

Effects of Prenatal Fish Oil and Folic Acid Supplementation on Infant Psychomotor and Mental Development: Results from NUHEAL Randomized Controlled Trial

Cristina Campoy¹, Signe Altmäe¹, Rosa Ramos², Francisco Cruz³, Miguel Perez³, Maria T Salvatierra¹, Concepcion Robles¹, Milagros Cruz⁴, Maria T Miranda⁵, Angel Gil⁶, Tamas Decsi⁷ and Berthold V Koletzko⁸

¹Department of Paediatrics, School of Medicine University of Granada, Granada, Spain

²CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain, Laboratory of Medical Investigations, San Cecilio Clinical University Hospital, Granada, Spain

³Department of Clinical Psychology, Evaluation and Personality, School of Psychology, University of Granada, Granada, Spain

⁴Obstetric and Gynaecology Service of the Granada's Clinical San Cecilio University Hospital, Granada

⁵Department of Biostatistics, University of Granada, Granada, Spain

⁶Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain

⁷Department of Paediatrics, University of Pécs, Pécs, Hungary

⁸Division of Metabolic Diseases and Nutritional Medicine, Dr. von Hauner Children's Hospital Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

Abstract

Background: Prenatal supply of folic and fatty acids is related to infant's neurodevelopment; however, the potential

Methods:

(FO), folic acid (5-MTHF), both, or placebo, and assessed their infant's mental and psychomotor development at 6 and

Results:

Conclusions:

*Corresponding author: Cristina Campoy, Department of Paediatrics, School of

acid composition [27-30]. Recent cohort studies of folate supplemented mothers have shown that their infants have fewer behavioural and emotional problems [31,32], improved neurodevelopment and reduced hyperactivity and peer problems in children [33,34].

Nevertheless, the recent reviews and meta-analyses of randomised clinical trials conclude that there is no clear long-term benefit of folate and n-3 fatty acids supplementation during pregnancy on child's neurodevelopment [35-38]. Despite of the growing interest in the topic, the optimal content of micronutrient supplementation and whether there is a long-term impact on child's neurodevelopment needs to be investigated further. In addition, as folates can influence fatty acid composition in the blood and tissue, the effect of folic acid supplementation together with n-3 fatty acids on child's neurodevelopment has not been investigated in other clinical trials.

In the current study we set out to assess the effects of maternal Fish Oil (FO) and folic acid (5-MTHF) supplementation during the second half of pregnancy on their offspring psychomotor and mental development during the first 20 months of postnatal life.

Materials and Methods

Study design

This study is a part of a European randomized multicentre trial, NUHEAL (Nutraceuticals for a Healthier Life; registration no. NCT01180933). The detailed study design, subject recruitment and characteristics, inclusion criteria, dietary intervention, and collection of data and biological material have been described previously [30,39]. In short, healthy women aged 18 to 40 years with uncomplicated pregnancies were invited to participate in the study before 20 weeks gestation. Babies born within the Spanish cohort ($n=154$) were assessed for neurodevelopment at 6 and 20 months of postnatal life.

