dentro de los normales en las pruebas cognitivas estandarizadas (BSID, K-ABC, y WISC). Limitada evidencia señala que no hay ventaja significativa de la fortificación de LH versus no fortificación. En contraste, estudios disponibles actualmente no apoyan que exista superioridad de la leche de donante fortificada sobre la fórmula de pretérmino en el neurodesarrollo. Si la leche de donante fortificada es superior a la fórmula en términos de resultados de neurodesarrollo aún no ha sido estudiado, hasta donde sabemos. Más aún, la fórmula de pretérmino enriquecida nutricionalmente fue mostrada ampliamente superior a la fórmula de término no-enriquecida. Esto es consistente con una reciente revisión sistemática y meta-análisis de Chan y otros (120), que concluyó que la

nutrición enteral temprana aumentada podría aumentar la posibilidad de supervivencia sin déficit del neurodesarrollo en infantes MPT y/o MBPN. Sin embargo, los autores también destacan la significativa heterogeneidad entre los diseños del estudio ($I^2=75.9\%$). Debería ser notado que la mayoría de las fórmulas enriquecidas con nutrientes utilizadas en los estudios reportados proveen consistentemente alta energía, proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales, dado que la mayoría de los infantes prematuros, especialmente los muy prematuros exhiben significativos déficit de energía y nutrientes al momento que son dados de alta del hospital (33). El alto suplemento de energía, pese a estar relacionado con frecuencia a positivos resultados en el neurodesarrollo (27), pueden también resultar en efectos laterales indeseables tales como desviación de los electrolitos durante la primer semana de vida (28). Otros estudios sugieren una contribución insignificante del ingreso medio de energía por kilo y por día (si se compara con el peso de nacimiento) a los resultados de crecimiento en el primer año de vida en infantes pre término (121).

En cuanto a los suplementos de nutrientes o nutricionales únicos, la variedad de diseños de estudio y de métodos utilizados hacen difícil proveer recomendaciones nutricionales generales. Probablemente los resultados positivos más consistentes basados en unos pocos estudios son para las proteínas enterales y el hierro, pese a que investigación confirmatoria es necesaria, como fue recomendado en dos revisiones sistemáticas Cochrane evaluando la evidencia sobre estos nutrientes (57,122). Un impacto positivo también ha sido reportado para los probióticos *L.Rhamnosus* ATCC53103 y *L.reuteri* ATCC 55730 (un estudio positivo), y esfingomielina (un estudio piloto positivo), pese a que son necesarios más datos basados en estudios adecuadamente potenciados para confirmar estos hallazgos. Nutrientes que han notado ser inefectivos en la mirada de esta revisión, por otro lado, incluyen glutamina, vitamina A, AA parenteral, taurina, prebióticos (mezcla de oligosacáridos neutrales y ácidos) y los probióticos *L. esporogenes* e Infloran (*L. acidophilus* y *B. infantis*), pese a que el número de trabajos investigando cada uno de estos componentes es demasiado bajo para concluir la ausencia de beneficio. Además, solo los 2 estudios de probióticos estaban adecuadamente potenciados para un resultado de neurodesarrollo (determinados por NDI), mientras que AA (parenteral, glutamina y taurina), vitamina A y prebióticos estudiados no reportaron como resultado primario y/o cálculo de poder o incluyeron la cognición como un resultado secundario. El grupo de nutrientes más estudiado es el LCPUFA, pero resultados inconsistentes fueron hallados tanto para los resultados cognitivos y visuales. Mientras que la mayoría de los estudios incluidos estudiaron niveles iguales o por debajo de 0,35% de DHA y reportan resultados inconsistentes, 3 estudios con altas dosis de DHA mostraron algunos efectos a corto plazo, 2 para cognición (1,4% ácido graso DHA) (75) y uno para visión (1.0% de ácido graso DHA) (90). Sin embargo, la sustentabilidad a largo plazo de estos efectos queda por ser demostrado (77). La falta de eficacia consistente para la cognición está en línea con el reciente meta análisis KAWASMI y otros (123), que no encontró efectos significativos de la suplementación con LCPUFA sobre la cognición en infantes pre términos. El análisis no encontró efecto de dosis para toda la población evaluada en el meta análisis, que incluyó infantes de término así como nacidos pre términos. En cuanto a la agudeza visual, un meta análisis del mismo grupo (124), nuevamente incluyendo tanto niños nacidos a término como pre término, encontró que los trabajos determinando la agudeza visual utilizando potenciales evocados visuales tendieron a mostrar un efecto positivo de la suplementación, mientras que trabajos que usaron dosis de menos 0,32% de DHA fueron más proclives a mostrar ningún efecto significativo sobre la agudeza visual. Un efecto moderador del estado pretérmino sobre la asociación entre la suplementación con LCPUFA y la agudeza visual fue reportado; sin embargo la falta de consistencia llevó a los autores a discutirla

como un falso error positivo. Resultados indicando la eficacia de altas dosis de LCPUFA para los resultados del neurodesarrollo están en viña con la visión emergente de que los requerimientos de LCPUFA de los infantes prematuros pueden ser mayores que lo estimado previamente (125). Desde esta perspectiva la suplementación temprana con LCPUFA a dosis por encima de las recomendaciones actuales puede hacer posible que alcance las tasas de acreción fetal de LCPUFA, llevando no solo a mejores resultados cognitivos y visuales sino también a un riesgo reducido de mortalidad y morbilidad de la prematuridad (126). Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para confirmar la eficacia y asegurar la seguridad de este enfoque.

3.2 Diseño del estudio, tamaño muestrales esperables para los trabajos clínicos nutricionales entre infantes pretérminos para investigar y demostrar cambios en el neurodesarrollo y la cognición

En general hubo enorme variabilidad en los métodos. Los tamaños muestrales de los RCT fueron desde 20 hasta más de 600 infantes. El desarrollo neurocognitivo con frecuencia no fue el objetivo primario de los estudios y muchos trabajos estaban inadecuadamente potenciados para resultados relativos a la cognición. La comparación de los resultados de diferentes trabajos estuvo limitada, entre otros factores, por el uso de criterios de inclusión basados en la edad gestacional o el peso corporal al nacer y también por la selección de infantes con diferentes grados de prematuridad y/o peso al nacer. Basados en los estudios revisados, se pudieron identificar factores que son altamente relevantes y deberían ser considerados como potenciales confundidores o para estratificar variables para futuros estudios. Estos incluyen grado de prematuridad y peso de nacimiento, edad postnatal al inicio de la intervención (por ej., una pocas horas vs. Varios días o semanas después de nacer), duración de la intervención, tipo de nutrición del infante, y extensión de las visitas de seguimiento o sea (tasa de deserción), duración de la alimentación al pecho después del alta hospitalaria y diferencia de género. La provisión de energía y otros nutrientes durante y después de la intervención también juega un rol importante, tanto en modular positivamente las tasas de neurodesarrollo así como en llevar potencialmente a indeseables efectos colaterales. Además, factores bien conocidos tales como riesgo neonatal, secuelas del cuidado perinatal y riesgo para consecuencias a largo plazo (10), nivel socioeconómico o CI materno deberían por supuesto ser apropiadamente determinados en un diseño de estudio.

Resultados cognitivos-conductuales. La mayoría de los estudios determinaron en el neurodesarrollo, con herramientas de pesquisa del neurodesarrollo, BSID, GMDS, KNOVLOCH y otros inventarios de screening del desarrollo (36) y el Wechsler. Las pruebas de desarrollo arrojan escores generales de desarrollo (índice de desarrollo o CI), que son bastantes robustos dentro de los rangos normales, ya que prueban la capacidad del niño a través de varios dominios del desarrollo (lenguaje, motor, cognitivo, emocional), y resulto en hallazgos muy mezclados entre estudios. En el contexto de los estudios de eficacia nutricional las medidas de pesquisa del desarrollo muestran un grado relativamente bajo de sensibilidad (127), que a su vez impactan la interpretación y relevancia de los hallazgos de la investigación (128). Especialmente en niño, esas pruebas cognitivas miden comportamiento o desempeño en una situación específica más que la capacidad intelectual real o la competencia (129), por esto la interpretación de los hallazgos del estudio puede ser limitada, especialmente a través de la variedad de mediciones utilizados en los estudios incluidos. Sin embargo, análisis de sus categorías específicas tales como inteligencia verbal o habilidades del lenguaje parecen más prometedores para investigar el impacto de la nutrición y la dieta sobre el cerebro y el desarrollo cognitivo en niños prematuros. En niños con las recomendaciones del ILSI de Europa (127,128), esto sugiere y apoya más enfoques guiados por

hipótesis para las intervenciones nutricionales, dirigidos al dominio del neurodesarrollo o cognitivo que se espera impactar con la intervención, basados en mecanismos de acción conocidos o hipotéticos especialmente para estudios que investigan nutrientes o componentes individuales. Más aun, medidas derivadas de las técnicas como RMN y EEG pueden apoyar determinación mas objetivas y específicas de beneficios cerebrales en estudio nutricionales que las herramientas de screening del desarrollo tradicionales.

Resultados de neuroimágenes y electro fisiológicos. Pese a que la neuroimagen provee una forma única de visión dentro del desarrollo del cerebro vivo y es rutinariamente utilizada en el ámbito clínico en infantes prematuros, pocos estudios incluyen resultados basados en la neuroimagen. Seis estudios incluyeron resultados de RMN (29, 32, 55, 71, 77,81) con hallazgos mixtos. Algunos efectos dietéticos sobre los volúmenes cerebrales (por ej., estructuras caudadas, sustancia blanca, e hipocampo) y medidas de difusión (por ej. En el tracto corticoespinal y el cingulum) fueron reportados para la nutrición parenteral enriquecida con neuroimagen a la edad equivalente al termino (29), suplementación con glutamina con neuroimagen a los 8.5 años de edad (71) y formula de pretérmino con altos nutrientes con neuroimagen a los 16 años (55). No se reportaron sin embargo, efectos nutricionales de la nutrición parenteral enriquecida sobre el volumen cerebral total a las 40 semanas de edad postconcepcional (31), LCPUFA parenterales sobre la sustancia blanca en infantes a los 3 y 12 meses de edad corregida (81), o para LCPUBA enteral con neuroimagen a los 8.5 años de edad (77). Nueve de los estudios realizados incluyeron al menos un resultado electro fisiológico tal como potenciales relacionados a un evento (ERT), BEP, repuestas auditivas del tronco cerebral (ABR) (109), y electroretinograma (ERC) estas medidas fueron halladas predominantemente en el contexto de LCPUFA y desarrollo visual y resultaron en hallazgos mixtos (74, 90-92). Estas medidas parecen valiosas para determinar y en algunos casos visualizar los cambios fisiológicos del cerebro in vivo.

Intervenciones no nutricionales. Interesantemente, ninguno de los estudios revisados hasta aquí investigo el efecto complementario de intervenciones no nutricionales o conductuales en combinación con la nutrición. En poblaciones vulnerables, por ejemplo niños mal alimentados, esto aparece como una estrategia de intervención prometedor para impactar el cerebro y el desarrollo cognitivo (130). Entonces, los enfoques de intervención combinados u holísticos alrededor de la nutrición pueden ser un área interesante para ser exploradas en futuros estudios en infantes prematuros. Esto puede reflejar mejor la multietiolología del desarrollo del niño, que esta influencia por factores genéticos, individuales (temperamento/personalidad), factores biológicos (ej, salud y estado nutricional), factores ambientales (ej, estimulación, y calidad de la interacción madre hijo) y factores culturales, con la nutrición siendo solo un aspecto, aunque sea importante.

4. Conclusiones

En resumen, muchos estudios clínicos han investigado el beneficio de las intervenciones nutricionales tempranas para el neurodesarrollo y la cognición en infantes prematuros. La leche materna parece ser lo mejor para el neurodesarrollo, así como para muchos otros resultados de la prematurez. Debido a que por razones éticas obvias los estudios sobre leche materna fueron todos observacionales, la mayoría de ellos estuvieron bien controlados para variables de confusión relacionadas a riesgo para el infante (ejemplo, género, EG, PN, y duración de la hospitalización, y comorbilidades que se sabe impactan en el neurodesarrollo (ej. NEC y DBP), así como para riesgos maternos y familiares (ejemplo, nivel socioeconómico, educación y tabaquismo). Estos hallazgos están en claro contraste con los obtenidos para la comparación randomizada de leche de donante y

fórmula de pretérmino, que encontraron que la leche de banco no fortificada puede ser desventajosa para los resultados de neurodesarrollo. Los resultados sugieren que componentes biológicamente activos en la leche humana sin procesar que pueden ser responsables de los mejores resultados cognitivos pueden ser destruidos en la pasteurización de la leche donada.

Alternativamente, efectos confusores de factores no-nutricionales asociados con la alimentación al pecho (ejemplo, contacto piel a piel, apego, y salud materna), especialmente después del alta hospitalaria, pueden también explicar los beneficios de la alimentación con leche materna (53).

La variedad metodológica de los diseños de estudio hace difícil concluir algún efecto de los nutrientes individuales. Sólo los resultados del nivel de proteínas y hierro muestran alguna consistencia. Sorprendentemente, esta revisión no apoya dogmas científicamente establecidos que son ampliamente aceptados, tales como la suplementación con LCPUFA de la fórmula de pretérmino para el desarrollo visual cuando una cantidad adecuada de ácidos grasos es provista. Para fortalecer la estimación de los efectos de la intervención, los próximos pasos deseables serían meta-análisis de enfoques definidos para nutrientes o nutricionales, ejemplo, LCPUFA o aminoácidos, particularmente para aquellas áreas en las que los estudios individuales existentes no están adecuadamente potenciados.

Algunos factores relevantes que parecen determinar el éxito de una intervención en infantes prematuros incluyen: el tipo de nutrición infantil testeado, el momento de la intervención nutricional (parece seguro establecer que cuanto más temprana la intervención, mejor el efecto), y la dosis del nutriente/ingrediente. Sin embargo, dosis más elevadas no necesariamente conducen a mejores beneficios. Las dosis deberían ser consideradas cuidadosamente para esta población vulnerable debido a los potenciales efectos tóxicos y el riesgo de efectos adversos.

Sugerencias para el diseño de futuros trabajos clínicos son probar subcategorías (ejemplo, CI verbal en lugar de escalas de CI completas) o dominios específicos (ejemplo, habilidades motoras, del lenguaje, de la atención) del neurodesarrollo y la cognición, basados en hipótesis claras, más que en scores del desarrollo en general. Más aún, diferencias de género y el grado de prematuridad deberían ser considerados, especialmente al examinar estas subcategorías del desarrollo y dominios cognitivos específicos.

