

High-DHA SAP

Dose élevée d'ADH à base scientifique pour une santé prénatale et postnatale optimale

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI ω -3), l'acide docosahexaénoïque (ADH) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) jouent un rôle majeur dans le développement neurologique du fœtus et du nouveau né. Les données probantes confirment qu'une supplémentation élevée en ADH avec une quantité minimale d'EPA pourrait améliorer les résultats de la grossesse, tels que la durée de la gestation, augmenter la croissance du nourrisson et améliorer le développement à court et à long terme de la progéniture. En particulier, le ADH participe activement au développement neuronal et à la plasticité, à la signalisation médiée par les récepteurs, aux changements de la fluidité membranaire et à l'inflammation en interagissant avec les récepteurs clés.

Il a été démontré que la supplémentation en huile de poisson à haute teneur en ADH augmente la durée de la gestation et favorise un poids et une taille sains à la naissance, améliore le diabète gestationnel et le diabète de type 1, réduit le risque de prééclampsie et de troubles placentaires profonds. De plus, il est suggéré que la supplémentation en huile de poisson à haute teneur en ADH aurait des effets bénéfiques à long terme sur la croissance du nourrisson, notamment sur le développement neurologique et cognitif et sur une immunité accrue.

High-DHA SAP peut aider à augmenter la durée de la gestation et à favoriser des issues de grossesse positives, à améliorer le diabète gestationnel. **High-DHA SAP** peut aider à prévenir le risque de prééclampsie et de troubles de la placentation profonde pendant la grossesse. **High-DHA SAP** la consommation pendant la grossesse peut procurer aux nouveau-nés et aux enfants en développement des effets bénéfiques à long terme tels qu'une immunité accrue, un développement neurologique et cognitif. Une fois que l'allaitement est terminé, **Trident 66:33 SAP** est suggéré pour la mère et après 2 ans, **Children's Trident SAP** serait optimal pour l'enfant. **High-DHA SAP** fournit une source élevés et propre de ADH et d'AEP par gélule, ce qui équivaut à consommer une portion de 3 onces d'espadon, qui contient des niveaux très élevés de mercure et de biphényles polychlorés.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque gélule contient :

Huile de poisson	1327 mg
Fournissant :	
Acide docosahexaénoïque [ADH; 22:6(n-3)]	600 mg
Acide eicosapentaénoïque [AEP; 20:5(n-3)]	120 mg

AEP et ADH fournis sous forme d'ester.

Provient d'huile de poissons de mer sauvages : sardine (*Sardina pilchardus*; entière) ou anchois (*Engraulis encrasicolus*; entier). Qualité pharmaceutique. Distillation moléculaire ou extraction supercritique au CO₂.

Autres ingrédients : Vitamin E (de tournesol non-OGM) dans une Gélule faite de gélatine bovine, glycérine, et eau purifiée.

Ne contient pas : Gluten, soja, blé, maïs, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arômes et colorants artificiels, amidon, ou sucre.

Ce produit est sans OGM.

High-DHA SAP contient 60 gélules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 1 gélules par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé.

INDICATIONS

- **High-DHA SAP** peut aider à augmenter la durée de la gestation et à favoriser une issue positive de la grossesse.
- **High-DHA SAP** peut aider à améliorer le diabète gestationnel et aider à gérer le diabète de type 1 chez les femmes enceintes.
- **High-DHA SAP** peut aider à promouvoir une réponse inflammatoire saine.
- **High-DHA SAP** peut aider à réduire le risque de prééclampsie et de troubles de la placentation profonde pendant la grossesse.
- **High-DHA SAP** la consommation pendant la grossesse peut améliorer l'immunité des nouveau-nés et des enfants en développement.
- **High-DHA SAP** peut aider à améliorer le développement neurologique et cognitif chez les nouveau-nés et les enfants en développement.