Mothers were randomly allocated in a double-blind fashion to one of four treatment groups during the second half of pregnancy: (a) fish oil (500 mg DHA+150 mg EPA/day) (FO), (b) folic acid (5-methyltetrahydrofolic acid (5-MTHF), 400 µg /day) (5-MTHF), (c) fish oil + folic acid (FO+5-MTHF), and (d) placebo (see [30] for detailed recruitment description). Women were provided with 180 sachets, each containing 15g of a milk-based supplement (Blemil Plus Matter, Ordesa Laboratorios, Barcelona, Spain). Each sachet was to be consumed as one daily dose, providing 500 mg DHA and 150 mg EPA (provided as modified fish oil (Pronova Biocare, Lysaker, Norway), or 400 µg 5-MTHF (BASE, Ludwigshafen, Germany), both, or placebo together with vitamins, 400 µC 6 IU (vitamin A), 400 µC 7 IU (vitamin D), 400 µC 8 IU (vitamin E), 400 µC 9 IU (vitamin K), 400 µC 10 IU (vitamin H), 400 µC 11 IU (vitamin B12), 400 µC 12 IU (vitamin B2), 400 µC 13 IU (vitamin B6), 400 µC 14 IU (vitamin B1), 400 µC 15 IU (vitamin B5), 400 µC 16 IU (vitamin B7), 400 µC 17 IU (vitamin B8), 400 µC 18 IU (vitamin B9), 400 µC 19 IU (vitamin B10), 400 µC 20 IU (vitamin B11), 400 µC 21 IU (vitamin B13), 400 µC 22 IU (vitamin B14), 400 µC 23 IU (vitamin B15), 400 µC 24 IU (vitamin B16), 400 µC 25 IU (vitamin B17), 400 µC 26 IU (vitamin B18), 400 µC 27 IU (vitamin B19), 400 µC 28 IU (vitamin B20), 400 µC 29 IU (vitamin B21), 400 µC 30 IU (vitamin B22), 400 µC 31 IU (vitamin B23), 400 µC 32 IU (vitamin B24), 400 µC 33 IU (vitamin B25), 400 µC 34 IU (vitamin B26), 400 µC 35 IU (vitamin B27), 400 µC 36 IU (vitamin B28), 400 µC 37 IU (vitamin B29), 400 µC 38 IU (vitamin B30), 400 µC 39 IU (vitamin B31), 400 µC 40 IU (vitamin B32), 400 µC 41 IU (vitamin B33), 400 µC 42 IU (vitamin B34), 400 µC 43 IU (vitamin B35), 400 µC 44 IU (vitamin B36), 400 µC 45 IU (vitamin B37), 400 µC 46 IU (vitamin B38), 400 µC 47 IU (vitamin B39), 400 µC 48 IU (vitamin B40), 400 µC 49 IU (vitamin B41), 400 µC 50 IU (vitamin B42), 400 µC 51 IU (vitamin B43), 400 µC 52 IU (vitamin B44), 400 µC 53 IU (vitamin B45), 400 µC 54 IU (vitamin B46), 400 µC 55 IU (vitamin B47), 400 µC 56 IU (vitamin B48), 400 µC 57 IU (vitamin B49), 400 µC 58 IU (vitamin B50), 400 µC 59 IU (vitamin B51), 400 µC 60 IU (vitamin B52), 400 µC 61 IU (vitamin B53), 400 µC 62 IU (vitamin B54), 400 µC 63 IU (vitamin B55), 400 µC 64 IU (vitamin B56), 400 µC 65 IU (vitamin B57), 400 µC 66 IU (vitamin B58), 400 µC 67 IU (vitamin B59), 400 µC 68 IU (vitamin B60), 400 µC 69 IU (vitamin B61), 400 µC 70 IU (vitamin B62), 400 µC 71 IU (vitamin B63), 400 µC 72 IU (vitamin B64), 400 µC 73 IU (vitamin B65), 400 µC 74 IU (vitamin B66), 400 µC 75 IU (vitamin B67), 400 µC 76 IU (vitamin B68), 400 µC 77 IU (vitamin B69), 400 µC 78 IU (vitamin B70), 400 µC 79 IU (vitamin B71), 400 µC 80 IU (vitamin B72), 400 µC 81 IU (vitamin