En conclusión, los bebés nacidos pretérmino necesitan apropiado apoyo para el desarrollo del cerebro y cognitivo. Uno de los factores influyentes en la vida temprana puede ser la nutrición, con la leche materna siendo lo óptimo para el neurodesarrollo en infantes prematuros. Cuando la leche materna no está disponible, la fórmula de pretérmino fortificada ha mostrado ser una alternativa a partir de la evidencia científica actualmente disponible. Estudios adicionales comparando los efectos sobre el neurodesarrollo de la leche donada fortificada con la fórmula de prematuro son imprescindibles. Hasta que esos resultados estén disponibles, la leche humana donada debería continuar siendo la elección cuando la leche materna no está disponible, dada la superioridad de la leche humana sobre la fórmula en términos de tolerancia alimentaria y riesgo de ECN; esto es apoyado por una revisión sistemática de Quigley y McGuire (49). En general, se requieren más estudios y de mejor calidad sobre este tópico; los nutrientes mejor estudiados actualmente en muchos estudios de buena calidad son los LCPUFAs.

Bibliografía

1. March of Dimes; Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children; World Health

- Organization. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
2. Jakuskiene, R.; Vollmer, B.; Saferis, V.; Daugeliene, D. Neonatal outcome of very preterm infants admitted to a tertiary center in Lithuania between the years 2003 and 2005. *Eur. J. Pediatr.* **2011**, *170*, 1293–1303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 3. Nagy, Z.; Ashburner, J.; Andersson, J.; Jbabdi, S.; Draganski, B.; Skare, S.; Böhm, B.; Smedler, A.C.; Forssberg, H.; Lagererantz, H. Structural correlates of preterm birth in the adolescent brain. *Pediatrics* **2009**, *124*, e964–e972. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 4. Nosarti, C.; Murray, R.; Hack, M. *Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Birth: From Childhood to Adult Life*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2010.
 5. Lubsen, J.; Vohr, B.; Myers, E.; Hampson, M.; Lacadie, C.; Schneider, K.C.; Katz, K.H.; Constable, R.T.; Ment, L.R. Microstructural and functional connectivity in the developing preterm brain. *Semin. Perinatol.* **2011**, *35*, 34–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 6. Bassi, L.; Chew, A.; Merchant, N.; Ball, G.; Ramenghi, L.; Boardman, J.; Allsop, J.M.; Doria, V.; Arichi, T.; Mosca, F.; et al. Diffusion tensor imaging in preterm infants with punctate white matter lesions. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 561–566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 7. Schafer, R.J.; Lacadie, C.; Vohr, B.; Kesler, S.R.; Katz, K.H.; Schneider, K.C.; Pugh, K.R.; Makuch, R.W.; Reiss, A.L.; Constable, R.T.; et al. Alterations in functional connectivity for language in prematurely born adolescents. *Brain* **2009**, *132*, 661–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 8. Mullen, K.M.; Vohr, B.R.; Katz, K.H.; Schneider, K.C.; Lacadie, C.; Hampson, M.; Makuch, R.W.; Reiss, A.L.; Constable, R.T.; Ment, L.R. Preterm birth results in alterations in neural connectivity at age 16 years. *Neuroimage* **2011**, *54*, 2563–2570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 9. Moore, T.; Hennessy, E.M.; Myles, J.; Johnson, S.J.; Draper, E.S.; Costeloe, K.L.; Marlow, N. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *BMJ* **2012**, *345*, e7961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 10. Moster, D.; Lie, R.T.; Markestad, T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 262–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 11. Barre, N.; Morgan, A.; Doyle, L.W.; Anderson, P.J. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: A meta-analysis. *J. Pediatr.* **2011**, *158*, 766–774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 12. Molloy, C.S.; Wilson-Ching, M.; Doyle, L.W.; Anderson, P.J. Victorian Infant Collaborative Study Group. Visual memory and learning in extremely low-birth-weight/extremely preterm adolescents compared with controls: A geographic study. *J. Pediatr. Psychol.* **2014**, *39*, 316–331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 13. Seiferth, N.; Thienel, R.; Kircher, T. Exekutive Funktionen. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*; Schneider, F., Fink, G., Eds.; Springer: Heidelberg, Germany, 2007; pp. 265–277.
 14. Narberhaus, A.; Segarra, D.; Giménez, M.; Junqué, C.; Pueyo, R.; Botet, F. Memory performance in a sample of very low birth weight adolescents. *Dev. Neuropsychol.* **2007**, *31*, 129–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 15. Pettersson, E.; Sjölander, A.; Almquist, C.; Anckarsäter, H.; D’Onofrio, B.M.; Lichtenstein, P.; Larsson, H. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: A within-twin pair analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry* **2015**, *56*, 453–459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 16. Johnson, S.; Marlow, N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 11R–18R. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 17. Class, Q.A.; Rickert, M.E.; Larsson, H.; Lichtenstein, P.D.; D’Onofrio, B.M. Fetal growth and psychiatric and socioeconomic problems: Population-based sibling comparison. *Br. J. Psychiatry* **2014**, *205*, 355–361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 18. Dit Trolli, S.E.; Kermorvant-Duchemin, E.; Huon, C.; Bremond-Gignac, D.; Lapillonne, A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum. Dev.* **2012**, *88*, S25–S29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 19. Franz, A.R.; Pohlandt, F.; Bode, H.; Mihatsch, W.A.; Sander, S.; Kron, M.; Steinmacher, J. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* **2009**, *123*, e101–e109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] *Nutrients* **2017**, *9*, 187 15 of 20
 20. Powers, G.C.; Ramamurthy, R.; Schoofield, J.; Matula, K. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population. *Pediatrics* **2008**, *122*, 1258–1265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 21. Isaacs, E.B.; Morley, R.; Lucas, A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J. Pediatr.* **2009**, *155*, 229–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 22. Weisglas-Kuperus, N.; Hille, E.T.; Duivenvoorden, H.J.; Finken, M.J.; Wit, J.M.; van Buuren, S.; van Goudoever, J.B.; Verloove-Vanhorick, S.P. Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2009**, *94*, F196–F200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 23. Pyhälä, R.; Hovi, P.; Lahti, M.; Sammallahti, S.; Lahti, J.; Heinonen, K.; Pesonen, A.K.; Strang-Karlsson, S.; Eriksson, J.G.; Andersson, S.; et al. Very low birth weight, infant growth, and autism-spectrum traits in adulthood. *Pediatrics* **2014**, *134*, 1075–1083. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 24. Sammallahti, S.; Pyhälä, R.; Lahti, M.; Lahti, J.; Pesonen, A.; Heinonen, K.; Hovi, P.; Eriksson, J.G.; Strang-Karlsson, S.; Andersson, S.; et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J. Pediatr.* **2014**, *165*, 1109–1115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 25. Latal-Hajnal, B.; von Siebenthal, K.; Kovari, H.; Bucher, H.U.; Largo, R.H. Postnatal growth in VLBW infants: Significant association with neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* **2003**, *143*, 163–170. [[CrossRef](#)]

26. Ehrenkranz, R.A.; Dusick, A.M.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Wraga, L.A.; Poole, W.K. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2006**, *117*, 1253–1261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Stephens, B.E.; Walden, R.V.; Gargus, R.A.; Tucker, R.; McKinley, L.; Mance, M.; Nye, J.; Vohr, B.R. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2009**, *123*, 1337–1343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Moltu, S.J.; Strømmen, K.; Blakstad, E.W.; Almaas, A.N.; Westerberg, A.C.; Braekke, K.; Rønnestad, A.E.; Nakstad, B.; Berg, J.P.; Veierød, M.B.; et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia—A randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* **2013**, *32*, 207–212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Strømmen, K.; Blakstad, E.W.; Moltu, S.J.; Almaas, A.N.; Westerberg, A.C.; Amlien, I.K.; Rønnestad, A.E.; Nakstad, B.; Drevon, C.A.; Bjørnerud, A.; et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology* **2015**, *107*, 68–75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Blakstad, E.W.; Strømmen, K.; Moltu, S.J.; Wattam-Bell, J.; Nordheim, T.; Almaas, A.N.; Grønn, M.; Rønnestad, A.E.; Braekke, K.; Iversen, P.O.; et al. Improved Visual Perception in Very Low Birth Weight Infants on Enhanced Nutrient Supply. *Neonatology* **2015**, *108*, 30–37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Tan, M.; Abernethy, L.; Cooke, R. Improving head growth in preterm infants—A randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2008**, *93*, F342–F346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Tudehope, D.; Fewtrell, M.; Kashyap, S.; Udaeta, E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J. Pediatr.* **2013**, *162*, S72–S80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Cooke, R.J.; Embleton, N.D.; Griffin, I.J.; Wells, J.C.; McCormick, K.P. Feeding preterm infants after hospital discharge: Growth and development at 18 months of age. *Pediatr. Res.* **2001**, *49*, 719–722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lucas, A.; Fewtrell, M.S.; Morley, R.; Lucas, P.J.; Baker, B.A.; Lister, G.; Bishop, N.J. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* **1996**, *64*, 142–151. [[PubMed](#)]
35. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* **1998**, *317*, 1481–1487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Knobloch, H.; Pasamanick, B.; Sherard, E.S. A developmental screening inventory for infants. *Pediatrics* **1966**, *38*, 1095–1108.
37. Kuschel, C.A.; Harding, J.E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2004**, *1*. [[CrossRef](#)]
38. Morley, R.; Cole, T.J.; Powell, R.; Lucas, A. Mother's choice to provide breast milk and developmental outcome. *Arch. Dis. Child.* **1988**, *63*, 1382–1385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] *Nutrients* **2017**, *9*, 187–16 of 20
39. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Lister, G.; Leeson-Payne, C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* **1992**, *339*, 261–264. [[CrossRef](#)]
40. Bier, J.A.; Oliver, T.; Ferguson, A.E.; Vohr, B.R. Human milk improves cognitive and motor development of premature infants during infancy. *J. Hum. Lact.* **2002**, *18*, 361–367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. O'Connor, D.L.; Jacobs, J.; Hall, R.; Adamkin, D.; Auestad, N.; Castillo, M.; Connor, W.E.; Connor, S.L.; Fitzgerald, K.; Groh-Wargo, S.; et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2003**, *37*, 437–446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Eidelman, A.I.; Feldman, R. Positive effect of human milk on neurobehavioral and cognitive development of premature infants. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2004**, *554*, 359–364. [[PubMed](#)]
43. Vohr, B.R.; Poindexter, B.B.; Dusick, A.M.; McKinley, L.T.; Wright, L.L.; Langer, J.C.; Poole, W.K. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* **2006**, *118*, e115–e123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Vohr, B.R.; Poindexter, B.B.; Dusick, A.M.; McKinley, L.T.; Higgins, R.D.; Langer, J.C.; Poole, W.K. NICHD Neonatal Research Network. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* **2007**, *120*, e953–e959. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Tanaka, K.; Kon, N.; Ohkawa, N.; Yoshikawa, N.; Shimizu, T. Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? *Brain Dev.* **2009**, *31*, 288–293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Gibertoni, D.; Corvaglia, L.; Vandini, S.; Rucci, P.; Savini, S.; Alessandron, R.; Sansavini, A.; Fantini, M.P.; Faldella, G. Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 months neurodevelopment of very low birth weight infants: An Italian cohort study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0116552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Furman, L.; Wilson-Costello, D.; Friedman, H.; Taylor, H.G.; Minich, N.; Hack, M. The effect of neonatal maternal milk feeding on the neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants. *J. Dev. Behav. Pediatr.* **2004**, *25*, 247–253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Horwood, L.J.; Darlow, B.A.; Mogridge, N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7–8 years. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2001**, *84*, F23–F27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Quigley, M.; McGuire, W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *4*. [[CrossRef](#)]

50. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1994**, *70*, F141–F146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Tyson, J.E.; Lasky, R.E.; Mize, C.E.; Richards, C.; J Blair-Smith, N.; Whyte, R.; Beer, A.E. Growth, metabolic response, and development in very-low-birth-weight infants fed banked human milk or enriched formula. I. Neonatal findings. *J. Pediatr.* **1983**, *103*, 95–104.
52. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M.; Davis, J.A.; Bamford, M.F.; Dossetor, J.F. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Arch. Dis. Child.* **1989**, *64*, 1570–1578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Walfisch, A.; Sermer, C.; Cressman, A.; Koren, G. Breast milk and cognitive development—the role of confounders: A systematic review. *BMJ Open* **2013**, *3*, 003259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M.; Lucas, P.J.; Crowle, P.; Pearce, R.; Boon, A.J.; Powell, R. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* **1990**, *335*, 1477–1481. [[CrossRef](#)]
55. Isaacs, E.B.; Gadian, D.G.; Sabatini, S.; Chong, W.K.; Quinn, B.T.; Fischl, B.R.; Lucas, A. The effect of early human diet on caudate volumes and, I.Q. *Pediatr. Res.* **2008**, *63*, 308–314. [[CrossRef](#)]
56. Biasini, A.; Marvulli, L.; Neri, E.; China, M.; Stella, M.; Monti, F. Growth and neurological outcome in ELBW preterms fed with human milk and extra-protein supplementation as routine practice: Do we need further evidence? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2012**, *25*, 72–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Fenton, T.R.; Premji, S.S.; Al-Wassia, H.; Sauve, R.S. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *4*. [[CrossRef](#)]
58. Cormack, B.E.; Bloomfield, F.H.; Dezoete, A.; Kuschel, C.A. Does more protein in the first week of life change outcomes for very low birthweight babies? *J. Paediatr. Child Health.* **2011**, *47*, 898–903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Cester, E.A.; Bloomfield, F.H.; Taylor, J.; Smith, S.; Cormack, B.E. Do recommended protein intakes improve neurodevelopment in extremely preterm babies? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2015**, *100*, F243–F247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Bhatia, J.; Rassin, D.K.; Cerreto, M.C.; Bee, D.E. Effect of protein/energy ratio on growth and behavior of premature infants: Preliminary findings. *J. Pediatr.* **1991**, *119*, 103–110. [[CrossRef](#)]
61. Goldman, H.I.; Liebman, O.B.; Freudenthal, R.; Reuben, R. Effects of early dietary protein intake on low-birth-weight infants: Evaluation at 3 years of age. *J. Pediatr.* **1971**, *78*, 126–129. [[CrossRef](#)]
62. Goldman, H.I.; Goldman, J.; Kaufman, I.; Liebman, O.B. Late effects of early dietary protein intake on low-birth-weight infants. *J. Pediatr.* **1974**, *85*, 764–769. [[CrossRef](#)]
63. Goldman, H.I.; Freudenthal, R.; Holland, B.; Karelitz, S. Clinical effects of two different levels of protein intake on low-birth-weight infants. *J. Pediatr.* **1969**, *74*, 881–889. [[CrossRef](#)]
64. Blanco, C.L.; Gong, A.K.; Schoolfield, J.; Green, B.K.; Daniels, W.; Liechty, E.A.; Rmumurthy, R. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2012**, *54*, 601–607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Poindexter, B.B.; Langer, J.C.; Dusick, A.M.; Ehrenkranz, R.A. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* **2006**, *148*, 300–305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Van den Akker, C.H.; te Braake, F.W.; Weisglas-Kuperus, N.; van Goudoever, J.B. Observational outcome results following a randomized controlled trial of early amino acid administration in preterm infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2014**, *59*, 714–719. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Wharton, B.A.; Morley, R.; Isaacs, E.B.; Cole, T.J.; Lucas, A. Low plasma taurine and later neurodevelopment. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2004**, *89*, F497–F498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Tyson, J.E.; Lasky, R.; Flood, D.; Mize, C.; Picone, T.; Paule, C.L. Randomized trial of taurine supplementation for infants less than or equal to 1300-gram birth weight: Effect on auditory brainstem-evoked responses. *Pediatrics* **1989**, *83*, 406–415. [[PubMed](#)]
69. Van den Berg, A.; van Elburg, R.M.; Westerbeek, E.A.; Twisk, J.W.; Fetter, W.P. Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *81*, 1397–1404. [[PubMed](#)]
70. Van Zwol, A.; van den Berg, A.; Huisman, J.; Vermeulen, R.; Fetter, W.P.; Twisk, J.W.; van Elburg, R.M. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants after enteral glutamine supplementation in the neonatal period. *Acta Paediatr.* **2008**, *97*, 562–567. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. De Kieviet, J.F.; Oosterlaan, J.; van Zwol, A.; Boehm, G.; Lafeber, H.N.; van Elburg, R.M. Effects of neonatal enteral glutamine supplementation on cognitive, motor and behavioural outcomes in very preterm and/or very low birth weight children at school age. *Br. J. Nutr.* **2012**, *108*, 2215–2220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Clandinin, M.T.; Chappell, J.E.; Leong, S.; Heim, T.; Swyer, P.R.; Chance, G.W. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: Implications for fatty acid requirements. *Early Hum. Dev.* **1980**, *4*, 121–129. [[CrossRef](#)]
73. Fang, P.C.; Kuo, H.K.; Huang, C.B.; Ko, T.Y.; Chen, C.C.; Chung, M.Y. The effect of supplementation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid on visual acuity and neurodevelopment in larger preterm infants. *Chang. Gung Med. J.* **2005**, *28*, 708–715. [[PubMed](#)]
74. Leaf, A.; Gosbell, A.; McKenzie, L.; Sinclair, A.; Favilla, I. Long chain polyunsaturated fatty acids and visual function in preterm infants. *Early Hum. Dev.* **1996**, *45*, 35–53. [[CrossRef](#)]
75. Henriksen, C.; Haugholt, K.; Lindgren, M.; Aurvåg, A.; Rønnestad, A.; Grønn, M.; Solberg, R.; Moen, A.; Nakstad, B.; Berge, R.K.; et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* **2008**, *121*, 1137–1145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

76. Westerberg, A.C.; Schei, R.; Henriksen, C.; Smith, L.; Veierød, M.B.; Drevon, C.A.; Iversen, P.O. Attention among very low birth weight infants following early supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid. *Acta Paediatr.* **2011**, *100*, 47–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Almaas, A.N.; Tamnes, C.K.; Nakstad, B.; Henriksen, C.; Walhovd, K.; Fjell, A.M.; Due-Tønnessen, P.; Drevon, C.A.; Iversen, P.O. Long-chain polyunsaturated fatty acids and cognition in VLBW infants at 8 years: An RCT. *Pediatrics* **2015**, *135*, 972–980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] *Nutrients* **2017**, *9*, 187 18 of 20
78. Woltil, H.A.; van Beusekom, C.M.; Okken-Beukens, M.; Schaafsma, A.; Muskiet, F.A.; Okken, A. Development of low-birthweight infants at 19 months of age correlates with early intake and status of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **1999**, *61*, 235–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Clandinin, M.T.; Van Aerde, J.E.; Merkel, K.L.; Harris, C.L.; Springer, M.A.; Hansen, J.W.; Diersen-Schade, D.A. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J. Pediatr.* **2005**, *146*, 461–468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Fewtrell, M.S.; Morley, R.; Abbott, R.A.; Singhal, A.; Isaacs, E.B.; Stephenson, T.; MacFadyan, U.; Lucas, A. Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* **2002**, *110*, 73–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Van Wezel-Meijler, G.; van der Knaap, M.S.; Huisman, J.; Jonkman, E.J.; Valk, J.; Lafeber, H.N. Dietary supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants: Effects on cerebral maturation. *Acta Paediatr.* **2002**, *91*, 942–950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Smithers, L.G.; Collins, C.T.; Simmonds, L.A.; Gibson, R.A.; McPhee, A.; Makrides, M. Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: A follow-up study of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 628–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Fewtrell, M.S.; Abbott, R.A.; Kennedy, K.; Singhal, A.; Morley, R.; Caine, E.; Jamieson, C.; Cockburn, F.; Lucas, A. Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J. Pediatr.* **2004**, *144*, 471–479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Isaacs, E.B.; Ross, S.; Kennedy, K.; Weaver, L.T.; Lucas, A.; Fewtrell, M.S. 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics* **2011**, *128*, e890–e898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. O'Connor, D.L.; Hall, R.; Adamkin, D.; Auestad, N.; Castillo, M.; Connor, W.E.; Connor, S.L.; Fitzgerald, K.; Groh-Wargo, S.; Hartman, E.E.; et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* **2001**, *108*, 359–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Makrides, M.; Gibson, R.A.; McPhee, A.J.; Collins, C.T.; Davis, P.G.; Doyle, L.W.; Simmer, K.; Colditz, P.B.; Morris, S.; Smithers, L.G.; et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: A randomized controlled trial. *JAMA* **2009**, *301*, 175–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Lundqvist-Persson, C.; Lau, G.; Nordin, P.; Strandvik, B.; Sabel, K.G. Early behaviour and development in breast-fed premature infants are influenced by omega-6 and omega-3 fatty acid status. *Early Hum. Dev.* **2010**, *86*, 407–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Sabel, K.G.; Strandvik, B.; Petzold, M.; Lundqvist-Persson, C. Motor, mental and behavioral developments in infancy are associated with fatty acid pattern in breast milk and plasma of premature infants. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2012**, *86*, 183–188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Bialecka-Pikul, M.; Lauterbach, R.; Pawlik, D. May the supplementation of lipid emulsion containing DHA in VLBW infants influence their psychological development evaluated at three years of age? Preliminary study. *Dev. Period. Med.* **2014**, *18*, 432–438. [[PubMed](#)]
90. Smithers, L.G.; Gibson, R.A.; McPhee, A.; Makrides, M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: Results of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *88*, 1049–1056. [[PubMed](#)]
91. Uauy, R.D.; Birch, D.G.; Birch, E.E.; Tyson, J.E.; Hoffman, D.R. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr. Res.* **1990**, *28*, 485–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Bouglé, D.; Denise, P.; Vimard, F.; Nouvelot, A.; Penneillo, M.J.; Guillois, B. Early neurological and neuropsychological development of the preterm infant and polyunsaturated fatty acids supply. *Clin. Neurophysiol.* **1999**, *110*, 1363–1370. [[CrossRef](#)]
93. Innis, S.M.; Adamkin, D.H.; Hall, R.T.; Kalhan, S.C.; Lair, C.; Lim, M.; Stevens, D.C.; Teist, P.F.; Diersen-Schade, D.A.; Harris, C.L.; et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J. Pediatr.* **2002**, *140*, 547–554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Birch, E.E.; Birch, D.G.; Hoffman, D.R.; Uauy, R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1992**, *33*, 3242–3253. *Nutrients* **2017**, *9*, 187 19 of 20
95. Carlson, S.E.; Werkman, S.H.; Tolley, E.A. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Clin. Nutr.* **1996**, *63*, 687–697. [[PubMed](#)]
96. Carlson, S.E.; Werkman, S.H.; Rhodes, P.G.; Tolley, E.A. Visual-acuity development in healthy preterm infants: Effect of marine-oil supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* **1993**, *58*, 35–42. [[PubMed](#)]
97. Werkman, S.H.; Carlson, S.E. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids* **1996**, *31*, 91–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Carlson, S.E.; Werkman, S.H. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months. *Lipids* **1996**, *31*, 85–90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

99. Faldella, G.; Govoni, M.; Alessandrini, R.; Marchiani, E.; Salvioli, G.P.; Biagi, P.L.; Spano, C. Visual evoked potentials and dietary long chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1996**, *75*, F108–F112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Birch, D.G.; Birch, E.E.; Hoffman, D.R.; Uauy, R.D. Retinal development in very-low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1992**, *33*, 2365–2376.
101. Mactier, H.; Weaver, L.T. Vitamin A and preterm infants: What we don't know, and what we need to know. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2005**, *90*, F103–F108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Wagner, E.; Luo, T.; Dräger, U. Retinoic acid synthesis in the postnatal mouse brain marks distinct developmental stages and functional systems. *Cereb. Cortex* **2002**, *12*, 1244–1253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Ambalavanan, N.; Tyson, J.E.; Kennedy, K.A.; Hansen, N.I.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Carlo, W.A. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: Outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* **2005**, *115*, e249–e254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Jin, H.X.; Wang, R.S.; Chen, S.J.; Wang, A.P.; Liu, X.Y. Early and late iron supplementation for low birth weight infants: A meta-analysis. *Ital. J. Pediatr.* **2015**, *41*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Berglund, S.K.; Westrup, B.; Haraldsson, E.; Engström, B.; Domellöf, M. Effects of iron supplementation on auditory brainstem response in marginally LBW infants. *Pediatr. Res.* **2011**, *70*, 601–606. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Steinmacher, J.; Pohlandt, F.; Bode, H.; Sander, S.; Kron, M.; Franz, A.R. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: Neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics* **2007**, *120*, 538–546. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Berglund, S.K.; Westrup, B.; Hägglöf, B.; Hernell, O.; Domellöf, M. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics* **2013**, *131*, 47–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Friel, J.K.; Andrews, W.L.; Aziz, K.; Kwa, P.G.; Lepage, G.; L'Abbe, M. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2001**, *139*, 254–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. AlFaleh, K.; Anabrees, J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *3*. [[CrossRef](#)]
110. Diaz Heijtz, R.; Wang, S.; Anuar, F.; Qian, Y.; Björkholm, B.; Samuelsson, A.; Hibberd, M.L.; Fossberg, H.; Petersson, S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 3047–3052. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Romeo, M.G.; Romeo, D.M.; Trovato, L.; Oliveri, S.; Palermo, F.; Cota, F.; Betta, P. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: Incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J. Perinatol.* **2011**, *31*, 63–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Sari, F.N.; Dizdar, E.A.; Oguz, S.; Erdeve, O.; Uras, N.; Dilmen, U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: A randomized, controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2011**, *65*, 434–439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Chou, I.C.; Kuo, H.T.; Chang, J.S.; Wu, S.F.; Chiu, H.Y.; Su, B.H.; Lin, H.C. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2010**, *156*, 393–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Westerbeek, E.A.; van den Berg, A.; Lafeber, H.N.; Knol, J.; Fetter, W.P.; van Elburg, R.M. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: A review of the literature. *Clin. Nutr.* **2006**, *25*, 361–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Srinivasjois, R.; Rao, S.; Patole, S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: Updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin. Nutr.* **2013**, *32*, 958–965. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nutrients* **2017**, *9*, 187 20 of 20
116. LeCouffe, N.E.; Westerbeek, E.A.; van Schie, P.E.; Schaaf, V.A.; Lafeber, H.N.; van Elburg, R.M. Neurodevelopmental outcome during the first year of life in preterm infants after supplementation of a prebiotic mixture in the neonatal period: A follow-up study. *Neuropediatrics* **2014**, *45*, 22–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Westerbeek, E.A.; van Elburg, R.M.; van den Berg, A.; van den Berg, J.; Twisk, J.W.; Fetter, W.P.; Lafeber, H.N. Design of a randomised controlled trial on immune effects of acidic and neutral oligosaccharides in the nutrition of preterm infants: Carrot study. *BMC Pediatr.* **2008**, *8*, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Tanaka, K.; Hosozawa, M.; Kudo, N.; Yoshikawa, N.; Hisata, K.; Shoji, H.; Shinohara, K.; Shimizu, T. The pilot study: Sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain Dev.* **2013**, *35*, 45–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Koo, W.; Tank, S.; Martin, S.; Shi, R. Human milk and neurodevelopment in children with very low birth weight: A systematic review. *Nutr. J.* **2014**, *13*, 94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Chan, S.H.; Johnson, M.J.; Leaf, A.A.; Vollmer, B. Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr.* **2016**, *105*, 587–599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Westerberg, A.C.; Henriksen, C.; Ellingvåg, A.; Veierød, M.B.; Júlíusson, P.B.; Nakstad, B.; Aurvåg, A.K.; Rønnestad, A.; Grønn, M.; Iversen, P.O.; et al. First year growth among very low birth weight infants. *Acta Paediatr.* **2010**, *99*, 556–562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Mills, R.J.; Davies, M.W. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *3*. [[CrossRef](#)]
123. Qawasmi, A.; Landeros-Weisenberger, A.; Leckman, J.F.; Bloch, M.H. Meta-analysis of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation of Formula and Infant Cognition. *Pediatrics* **2012**, *129*, 1141–1149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

124. Qawasmi, A.; Landeros-Weisenberger, A.; Bloch, M.H. Meta-analysis of LCPUFA Supplementation of Infant Formula and Visual Acuity. *Pediatrics* **2013**, *131*, e262–e272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Hadley, K.B.; Ryan, A.S.; Nelson, E.B.; Salem, N. An assessment of dietary docosahexaenoic acid requirements for brain accretion and turnover during early childhood. *World Rev. Nutr. Diet.* **2009**, *99*, 97–104. [[PubMed](#)]
126. Harris, W.S.; Baack, M.L. Beyond building better brains: Bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J. Perinatol.* **2015**, *35*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. De Jager, C.A.; Dye, L.; de Bruin, E.A.; Butler, L.; Fletcher, J.; Lamport, D.J.; Latulippe, M.E.; Spencer, J.P.E.; Wesnes, K. Criteria for validation and selection of cognitive tests for investigating the effects of foods and nutrients. *Nutr. Rev.* **2014**, *72*, 162–179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Wesnes, K.A. Evaluation of techniques to identify beneficial effects of nutrition and natural products on cognitive function. *Nutr. Rev.* **2010**, *68* (Suppl. 1), S22–S28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Isaacs, E.; Oates, J. Nutrition and cognition: Assessing cognitive abilities in children and young people. *Eur. J. Nutr.* **2008**, *47* (Suppl. 3), 4–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
130. Grantham-McGregor, S.; Baker-Henningham, H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* **2005**, *8*, 1191–1201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Review

Early Nutritional Interventions for Brain and Cognitive Development in Preterm Infants: A Review of the Literature

Nora Schneider * and Clara L. Garcia-Rodenas

Nestec Ltd., Nestlé Research Center, Vers-Chez-les Blanc, 1000 Lausanne 26, Switzerland;
clara.garcia@rdls.nestle.com

* Correspondence: nora.schneider@rdls.nestle.com; Tel.: +41-21-785-9260

Received: 23 November 2016; Accepted: 17 February 2017; Published: 23 February 2017

Abstract: Adequate nutrition is important for neurodevelopmental outcomes in preterm-born infants. In this review, we aim to summarize the current knowledge on nutritional interventions initiated during the hospital stay targeting brain and cognitive development benefits in preterm human infants. Studies can broadly be split in general dietary intervention studies and studies investigating specific nutrients or nutritional supplements. In general, mother's breast milk was reported to be better for preterm infants' neurodevelopment compared to infant formula. The differences in methodologies make it difficult to conclude any effects of interventions with individual nutrients. Only protein and iron level studies showed some consistent findings regarding optimal doses; however, confirmatory studies are needed. This review does not support some widely accepted associations, such as that between long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation and visual development. Clear nutritional recommendations cannot be made based on this review. However, the type of infant nutrition (i.e., breast milk versus formula or donor milk), the timing of the nutritional intervention, and the dose of the nutrient/supplement have been found to be relevant factors in determining the success of nutritional intervention studies in preterm infants.