KEY ATTRIBUTES

High-DHA SAP contains vitamin E as an antioxidant, and is hermetically sealed to be secure against entry of oxygen, ensuring maximum purity, freshness and stability of the oil through to expiration.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de **High-DHA SAP** a été validés par un laboratoire externe certifié ISO 17025 pour l'identité, la puissance, et la pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) :
recherche nutraceutique ajoutée
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

INTRODUCTION

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI ω -3), en particulier l'acide docosahexaénoïque (ADH), et l'acide eicosapentaénoïque (AEP) ont récemment attiré l'attention en raison de leur rôle crucial dans le neurodéveloppement fœtal et néonatal. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent qu'une supplémentation élevée en DHA avec une quantité minimale d'EPA pourrait améliorer les résultats de la grossesse, tels que la durée de la gestation, augmenter la croissance du nourrisson et améliorer le développement à court et à long terme de la progéniture.^[1]

L'acide docosahexaénoïque (ADH, C22:6n-3) est un composant majeur métaboliquement actif de la famille des AGPI à longue chaîne. Le ADH est synthétisé à partir de son précurseur parental, l'acide alpha-linolénique, acide gras essentiel (ALA, C18: 3n-3), par une série de réactions d'allongement et de désaturation. On pense que le ADH participe activement au développement neuronal et à la plasticité, à la signalisation médiée par les récepteurs, aux modifications de la fluidité membranaire, à la formation de seconds messagers et / ou à l'amélioration de la production de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires.^[1,2,3] En particulier, le ADH sert de substrat aux activités des enzymes lipoxigénase et cyclooxygénase, empêchant ainsi la formation de produits d'acide arachidonique pro-inflammatoires.^[1,2] Le ADH se trouve à des niveaux très élevés dans le système nerveux central et la rétine, en particulier dans la matière grise et les photorécepteurs, ce qui souligne son rôle vital dans le développement optimal de ces régions.^[1]

En outre, le ADH interagit en tant qu'agoniste ou antagoniste avec plusieurs récepteurs tels que les récepteurs Toll-Like liés à la membrane plasmique (TLR), le récepteur de protéine couplé au G (GPR) 120, le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes du récepteur nucléaire (PPAR γ) et les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.^[1]

L'ADH PENDANT LA GROSSESSE

La disponibilité de ADH pour le fœtus dépend du régime maternel et de la composition en phospholipides.^[1] Au cours du dernier trimestre de la gestation coïncidant avec la maturation du cerveau et de la rétine, le ADH est transporté préférentiellement chez le nourrisson et environ 67 à 75 mg/jour de ADH sont accumulés dans l'utérus.^[1, 4, 5, 6] Une association entre le poids placentaire et la concentration en ADH a été établie précédemment, et une corrélation entre le poids du placenta et le poids et la longueur du nourrisson dans les accouchements prématurés indique que les taux de ADH dans le placenta influencent les schémas de croissance fœtale.^[7] Les résultats de recherche issus d'études précliniques suggèrent clairement que l'exposition précoce au ADH influence la différenciation neuronale, la détermination de la cible des neurotransmetteurs et la synaptogenèse pendant la gestation, en particulier pour le développement optimal de la signalisation dopaminergique.^[1, 8] À noter que les déficits en ADH sont irréversibles une fois la fenêtre de développement passée.^[1, 8]

DURÉE DE GESTATION ET TAILLE DE NAISSANCE

La supplémentation en ADH induite par la réduction du poids prématuré et du très faible poids à la naissance sont des résultats cliniques et de santé publique importants. Une méta-analyse a révélé une augmentation de l'âge gestationnel moyen et du poids à la naissance et une diminution du nombre de nourrissons nés avant 37 semaines de grossesse chez les mères recevant une supplémentation en AGPI ω -3 pendant la grossesse.^[9] Dans une étude de phase III, en double aveugle, randomisée et contrôlée, les femmes (n = 350) ont consommé 600 mg/jour de ADH de 20 semaines de gestation à la naissance. La supplémentation en ADH a entraîné une augmentation des taux de phospholipides-ADH maternels et ombilicaux, une durée de gestation plus longue et un poids de naissance, une longueur et une circonférence de la tête supérieurs à ceux du placebo. De plus, le groupe ADH comptait moins de nourrissons nés à 34 semaines de gestation et des séjours hospitaliers plus courts chez les nourrissons nés avant terme que dans le groupe placebo.^[10] Dans une autre étude similaire, une augmentation de 1 jour de la durée de la gestation et une augmentation du poids à la naissance de 67 g ont été observées après une supplémentation en AGPI ω -3.^[11]