B73), 400 µC 82 IU (vitamin B74), 400 µC 83 IU (vitamin B75), 400 µC 84 IU (vitamin B76), 400 µC 85 IU (vitamin B77), 400 µC 86 IU (vitamin B78), 400 µC 87 IU (vitamin B79), 400 µC 88 IU (vitamin B80), 400 µC 89 IU (vitamin B81), 400 µC 90 IU (vitamin B82), 400 µC 91 IU (vitamin B83), 400 µC 92 IU (vitamin B84), 400 µC 93 IU (vitamin B85), 400 µC 94 IU (vitamin B86), 400 µC 95 IU (vitamin B87), 400 µC 96 IU (vitamin B88), 400 µC 97 IU (vitamin B89), 400 µC 98 IU (vitamin B90), 400 µC 99 IU (vitamin B91), 400 µC 100 IU (vitamin B92), 400 µC 101 IU (vitamin B93), 400 µC 102 IU (vitamin B94), 400 µC 103 IU (vitamin B95), 400 µC 104 IU (vitamin B96), 400 µC 105 IU (vitamin B97), 400 µC 106 IU (vitamin B98), 400 µC 107 IU (vitamin B99), 400 µC 108 IU (vitamin B100), 400 µC 109 IU (vitamin B101), 400 µC 110 IU (vitamin B102), 400 µC 111 IU (vitamin B103), 400 µC 112 IU (vitamin B104), 400 µC 113 IU (vitamin B105), 400 µC 114 IU (vitamin B106), 400 µC 115 IU (vitamin B107), 400 µC 116 IU (vitamin B108), 400 µC 117 IU (vitamin B109), 400 µC 118 IU (vitamin B110), 400 µC 119 IU (vitamin B111), 400 µC 120 IU (vitamin B112), 400 µC 121 IU (vitamin B113), 400 µC 122 IU (vitamin B114), 400 µC 123 IU (vitamin B115), 400 µC 124 IU (vitamin B116), 400 µC 125 IU (vitamin B117), 400 µC 126 IU (vitamin B118), 400 µC 127 IU (vitamin B119), 400 µC 128 IU (vitamin B120), 400 µC 129 IU (vitamin B121), 400 µC 130 IU (vitamin B122), 400 µC 131 IU (vitamin B123), 400 µC 132 IU (vitamin B124), 400 µC 133 IU (vitamin B125), 400 µC 134 IU (vitamin B126), 400 µC 135 IU (vitamin B127), 400 µC 136 IU (vitamin B128), 400 µC 137 IU (vitamin B129), 400 µC 138 IU (vitamin B130), 400 µC 139 IU (vitamin B131), 400 µC 140 IU (vitamin B132), 400 µC 141 IU (vitamin B133), 400 µC 142 IU (vitamin B134), 400 µC 143 IU (vitamin B135), 400 µC 144 IU (vitamin B136), 400 µC 145 IU (vitamin B137), 400 µC 146 IU (vitamin B138), 400 µC 147 IU (vitamin B139), 400 µC 148 IU (vitamin B140), 400 µC 149 IU (vitamin B141), 400 µC 150 IU (vitamin B142), 400 µC 151 IU (vitamin B143), 400 µC 152 IU (vitamin B144), 400 µC 153 IU (vitamin B145), 400 µC 154 IU (vitamin B146), 400 µC 155 IU (vitamin B147), 400 µC 156 IU (vitamin B148), 400 µC 157 IU (vitamin B149), 400 µC 158 IU (vitamin B150), 400 µC 159 IU (vitamin B151), 400 µC 160 IU (vitamin B152), 400 µC 161 IU (vitamin B153), 400 µC 162 IU (vitamin B154), 400 µC 163 IU (vitamin B155), 400 µC 164 IU (vitamin B156), 400 µC 165 IU (vitamin B157), 400 µC 166 IU (vitamin B158), 400 µC 167 IU (vitamin B159), 400 µC 168 IU (vitamin B160), 400 µC 169 IU (vitamin B161), 400 µC 170 IU (vitamin B162), 400 µC 171 IU (vitamin B163), 400 µC 172 IU (vitamin B164), 400 µC 173 IU (vitamin B165), 400 µC 174 IU (vitamin B166), 400 µC 175 IU (vitamin B167), 400 µC 176 IU (vitamin B168), 400 µC 177 IU (vitamin B169), 400 