Keywords: diet; nutrition; brain; cognition; preterm infants

1. Introduction

The WHO has defined "preterm" as an infant born before 37 weeks of pregnancy are completed, and has categorized the preterm population into "extremely preterm" (EPT; <28 weeks), "very preterm" (VPT; 28 to <32 weeks) and "moderate to late preterm" (LPT; 32 to <37 weeks) subgroups [1]. In preterm infants, adequate nutrition early in life is an important factor for developmental outcomes such as neurodevelopment and later cognitive abilities. With greater survival rates, these outcomes have become more relevant as potential nutritional targets.

In this review, we focus on the impact of nutritional or dietary interventions initiated during hospitalization on brain and cognitive development in preterm infants, aiming to understand the impact of nutrients, nutritional supplements or dietary interventions on brain and cognitive development in preterm infants.

Compared to term born infants, preterm infants, especially those born with very low birth weight (VLBW, less than 1500 g) and extremely low birth weight (ELBW, less than 1000 g), have higher rates of brain damage and brain lesions [2], show decreased cortical gray matter volumes [2–4], alterations in subcortical structures, decreased microstructural connectivity [3,5,6], and different patterns of neuronal activation, for example regarding language processing much later in life [4]. However, such activation differences do not necessarily result in cognitive delays later in life, as the developing brain is still plastic and shows impressive compensatory abilities. For example, the use of alternative pathways has

been demonstrated regarding language in preterm infants compared to term born infants studied at adolescence [7,8].

Cognitive outcomes in preterm infants depend on a variety of specific social, health and familial factors, including neurological outcomes. Therefore, VLBW and ELBW infants appear to be at a higher risk for cognitive delays and disturbances, with gestational age being an important factor [9,10]. In general, affected developmental domains in preterm infants include impaired language skills [4,11], memory [4,12] and executive functions [13]. Deficits often become more apparent during childhood and adolescence, with some causing long-term cognitive impairments. However, most disturbances are likely not domain-specific but rather indicative of impaired general cognitive performance [4]. In addition, higher rates of attention deficit and hyperactivity problems [14–16], emotional and socialization problems [4,17] have been reported in children and adolescents who were born preterm. Johnson and Marlow [16] suggest a “preterm behavioral phenotype”, particularly for EPT infants, characterized by an increased risk for symptoms and disorders associated with inattention, anxiety, and social difficulties. Cohort studies indicate those risks (that increase with decreasing gestational age at birth) to also have long-term social consequences, impacting education, jobs, family, and social security benefits in adult life [10].

As described cognitive and behavioral deficits may persist into school age and adolescence and may result in difficulties coping with adult life, early interventions are needed to reduce the risk for cognitive and social disturbances. One potential approach may be through nutrition, diet and feeding: The rapid growth of the developing brain during fetal and early post-natal life makes it particularly vulnerable to nutritional deficits. The effects of a deficiency or excess of a nutrient on brain and cognitive development depend on the timing, dose, duration of exposure and type of nutrient [18]. In the following sections, we review the findings from randomized and cohort studies.

2. Dietary Intervention Studies for Brain and Cognitive Development in Preterm Infants

2.1. Enhanced Enteral and Parenteral Nutrition

One of the problems that require attention in preterm infants is extra-uterine growth failure. Adequate postnatal growth has been consistently associated with improved neurocognitive outcomes during childhood [19,20], adolescence [21] and adulthood [22–24], as well as with reduced risk of conditions such as cerebral palsy [25,26]. Therefore, early nutritional strategies that aim to limit body weight loss and promote growth are important and may positively impact neurodevelopment. Observational study results suggest that improving early parenteral and enteral nutrition to reduce energy and nutrient deficits may improve brain growth, brain maturation and neurodevelopment, especially in EPT and VPT infants. Even after adjusting for confounding factors such as infant gender, birth weight, co-morbidities and maternal education or socioeconomic status, greater cumulative intakes of energy, protein [27], and lipids [18] from both parenteral and enteral sources were associated with better neurodevelopment (as assessed by the Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID) and Brunet-Lézine test) in these studies. Accordingly, two follow-up studies of the same randomized controlled trial (RCT) on the effect of an early (from less than 24 h of life) enriched parenteral and enteral nutrition on VLBW infant growth [28], showed enhanced white matter maturation at term-equivalent age [29] and improved visual perception at 52 weeks post-menstrual age [30]. The initial trial also showed that increased intake of fat, protein, long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA), vitamin A and phosphate resulted in enhanced body and head circumference growth, despite a higher frequency of late-onset sepsis in the intervention group [28]. By contrast, a previous RCT failed to demonstrate a significant effect of protein, fat and dextrose enriched parenteral and enteral feeds on brain volumes and cognitive outcomes (assessed by BSID) [31]. The large dropout rate in this trial (i.e., around 40% of the infants from both groups failed to complete the four-week intervention period) may explain the absence of significant effects. However, when the data from both

groups were pooled, energy and protein deficits inversely correlated with brain volumes, mental and motor outcomes (assessed by BSID) at three months but not at nine months post-term [31].

In summary, the current evidence indicates some benefits of enriched enteral and parenteral nutrition in preterm infants, although the evidence from RCTs is limited. The three RCTs identified were small and did not report an appropriate power calculation for neurodevelopment; furthermore, in one study [31] the test administrator was not blinded to the feeding regimen. None of the studies defined neurodevelopment or cognition as the primary outcome.

For a summary of studies, please refer to Supplementary Materials Table S1.

2.2. Breast Milk and Infant Formula Studies

For term-born infants, breast-feeding provides adequate nutrition to facilitate growth and development. However, the role of human milk in the development of preterm infants is less well defined as breast milk contains insufficient quantities of energy and nutrients to meet the greater nutritional needs of preterm infants. Compared with full-term infants, preterm neonates have high potential for growth but very limited nutrient reserves at birth. In addition, preterm infants are subject to a variety of physiological and metabolic stressors, such as infection, inflammation or respiratory distress, which increase their nutritional requirements [32]. The majority of preterm infants, especially very preterm infants, exhibit significant energy and nutrient deficits by the time they are discharged from the hospital [33].

Current data from two RCTs suggest that fortifying maternal breast milk for preterm infants with multi-nutrient human milk fortifier or preterm formula during the hospital stay [34,35] does not provide any significant advantage in cognitive development (measured by the Knobloch et al. Developmental Screening Inventory (BSID) [36] and Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)) or social maturity (measured by the Vineland Social Maturity Scale) at nine or 18 months, or eight years corrected age, compared to preterm infants fed with unfortified maternal breast milk. Both studies were performed by the same group nearly 20 years ago and should be reviewed critically. One study [34] compared feeding with unfortified breast milk to breast milk complemented with a multi-nutrient fortifier. However, milk represented only half of the feeds; the other half was preterm formula in both the fortified and unfortified groups, and the study was not powered for cognitive development as a primary outcome. In the second study [35], cognition was a priori defined as a primary outcome. Preterm or term formula was given when the mother was unable to provide enough milk, but the formula consumption in the study was actually low, as the mothers provided enough milk volume for most of the feeds. Therefore, more data are required before concluding any absence of benefit of breast milk fortification, a strategy that has been shown to have a beneficial impact on preterm growth and other health outcomes [37]. Furthermore, one of the studies suggested gender differences in the impact of preterm formula on cognitive outcomes, with a stronger effect in boys. Confounding factors may therefore be important to identify and consider in future studies.

More conclusive evidence comes from cohort studies comparing both fortified or unfortified maternal milk versus nutrient-enriched preterm formula, and unfortified maternal breast milk versus standard infant formula. Most of the available studies show breast milk to be advantageous for cognitive and behavioral outcomes (mainly assessed by BSID or Griffiths' Mental Development Scales (GMDS)) [38–46], in line with the widely reported benefits of maternal milk on preterm infant health and development. However, none of the studies defined neurodevelopment or cognition as a primary outcome. Only one study failed to show a difference between breast milk and formula feeding for neurodevelopment outcomes (evaluated by BSID and Amiel-Tison Neurological Assessment) at 18 to 22 months of age, possibly due to the small sample size and the lack of statistical power as well as the relatively low contribution of breast milk volume (around 30%) to total infant intake in the milk fed group [47]. Obvious ethical reasons prevent the use of a randomized design. Although multivariate data analyses that include confounding variables confirm the benefits of maternal milk in most of

the available studies [38–41,43,44], an uncontrolled confounder-related bias cannot be excluded in these studies.

In summary, evidence from association studies suggests a positive link between maternal breast milk and neurodevelopment in preterm babies that may last beyond early infancy. A significant association between the duration of breast milk feeding and cognitive abilities during infancy [41] as well as at school age [48] have been reported, suggesting benefits of extended breast-feeding for preterm children's cognitive development. Prolonged breast-feeding after hospital discharge may thus be a mediating factor.

The benefits of donor milk on cognitive outcomes over formula are less clear, despite the fact that maternal milk and enteral feeding with donor milk have been reported to reduce infant morbidity and increase survival [49]. The three RCTs comparing unfortified banked milk to preterm formula were performed in the 1980s and early 1990s. One trial failed to find any significant difference in cognitive development as a primary outcome using BSID [50], while the other two studies showed an advantage for formula over donor milk on some secondary, short-term developmental outcomes assessed with the Knobloch et al. [36]. Developmental Screening Inventory [36] or Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS) [51,52], with no differences in the longer term [50]. Pasteurization, which destroys neurologically active factors in donor milk, may be responsible for the poor impact of donor milk on cognitive outcomes. It is also possible that beyond the potentially bioactive molecules in the milk fluid, maternal milk provision during hospital stay can, by favoring the continuation of breast feeding after hospital discharge, promote the emotional maternal-infant bonding, a well-known positive factor for cognitive, behavioral and emotional development [53]. In any case, additional studies using the current protocols for infant clinical and nutritional management are warranted to confirm or refute these findings. To our knowledge, no studies have compared maternal to donor milk or fortified donor milk to preterm formula in terms of neurocognitive development.

Overall, the setup and quality of the donor milk RCTs can be considered good. The three studies reported appropriate randomization, blinding and similar group characteristics at baseline, although only one was adequately powered for neurodevelopment as a primary outcome [50].

For a summary of breast milk studies, please refer to Supplementary Materials Table S2.

Available evidence from four RCTs including nearly 600 infants consistently indicates that feeding preterm infants during their hospital stay with nutrient-enriched preterm formula compared to standard formula results in improved cognitive performance at 18 months corrected age (BSID) [54], as well as at eight and 16 years of age (WISC) [21,35,54,55]. This suggests that benefits of nutrient-enriched preterm formula may persist into childhood and adolescence. One potential factor for this may be the nutritional effect on early brain structural growth, as indicated by an explanatory neuroimaging study (MRI) by Isaacs et al. [55]. The study shows both a significantly higher verbal IQ and significantly larger caudate volumes. The composition of the different formulas used as interventional products in the studies above varied to some extent, but nutrient-enriched formulas were consistently higher in energy, protein, carbohydrate, lipids, vitamins and minerals than non-enriched formulas. The studies were of generally good quality, adequately randomized and blinded, but only two of the four studies [35,54] were statistically powered for neurodevelopment as a primary outcome, while the other two [21,55] did not report any specific power calculation. The study of Isaacs et al. [55] was an explanatory MRI study, so randomization and power calculation were not applied. Mediating factors of the effects in the formula studies included birth weight, duration of formula intake, and gender [21,54].

For a summary of formula studies, please refer to Supplementary Materials Table S3.

2.3. Studies with Specific Nutrients or Nutritional Supplements for Brain and Cognitive Development

For an overview of nutrients and doses tested in the reviewed studies, please refer to Table 1.