INFLAMMATION

L'inflammation est l'une des principales causes des complications de la grossesse, de la naissance prématurée subséquente et des maladies neurologiques néonatales.^[12] La plupart des états inflammatoires associés à la grossesse, à la naissance et à l'enfance impliqueraient des cytokines TNF α et IL-1 β .^[12] Il a été démontré que la supplémentation en huile de poisson pendant 8 semaines diminue significativement la production de cytokines par les cellules mononucléées.^[13]

Des médiateurs spécialisés en pro-résolution (MSP) générés à partir d'AEP et de ADH participent à la résolution de l'inflammation par un processus actif. La supplémentation en AGPI ω -3 pendant la grossesse peut fournir une stratégie d'intervention pour modifier ces MSP. Dans une étude clinique, l'effet de la supplémentation en AGPI ω -3 pendant la grossesse sur la MSP de la progéniture à la naissance et à l'âge de 12 ans a été évalué chez 98 femmes enceintes atopiques randomisées en 3,7 g AGPI depuis 20 semaines de gestation jusqu'à l'accouchement. Plasma SPM composé d'acide 18-hydroxyéicosapentaénoïque (18-HEPE), de résolvines de la série E, d'acide 17-hydroxydocosahexaénoïque (17-HDHA), de résolvines de la série D, d'acide 14-hydroxydocosahexaénoïque (14-HDHA), 10S, 17S-dihydroxydocosahexaénoïque acide, maresins et protectin 1, ont été mesurés. La supplémentation en AGPI ω -3 a profondément accru l'EPA dérivé du sang de cordon ombilical 18-HDHA dérivé et le 17-HDHA dérivé à la ADH à la naissance, bien que les mêmes n'ont pas été maintenus à 12 ans. Cependant, des études futures sont nécessaires pour comprendre le rôle et la fonction de ces MSP, en particulier à la naissance et pendant le développement.

Une étude récente montre que le ADH est un modulateur très efficace des marqueurs d'inflammation par rapport à l'AEP.^[15]

GESTATION ET GESTION DU DIABÈTE DE TYPE 1

La grossesse est généralement considérée comme un état du syndrome métabolique transitoire (SEP), même chez les femmes en bonne santé et ne présentant pas de surpoids, en raison des altérations métaboliques au cours de la gestation physiologique, avec généralement une diminution de 60% de la sensibilité à l'insuline.^[16] En conséquence, les femmes en surpoids et obèses courent un risque accru de dysfonctionnement métabolique, à savoir le diabète sucré gestationnel, la prééclampsie et la prolifération

fœtale.^[16]

Les résultats d'une étude pilote non contrôlée suggèrent que le ADH a probablement un effet plus bénéfique sur la sensibilité à l'insuline par rapport à l'AEP chez l'homme. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comparer les effets de l'AEP vs. ADH dans des groupes d'intervention distincts.^[17]

Il existe des preuves que la grossesse et les AGPI ω -3 présentent un effet suppressif sur le système inflammatoire humain. Dans une étude clinique prospective randomisée contrôlée contre placebo chez 90 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 (DT1), 47 patientes ont reçu un régime diabétique standard enrichi en AEP et ADH deux fois par jour (AEP 120 mg et ADH 616 mg) et 43 patientes sous un régime diabétique standard avec placebo.^[18] Les chercheurs ont rapporté une concentration de C-peptide dans le sang fœtal nettement inférieure dans le groupe supplémenté en AGPI ω -3 par rapport au groupe témoin. Dans l'ensemble, la supplémentation en AGPI ω -3 pendant la grossesse entraîne une tolérance immunologique et stimule la production d'insuline endogène chez les femmes atteintes de DT1.^[18]