µC 178 IU (vitamin B170), 400 µC 179 IU (vitamin B171), 400 µC 180 IU (vitamin B172), 400 µC 181 IU (vitamin B173), 400 µC 182 IU (vitamin B174), 400 µC 183 IU (vitamin B175), 400 µC 184 IU (vitamin B176), 400 µC 185 IU (vitamin B177), 400 µC 186 IU (vitamin B178), 400 µC 187 IU (vitamin B179), 400 µC 188 IU (vitamin B180), 400 µC 189 IU (vitamin B181), 400 µC 190 IU (vitamin B182), 400 µC 191 IU (vitamin B183), 400 µC 192 IU (vitamin B184), 400 µC 193 IU (vitamin B185), 400 µC 194 IU (vitamin B186), 400 µC 195 IU (vitamin B187), 400 µC 196 IU (vitamin B188), 400 µC 197 IU (vitamin B189), 400 µC 198 IU (vitamin B190), 400 µC 199 IU (vitamin B191), 400 µC 200 IU (vitamin B192), 400 µC 201 IU (vitamin B193), 400 µC 202 IU (vitamin B194), 400 µC 203 IU (vitamin B195), 400 µC 204 IU (vitamin B196), 400 µC 205 IU (vitamin B197), 400 µC 206 IU (vitamin B198), 400 µC 207 IU (vitamin B199), 400 µC 208 IU (vitamin B200), 400 µC 209 IU (vitamin B201), 400 µC 210 IU (vitamin B202), 400 µC 211 IU (vitamin B203), 400 µC 212 IU (vitamin B204), 400 µC 213 IU (vitamin B205), 400 µC 214 IU (vitamin B206), 400 µC 215 IU (vitamin B207), 400 µC 216 IU (vitamin B208), 400 µC 217 IU (vitamin B209), 400 µC 218 IU (vitamin B210), 400 µC 219 IU (vitamin B211), 400 µC 220 IU (vitamin B212), 400 µC 221 IU (vitamin B213), 400 µC 222 IU (vitamin B214), 400 µC 223 IU (vitamin B215), 400 µC 224 IU (vitamin B216), 400 µC 225 IU (vitamin B217), 400 µC 226 IU (vitamin B218), 400 µC 227 IU (vitamin B219), 400 µC 228 IU (vitamin B220), 400 µC 229 IU (vitamin B221), 400 µC 230 IU (vitamin B222), 400 µC 231 IU (vitamin B223), 400 µC 232 IU (vitamin B224), 400 µC 233 IU (vitamin B225), 400 µC 234 IU (vitamin B226), 400 µC 235 IU (vitamin B227), 400 µC 236 IU (vitamin B228), 400 µC 237 IU (vitamin B229), 400 µC 238 IU (vitamin B230), 400 µC 239 IU (vitamin B231), 400 µC 240 IU (vitamin B232), 400 µC 241 IU (vitamin B233), 400 µC 242 IU (vitamin B234), 400 µC 243 IU (vitamin B235), 400 µC 244 IU (vitamin B236), 400 µC 245 IU (vitamin B237), 400 µC 246 IU (vitamin B238), 400 µC 247 IU (vitamin B239), 400 µC 248 IU (vitamin B240), 400 µC 249 IU (vitamin B241), 400 µC 250 IU (vitamin B242), 400 µC 251 IU (vitamin B243), 400 µC 252 IU (vitamin B244), 400 µC 253 IU (vitamin B245), 400 µC 254 IU (vitamin B246), 400 µC 255 IU (vitamin B247), 400 µC 256 IU (vitamin B248), 400 µC 257 IU (vitamin B249), 400 µC 258 IU (vitamin B250), 400 µC 259 IU (vitamin B251), 400 µC 260 IU (vitamin B252), 400 µC 261 IU (vitamin B253), 400 µC 262 IU (vitamin B254), 400 µC 263 IU (vitamin B255), 400 µC 264 IU (vitamin B256), 400 µC 265 IU (vitamin B257), 400 µC 266 IU (vitamin B258), 400 µC 267 IU (vitamin B259), 400 µC 268 IU (vitamin B260), 400 µC 269 IU (vitamin B261), 400 µC 270 IU (vitamin B262), 400 µC 271 IU (vitamin B263), 400 µC 272 IU (vitamin B264), 