

Effekt av prenatal supplementering med DHA från algolja på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling

En systematisk översiktsartikel

Mia Andersson och Lovisa Isaksson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Andrea Mikkelsen

Examinator: Anna Winkvist

2017-05-23

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Effekt av prenatal supplementering med DHA från algolja på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling
Författare:	Mia Andersson & Lovisa Isaksson
Handledare:	Andrea Mikkelsen
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2017-05-23

Bakgrund: Under fostertiden sker en kraftig utveckling av hjärnan och omega-3-fettsyra dokosahexaensyra (DHA) är en viktig faktor för dess tillväxt. Idag rekommenderas gravida kvinnor att inta 200 mg DHA dagligen från kosten. Flertalet studier har undersökt effekten av prenatal supplementering med DHA på barnets kognition.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att granska det vetenskapliga underlaget gällande effekt av prenatal supplementering med DHA från alger på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling jämfört med placebo.

Sökväg: Totalt utfördes nio litteratursökningar i de tre databaserna PubMed, Scopus och Cochrane Library. Sökord som användes var exempelvis MeSH-termerna "Fatty Acids, Omega-3", "Docosahexaenoic Acids", "Mental Processes" och "Child Development".

Urvalskriterier: Studier inkluderades om de var randomiserade kontrollerade studier och humanstudier. Interventionen skulle bestå av algolja och ges till gravida kvinnor. Studier exkluderades om supplementering fortsatt efter barnets födsel, om de var skrivna på annat språk än engelska eller svenska samt om deras syfte var att undersöka effekten av DHA på neuropsykiatriska diagnoser.

Datainsamling och analys: Efter litteratursökning återstod fyra artiklar vars kvalitet granskades med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT-studier. För bedömning av evidensstyrkan analyserades effektmåten separat enligt GRADE.

Resultat: Studierna fann ingen effekt på mental utveckling. Det fanns små effekter på förbättrad uppmärksamhet vid spädbarnsålder men denna effekt kvarstod ej i förskoleålder. Kvaliteten för de inkluderade studierna var hög respektive medelhög.

Slutsats: Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att prenatal supplementering med DHA från algolja kan förbättra barnets uppmärksamhet vid spädbarnsålder men inte vid förskoleålder, samt att det ej finns effekt på barnets mentala utveckling från födsel till förskoleålder (⊕⊕⊕○).

Nyckelord: Dokosahexaensyra, kognition, uppmärksamhet, mental utveckling, algolja

Abstract

Title: Effect of prenatal supplementation with DHA from algal-oil on the attention and mental development of the child
Author: Mia Andersson & Lovisa Isaksson
Supervisor: Andrea Mikkelsen
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: May 23, 2017

Background: During gestation the foetus undergoes a massive evolution and the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) is important for the brain development during that period of time. Today, the recommended daily intake of DHA for pregnant women is 200 mg from a dietary source. Several studies have investigated the effects of prenatal supplementation with DHA on children's cognition.

Objective: The objective of this systematic review was to investigate the scientific evidence for effect of prenatal supplementation with DHA from algal-oil on children's attention and mental development compared to placebo.

Search strategy: A total of nine searches of literature were performed in the three databases PubMed, Scopus and Cochrane. Examples of words used were the MeSH terms "Fatty Acids, Omega-3", "Docosahexaenoic Acids", "Mental Processes" and "Child Development".

Selection criteria: Studies were included if they were randomized controlled trials and human studies. The intervention must consist of algal-oil and should be given to women during pregnancy. Studies were excluded if the supplementation continued after birth, if they were not written in Swedish or English, and if the aim was to investigate the effects of DHA on neuropsychiatric diagnosis.

Data collection and analysis: After the search of literature there were four remaining articles whose quality were assessed using the examination template for RCT studies provided by the SBU. To evaluate the quality of the evidence, the outcome measurements were analyzed separately according to GRADE.

Main results: The studies did not find any effect on mental development. There were small effects of improved attention during infancy but this effect did not remain in preschool age. The included studies were of high and medium high quality.

Conclusions: There is moderately strong scientific evidence that prenatal supplementation with DHA from algal-oil can improve the child's attention at infant age but not at preschool age and that there is no effect on the child's mental development from birth to preschool age (⊕⊕⊕○).