Table 1. Doses, feeding mode and paradigm of interventions with specific nutrients and nutritional supplements for brain and cognitive development in preterm infants

Nutrient	N Trials	Doses Tested	Doses Reported as Effective	Feeding Mode	Intervention Paradigm
Protein	4	2.6–7.2 g/kg/day	3.8–4.8 g/kg/day	Breast milk or formula	from 100 Kcal/kg/day during 2 weeks; from full enteral feeds until discharge, depending on the study
Amino acids	3	0–4.0 g/kg/day	Uncertain	Parenteral solution	from <2–72 h after birth during 3–20 days, depending on the study
Taurine	1	<5 vs. 45 mg/L	None	Formula	from 7–10 days after birth until discharge
Glutamine	3	0 vs. 0.3 g/kg/day	None	Breast milk or formula	from 7 to 30 days after birth
LCPUFA: cognitive development	13	DHA: 0%–1.4% FAARA: 0%–1.2% FA	Uncertain	Breast milk or formula	from between birth and 10 weeks of life until either discharge or 12 months of CA, depending on the study
LCPUFA: visual development	14	DHA: 0%–1.0% FAARA: 0%–0.68% FA	Uncertain	Breast milk or formula	from between <72 h and 25 days of life until either discharge or 12 months of CA, depending on the study
Vitamin A	1	5000 IU	None	Not reported	Intramuscular injection; 3 times/week; from birth to 4 weeks of age
Iron	3	1–3.4 mg/kg/day	1–2 mg/kg/day	Breast milk or formula	from between 2 and 9 weeks of age until between 6 months and 12 months after discharge, depending on the study
Probiotics					
<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	1	1×10^8 cfu/day	1×10^8 cfu/day	Not reported	from <72 h after birth until discharge
<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	1	2.6×10^9 cfu/day	2.6×10^9 cfu/day	Not reported	from <72 h after birth until discharge
<i>L. sporogenes</i>	1	3.5×10^8 cfu/day	None	Predominantly formula	from <48 h after birth until discharge
Infloran	1	2×10^9 cfu/kg/day	None	Breast milk	until discharge (intervention start not reported)
Prebiotics (80% sCGOS/LCFOs + 20% pAOS)	1	≤1.5 g/kg/day	None	Breast milk or formula	from 3 days after birth during 28 days
Sphingomyelin	1	13% and 20% total phospholipids	20% total phospholipids	Predominantly breast milk	from <24 h after birth during 8 weeks

LCPUFA: long-chain polyunsaturated fatty acids; sCGOS: short-chain galacto-oligosaccharides; LCFOs: long-chain fructo-oligosaccharides; pAOS: peptin-derived acid oligosaccharides; DHA: docosahexaenoic acid; ARA: arachidonic acid; FA: fatty acids; IU: international units; cfu: colony forming units; CA: corrected age.

2.3.1. Protein and Amino Acids

As previously mentioned, preventing weight-loss through adequate nutrition is one of the most important goals in the management of preterm infants during their hospital stay. The appropriate growth of lean body tissue, and the brain in particular, depends on neonatal protein intake [56]. Current evidence indicates that enteral intake ranging between 3 and 4 g/kg/day is safe and promotes adequate growth in preterm-born infants [57].

Most observational studies identified suggest a positive association between enteral and parenteral protein intake during the first 7–10 days of life and neurodevelopment in ELBW infants [27,58,59]. Similarly, two RCTs support a positive impact of enteral feed (breast milk or formula) fortification with protein doses of 3.8 g/kg/day [60] and 4.8 g/kg/day [55] compared to doses of 3.1 and 3.5 g/kg/day, respectively, on cognitive development, measured with developmental scales such as BNBAS and GMDS. In contrast, two follow-up studies in the 1970s [61,62] of a RCT from the 1960s [63] suggest that enteral supplementation with protein doses of 6 g/kg/day or more lead to an increase in detrimental outcomes, such as lower cognitive performance [62], fever and lethargy at 5–6 years of age. In addition to the dose, the assessment time points differ between the studies. Bhatia et al. [60] and Biasini et al. [56] report an early positive effect at 37 weeks and three months corrected age that did not remain significant at nine months corrected age. Of note, none of the identified trials report a power calculation for the neurocognitive outcomes.

In summary, results from the reviewed studies are in line with findings on physical growth [57]: an enteral intake of protein of over 3.5 g/kg/day would be required to support proper neurodevelopment in preterm-born infants, whereas intakes over 6 g/kg/day may have detrimental effects. More studies are required to confirm these results, define the optimal enteral protein dose, and assess the long-term impact on infant cognitive outcomes.

Two parenteral amino acid (AA) supplementation studies failed to show neurodevelopmental benefit as measured by the BSID at 6, 12, 18, or 24 months corrected age [64,65]. In both studies, supplementation was in the range of 3 to 4 g/kg/day, the target population was ELBW infants, and cognition was a secondary outcome. The study by Poindexter et al. [65] compared timing (early versus late provision of AAs), whereas Blanco et al. [64] compared AA doses (3 versus 4 g/kg/day). The latter demonstrated a significantly lower mental development index (BSID) score at 18 months for the early and high AA doses, but the difference was no longer evident at 24 months. In a third study, the effect of parenteral AA intervention (supplementation from birth with 2.4 g/kg/day versus a standard, more gradual AA introduction) on neurodevelopmental outcomes was gender- and outcome-dependent. While the frequency of major disabilities at two years of age (primary outcome) was smaller in boys in the intervention group, the Mental Development Index of the BSID (secondary outcome) was lower in girls in the intervention group than in the standard AA introduction group [66].

Taurine is a conditionally essential, non-protein AA in preterm infants. It is found at very high levels in neural tissue, particularly in the developing brain. It has therefore been postulated that adequate intake of taurine in the preterm infant is required to support brain development. Consistent with this, low taurine status during the neonatal period has been associated with impaired cognitive performance during childhood, i.e., lower scores on the BSID mental development index at 18 months and the WISC-R arithmetic subtest at seven years [67]. In addition, another RCT showed that taurine supplementation of pre-discharge formula (45 mg/L) versus non-supplemented formula (<5 mg/L) had a mild but positive impact on maturation of auditory brainstem-evoked responses in preterm infants [68]. However, both studies reported no further differences in cognitive, neurobehavioral or eye development outcomes (BNBAS and electroretinogram, ERG) compared to non-supplemented formula.

The supplementation effect of glutamine, another AA proposed as conditionally essential in preterm infants, has been investigated by two follow-up studies on cognition and one on brain development from a RCT [69] that originally investigated enteral glutamine supplementation in VLBW preterm infants at 0.3 g/kg per day for four weeks soon after birth. The follow-up studies on cognition indicate no particular effect on neurodevelopment (motor, cognitive and behavioral) at two [70] and

7.5 [71] years of age, despite a lower incidence of serious neonatal infections and increased brain volumes at 8.5 years [71] in the glutamine group than the alanine control group [70,71]. Current evidence is too scarce to draw any conclusions; the reviewed studies suggest no cognitive benefit of glutamine supplementation during the neonatal period in VLBW preterm infants.

None of the protein or AA studies defined neurodevelopment or cognition as a primary outcome, nor were they powered for it. For a summary of studies, please refer to Supplementary Materials Table S4.

2.3.2. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids

LCPUFAs are important components of the cell membranes in the human brain and retina, with docosahexaenoic acid (22:6n-3; DHA) and arachidonic acid (20:4n-6; ARA) being the major n-3 and n-6 LCPUFAs, respectively, deposited in the membranes of the developing brain and retinal photoreceptor cells during the perinatal period. In utero, the placenta selectively and substantially extracts DHA and ARA from the mother and enriches the fetal circulation. Most intrauterine DHA and ARA accumulation occurs during the last trimester of pregnancy [72]. The physiological requirements for DHA and ARA are highest during the perinatal period. Prematurely born infants are at particular risk for LCPUFA deficiency; they lose their normal placental supply of nutrients, have very low fat stores, and have to rely on immature digestive and metabolic functions [73,74]. LCPUFA supplementation of breast milk and formula has been suggested to improve both cognitive and visual development in these infants.

Cognitive development. Among the nutrients in the present review, LCPUFAs were the most widely investigated, with 13 intervention RCTs and three observational studies. However, evidence from these studies was mixed, making it difficult to draw unambiguous conclusions.

Two of the intervention studies from the same infant cohort suggest LCPUFA supplementation of human milk during hospital stay has a beneficial effect on short-term neurodevelopmental outcomes, e.g., including problem-solving skills, recognition memory, and attention scores assessed with the Ages and Stages Questionnaire (ASQ), the primary outcome in both studies, and free play sessions compared to unfortified human milk [75,76]. However, a recent follow-up study failed to find any significant effect of LCPUFA supplementation on brain volumes and cognitive outcomes, including Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), California Verbal Learning Test (CVLT-II) and the Grooved Pegboard test in these children at eight years of age [77]. Positive findings have been reported for supplemented formula (i.e., double dose of fish oil or higher levels of DHA and ARA) versus non-supplemented formula (i.e., single dose of fish oil; regular levels of LCPUFAs), during hospital stay only [78], as well as before and beyond hospital discharge [73,79]. However, none of the three studies reported a sample size calculation for the cognitive outcomes (BSID). Quite a few intervention studies, on the other hand, do not support significant neurodevelopment benefits (e.g., measured by BSID), either comparing supplemented versus non-supplemented infant formula [80,81], mixed feeding [82–85], or increased levels in breast milk due to maternal supplementation [86]. Most of the studies investigated cognitive development as the primary outcome and were adequately powered for it, except for those by Isaacs et al. [84] and van Wezel-Meijler et al. [81]. Factors that may have contributed to these controversial and inconclusive results include gender-specific effects [83,84,86], degree of immaturity [85], type of infant nutrition tested (maternal breast milk versus formula or donor milk), essential fatty acid supply and status, time of supplementation, and oil source, as well as a large range of LCPUFA doses. Most of the available studies tested doses equal to or lower than 0.35% DHA. Higher doses (i.e., 1.4% of the fatty acids as DHA) showed a short-term benefit [75,76], which did not seem to persist into later childhood [77].

Evidence from the two observational studies [87,88], both based on the same cohort, found significant negative associations between Mead acid levels, EFA deficiency index in mother's breast milk, and infant motor quality (General Movements) at 40 weeks of gestational age, and between ARA levels in breast milk and BNBAS outcomes at 40 weeks of gestational age [87], as well as

between *n*-6 concentration in breast milk and motor, mental and behavioral development (General Movements and BSID) up to 18 months of age [87]. A third, smaller observational study comparing infants who received DHA supplemented parenteral feeds during the first 3–4 weeks with a historical, unsupplemented cohort failed to identify any difference in neurodevelopmental outcomes (assessed by BSID and Vocabulary Test-Comprehension of the Peabody Picture Vocabulary Test) at three years of age [89]. Neither of the observational studies defined a primary outcome, nor did they report a power calculation for the cognitive and behavioral endpoints.

In summary, the body of evidence linking early nutrition and cognitive benefits in preterm infants is probably largest for LCPUFA. The quality of the intervention studies was generally good to high, as most were adequately randomized, blinded and powered for cognitive outcomes. Many of the studies in this area explored neurodevelopment and cognition as the primary outcomes. Nevertheless, more studies are needed to determine the optimal LCPUFA dose, LCPUFA combinations, ratios and possibly oil sources, timing and length of the intervention, as well as the preterm infant populations that may benefit the most.

Visual development. Inconsistent findings have been reported for LCPUFAs and visual development in 14 RCTs. Studies vary greatly in design, particularly regarding nutritional intervention (different combinations of LCPUFAs, diets, doses and different control diets) and all except one lack power calculation for visual development outcomes. Only the study by Smithers et al. [90] defined visual development as a primary outcome. Interventions during the hospital stay showed some positive findings for retinal function as assessed by ERG [91] but not for visual acuity [73,81,92,93] when comparing different infant formula groups; however, positive effects on visual acuity were yielded with mixed feeding [85,90]. Interventions that started during and continued beyond the hospital stay resulted in mixed findings with some supportive evidence for DHA- and/or eicosapentaenoic acid (EPA)-supplemented infant formula for visual acuity [92–96], visual information processing speed [97,98], and in some electrophysiological measures (i.e., visual evoked potentials) [99], but not for retinal function [100], or brain auditory evoked potentials [99] in preterm infants.

Overall, supplementing the diet of preterm infants with a combination of LCPUFAs (ARA, DHA, EPA) rather than with single LCPUFA types appears to be most beneficial for visual outcomes, at least when compared to a diet low in *n*-3 fatty acids. However, observational data do not support associations between LCPUFA levels in breast milk and retinal function or visual acuity in very preterm infants [74]. Similar to the cognitive outcome studies, the visual development studies showed a high heterogeneity in terms of type of population, type of infant nutrition, essential fatty acid supply or LCPUFA doses. High doses of DHA may be effective (i.e., 1.0% fatty acid DHA), although only one study testing this dose was found [90].

For a summary of LCPUFA studies, please refer to Supplementary Materials Table S5.

2.3.3. Micronutrients

Vitamin A. Adequate vitamin A status is key for optimal growth and development. Preterm infants are often deficient in vitamin A, especially extremely preterm infants, due to very limited liver stores at birth and possibly insufficient supplementation during and after hospitalization [101]. Vitamin A deficiency may increase the risk for bronchopulmonary dysplasia (BPD, a neonatal chronic lung disease), retinopathy of prematurity (ROP) [101], and long-term neurodevelopmental delays [102].

Only one publication was identified that investigated the effect of intramuscular vitamin A supplementation (i.e., 5000 IU, three times per week) versus sham injection in ELBW infants during hospitalization. It suggests a reduction of BPD symptoms but no significant effect on neurological, mental or psychomotor development, as measured by neurodevelopmental impairment (NDI) and BSID [103]. The study publication does not report a power calculation in the trial design.

Iron. Iron deficiency is the most common single nutrient deficiency worldwide, and preterm infants are at particular risk because of their small iron store at birth, high growth velocity, and the iron losses caused by frequent blood sampling [104]. Iron plays an important role in the development

of the central nervous system and is essential to neural myelination and neurotransmitter function. Iron deficiency anemia during infancy is associated with poor neurological development [105,106]. However, it is important to state that there are some concerns regarding iron supplementation because humans have no system for iron excretion; since preterm infants are particularly vulnerable to oxygen radical injury, iron supplementation can be harmful for the preterm brain [105,106].

Results from two RCTs at best suggest that fortifying enteral nutrition of preterm infants with 1–2 mg iron/kg/day from early life may improve some neurodevelopmental outcomes such as gross motor functioning (evaluated by the Gross Motor Function Classification System (GMFCS)) and intellectual abilities (evaluated by The Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)) [106], as well as behavioral outcomes (e.g., as assessed with the Child Behavior Checklist (CBCL)) at pre-school age [107]. In contrast, no improvement in hearing nerve responses (Central Conduction Time) [105] or in cognitive performance assessed with the WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) at pre-school age [107] could be demonstrated with these iron doses. An intervention with higher doses, e.g., >3 mg iron/kg/day, does not appear to add any beneficial effects on motor and neurological development compared to 2 mg/kg/day [108]. Thus, overall, iron-fortified nutrition providing 1–2 mg iron/kg/day from early life on may be enough to improve cognitive development in preterm infants. The evidence is based on three properly randomized and blinded studies, of which two were adequately powered for hearing nerve response and cognition as primary outcomes. The study by Steinmacher et al. [106] investigated cognitive and behavioral development as secondary outcomes, focusing on iron status and iron deficiency as a primary outcome.