400 µC 273 IU (vitamin B265), 400 µC 274 IU (vitamin B266), 400 µC 275 IU (vitamin B267), 400 µC 276 IU (vitamin B268), 400 µC 277 IU (vitamin B269), 400 µC 278 IU (vitamin B270), 400 µC 279 IU (vitamin B271), 400 µC 280 IU (vitamin B272), 400 µC 281 IU (vitamin B273), 400 µC 282 IU (vitamin B274), 400 µC 283 IU (vitamin B275), 400 µC 284 IU (vitamin B276), 400 µC 285 IU (vitamin B277), 400 µC 286 IU (vitamin B278), 400 µC 287 IU (vitamin B279), 400 µC 288 IU (vitamin B280), 400 µC 289 IU (vitamin B281), 400 µC 290 IU (vitamin B282), 400 µC 291 IU (vitamin B283), 400 µC 292 IU (vitamin B284), 400 µC 293 IU (vitamin B285), 400 µC 294 IU (vitamin B286), 400 µC 295 IU (vitamin B287), 400 µC 296 IU (vitamin B288), 400 µC 297 IU (vitamin B289), 400 µC 298 IU (vitamin B290), 400 µC 299 IU (vitamin B291), 400 µC 300 IU (vitamin B292), 400 µC 301 IU (vitamin B293), 400 µC 302 IU (vitamin B294), 400 µC 303 IU (vitamin B295), 400 µC 304 IU (vitamin B296), 400 µC 305 IU (vitamin B297), 400 µC 306 IU (vitamin B298), 400 µC 307 IU (vitamin B299), 400 µC 308 IU (vitamin B300), 400 µC 309 IU (vitamin B301), 400 µC 310 IU (vitamin B302), 400 µC 311 IU (vitamin B303), 400 µC 312 IU (vitamin B304), 400 µC 313 IU (vitamin B305), 400 µC 314 IU (vitamin B306), 400 µC 315 IU (vitamin B307), 400 µC 316 IU (vitamin B308), 400 µC 317 IU (vitamin B309), 400 µC 318 IU (vitamin B310), 400 µC 319 IU (vitamin B311), 400 µC 320 IU (vitamin B312), 400 µC 321 IU (vitamin B313), 400 µC 322 IU (vitamin B314), 400 µC 323 IU (vitamin B315), 400 µC 324 IU (vitamin B316), 400 µC 325 IU (vitamin B317), 400 µC 326 IU (vitamin B318), 400 µC 327 IU (vitamin B319), 400 µC 328 IU (vitamin B320), 400 µC 329 IU (vitamin B321), 400 µC 330 IU (vitamin B322), 400 µC 331 IU (vitamin B323), 400 µC 332 IU (vitamin B324), 400 µC 333 IU (vitamin B325), 400 µC 334 IU (vitamin B326), 400 µC 335 IU (vitamin B327), 400 µC 336 IU (vitamin B328), 400 µC 337 IU (vitamin B329), 400 µC 338 IU (vitamin B330), 400 µC 339 IU (vitamin B331), 400 µC 340 IU (vitamin B332), 400 µC 341 IU (vitamin B333), 400 µC 342 IU (vitamin B334), 400 µC 343 IU (vitamin B335), 400 µC 344 IU (vitamin B336), 400 µC 345 IU (vitamin B337), 400 µC 346 IU (vitamin B338), 400 µC 347 IU (vitamin B339), 400 µC 348 IU (vitamin B340), 400 µC 349 IU (vitamin B341), 400 µC 350 IU (vitamin B342), 400 µC 351 IU (vitamin B343), 400 µC 352 IU (vitamin B344), 400 µC 353 IU (vitamin B345), 400 µC 354 IU (vitamin B346), 400 µC 355 IU (vitamin B347), 400 µC 356 IU (vitamin B348), 400 µC 357 IU (vitamin B349), 400 µC 358 IU (vitamin B350), 400 µC 359 IU (vitamin B351), 400 µC 360 IU (vitamin B352), 400 µC 361 IU (vitamin B353), 400 µC 362 IU (vitamin B354), 400 µC 363 IU (vitamin B355), 400 µC 364 IU (vitamin B356), 400 µC 365 IU (vitamin B357), 400 µC 366 IU (vitamin B358), 400 µC 367 IU (vitamin