TROUBLES DE LA PREECLAMPSIE ET DE LA PLACENTATION PROFONDE

Des preuves pré-cliniques ont démontré que la supplémentation en ADH pendant la grossesse réduit le stress oxydatif placentaire et augmente la taille du fœtus et du placenta. Le stress oxydatif placentaire peut jouer un rôle clé dans la physiopathologie des troubles de la placentation profonde.^[19] De plus, une placentation profonde défectueuse déclenche un stress oxydatif pouvant entraîner des troubles cliniques liés à une placentation défectueuse. On a montré que la supplémentation en ADH était associée à des marqueurs élevés de prolifération de trophoblastes, mesurés dans les placentas obtenus en terme de grossesse. Des études futures évaluant l'effet direct de la supplémentation en ADH pendant la grossesse sur la placentation à l'aide de biopsies placentaires sont justifiées.^[19]

BESOIN DE DHA DANS LES PRECIPEUX

Les nouveau-nés prématurés sont particulièrement vulnérables au déficit en ADH pendant les périodes critiques de développement neurologique, car une grande partie de l'accumulation de ADH fœtale se produit au cours du dernier trimestre.^[20, 21] On a établi que les mères allaitantes recevaient très peu (23 mg) de DHA par jour dans leur alimentation, ce qui se traduit par 15 mg/100 mL de lait ou 0,1-0,2% de la teneur totale en acides gras.

On a établi que les mères allaitantes recevaient très peu (23 mg) de ADH par jour dans leur alimentation, ce qui se traduit par 15 mg/100 mL de lait ou 0,1-0,2% de la teneur totale en acides gras.^[1] La supplémentation enrichie en ADH à la fois chez le nourrisson et chez la femme qui allaite est donc très importante pour les nourrissons prématurés.^[1]

Les preuves cliniques confirment que la supplémentation en huile de poisson enrichie en DHA (même jusqu'à 600 mg/jour d'ADH) a entraîné des avantages significatifs pendant la grossesse, notamment la réduction du poids prématuré et très faible à la naissance.^[10]

DÉVELOPPEMENT INFANTILE ET CROISSANCE

Le lait humain est une source naturelle de ADH, fournissant environ 7 mg de dl-1 ADH avec une lactation de 12 mois.^[22] On sait que 50 à 60% du poids du cerveau adulte sec est constitué d'acides gras et que les AGPI ω -3 en représentent une grande proportion. La disponibilité d'acides gras spécifiques au cours du développement est susceptible d'être importante dans la fonction neurocognitive.^[1] Les preuves suggèrent que la supplémentation en DHA post-natale améliore les résultats du développement neurologique chez les nouveau-nés prématurés.^[23]

RÉFÉRENCES :

- Rogers, L.K., et al. "DHA Supplementation: Current Implications in Pregnancy and Childhood". *Pharmacol Res* Vol. 70, No.1 (2013): 13-19.
- Calder, P.C. "The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* Vol 79 (2008):101-108.
- McCann, J.C., and Ames, B.N. "Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals". *Am J Clin Nutr* Vol. 82 (2005):281-295.
- Carlson, S.E. "Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development". *Semin Neonatol* Vol. 6 (2001):437-449.
- Clandinin, M.T., et al. "Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: Implications for fatty acid requirements". *Early Hum Dev* Vol 4 (1980):121-129.
- Henriksen, C, et al. "Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid". *Pediatrics* Vol. 121 (2008):1137-1145.
- Dhobale, M.V., et al. "Reduced levels of placental long chain polyunsaturated fatty acids in preterm deliveries". *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* Vol. 85 (2011): 149-153.
- Innis, S.M., et al. "Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain". *J Nutr* Vol.131 (2001):118-122.
- Salvig, J.D., and Lamont, R.F. "Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: A systematic review and meta-analysis". *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; Vol. 90 (2011): 825-838.
- Carlson, S.E., et al. "DHA supplementation and pregnancy outcomes". *Am J Clin Nutr* Vol. 97, No. 4 (2013):808-15.
- Makrides M., et al. "Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children". *JAMA* Vol. 304 (2010):1675-83.
- Cappelletti, M., et al. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. Vol. 99, No.1 (2016):67-78.
- Luu, N.T., et al. "Dietary supplementation with fish oil modifies the ability of human monocytes to induce an inflammatory response". *J Nutr* Vol 137, No.12 (2007): 2769-74.
- See, V.H.L., et al. "Effects of prenatal n-3 fatty acid supplementation on offspring resolvins at birth and 12 years of age: a double-blind, randomized controlled clinical trial". *Br J Nutr* Vol.118, No. 11 (2017):971-980.
- Allaire, J., et al. "A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: The Comparing EPA to DHA (CompareD) Study". *Am. J. Clin. Nutr* Vol.104 (2016):280-287.
- Poniedziałek-Czajkowska E., et al. "Polyunsaturated fatty acids in pregnancy and metabolic syndrome: a review". *Curr Pharm Biotechnol* Vol.15, No. 1 (2014):84-99.
- Ostadrahimi A., et al. "Effects of Fish Oil Supplementation on Gestational Diabetes Mellitus (GDM): A Systematic Review". *Iran Red Crescent Med* Vol.18, No.11 (2016).
- Horvaticek, M., et al. "Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on C-peptide preservation in pregnant women with type-1 diabetes: randomized placebo controlled clinical trial". *Eur J Clin Nutr* Vol.71, No. 8 (2017):968-972.
- Carvajal, J.A., et al. "Docosahexaenoic acid supplementation early in pregnancy may prevent deep placental disorders". *Biomed Res Int* (2014).
- Kuipers R.S., et al. "Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates". *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* Vol. 86 (2012):13-20.
- Valentine, C.J. "Maternal dietary DHA supplementation to improve inflammatory outcomes in the preterm infant". *Adv Nutr* Vol.3 (2012):370-376.
- Marangoni F., et al. Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-months of lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding: an Italian study. *Br J Nutr* Vol.84 (2000):103-9.
- Simmer, K., et al. "Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term". *Cochrane Database Syst Rev*. (2011).