2.3.4. Probiotics

Oral administration of probiotics has been shown to be effective in reducing the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm-born infants. It has also been proposed that oral probiotics may improve gastrointestinal function, leading to less feeding intolerance [109]. This enhances nutrition during the neonatal period, which may contribute to improved growth as well as neurodevelopmental outcomes. In addition, recent developments in the area of the microbiota-gut-brain axis [110] suggest that modulation of the gut microbiota composition and/or metabolism via probiotic interventions may have an impact on brain development, and consequently on neurocognitive outcomes.

While the findings from one unblinded RCT suggest that oral administration of either *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 or *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 may help to prevent suboptimal neurological outcomes [111] in very preterm infants, the results of two other RCTs with *Lactobacillus sporogenes* [112] or the blend Infloran (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis*) [113] did not support an effect of these strains for neurological (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)) and neurodevelopmental outcomes (BSID and NDI). Only the two latest studies [111,112] were powered for the NDI as a primary outcome. More studies are required to confirm these results and to understand the potential impact of specific probiotic strains and doses.

2.3.5. Prebiotics

Similar to probiotics, prebiotics can modulate the gut microbiota of preterm infants and reduce the levels of pathogenic bacteria [114]. However, to date RCTs have failed to demonstrate a benefit of prebiotic oligosaccharides on clinical outcomes such as NEC, sepsis or tolerance to enteral feeding; for review see Srinivasjois et al. [115]. Similarly, the only prebiotic RCT identified failed to demonstrate a beneficial effect of breast milk or preterm formula supplementation with a blend of neutral and acidic oligosaccharides on neuromotor development during the first year of life [116]. This study was a follow up of a blinded RCT monitoring the impact of prebiotics on infectious morbidity [117] and was not powered for neurodevelopmental outcomes.

2.3.6. Sphingomyelin

Sphingomyelin is an important lipid in the structure of brain membrane cells. Only one randomized pilot study [118] has investigated the effect of sphingomyelin supplementation in a few very preterm infants so far. Findings reported some improved neurodevelopmental outcomes, including intellectual abilities (Fagan Test of Infant Intelligence), sustained attention (free play) and behavior (BSID) with formula containing 20% (of total phospholipids) sphingomyelin from milk phospholipids compared to 13% sphingomyelin from egg phospholipids. The intervention was for eight weeks immediately after birth [118]. Again, more studies are needed to validate these findings and to understand whether increased sphingomyelin doses and/or the use of milk as source of this compound could be responsible for the observed effect.

For a summary of micronutrients, probiotics, prebiotics and sphingomyelin studies, please refer to Supplementary Materials Table S6.

3. Discussion

Nutritional interventions starting during hospitalization to reduce the risk of neurodevelopmental, cognitive and behavioral disturbances in preterm infants have been reviewed in this paper.

3.1. Nutrients, Nutritional Supplements and Dietary Interventions That Have Been Shown to Be Promising for Neurodevelopmental Effects in Preterm Infants

In general, mother's breast milk has been shown to be superior to formula milk. This is consistent with a systematic review by Koo et al. [119] on the effect of human milk feeding on neurodevelopment outcomes in preterm VLBW infants. The review highlights that preterm VLBW children with no neurological impairment receiving human milk scored within normal ranges on standardized cognitive tests (BSID, K-ABC, and WISC). Limited evidence points towards no significant advantage of fortified over unfortified breast milk. By contrast, currently available studies do not support the superiority of unfortified donor milk over preterm formula on neurodevelopment. Whether fortified donor milk is superior to formula in terms of neurodevelopmental outcomes has not yet been studied, to our knowledge. Furthermore, nutritionally enriched preterm formula was largely shown to be superior to non-enriched term formula. This is consistent with a recent systematic review and meta-analysis by Chan et al. [120], which concluded that increased early enteral nutrition may increase the likelihood of survival without neurodevelopmental impairment in VPT and/or VLBW infants. However, the authors also highlight significant heterogeneity between study designs ($I^2 = 75.9\%$). It should also be noted that most nutrient-enriched formulas used in the reported studies supply consistently high energy, protein, carbohydrate, lipids, vitamins and minerals, as the majority of preterm infants, especially VPT, exhibit significant energy and nutrient deficits by the time they are discharged from the hospital [33]. The high supply of energy, although often linked to positive neurodevelopmental outcomes [27], may also result in undesirable side effects such as electrolyte deviations during the first week of life [28]. Other studies suggest an insignificant contribution of mean energy intake/kg/day (as compared to birth weight for example) to growth outcomes in the first year of life of preterm infants [121].

Regarding single nutrients or nutritional supplements, the variety of study designs and methods used make it difficult to give overall nutritional recommendations. Probably the most consistent positive results based on a few studies are for enteral protein and iron, though confirmatory research is required, as recommended in two recent Cochrane systematic reviews evaluating the evidence on these nutrients [57,122]. A positive impact has been also reported for the probiotics *L. rhamnosus* ATCC 53103 and *L. reuteri* ATCC 55730 (one positive study), and Sphingomyelin (one positive pilot study), although more data based on adequately powered studies are warranted to confirm these findings. Nutrients shown to be ineffective in the scope of the current review, on the other hand, include glutamine, vitamin A, parenteral AA, taurine, prebiotics (blend of neutral and acidic oligosaccharides) and the probiotics *L. sporogenes* and Infloran (*L. acidophilus* and *B. infantis*), although the number of trials investigating each of these compounds is far too low to conclude absence of benefit. In addition,

only the two probiotic studies were adequately powered for a neurodevelopmental outcome (assessed by NDI), while the AA (parenteral, glutamine, and taurine), vitamin A and prebiotic studies either reported no primary outcome and/or power calculation or included cognition as a secondary outcome. The most studied nutrient group is LCPUFA, but inconsistent results have been found for both cognitive and visual outcomes. While most of the included studies have tested levels equal to or below 0.35% DHA and report inconsistent results, three studies with high doses of DHA yielded some short-term effects, two for cognition (i.e., 1.4% fatty acid DHA) [75] and one for vision (1.0% fatty acid DHA) [90]. However, the long-term sustainability of these effects remains to be demonstrated [77]. The lack of consistent efficacy for cognition is in line with the recent meta-analysis by Qawasmi et al. [123], which found no significant effects of LCPUFA supplementation on cognition in preterm infants. The analysis did not find dose effects for the whole population evaluated in the meta-analysis, which included term as well as preterm-born infants. Regarding visual acuity, a meta-analysis by the same group [124], again including both term and preterm-born infants, found that trials assessing visual acuity by using visual evoked potentials (VEP) tended to show a positive effect of supplementation, while trials that used doses of <0.32% of DHA were likely to show no significant effect on visual acuity. A moderating effect of preterm status on the association between LCPUFA supplementation and visual acuity was reported; however, the lack of consistency led the authors to discuss it as a false positive error. Results indicating efficacy of high LCPUFA doses for neurodevelopmental outcomes are in line with the emerging view that the LCPUFA requirements of preterm infants may be larger than previously estimated [125]. From this perspective, early LCPUFA supplementation with doses above the current recommendations may make it possible to match the LCPUFA fetal accretion rates, leading not only to improved cognitive and visual outcomes but also to reduced risk of preterm mortality and morbidity [126]. Nevertheless, additional studies are warranted to confirm the efficacy and ensure the safety of this approach.

3.2. Study Design, Expected Sample Sizes and Outcomes for Nutritional Clinical Trials among Preterm Infants to Assess and Demonstrate Changes in Neurodevelopment and Cognition

In general, there was huge variability in methods. Sample sizes of RCTs ranged from 20 to more than 600 infants. Neurocognitive development was often not the primary objective of the studies and many trials were inadequately powered for cognition-related outcomes. Comparison of the results from different trials was limited by, among other factors, the use of inclusion criteria based on either gestational age or body weight at birth and also by selecting infants with differing degrees of prematurity and/or birth body weight. Based on the reviewed studies, some factors could be identified that are highly relevant and should be considered as potential confounding or stratifying variables for future studies. These include degree of prematurity and birth weight, postnatal age at start of intervention (e.g., a few hours versus several days or weeks after birth), duration of intervention, type of infant nutrition, and length of follow-up visits (thus drop-out rate), breast-feeding duration after hospital discharge, and gender differences. The supply of energy and other nutrients during and after the intervention likely plays an important role as well, both in positively modulating neurodevelopment rates as well as in potentially leading to undesirable side effects. In addition, well-known factors such as neonatal risk, sequelae of perinatal care and risks for long-term consequences [10], socioeconomic status or maternal IQ should of course be appropriately addressed in a study design.

Cognitive-behavioral outcomes. The majority of the studies assessed neurodevelopment by developmental screening tools, such as the BSID, GMDS, Knobloch et al. Developmental Screening Inventory [36], and Wechsler scales. These development tests yield overall development scores (i.e., DQ, Development Index, or IQ), which are rather robust within normal ranges, as they test a child's abilities across several developmental domains (i.e., language, motor, cognitive, and emotional skills), and resulted in very mixed findings across studies. In the context of nutritional efficacy studies, developmental screening measures display a relatively low degree of sensitivity [127],

which in turn impacts interpretability and relevance of the research findings [128]. Especially in children, those cognitive tests measure behavior or performance in a specific situation rather than actual intellectual ability or competence [129], therefore interpretation of the study findings may be limited, especially across the variety of measures used in the included studies. However, analyses of more specific subcategories such as verbal intelligence or language skills seem more promising for investigating the impact of nutrition and diet on brain and cognitive development in preterm children. In line with ILSI Europe recommendations [127,128], this suggests and supports more hypothesis-driven approaches for nutritional interventions, targeted at the neurodevelopmental or cognitive domain that is expected to be impacted by the intervention, based on known or hypothesized mechanisms of action, especially for studies investigating individual nutrients or compounds. Furthermore, measures derived from MRI and EEG techniques may support more objective and specific assessments of brain benefits in nutritional studies than traditional developmental screening tools.

Neuroimaging and electrophysiological outcomes. Although neuroimaging provides a unique way of insight into in vivo brain development and is routinely used in preterm infants in clinical settings, few studies included neuroimaging-based outcomes. Six studies included MRI outcomes [29,31,55,71,77,81] with mixed findings. Some dietary effects on brain volumes (e.g., caudate structures, white matter, and hippocampus) and diffusivity measures (e.g., in corticospinal tract and cingulum) were reported for enriched parenteral nutrition with neuroimaging at term-equivalent age [29], glutamine supplementation with neuroimaging at 8.5 years of age [71] and high nutrient preterm formula with neuroimaging at 16 years [55]. No nutritional effects, however, were reported for enriched parenteral nutrition on total brain volume at 40 weeks postconceptional age [31], parenteral LCPUFA on white matter in infants at three and 12 months corrected age [81], or for enteral LCPUFA with neuroimaging at 8.5 years of age [77]. Nine of the reviewed studies included at least one electrophysiological outcome such as event-related potentials (ERP), VEP, auditory brainstem responses (ABR) [109], and electroretinogram (ERG). These measures were found predominantly in the context of LCPUFA and visual development and resulted in mixed findings [74,90–92]. These measures seem to be valuable to assess, and in some cases visualize, brain physiological changes in vivo.

Non-nutritional interventions. Interestingly, none of the studies reviewed here investigated the complementary effect of non-nutritional or behavioral interventions in combination with nutrition. In vulnerable populations, e.g., undernourished children, this appears a promising intervention strategy to impact brain and cognitive development [130]. Therefore, combined or holistic intervention approaches around nutrition could be an interesting area to be explored in future studies in preterm infants. This may also better reflect the multi-etiology of child development, which is influenced by genetic factors, individual factors (temperament/ personality), biological factors (e.g., health and nutritional status), environmental factors (e.g., stimulation, and quality of mother-child interaction) and cultural factors, with nutrition being only one aspect, albeit an important one.

4. Conclusions

To summarize, many clinical studies have investigated the benefit of early nutritional interventions for neurodevelopment and cognition in preterm infants. Maternal breast milk seems to be best for preterm infant neurodevelopment, as it is for many other preterm outcomes. Although for obvious ethical reasons maternal milk studies were all observational, most of them were well controlled for confounders related to infant risk (e.g., gender, gestational age, birth weight, and length of hospitalization) and comorbidities known to impact neurodevelopment (e.g., NEC and BPD), as well as maternal and family factors (e.g., socioeconomic status, education, and smoking). These findings are in clear contrast to those obtained from the randomized comparison of donor milk and preterm formula, which found unfortified banked milk to be disadvantageous for neurodevelopmental outcomes. The results suggest that biologically active components in unprocessed maternal milk that may be responsible for improved cognitive outcomes may be destroyed by donor milk pasteurization.

Alternatively, confounding effects of non-nutritional factors associated with breastfeeding (e.g., skin contact, bonding, and maternal well-being), especially after hospital discharge, may also explain the benefits of maternal milk feeding [53].

The methodological variety of study designs makes it difficult to conclude any effect of interventions with individual nutrients. Only protein and iron level results show some consistency. Surprisingly, this review does not support scientifically established dogma that are widely accepted, such as LCPUFA supplementation of preterm formula for visual development when an adequate supply of essential fatty acids is provided. To strengthen the estimation of the intervention effects, meta-analyses for defined nutrients or nutritional approaches, e.g., LCPUFAs or amino acids, may be desirable next steps, particularly for those areas where existing individual studies are not adequately powered.

Some relevant factors that appear to determine the success of an intervention study in preterm infants include: the type of infant nutrition tested, the timing of the nutritional intervention (it seems safe to state that the earlier the intervention, the better the effect), and the dose of the nutrient/ingredient. However, higher doses do not necessarily lead to better benefits. Doses should be considered carefully for this vulnerable population due to potential toxic effects and the risk for adverse outcomes.

Suggestions for the design of future clinical trials are to test subcategories (e.g., verbal IQ instead of full IQ scales) or specific domains (e.g., motor skills, language skills, and attention skills) of neurodevelopment and cognition, based on clear hypotheses, rather than overall development scores. Moreover, gender differences and degree of infant prematurity should be considered, especially when considering these subcategories of development and specific cognitive domains.

In conclusion, preterm-born babies need proper support for brain and cognitive development. One of the influencing early life factors may be nutrition, with maternal breast milk being best for neurodevelopment in preterm infants. When maternal breast milk is not available, fortified preterm formula has been shown to be an alternative from the currently available scientific evidence. Additional studies comparing the neurodevelopmental effects of fortified donor milk to preterm formula are warranted. Until such results are available, donor milk should remain the preferred choice when maternal milk is not available, given the superiority of donor milk over formula in terms of tolerance to feeding and risk of NEC; this is supported by a systematic review by Quigley and McGuire [49]. In general, more and better quality studies are needed on the topic; the currently best investigated nutrients in many good quality studies are LCPUFAs.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/187/s1>, Table S1: Enhanced Parenteral and Enteral Nutrition Studies, Table S2: Breast Milk Studies, Table S3: Infant Formula Studies, Table S4: Protein and Amino Acid Studies, Table S5: LC-PUFA Studies, Table S6: Micronutrient and Specific Ingredient Studies.