B359), 400 µC 368 IU (vitamin B360), 400 µC 369 IU (vitamin B361), 400 µC 370 IU (vitamin B362), 400 µC 371 IU (vitamin B363), 400 µC 372 IU (vitamin B364), 400 µC 373 IU (vitamin B365), 400 µC 374 IU (vitamin B366), 400 µC 375 IU (vitamin B367), 400 µC 376 IU (vitamin B368), 400 µC 377 IU (vitamin B369), 400 µC 378 IU (vitamin B370), 400 µC 379 IU (vitamin B371), 400 µC 380 IU (vitamin B372), 400 µC 381 IU (vitamin B373), 400 µC 382 IU (vitamin B374), 400 µC 383 IU (vitamin B375), 400 µC 384 IU (vitamin B376), 400 µC 385 IU (vitamin B377), 400 µC 386 IU (vitamin B378), 400 µC 387 IU (vitamin B379), 400 µC 388 IU (vitamin B380), 400 µC 389 IU (vitamin B381), 400 µC 390 IU (vitamin B382), 400 µC 391 IU (vitamin B383), 400 µC 392 IU (vitamin B384), 400 µC 393 IU (vitamin B385), 400 µC 394 IU (vitamin B386), 400 µC 395 IU (vitamin B387), 400 µC 396 IU (vitamin B388), 400 µC 397 IU (vitamin B389), 400 µC 398 IU (vitamin B390), 400 µC 399 IU (vitamin B391), 400 µC 400 IU (vitamin B392), 400 µC 401 IU (vitamin B393), 400 µC 402 IU (vitamin B394), 400 µC 403 IU (vitamin B395), 400 µC 404 IU (vitamin B396), 400 µC 405 IU (vitamin B397), 400 µC 406 IU (vitamin B398), 400 µC 407 IU (vitamin B399), 400 µC 408 IU (vitamin B400), 400 µC 409 IU (vitamin B401), 400 µC 410 IU (vitamin B402), 400 µC 411 IU (vitamin B403), 400 µC 412 IU (vitamin B404), 400 µC 413 IU (vitamin B405), 400 µC 414 IU (vitamin B406), 400 µC 415 IU (vitamin B407), 400 µC 416 IU (vitamin B408), 400 µC 417 IU (vitamin B409), 400 µC 418 IU (vitamin B410), 400 µC 419 IU (vitamin B411), 400 µC 420 IU (vitamin B412), 400 µC 421 IU (vitamin B413), 400 µC 422 IU (vitamin B414), 400 µC 423 IU (vitamin B415), 400 µC 424 IU (vitamin B416), 400 µC 425 IU (vitamin B417), 400 µC 426 IU (vitamin B418), 400 µC 427 IU (vitamin B419), 400 µC 428 IU (vitamin B420), 400 µC 429 IU (vitamin B421), 400 µC 430 IU (vitamin B422), 400 µC 431 IU (vitamin B423), 400 µC 432 IU (vitamin B424), 400 µC 433 IU (vitamin B425), 400 µC 434 IU (vitamin B426), 400 µC 435 IU (vitamin B427), 400 µC 436 IU (vitamin B428), 400 µC 437 IU (vitamin B429), 400 µC 438 IU (vitamin B430), 400 µC 439 IU (vitamin B431), 400 µC 440 IU (vitamin B432), 400 µC 441 IU (vitamin B433), 400 µC 442 IU (vitamin B434), 400 µC 443 IU (vitamin B435), 400 µC 444 IU (vitamin B436), 400 µC 445 IU (vitamin B437), 400 µC 446 IU (vitamin B438), 400 µC 447 IU (vitamin B439), 400 µC 448 IU (vitamin B440), 400 µC 449 IU (vitamin B441), 400 µC 450 IU (vitamin B442), 400 µC 451 IU (vitamin B443), 400 µC 452 IU (vitamin B444), 400 µC 453 IU (vitamin B445), 400 µC 454 IU (vitamin B446), 400 µC 455 IU (vitamin B447), 400 µC 456 IU (vitamin B448), 400 µC 457 IU (vitamin B449), 400 µC 458 IU (vitamin B450), 400 µC 459 IU (vitamin B451), 400 µC 460 IU (vitamin B452), 400 µC 461 IU (vitamin B453), 400 µC 462 IU (vitamin