High-DHA SAP

Science-based high-dose DHA for optimal prenatal and postnatal health

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), docosahexaenoic acid (DHA), and eicosapentaenoic acid (EPA) have major roles in fetal and newborn neurodevelopment. Evidence supports that high DHA supplementation with a minimum amount of EPA could improve pregnancy outcomes, such as gestation duration, increase infant growth and enhance short- and long-term development of the offspring. Especially, DHA is actively involved in neuronal development and plasticity, receptor-mediated signaling, changes in membrane fluidity and anti-inflammation by interacting with key receptors.

High DHA fish oil supplementation has been shown to increase gestation duration and promote healthy birth weight and size, improve gestational diabetes and type 1 diabetes, reduce the risk of preeclampsia and deep placentation disorders. In addition, High DHA fish oil supplementation is suggested to have long term beneficial effects on infant growth including neurological and cognitive development and enhanced immunity.

High-DHA SAP may help increase gestation duration and promote positive pregnancy outcomes, ameliorate gestational diabetes. **High-DHA SAP** may help prevent the risk of preeclampsia and deep placentation disorders during pregnancy. **High-DHA SAP** consumption during pregnancy may provide new born infants and developing children long term beneficial effects such as enhanced immunity, neurological and cognitive development. Once breast feeding is over, **Trident 66:33 SAP** is suggested for the mother and for after 2 years of age, **Children's Trident SAP** would be optimal for the child. **High-DHA SAP** provides a clean source of high DHA and EPA per softgel equivalent to consuming 3 ounces serving portion of swordfish, which is known to contain very high levels of mercury and polychlorinated biphenyls

ACTIVE INGREDIENTS

Each softgel contains:

Fish oil	1327 mg
Providing	
Docosahexaenoic acid [DHA; 22:6(n-3)]	600 mg
Eicosapentaenoic acid [EPA; 20:5(n-3)]	120 mg

EPA and DHA supplied in an ethyl ester form

From wild, deep-sea fish oil: sardine (*Sardina pilchardus*; whole) and/or anchovy (*Engraulis encrasicolus*; whole). Pharmaceutical grade. Molecularly distilled and/or Supercritical-CO₂ extracted

Other ingredients: Vitamin E (from non-GMO sunflower) in a softgel made of bovine gelatin, glycerin, and purified water.

Contains no: Gluten, soy, wheat, corn, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, or sugar.

This product is non-GMO.

High-DHA SAP contains 60 softgels per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Take 1 softgel daily or as directed by your health-care practitioner.