Keywords: Docosahexaenoic acid, cognition, attention, mental development, algal-oil

Förkortningar

ALA	Alfa-linolensyra (omega-3-fettsyra)
BSID	Bayley Scales of Infant Development
DHA	Dokosahexaensyra (omega-3-fettsyra)
EPA	Eikosapentaensyra (omega-3-fettsyra)
MDI	Mental development index
OR	Orientering
RCT	Randomized Controlled Trial (randomiserad kontrollerad studie)
SA	Sustained attention (bibehållen uppmärksamhet)
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

Ordförklaringar

Bayley Scales of Infant Development	Kognitionstest (en till 42 månader)
Conners' Kiddie Continuous Performance test	Kognitionstest (fyra till sju år)
Förskoleålder	Barn från två till fem års ålder
GRADE	Internationellt graderingssystem för bedömning av evidensstyrka
Home Observation for Measurement of the Environment	Observation av hemmiljö och intervju med vårdnadshavare (45 ja/nej frågor)
HR-Defined Phases of Attention	Kognitionstest (spädbarn)
McCarthy Scales of Children's abilities	Kognitionstest (förskoleålder)
MeSH-termer	Ämnesord som används i PubMed och Cochrane Library
Negligering	Oförmåga att reagera på stimuli
Peak look duration	Durationen av tittande på stimuli
Spädbarnsålder	Barn från en till 23 månaders ålder

Innehåll

Introduktion.....	7
Fleromättade fettsyror	7
Rekommendationer till gravida kvinnor	7
Rekommendationer ur ett hållbart perspektiv	7
Kognition.....	8
Forskning om DHA och kognition.....	8
Alg- och fiskolja.....	9
Problemformulering	9
Syfte	9
Frågeställning	9
Metod	9
Evalueringskriterier.....	9
Datainsamlingsmetod	10
Databearbetning	12
Granskning av relevans och kvalitet	13
Bedömning av effektmåttens evidensstyrka.....	13
Resultat.....	13
Enskilda studiers resultat.....	13
Ramakrishnan et al. (2015) – Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Offspring Development at 18 Months: Randomized Controlled Trial (35).....	14
Ramakrishnan et al. (2016) - Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial (36).....	15
Colombo et al. (2004) – Maternal DHA and the Development of Attention in Infancy and Toddlerhood (24).....	15
Colombo et al. (2016) – Prenatal DHA supplementation and infant attention (21).....	17
Effektmåttens evidensstyrka	18
Diskussion	19
Diskussion om metod	19
Litteratursökning	19
Granskning av kvalitet och evidensstyrka.....	20
Exkludering av studier med fiskolja som intervention.....	20
Diskussion om resultat	20
Styrkor och svagheter hos de inkluderade studierna.....	21
Intressekonflikter.....	22
Effektmåttens evidensstyrka	22
Framtida rekommendationer av DHA.....	23
Diskussion om resultatet ur ett bredare perspektiv	24

Jämlikt perspektiv	24
Hållbar utveckling	24
Globalt perspektiv	25
Mänskliga rättigheter.....	25
Slutsats	25
Referenser.....	26
Bilaga 1: Miljögifter.....	A
Bilaga 2: Kognitionstester.....	B

Introduktion

Forskning har visat att det finns ett samband mellan omega-3-fettsyran dokosaheksaensyra (DHA) och fostrets utveckling av hjärnan (1). Då detta samband uppdagats forskas det på huruvida intag av DHA kan påverka barnets kognition eller ej (2).

Fleromättade fettsyror

De essentiella fleromättade fettsyrorerna delas in i omega-3- och omega-6-fettsyror. Dessa fettsyror kan inte syntetiseras i människans kropp och måste därför tillföras via kosten. I dagsläget rekommenderas att minst en procent av det totala energiintaget utgörs av omega-3-fettsyror och att intaget av fleromättade fettsyror är mellan fem och tio procent av det totala energiintaget (1). Omega-3-fettsyror återfinns till största del i fisk men finns även i vissa typer av vegetabiliska oljor och alger. Gemensamt för de essentiella fettsyrorerna är att de är viktiga beståndsdelar i cellmembran och är på så vis livsnödvändiga för flertalet funktioner i kroppen (t.ex. intracellulär signalering). Dokosaheksaensyra (DHA) är en fleromättad fettsyra som tillhör omega-3-fettsyrorerna. Under fostertiden sker en kraftig utveckling av hjärnan och DHA är en viktig faktor för dess tillväxt tidigt i livet (1) då fettsyran ansamlas i hjärnbarken (2).