B454), 400 µC 463 IU (vitamin B455), 400 µC 464 IU (vitamin B456), 400 µC 465 IU (vitamin B457), 400 µC 466 IU (vitamin B458), 400 µC 467 IU (vitamin B459), 400 µC 468 IU (vitamin B460), 400 µC 469 IU (vitamin B461), 400 µC 470 IU (vitamin B462), 400 µC 471 IU (vitamin B463), 400 µC 472 IU (vitamin B464), 400 µC 473 IU (vitamin B465), 400 µC 474 IU (vitamin B466), 400 µC 475 IU (vitamin B467), 400 µC 476 IU (vitamin B468), 400 µC 477 IU (vitamin B469), 400 µC 478 IU (vitamin B470), 400 µC 479 IU (vitamin B471), 400 µC 480 IU (vitamin B472), 400 µC 481 IU (vitamin B473), 400 µC 482 IU (vitamin B474), 400 µC 483 IU (vitamin B475), 400 µC 484 IU (vitamin B476), 400 µC 485 IU (vitamin B477), 400 µC 486 IU (vitamin B478), 400 µC 487 IU (vitamin B479), 400 µC 488 IU (vitamin B480), 400 µC 489 IU (vitamin B481), 400 µC 490 IU (vitamin B482), 400 µC 491 IU (vitamin B483), 400 µC 492 IU (vitamin B484), 400 µC 493 IU (vitamin B485), 400 µC 494 IU (vitamin B486), 400 µC 495 IU (vitamin B487), 400 µC 496 IU (vitamin B488), 400 µC 497 IU (vitamin B489), 400 µC 498 IU (vitamin B490), 400 µC 499 IU (vitamin B491), 400 µC 500 IU (vitamin B492), 400 µC 501 IU (vitamin B493), 400 µC 502 IU (vitamin B494), 400 µC 503 IU (vitamin B495), 400 µC 504 IU (vitamin B496), 400 µC 505 IU (vitamin B497), 400 µC 506 IU (vitamin B498), 400 µC 507 IU (vitamin B499), 400 µC 508 IU (vitamin B500), 400 µC 509 IU (vitamin B501), 400 µC 510 IU (vitamin B502), 400 µC 511 IU (vitamin B503), 400 µC 512 IU (vitamin B504), 400 µC 513 IU (vitamin B505), 400 µC 514 IU (vitamin B506), 400 µC 515 IU (vitamin B507), 400 µC 516 IU (vitamin B508), 400 µC 517 IU (vitamin B509), 400 µC 518 IU (vitamin B510), 400 µC 519 IU (vitamin B511), 400 µC 520 IU (vitamin B512), 400 µC 521 IU (vitamin B513), 400 µC 522 IU (vitamin B514), 400 µC 523 IU (vitamin B515), 400 µC 524 IU (vitamin B516), 400 µC 525 IU (vitamin B517), 400 µC 526 IU (vitamin B518), 400 µC 527 IU (vitamin B519), 400 µC 528 IU (vitamin B520), 400 µC 529 IU (vitamin B521), 400 µC 530 IU (vitamin B522), 400 µC 531 IU (vitamin B523), 400 µC 532 IU (vitamin B524), 400 µC 533 IU (vitamin B525), 400 µC 534 IU (vitamin B526), 400 µC 535 IU (vitamin B527), 400 µC 536 IU (vitamin B528), 400 µC 537 IU (vitamin B529), 400 µC 538 IU (vitamin B530), 400 µC 539 IU (vitamin B531), 400 µC 540 IU (vitamin B532), 400 µC 541 IU (vitamin B533), 400 µC 542 IU (vitamin B534), 400 µC 543 IU (vitamin B535), 400 µC 544 IU (vitamin B536), 400 µC 545 IU (vitamin B537), 400 µC 546 IU (vitamin B538), 400 µC 547 IU (vitamin B539), 400 µC 548 IU (vitamin B540), 400 µC 549 IU (vitamin B541), 400 µC 550 IU (vitamin B542), 400 µC 551 IU (vitamin B543), 400 µC 552 IU (vitamin B544), 400 µC 553 IU (vitamin B545), 400 µC 554 IU (vitamin B546), 400 µC 555 IU (vitamin B547), 400 µC 556 IU (vitamin B548), 400 µC 557 IU