INDICATIONS

- **High-DHA SAP** may help increase gestation duration and promote positive pregnancy outcomes.
- **High-DHA SAP** can help ameliorate gestational diabetes and help manage type 1 diabetes in pregnant women.
- **High-DHA SAP** can help promote a healthy inflammatory response.
- **High-DHA SAP** may help reduce the risk of preeclampsia and deep placentation disorders during pregnancy.
- **High-DHA SAP** consumption during pregnancy may provide new born infants and developing children enhanced immunity.
- **High-DHA SAP** may help improve neurological and cognitive development in new born infants and developing children.

KEY ATTRIBUTES

High-DHA SAP contains vitamin E as an antioxidant, and is hermetically sealed to be secure against entry of oxygen, ensuring maximum purity, freshness and stability of the oil through to expiration.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for each **High-DHA SAP** lot number have been validated by an ISO 17025 accredited third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):
adding nutraceutical research
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

INTRODUCTION

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), especially docosahexaenoic acid (DHA), and eicosapentaenoic acid (EPA) have recently gained increased attention due to their crucial role in fetal and newborn neurodevelopment and their implications in inflammation. Increasing evidence supports that a high DHA supplementation with a minimum amount of EPA could improve pregnancy outcomes, such as gestation duration, increase infant growth and enhance short- and long-term development of the offspring.^[1]

Docosahexaenoic acid (DHA, C22:6n-3) is a metabolically active major component of the long-chain PUFA family. DHA is synthesized from its parental precursor, the essential fatty acid alpha-linolenic acid (ALA, C18:3n-3) through a series of elongating and desaturating reactions. DHA is thought to be actively involved in neuronal development and plasticity, receptor-mediated signaling, changes in membrane fluidity, the formation of second messengers, and/or enhancement of the production of anti-inflammatory lipid mediators.^[1,2,3] Especially, DHA serves as a substrate for the activities of lipoxygenase and cyclooxygenase enzymes, thus preventing the formation of pro-inflammatory arachidonic acid products.^[1,2] DHA is found in very high levels in the central nervous system and retina, especially in gray matter and photoreceptors, which underscores its vital role in the optimal development of these regions.^[1]

In addition, DHA has been found to interact as an agonist or an antagonist with several receptors such as plasma membrane bound Toll-like receptors (TLR), the G-coupled protein receptor (GPR)120, the nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ), and the dopamine and serotonin receptors.^[1]

DHA DURING PREGNANCY

DHA availability to the fetus is dependent on maternal diet and phospholipid composition.^[1] During the last trimester of gestation coinciding with the maturation of brain and retina, DHA is preferentially transported to the infant and about 67 – 75 mg/day of DHA is accumulated *in utero* ^[1, 4, 5, 6]. An association between placental weight and DHA concentration has been established previously, and a correlation between placental weight and infant weight and length in preterm deliveries indicates that DHA levels within the placenta influence fetal growth patterns ^[7]. Research evidence from pre-clinical studies clearly suggest that early DHA exposure influences neural differentiation, neurotransmitter target finding and synaptogenesis during gestation, especially for optimal development of dopaminergic signaling.^[1, 8] Noteworthy, DHA deficits are irreversible once the window for development is past.^[1, 8]

GESTATION DURATION AND BIRTH SIZE

DHA supplementation induced reduction in early preterm and very-low birth weight are important clinical and public health outcomes. A meta-analysis reported an increase in mean gestational age and birth weight, and a decrease in the number of infants born prior to 37 weeks' gestation in mothers receiving ω -3 PUFA supplementation during pregnancy ^[9]. In a phase III, double-blind, randomized controlled trial, women (n = 350) consumed 600 mg/d of DHA from 20 wk of gestation to birth. DHA supplementation resulted in higher maternal and cord RBC-phospholipid-DHA, longer gestation duration and greater birth weight, length and head circumference compared to the placebo. In addition, the DHA group had fewer infants born at 34 wk of gestation and shorter hospital stays for infants born preterm compared to the placebo group.^[10] In another similar study, a 1-d increase in gestation duration and an increase in birth weight of 67 g was observed following ω -3 PUFA supplementation.^[11]

INFLAMMATION

One of the leading cause in complications of pregnancy, subsequent preterm birth, and neonatal neurological morbidities is inflammation ^[12]. Most inflammatory conditions associated with pregnancy, birth, and childhood are reported to involve cytokines TNF α and IL-1 β ^[12]. Fish oil supplementation for 8 weeks has been shown to significantly decrease cytokine production by mononuclear cells ^[13].