Acknowledgments: Sincere thanks to Kirsti Peltola who performed the literature search and supported summarizing the content and to our colleague, Lisa Edelson, who reviewed the manuscript draft. The literature search and review performed by Kirsti Peltola was financially supported by Nestec Ltd.

Author Contributions: N.S. and C.L.G.-R. formulated the research question, supported the study execution and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest: This study was funded by the Nestec Ltd., a subsidiary company of the Nestlé group. N.S. and C.L.G.-R. are employees of Nestec Ltd.

Abbreviations

AA	Amino acids
ARA	Arachidonic acid
ELBW	extremely low birth weight (less than 1000 g)
EPT	extremely preterm (<28 weeks)
LPT	late preterm (32 to <37 weeks)
VLBW	very low birth weight (less than 1500 g)
VPT	very preterm (28 to <32 weeks)

References

1. March of Dimes; Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children; World Health Organization. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
2. Jakuskiene, R.; Vollmer, B.; Saferis, V.; Daugeliene, D. Neonatal outcome of very preterm infants admitted to a tertiary center in Lithuania between the years 2003 and 2005. *Eur. J. Pediatr.* **2011**, *170*, 1293–1303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Nagy, Z.; Ashburner, J.; Andersson, J.; Jbabdi, S.; Draganski, B.; Skare, S.; Böhm, B.; Smedler, A.C.; Forsberg, H.; Lagererantz, H. Structural correlates of preterm birth in the adolescent brain. *Pediatrics* **2009**, *124*, e964–e972. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Nosarti, C.; Murray, R.; Hack, M. *Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Birth: From Childhood to Adult Life*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2010.
5. Lubsen, J.; Vohr, B.; Myers, E.; Hampson, M.; Lacadie, C.; Schneider, K.C.; Katz, K.H.; Constable, R.T.; Ment, L.R. Microstructural and functional connectivity in the developing preterm brain. *Semin. Perinatol.* **2011**, *35*, 34–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bassi, L.; Chew, A.; Merchant, N.; Ball, G.; Ramenghi, L.; Boardman, J.; Allsop, J.M.; Doria, V.; Arichi, T.; Mosca, F.; et al. Diffusion tensor imaging in preterm infants with punctate white matter lesions. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 561–566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Schafer, R.J.; Lacadie, C.; Vohr, B.; Kesler, S.R.; Katz, K.H.; Schneider, K.C.; Pugh, K.R.; Makuch, R.W.; Reiss, A.L.; Constable, R.T.; et al. Alterations in functional connectivity for language in prematurely born adolescents. *Brain* **2009**, *132*, 661–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Mullen, K.M.; Vohr, B.R.; Katz, K.H.; Schneider, K.C.; Lacadie, C.; Hampson, M.; Makuch, R.W.; Reiss, A.L.; Constable, R.T.; Ment, L.R. Preterm birth results in alterations in neural connectivity at age 16 years. *Neuroimage* **2011**, *54*, 2563–2570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Moore, T.; Hennessy, E.M.; Myles, J.; Johnson, S.J.; Draper, E.S.; Costeloe, K.L.; Marlow, N. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *BMJ* **2012**, *345*, e7961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Moster, D.; Lie, R.T.; Markestad, T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 262–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Barre, N.; Morgan, A.; Doyle, L.W.; Anderson, P.J. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: A meta-analysis. *J. Pediatr.* **2011**, *158*, 766–774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Molloy, C.S.; Wilson-Ching, M.; Doyle, L.W.; Anderson, P.J. Victorian Infant Collaborative Study Group. Visual memory and learning in extremely low-birth-weight/extremely preterm adolescents compared with controls: A geographic study. *J. Pediatr. Psychol.* **2014**, *39*, 316–331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Seiferth, N.; Thienel, R.; Kircher, T. Exekutive Funktionen. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*; Schneider, F., Fink, G., Eds.; Springer: Heidelberg, Germany, 2007; pp. 265–277.
14. Narberhaus, A.; Segarra, D.; Giménez, M.; Junqué, C.; Pueyo, R.; Botet, F. Memory performance in a sample of very low birth weight adolescents. *Dev. Neuropsychol.* **2007**, *31*, 129–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Pettersson, E.; Sjölander, A.; Almquist, C.; Anckarsäter, H.; D’Onofrio, B.M.; Lichtenstein, P.; Larsson, H. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: A within-twin pair analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry* **2015**, *56*, 453–459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Johnson, S.; Marlow, N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 11R–18R. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Class, Q.A.; Rickert, M.E.; Larsson, H.; Lichtenstein, P.D.; D’Onofrio, B.M. Fetal growth and psychiatric and socioeconomic problems: Population-based sibling comparison. *Br. J. Psychiatry* **2014**, *205*, 355–361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Dit Trolli, S.E.; Kermorvant-Duchemin, E.; Huon, C.; Bremond-Gignac, D.; Lapillonne, A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum. Dev.* **2012**, *88*, S25–S29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Franz, A.R.; Pohlandt, F.; Bode, H.; Mihatsch, W.A.; Sander, S.; Kron, M.; Steinmacher, J. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* **2009**, *123*, e101–e109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

20. Powers, G.C.; Ramamurthy, R.; Schoolfield, J.; Matula, K. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population. *Pediatrics* **2008**, *122*, 1258–1265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Isaacs, E.B.; Morley, R.; Lucas, A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J. Pediatr.* **2009**, *155*, 229–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Weisglas-Kuperus, N.; Hille, E.T.; Duivenvoorden, H.J.; Finken, M.J.; Wit, J.M.; van Buuren, S.; van Goudoever, J.B.; Verloove-Vanhorick, S.P. Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2009**, *94*, F196–F200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Pyhälä, R.; Hovi, P.; Lahti, M.; Sammallahti, S.; Lahti, J.; Heinonen, K.; Pesonen, A.K.; Strang-Karlsson, S.; Eriksson, J.G.; Andersson, S.; et al. Very low birth weight, infant growth, and autism-spectrum traits in adulthood. *Pediatrics* **2014**, *134*, 1075–1083. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Sammallahti, S.; Pyhälä, R.; Lahti, M.; Lahti, J.; Pesonen, A.; Heinonen, K.; Hovi, P.; Eriksson, J.G.; Strang-Karlsson, S.; Andersson, S.; et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J. Pediatr.* **2014**, *165*, 1109–1115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Latal-Hajnal, B.; von Siebenthal, K.; Kovari, H.; Bucher, H.U.; Largo, R.H. Postnatal growth in VLBW infants: Significant association with neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* **2003**, *143*, 163–170. [[CrossRef](#)]
26. Ehrenkranz, R.A.; Dusick, A.M.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Wrage, L.A.; Poole, W.K. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2006**, *117*, 1253–1261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Stephens, B.E.; Walden, R.V.; Gargus, R.A.; Tucker, R.; McKinley, L.; Mance, M.; Nye, J.; Vohr, B.R. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2009**, *123*, 1337–1343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Moltu, S.J.; Strømmen, K.; Blakstad, E.W.; Almaas, A.N.; Westerberg, A.C.; Braekke, K.; Rønnestad, A.E.; Nakstad, B.; Berg, J.P.; Veierød, M.B.; et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia—A randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* **2013**, *32*, 207–212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Strømmen, K.; Blakstad, E.W.; Moltu, S.J.; Almaas, A.N.; Westerberg, A.C.; Amlie, I.K.; Rønnestad, A.E.; Nakstad, B.; Drevon, C.A.; Bjørnerud, A.; et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology* **2015**, *107*, 68–75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Blakstad, E.W.; Strømmen, K.; Moltu, S.J.; Wattam-Bell, J.; Nordheim, T.; Almaas, A.N.; Grønn, M.; Rønnestad, A.E.; Braekke, K.; Iversen, P.O.; et al. Improved Visual Perception in Very Low Birth Weight Infants on Enhanced Nutrient Supply. *Neonatology* **2015**, *108*, 30–37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Tan, M.; Abernethy, L.; Cooke, R. Improving head growth in preterm infants—A randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2008**, *93*, F342–F346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Tudehope, D.; Fewtrell, M.; Kashyap, S.; Udaeta, E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J. Pediatr.* **2013**, *162*, S72–S80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Cooke, R.J.; Embleton, N.D.; Griffin, I.J.; Wells, J.C.; McCormick, K.P. Feeding preterm infants after hospital discharge: Growth and development at 18 months of age. *Pediatr. Res.* **2001**, *49*, 719–722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lucas, A.; Fewtrell, M.S.; Morley, R.; Lucas, P.J.; Baker, B.A.; Lister, G.; Bishop, N.J. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* **1996**, *64*, 142–151. [[PubMed](#)]
35. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* **1998**, *317*, 1481–1487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Knobloch, H.; Pasamanick, B.; Sherard, E.S. A developmental screening inventory for infants. *Pediatrics* **1966**, *38*, 1095–1108.
37. Kuschel, C.A.; Harding, J.E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2004**, *1*. [[CrossRef](#)]
38. Morley, R.; Cole, T.J.; Powell, R.; Lucas, A. Mother's choice to provide breast milk and developmental outcome. *Arch. Dis. Child.* **1988**, *63*, 1382–1385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

39. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Lister, G.; Leeson-Payne, C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* **1992**, *339*, 261–264. [[CrossRef](#)]
40. Bier, J.A.; Oliver, T.; Ferguson, A.E.; Vohr, B.R. Human milk improves cognitive and motor development of premature infants during infancy. *J. Hum. Lact.* **2002**, *18*, 361–367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. O'Connor, D.L.; Jacobs, J.; Hall, R.; Adamkin, D.; Auestad, N.; Castillo, M.; Connor, W.E.; Connor, S.L.; Fitzgerald, K.; Groh-Wargo, S.; et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2003**, *37*, 437–446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Eidelman, A.I.; Feldman, R. Positive effect of human milk on neurobehavioral and cognitive development of premature infants. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2004**, *554*, 359–364. [[PubMed](#)]
43. Vohr, B.R.; Poindexter, B.B.; Dusick, A.M.; McKinley, L.T.; Wright, L.L.; Langer, J.C.; Poole, W.K. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* **2006**, *118*, e115–e123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Vohr, B.R.; Poindexter, B.B.; Dusick, A.M.; McKinley, L.T.; Higgins, R.D.; Langer, J.C.; Poole, W.K. NICHD Neonatal Research Network. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* **2007**, *120*, e953–e959. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Tanaka, K.; Kon, N.; Ohkawa, N.; Yoshikawa, N.; Shimizu, T. Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? *Brain Dev.* **2009**, *31*, 288–293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Gibertoni, D.; Corvaglia, L.; Vandini, S.; Rucci, P.; Savini, S.; Alessandron, R.; Sansavini, A.; Fantini, M.P.; Faldella, G. Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 months neurodevelopment of very low birth weight infants: An Italian cohort study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0116552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Furman, L.; Wilson-Costello, D.; Friedman, H.; Taylor, H.G.; Minich, N.; Hack, M. The effect of neonatal maternal milk feeding on the neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants. *J. Dev. Behav. Pediatr.* **2004**, *25*, 247–253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Horwood, L.J.; Darlow, B.A.; Mogridge, N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7–8 years. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2001**, *84*, F23–F27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Quigley, M.; McGuire, W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *4*. [[CrossRef](#)]
50. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1994**, *70*, F141–F146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Tyson, J.E.; Lasky, R.E.; Mize, C.E.; Richards, C.; J Blair-Smith, N.; Whyte, R.; Beer, A.E. Growth, metabolic response, and development in very-low-birth-weight infants fed banked human milk or enriched formula. I. Neonatal findings. *J. Pediatr.* **1983**, *103*, 95–104.
52. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M.; Davis, J.A.; Bamford, M.F.; Dossetor, J.F. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Arch. Dis. Child.* **1989**, *64*, 1570–1578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Walfisch, A.; Sermer, C.; Cressman, A.; Koren, G. Breast milk and cognitive development—the role of confounders: A systematic review. *BMJ Open* **2013**, *3*, 003259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M.; Lucas, P.J.; Crowle, P.; Pearce, R.; Boon, A.J.; Powell, R. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* **1990**, *335*, 1477–1481. [[CrossRef](#)]
55. Isaacs, E.B.; Gadian, D.G.; Sabatini, S.; Chong, W.K.; Quinn, B.T.; Fischl, B.R.; Lucas, A. The effect of early human diet on caudate volumes and, I.Q. *Pediatr. Res.* **2008**, *63*, 308–314. [[CrossRef](#)]
56. Biasini, A.; Marvulli, L.; Neri, E.; China, M.; Stella, M.; Monti, F. Growth and neurological outcome in ELBW preterms fed with human milk and extra-protein supplementation as routine practice: Do we need further evidence? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2012**, *25*, 72–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Fenton, T.R.; Premji, S.S.; Al-Wassia, H.; Sauve, R.S. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *4*. [[CrossRef](#)]
58. Cormack, B.E.; Bloomfield, F.H.; Dezoete, A.; Kuschel, C.A. Does more protein in the first week of life change outcomes for very low birthweight babies? *J. Paediatr. Child Health.* **2011**, *47*, 898–903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