Från kosten intas fleromättade fettsyror till stor del i form av fettsyran alfa-linolensyra (ALA) som finns i exempelvis rapsolja och valnötter. I kroppen omvandlas ALA till DHA och är på så vis en viktig källa till DHA (1). DHA intas även direkt från exempelvis fisk. Alger bildar DHA från solljus och koldioxid genom fotosyntes. Då fisk konsumerar dessa alger blir de en god källa till DHA för människan (3).

Rekommendationer till gravida kvinnor

I de nordiska näringsrekommendationerna (NNR 2012) framkommer att gravida och ammande kvinnor rekommenderas ett dagligt intag av 200 mg DHA från kosten (1), vilket kan uppnås genom att äta fisk två till tre gånger per vecka. Livsmedelsverket rekommenderar kvinnor att äta denna mängd fisk bland annat på grund av dess innehåll av omega 3-fettsyror och vitamin D (4). De poängterar att en varierad kost är att föredra då det underlättar intag av essentiella näringsämnen.

Gravida och ammande kvinnor bör vara försiktiga med intaget av algprodukter då dessa kan innehålla höga halter av jod och en överdosering kan vara skadligt för fostret (5). De mikroalger som algolja utvinns från innehåller inte jod och berörs därför inte av denna avrådan (6).

Rekommendationer ur ett hållbart perspektiv

Fet fisk från Östersjön, Vänern och Vättern innehåller höga nivåer av miljögifter. Därför råds gravida och ammande kvinnor att endast äta fisk från dessa områden två till tre gånger per år (7). Se bilaga 1 för mer information om miljögifter. Livsmedelsverket understryker dessutom vikten av ett hållbart fiske och att konsumenten bör ha detta i åtanke vid val av fisk. Olika märkningar finns på fiskens förpackning för att underlätta för konsumenten att göra ett hållbart val. Marine Stewardship Council (MSC) är en av de märkningar som finns på fisk som är fångad i stabila bestånd, med bra fiskemetoder och som tar hänsyn till havsmiljön. Fisk som är miljömärkt är fångad med fiskemetoder såsom nät, krok och burar och är bättre

för havsbotten än metoder som bottentrålning och skrapning (8). På fiskens förpackning står det även varifrån fisken kommer och Världsnaturfondens fiskguide (9) kan vara till hjälp för att se vilka bestånd som är stabila (8).

Kognition

Begreppet kognition kan definieras som ”intellektuella funktioner” (10) eller ”de tankefunktioner med vilkas hjälp information och kunskap hanteras” (11). Gemensamt för de olika definitionerna är att de behandlar ordet kognition som en bred term som berör hjärnans olika funktioner. För en mer djupgående förståelse av begreppet kan hänsyn tas till vad som innefattas i forskning om kognition. Kognitionsforskning kan definieras som ”den vetenskap som studerar hur information representeras och bearbetas i naturliga system [...]” (12). De kognitiva funktionerna innefattar bland annat uppmärksamhet men även minne och problemlösning (11) vilka i sin tur innefattas i begreppet mental utveckling (13). Det har visats att uppmärksamhet tidigt under barndomen kan ha ett samband med hur barnet senare i livet presterar i skolan (14).

I Sverige finns ett nationellt vårdprogram för barnhälsovård (15) där det framgår hur uppföljning av barnets psykomotoriska utveckling bör ske (16). Bedömning av barnets kommunikation och kognitiva utveckling görs bland annat med hjälp av anamnes och observation av barnet då det leker (17). Det finns flertalet metoder för att mäta kognition hos barn (18). Vilken metod som används bestäms av vad som skall undersökas samt barnets ålder då metoderna är anpassade för olika åldrar och situationer (18-20).

För att mäta spädbarnets uppmärksamhet kan EKG användas då hjärtrytm visats ha ett samband med kvaliteten på barnets uppmärksamhet (21). För barn i förskoleålder kan uppmärksamhet exempelvis mätas genom att uppmana barnet att trycka på ett tangentbord då bilder på bekanta föremål visas, men även att avstå från att trycka då bilder på ett överenskommet objekt visas (20). Gällande bedömning av mental utveckling är testerna ofta mer omfattande och innefattar flertalet kognitiva funktioner där barnet under observation exempelvis skall räkna, bygga med block, peka på olika bilder och uttala vissa ord (18, 22). Se bilaga 2 för mer information om kognitionstester. Då flertalet tester kräver att den som utför testet gör en bedömning av insamlad data (18) är både uppmärksamhet och mental utveckling svårt att mäta utan risk för bedömningsbias.