Specialized pro-resolving mediators (SPM) generated from EPA and DHA are involved in the resolution of inflammation through an active process. ω -3 PUFA supplementation during pregnancy may provide an intervention strategy to modify these SPM. In a clinical study, the effect of ω -3 PUFA supplementation in pregnancy on offspring SPM at birth and 12 years of age was assessed in 98 atopic pregnant women who were randomized to 3.7 g daily ω -3 PUFAs or a control, from 20 weeks gestation until delivery. Plasma SPM consisting of 18-hydroxyeicosapentaenoic acid (18-HEPE), E-series resolvins, 17-hydroxydocosahexaenoic acid (17-HDHA), D-series resolvins, 14-hydroxydocosahexaenoic acid (14-HDHA), 10 S₁7S-dihydroxydocosahexaenoic acid, maresins and protectin 1, were measured. ω -3 PUFA supplementation profoundly increased cord blood EPA-derived 18-HEPE and DHA-derived 17-HDHA at birth relative to the control, although, the same were not sustained at 12 years. However, future studies are required to understand the role and function of these SPM, particularly at birth and during development. A recent study shows that DHA is a much effective modulator of inflammation markers compared to EPA.^[15]

GESTATIONAL AND TYPE 1 DIABETES MANAGEMENT

Pregnancy is usually considered as a state of transient metabolic syndrome (MS) even in healthy, non-overweight women due to the metabolic alterations during physiological gestation, usually with a 60% decrease in insulin sensitivity.^[16] As a result, overweight and obese women are at an increased risk of metabolic dysfunctions, i.e. gestational diabetes mellitus, preeclampsia and fetal overgrowth.^[16]

The results of an uncontrolled pilot study suggested that DHA probably has more beneficial effect on insulin sensitivity compared to EPA in humans, however, more

research is needed to compare the effects of EPA vs. DHA in separate interventional groups with different dosages.^[17]

Evidence exists that pregnancy and ω -3 PUFAs exhibit suppressive effect on human inflammatory system. In a prospective randomized placebo controlled clinical study in 90 pregnant women with Type-1 diabetes mellitus (T1DM), 47 patients were put on a standard diabetic diet enriched with EPA and DHA twice a day (EPA 120 mg and DHA 616 mg) and 43 patients on standard diabetic diet with placebo.^[18] The researchers reported significantly lower fetal blood C-peptide concentration in the ω -3 PUFA supplemented group compared to the control group. Overall, supplementing ω -3 PUFAs during pregnancy yields immunological tolerance and stimulates the production of endogenous insulin in women with T1DM.^[18]

PRECLAMPSIA AND DEEP PLACENTATION DISORDERS

Pre-clinical evidence has demonstrated that DHA supplementation during pregnancy reduces placental oxidative stress and increases fetal and placental size. Placental oxidative stress may play a key role in the pathophysiology of deep placentation disorders.^[19] In addition, defective deep placentation triggers oxidative stress that may lead to clinical disorders related to defective placentation. DHA supplementation has been shown to be associated with elevated markers of trophoblast proliferation, measured in placentas obtained at term of pregnancy. Future investigations evaluating the direct effect of DHA supplementation during pregnancy on placentation using placental bed biopsies are warranted.^[19]

DHA REQUIREMENT IN PRETERM INFANTS

Preterm infants are especially vulnerable to DHA deficiency during critical windows of neurodevelopment, since a large proportion of the fetal DHA accumulation occurs during the last trimester ^[20, 21]. Nursing mothers have been documented to receive very low (23 mg) of DHA per day in their diet which in turn is reflected as 15 mg/100 mL of milk or 0.1–0.2% of the total fatty acid contents ^[1]. DHA enriched supplementation in both the infant and nursing mother is therefore highly important for premature infants.^[1]