59. Cester, E.A.; Bloomfield, F.H.; Taylor, J.; Smith, S.; Cormack, B.E. Do recommended protein intakes improve neurodevelopment in extremely preterm babies? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2015**, *100*, F243–F247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Bhatia, J.; Rassin, D.K.; Cerreto, M.C.; Bee, D.E. Effect of protein/energy ratio on growth and behavior of premature infants: Preliminary findings. *J. Pediatr.* **1991**, *119*, 103–110. [[CrossRef](#)]
61. Goldman, H.I.; Liebman, O.B.; Freudenthal, R.; Reuben, R. Effects of early dietary protein intake on low-birth-weight infants: Evaluation at 3 years of age. *J. Pediatr.* **1971**, *78*, 126–129. [[CrossRef](#)]
62. Goldman, H.I.; Goldman, J.; Kaufman, I.; Liebman, O.B. Late effects of early dietary protein intake on low-birth-weight infants. *J. Pediatr.* **1974**, *85*, 764–769. [[CrossRef](#)]
63. Goldman, H.I.; Freudenthal, R.; Holland, B.; Karelitz, S. Clinical effects of two different levels of protein intake on low-birth-weight infants. *J. Pediatr.* **1969**, *74*, 881–889. [[CrossRef](#)]
64. Blanco, C.L.; Gong, A.K.; Schoolfield, J.; Green, B.K.; Daniels, W.; Liechty, E.A.; Rmumurthy, R. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2012**, *54*, 601–607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Poindexter, B.B.; Langer, J.C.; Dusick, A.M.; Ehrenkranz, R.A. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* **2006**, *148*, 300–305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Van den Akker, C.H.; te Braake, F.W.; Weisglas-Kuperus, N.; van Goudoever, J.B. Observational outcome results following a randomized controlled trial of early amino acid administration in preterm infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2014**, *59*, 714–719. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Wharton, B.A.; Morley, R.; Isaacs, E.B.; Cole, T.J.; Lucas, A. Low plasma taurine and later neurodevelopment. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2004**, *89*, F497–F498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Tyson, J.E.; Lasky, R.; Flood, D.; Mize, C.; Picone, T.; Paule, C.L. Randomized trial of taurine supplementation for infants less than or equal to 1300-gram birth weight: Effect on auditory brainstem-evoked responses. *Pediatrics* **1989**, *83*, 406–415. [[PubMed](#)]
69. Van den Berg, A.; van Elburg, R.M.; Westerbeek, E.A.; Twisk, J.W.; Fetter, W.P. Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *81*, 1397–1404. [[PubMed](#)]
70. Van Zwol, A.; van den Berg, A.; Huisman, J.; Vermeulen, R.; Fetter, W.P.; Twisk, J.W.; van Elburg, R.M. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants after enteral glutamine supplementation in the neonatal period. *Acta Paediatr.* **2008**, *97*, 562–567. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. De Kieviet, J.F.; Oosterlaan, J.; van Zwol, A.; Boehm, G.; Lafeber, H.N.; van Elburg, R.M. Effects of neonatal enteral glutamine supplementation on cognitive, motor and behavioural outcomes in very preterm and/or very low birth weight children at school age. *Br. J. Nutr.* **2012**, *108*, 2215–2220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Clandinin, M.T.; Chappell, J.E.; Leong, S.; Heim, T.; Swyer, P.R.; Chance, G.W. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: Implications for fatty acid requirements. *Early Hum. Dev.* **1980**, *4*, 121–129. [[CrossRef](#)]
73. Fang, P.C.; Kuo, H.K.; Huang, C.B.; Ko, T.Y.; Chen, C.C.; Chung, M.Y. The effect of supplementation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid on visual acuity and neurodevelopment in larger preterm infants. *Chang. Gung Med. J.* **2005**, *28*, 708–715. [[PubMed](#)]
74. Leaf, A.; Gosbell, A.; McKenzie, L.; Sinclair, A.; Favilla, I. Long chain polyunsaturated fatty acids and visual function in preterm infants. *Early Hum. Dev.* **1996**, *45*, 35–53. [[CrossRef](#)]
75. Henriksen, C.; Haugholt, K.; Lindgren, M.; Aurvåg, A.; Rønnestad, A.; Grønn, M.; Solberg, R.; Moen, A.; Nakstad, B.; Berge, R.K.; et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* **2008**, *121*, 1137–1145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Westerberg, A.C.; Schei, R.; Henriksen, C.; Smith, L.; Veierød, M.B.; Drevon, C.A.; Iversen, P.O. Attention among very low birth weight infants following early supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid. *Acta Paediatr.* **2011**, *100*, 47–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Almaas, A.N.; Tamnes, C.K.; Nakstad, B.; Henriksen, C.; Walhovd, K.; Fjell, A.M.; Due-Tønnessen, P.; Drevon, C.A.; Iversen, P.O. Long-chain polyunsaturated fatty acids and cognition in VLBW infants at 8 years: An RCT. *Pediatrics* **2015**, *135*, 972–980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

78. Woltil, H.A.; van Beusekom, C.M.; Okken-Beukens, M.; Schaafsma, A.; Muskiet, F.A.; Okken, A. Development of low-birthweight infants at 19 months of age correlates with early intake and status of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **1999**, *61*, 235–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Clandinin, M.T.; Van Aerde, J.E.; Merkel, K.L.; Harris, C.L.; Springer, M.A.; Hansen, J.W.; Diersen-Schade, D.A. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J. Pediatr.* **2005**, *146*, 461–468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Fewtrell, M.S.; Morley, R.; Abbott, R.A.; Singhal, A.; Isaacs, E.B.; Stephenson, T.; MacFadyan, U.; Lucas, A. Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* **2002**, *110*, 73–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Van Wezel-Meijler, G.; van der Knaap, M.S.; Huisman, J.; Jonkman, E.J.; Valk, J.; Lafeber, H.N. Dietary supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants: Effects on cerebral maturation. *Acta Paediatr.* **2002**, *91*, 942–950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Smithers, L.G.; Collins, C.T.; Simmonds, L.A.; Gibson, R.A.; McPhee, A.; Makrides, M. Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: A follow-up study of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 628–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Fewtrell, M.S.; Abbott, R.A.; Kennedy, K.; Singhal, A.; Morley, R.; Caine, E.; Jamieson, C.; Cockburn, F.; Lucas, A. Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J. Pediatr.* **2004**, *144*, 471–479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Isaacs, E.B.; Ross, S.; Kennedy, K.; Weaver, L.T.; Lucas, A.; Fewtrell, M.S. 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics* **2011**, *128*, e890–e898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. O'Connor, D.L.; Hall, R.; Adamkin, D.; Auestad, N.; Castillo, M.; Connor, W.E.; Connor, S.L.; Fitzgerald, K.; Groh-Wargo, S.; Hartman, E.E.; et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* **2001**, *108*, 359–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Makrides, M.; Gibson, R.A.; McPhee, A.J.; Collins, C.T.; Davis, P.G.; Doyle, L.W.; Simmer, K.; Colditz, P.B.; Morris, S.; Smithers, L.G.; et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: A randomized controlled trial. *JAMA* **2009**, *301*, 175–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Lundqvist-Persson, C.; Lau, G.; Nordin, P.; Strandvik, B.; Sabel, K.G. Early behaviour and development in breast-fed premature infants are influenced by omega-6 and omega-3 fatty acid status. *Early Hum. Dev.* **2010**, *86*, 407–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Sabel, K.G.; Strandvik, B.; Petzold, M.; Lundqvist-Persson, C. Motor, mental and behavioral developments in infancy are associated with fatty acid pattern in breast milk and plasma of premature infants. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2012**, *86*, 183–188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Bialecka-Pikul, M.; Lauterbach, R.; Pawlik, D. May the supplementation of lipid emulsion containing DHA in VLBW infants influence their psychological development evaluated at three years of age? Preliminary study. *Dev. Period. Med.* **2014**, *18*, 432–438. [[PubMed](#)]
90. Smithers, L.G.; Gibson, R.A.; McPhee, A.; Makrides, M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: Results of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *88*, 1049–1056. [[PubMed](#)]
91. Uauy, R.D.; Birch, D.G.; Birch, E.E.; Tyson, J.E.; Hoffman, D.R. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr. Res.* **1990**, *28*, 485–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Bouglé, D.; Denise, P.; Vimard, F.; Nouvelot, A.; Penneillo, M.J.; Guillois, B. Early neurological and neuropsychological development of the preterm infant and polyunsaturated fatty acids supply. *Clin. Neurophysiol.* **1999**, *110*, 1363–1370. [[CrossRef](#)]
93. Innis, S.M.; Adamkin, D.H.; Hall, R.T.; Kalhan, S.C.; Lair, C.; Lim, M.; Stevens, D.C.; Teist, P.F.; Diersen-Schade, D.A.; Harris, C.L.; et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J. Pediatr.* **2002**, *140*, 547–554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Birch, E.E.; Birch, D.G.; Hoffman, D.R.; Uauy, R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1992**, *33*, 3242–3253.

95. Carlson, S.E.; Werkman, S.H.; Tolley, E.A. Effect of long-chain *n*-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Clin. Nutr.* **1996**, *63*, 687–697. [[PubMed](#)]
96. Carlson, S.E.; Werkman, S.H.; Rhodes, P.G.; Tolley, E.A. Visual-acuity development in healthy preterm infants: Effect of marine-oil supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* **1993**, *58*, 35–42. [[PubMed](#)]
97. Werkman, S.H.; Carlson, S.E. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids* **1996**, *31*, 91–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Carlson, S.E.; Werkman, S.H. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months. *Lipids* **1996**, *31*, 85–90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Faldella, G.; Govoni, M.; Alessandrini, R.; Marchiani, E.; Salvioli, G.P.; Biagi, P.L.; Spano, C. Visual evoked potentials and dietary long chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1996**, *75*, F108–F112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Birch, D.G.; Birch, E.E.; Hoffman, D.R.; Uauy, R.D. Retinal development in very-low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1992**, *33*, 2365–2376.
101. Mactier, H.; Weaver, L.T. Vitamin A and preterm infants: What we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2005**, *90*, F103–F108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Wagner, E.; Luo, T.; Dräger, U. Retinoic acid synthesis in the postnatal mouse brain marks distinct developmental stages and functional systems. *Cereb. Cortex* **2002**, *12*, 1244–1253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Ambalavanan, N.; Tyson, J.E.; Kennedy, K.A.; Hansen, N.I.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Carlo, W.A. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: Outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* **2005**, *115*, e249–e254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Jin, H.X.; Wang, R.S.; Chen, S.J.; Wang, A.P.; Liu, X.Y. Early and late iron supplementation for low birth weight infants: A meta-analysis. *Ital. J. Pediatr.* **2015**, *41*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Berglund, S.K.; Westrup, B.; Haraldsson, E.; Engström, B.; Domellöf, M. Effects of iron supplementation on auditory brainstem response in marginally LBW infants. *Pediatr. Res.* **2011**, *70*, 601–606. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Steinmacher, J.; Pohlandt, F.; Bode, H.; Sander, S.; Kron, M.; Franz, A.R. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: Neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics* **2007**, *120*, 538–546. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Berglund, S.K.; Westrup, B.; Hägglöf, B.; Hernell, O.; Domellöf, M. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics* **2013**, *131*, 47–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Friel, J.K.; Andrews, W.L.; Aziz, K.; Kwa, P.G.; Lepage, G.; L'Abbe, M. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2001**, *139*, 254–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. AlFaleh, K.; Anabrees, J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *3*. [[CrossRef](#)]
110. Diaz Heijtz, R.; Wang, S.; Anuar, F.; Qian, Y.; Björkholm, B.; Samuelsson, A.; Hibberd, M.L.; Fossberg, H.; Petersson, S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 3047–3052. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Romeo, M.G.; Romeo, D.M.; Trovato, L.; Oliveri, S.; Palermo, F.; Cota, F.; Betta, P. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: Incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J. Perinatol.* **2011**, *31*, 63–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Sari, F.N.; Dizdar, E.A.; Oguz, S.; Erdeve, O.; Uras, N.; Dilmen, U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: A randomized, controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2011**, *65*, 434–439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Chou, I.C.; Kuo, H.T.; Chang, J.S.; Wu, S.F.; Chiu, H.Y.; Su, B.H.; Lin, H.C. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2010**, *156*, 393–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Westerbeek, E.A.; van den Berg, A.; Lafeber, H.N.; Knol, J.; Fetter, W.P.; van Elburg, R.M. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: A review of the literature. *Clin. Nutr.* **2006**, *25*, 361–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Srinivasjois, R.; Rao, S.; Patole, S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: Updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin. Nutr.* **2013**, *32*, 958–965. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

116. LeCouffe, N.E.; Westerbeek, E.A.; van Schie, P.E.; Schaaf, V.A.; Lafeber, H.N.; van Elburg, R.M. Neurodevelopmental outcome during the first year of life in preterm infants after supplementation of a prebiotic mixture in the neonatal period: A follow-up study. *Neuropediatrics* **2014**, *45*, 22–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Westerbeek, E.A.; van Elburg, R.M.; van den Berg, A.; van den Berg, J.; Twisk, J.W.; Fetter, W.P.; Lafeber, H.N. Design of a randomised controlled trial on immune effects of acidic and neutral oligosaccharides in the nutrition of preterm infants: Carrot study. *BMC Pediatr.* **2008**, *8*, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Tanaka, K.; Hosozawa, M.; Kudo, N.; Yoshikawa, N.; Hisata, K.; Shoji, H.; Shinohara, K.; Shimizu, T. The pilot study: Sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain Dev.* **2013**, *35*, 45–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Koo, W.; Tank, S.; Martin, S.; Shi, R. Human milk and neurodevelopment in children with very low birth weight: A systematic review. *Nutr. J.* **2014**, *13*, 94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Chan, S.H.; Johnson, M.J.; Leaf, A.A.; Vollmer, B. Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr.* **2016**, *105*, 587–599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Westerberg, A.C.; Henriksen, C.; Ellingvåg, A.; Veierød, M.B.; Júlíusson, P.B.; Nakstad, B.; Aurvåg, A.K.; Rønnestad, A.; Grønn, M.; Iversen, P.O.; et al. First year growth among very low birth weight infants. *Acta Paediatr.* **2010**, *99*, 556–562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Mills, R.J.; Davies, M.W. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *3*. [[CrossRef](#)]
123. Qawasmi, A.; Landeros-Weisenberger, A.; Leckman, J.F.; Bloch, M.H. Meta-analysis of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation of Formula and Infant Cognition. *Pediatrics* **2012**, *129*, 1141–1149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Qawasmi, A.; Landeros-Weisenberger, A.; Bloch, M.H. Meta-analysis of LCPUFA Supplementation of Infant Formula and Visual Acuity. *Pediatrics* **2013**, *131*, e262–e272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Hadley, K.B.; Ryan, A.S.; Nelson, E.B.; Salem, N. An assessment of dietary docosahexaenoic acid requirements for brain accretion and turnover during early childhood. *World Rev. Nutr. Diet.* **2009**, *99*, 97–104. [[PubMed](#)]
126. Harris, W.S.; Baack, M.L. Beyond building better brains: Bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J. Perinatol.* **2015**, *35*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. De Jager, C.A.; Dye, L.; de Bruin, E.A.; Butler, L.; Fletcher, J.; Lampion, D.J.; Latulippe, M.E.; Spencer, J.P.E.; Wesnes, K. Criteria for validation and selection of cognitive tests for investigating the effects of foods and nutrients. *Nutr. Rev.* **2014**, *72*, 162–179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Wesnes, K.A. Evaluation of techniques to identify beneficial effects of nutrition and natural products on cognitive function. *Nutr. Rev.* **2010**, *68* (Suppl. 1), S22–S28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Isaacs, E.; Oates, J. Nutrition and cognition: Assessing cognitive abilities in children and young people. *Eur. J. Nutr.* **2008**, *47* (Suppl. 3), 4–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
130. Grantham-McGregor, S.; Baker-Henningham, H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* **2005**, *8*, 1191–1201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