	Bayley Scales Scores at 6 months		Bayley Scales Scores at 20 months	
	MDI	PDI	MDI	PDI
FO				
5-MTHF				
FO+5-MTHF				
Placebo				
p-value				
Effect size:				
Cohen-d (C.I.)				
Combined groups	Bayley Scales Scores at 6 months		Bayley Scales Scores at 20 months	
	MDI	PDI	MDI	PDI
p-value				
Effect size:				
Cohen-d (C.I.)				

Table 3:



	FO supplemented	No FO	p-value
Pregnancy week 20			
Pregnancy week 30			<0.001
			<0.001
			<0.001
At delivery			<0.001
			0.04
			<0.001
			<0.001
Cord blood			0.02
			0.02
			0.003

standard deviation

Table 5:

	<i>Supplementation group</i>				p-value
	FO	5-MTHF		Placebo	

arachidonic acid

Table 6:

arachidonic acid

Exploratory outcomes: Comparison of BSID scores at 6 and 20 months as a function of LC-PUFAs and folate levels in mothers and neonates at delivery

Although no significant differences in BSID scores at 6 and 20 months were observed among the four and two supplementation groups, PDI scores at 20 months were higher in infants whose mothers had plasma phospholipid DHA concentrations above the median (11.51 mg/dL) at delivery (>P50): 122.80 (9.20) vs. 126.20 (12.50) (P<0.045), and n6/n3 ratio median values (P50): 127.40 (10.90) vs. 122.0 (11.10) (P<0.045) (Table 7). Mothers with DHA concentrations in plasma phospholipids above the P50, had an average of DHA intake higher than 44.20 g/daily, and represented the 39.3% of the whole group of the Spanish pregnant women studied.

Furthermore, infants whose mothers had a higher concentrations of DHA in plasma phospholipids at delivery, showed a significant improvements in the standard deviations obtained in the Bayley PDI from 6 to 20 months, which resulted in one or two standard deviations

Findings of the current study of no effect of prenatal FO and/or folic acid supplementation on neurodevelopment outcome assessed by Bayley scores at the age of 6 and 20 months does not preclude a beneficial or non-beneficial effect of prenatally acquired FO and/or folic acid on neurodevelopment outcome at a later age. In fact, longer follow-up studies of FO supplementation during pregnancy do provide positive influence of the supplementation on child's neurodevelopment later in life [14,19,22]. Our study results are in line with previous studies. Tofail et al. demonstrated that FO or soy oil supplementation during the last trimester of pregnancy on psychomotor and mental development of infants at 10 months of age resulted no significant group differences with respect to infant Bayley's MDfapr (de)->>BDC P .224 h (c)-7 EEMCB1h\$®au Nt (c)-16 .0043 (es a (n)8 (s)5 (t)-4.9 (ra)19 2)95