Clinical evidence supports that high DHA enriched fish oil supplementation (even up to 600 mg/d of DHA) resulted in significant benefits during pregnancy including reduction in early preterm and very low birth weight.^[10]

INFANT DEVELOPMENT AND GROWTH

Human milk is a natural source of DHA, providing around 7 mg dl⁻¹ DHA with 12-month lactation ^[22]. It is known that 50–60% of the dry adult brain weight is fatty acids, with ω -3 PUFAs representing a large proportion of it. The availability of specific fatty acids during development is likely to be important in neurocognitive function ^[1]. Evidence suggests that post-natal DHA supplementation results in improved neurodevelopmental outcomes for preterm infants ^[23].

REFERENCES:

- Rogers, L.K., et al. "DHA Supplementation: Current Implications in Pregnancy and Childhood". *Pharmacol Res* Vol. 70, No.1 (2013): 13–19.
- Calder, P.C. "The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* Vol.79 (2008):101–108.
- McCann, J.C., and Ames, B.N. "Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals". *Am J Clin Nutr* Vol. 82 (2005):281–295.
- Carlson, S.E. "Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development". *Semin Neonatol* Vol. 6 (2001):437–449.
- Clandinin, M.T., et al. "Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: Implications for fatty acid requirements". *Early Hum Dev* Vol. 4 (1980):121–129.
- Henriksen, C., et al. "Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid". *Pediatrics* Vol. 121 (2008):1137–1145.
- Dhobale, M.V., et al. "Reduced levels of placental long chain polyunsaturated fatty acids in preterm deliveries". *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* Vol. 85 (2011): 149–153.
- Innis, S.M., et al. "Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain". *J Nutr* Vol.131 (2001):118–122.
- Salvig, J.D., and Lamont, R.F. "Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: A systematic review and meta-analysis". *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; Vol. 90 (2001): 825–838.
- Carlson, S.E., et al. "DHA supplementation and pregnancy outcomes". *Am J Clin Nutr* Vol. 97, No. 4 (2013):808–815.
- Makrides M., et al. "Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children". *JAMA* Vol. 304 (2010):1675–83.
- Cappelletti, M., et al. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol.* Vol. 99, No.1 (2016):67–78.
- Luu, N.T., et al. Dietary supplementation with fish oil modifies the ability of human monocytes to induce an inflammatory response. *J Nutr.* Vol 137, No.12 (2007): 2769–74.
- See, V.H.L., et al. "Effects of prenatal n-3 fatty acid supplementation on offspring resolvins at birth and 12 years of age: a double-blind, randomized controlled clinical trial". *Br J Nutr* Vol.118, No. 11 (2017):971–980.
- Allaire, J., et al. "A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: The Comparing EPA to DHA (CompareD) Study". *Am. J. Clin. Nutr* Vol.104 (2016):280–287.
- Poniedziałek-Czajkowska E., et al. "Polyunsaturated fatty acids in pregnancy and metabolic syndrome: a review". *Curr Pharm Biotechnol* Vol.15, No. 1 (2014):84–99.
- Ostadrahimi A., et al. "Effects of Fish Oil Supplementation on Gestational Diabetes Mellitus (GDM): A Systematic Review". *Iran Red Crescent Med* Vol.18, No.11 (2016).
- Horvaticek, M., et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on C-peptide preservation in pregnant women with type-1 diabetes: randomized placebo controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* Vol.71, No 8 (2017):968–972.
- Carvajal, J.A., "Docosahexaenoic acid supplementation early in pregnancy may prevent deep placentation disorders". *Biomed Res Int* (2014).
- Kuipers RS., et al. "Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates". *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* Vol. 86 (2012):13–20.
- Valentine, C.J. "Maternal dietary DHA supplementation to improve inflammatory outcomes in the preterm infant". *Adv Nutr.* Vol.3 (2012):370–376.
- Marangoni F., et al. Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-months of lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding: an Italian study. *Br J Nutr* Vol.84 (2000):103–9.
- Simmer, K., et al. "Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term". *Cochrane Database Syst Rev.* (2011).