Forskning om DHA och kognition

Flertalet studier har undersökt effekten av prenatal supplementering med DHA på barnets kognition och utveckling. Forskning görs för att fastställa om fostret gynnas av att modern intar supplement med DHA under graviditeten (2, 22-24). Det finns omfattande randomiserade kontrollerade studier (RCT) beskrivna där interventionen består av kosttillskott i form av fiskolja till gravida kvinnor. I dessa studier har barnet följts upp flera år efter födseln för att undersöka interventionens påverkan på kognitionen (23, 25). Slutsatsen som drogs i en av dessa studier var att ett intag av fiskoljekapslar rika på DHA inte resulterar i förbättrad kognitiv förmåga hos barnet i ett tidigt stadie av livet (23). Vid en fyra års uppföljning av studiedeltagarna faststod resultatet och författarna drog då slutsatsen att prenatal supplementering av DHA inte förbättrar kognitionen hos barn i förskoleåldern (26).

Alg- och fiskolja

En majoritet av de omega-3-tillskott som säljs världen över görs av fiskolja. Under de kommande åren beräknas tillgången av fiskolja inte längre kunna möta efterfrågan (3). Peru är en av de största tillverkarna av fiskolja. Under de senaste åren har landet tvingats att minska sina fiskekvoter på grund av negativ klimatpåverkan och utfiskning (3).

En mindre RCT (n=31) har undersökt ifall de går att likställa fiskolja med algolja vad gäller effekten på nivåer av DHA i plasma. Deltagarna i studien delades in i tre olika grupper beroende på om de var allätare, vegetarianer eller veganer. Grupperna fick supplement med 200 mg DHA i form av fisk- respektive algolja. De vegetarianer och veganer som fick algolja hade innan studiestart signifikant lägre fettsyrenivåer i plasma. Efter två veckors supplementering hade skillnaderna jämnat ut sig och resultatet av studien var att det ej fanns någon signifikant skillnad i nivåer av fettsyror i plasma mellan gruppen som fått fiskolja och grupperna som fått algolja (27). Utöver denna studie har det tidigare gjorts jämförelser mellan alg- och fiskolja som visat på att det går att likställa dem gällande dess effekt på nivåer av DHA i blodet (28-30).

Problemformulering

I dagsläget saknas översiktsartiklar gällande prenatal supplementering med DHA från algolja på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling. För att en eventuell rekommendation om tillskott av DHA till gravida kvinnor skall utformas bör, förutom hälsoeffekter och eventuella biverkningar, även DHA diskuteras ur ett hållbart perspektiv. Då en majoritet av havens fiskbestånd hotas av utfiskning eller bedöms vara fullt utnyttjade (9) bör en sammanfattning av evidensen enbart från alger göras för att eventuell framtida rekommendation skall ta hänsyn till en hållbar utveckling.

Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att granska det vetenskapliga underlaget gällande effekt av prenatal supplementering med DHA från alger på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling jämfört med placebo.

Frågeställning

Påverkar prenatal supplementering med DHA från algolja barnets uppmärksamhet och mentala utveckling?

Metod

Evalueringskriterier

Inklusionskriterier som berör studiernas design är att de skulle vara randomiserade kontrollerade studier samt humanstudier. Gällande interventionen inkluderades enbart de studier där den prenatala supplementeringen skett i form av algolja. För att inkluderas skulle de deltagande kvinnorna vara gravida. De studier som fortsatt ge modern eller barnet supplement med DHA efter födseln exkluderades. Även studier som ej skrivits på engelska

eller svenska exkluderades. Studier vars syfte var att undersöka effekten av DHA på neuropsykiatriska diagnoser exkluderades.

De effektmått som undersöktes var mental utveckling samt uppmärksamhet och studierna skulle därför undersöka minst ett av dessa.

Datainsamlingsmetod

Artiklar söktes i databaserna PubMed, Scopus och Cochrane Library fram till och med 2017-04-24. Svensk MeSH användes för att få fram breda och relevanta sökord för sökning i de olika databaserna och för att på detta vis säkerställa god kvalitet på litteratursökningarna. De sökord som användes redovisas i tabell 1a. Avgränsningar och antal träffar för samtliga sökningar redovisas i tabell 1b. I Scopus söktes de grupper med ord som binds samman med "OR" först var för sig där varje ord stod ensam på olika rader. Grupperna lades sedan ihop genom att i databasen ange numret på de tidigare sökningarna och lägga samman de med "AND" (t.ex. #1 AND #2 AND #3).

Tabell 1a. Beskrivning av sökord från litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning
1	PubMed	2017-03-22	DHA OR "docosahexaenoic acids" OR Fatty Acids, Omega-3" OR algae OR "algae oil" OR "algal oil" OR "microscopic algae" OR "algae-oil" OR "algal-oil" OR "algal source" OR "algae source" AND cognition OR learning OR behavior OR behaviour OR "Mental Processes" OR memory OR "Problem Solving" OR attention AND "prenatal nutritional physiological phenomena" OR "prenatal care" OR "maternal health services" OR prenatal OR "during pregnancy" OR "pregnant women" OR pregnancy OR pregnant OR maternal
2	Scopus	2017-03-22	DHA OR "docosahexaenoic acids" OR Fatty Acids, Omega-3" OR algae OR "algae oil" OR "algal oil" OR "microscopic algae" OR "algae-oil" OR "algal-oil" OR "algal source" OR "algae source" AND cognition OR learning OR behavior OR behaviour OR "Mental Processes" OR memory OR "Problem Solving" OR attention AND "prenatal nutritional physiological phenomena" OR "prenatal care" OR "maternal health services" OR prenatal OR "during pregnancy" OR "pregnant women" OR pregnancy OR pregnant OR maternal AND RCT OR "randomized controlled trial" OR "clinical trial"
3	Cochrane	2017-03-22	DHA OR "docosahexaenoic acids" OR Fatty Acids, Omega-3" OR algae OR "algae oil" OR "algal oil" OR "microscopic algae" OR "algae-oil" OR "algal-oil" OR "algal source" OR "algae source" AND cognition OR learning OR behavior OR behaviour OR "Mental Processes" OR memory OR "Problem Solving" OR attention AND "prenatal nutritional physiological phenomena" OR "prenatal care" OR "maternal health services" OR prenatal OR "during pregnancy" OR "pregnant women" OR pregnancy OR pregnant OR maternal
4	PubMed	2017-04-04	DHA AND memory OR attention AND prenatal OR "during pregnancy" OR pregnant
5	Scopus	2017-04-04	DHA AND memory OR attention AND prenatal OR "during pregnancy" OR pregnant
6	Cochrane	2017-04-04	DHA AND memory OR attention AND prenatal OR "during pregnancy" OR pregnant
7	PubMed	2017-04-24	DHA OR "docosahexaenoic acids" OR "algae oil" OR "algal oil" AND "Child Development" OR attention OR "mental development" AND "during pregnancy" OR prenatal OR pregnant
8	Scopus	2017-04-24	DHA OR "docosahexaenoic acids" OR "algae oil" OR "algal oil" AND "Child Development" OR attention OR "mental development" AND "during pregnancy" OR prenatal OR pregnant
9	Cochrane	2017-04-24	DHA OR "docosahexaenoic acids" OR "algae oil" OR "algal oil" AND "Child Development" OR attention OR "mental development" AND "during pregnancy" OR prenatal OR pregnant

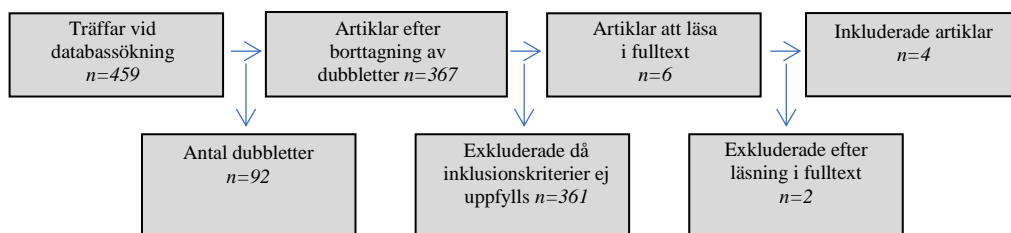
Tabell 1b. Beskrivning av avgränsningar och resultat från litteratursökningen

Sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar ^a	Referenser till utvalda artiklar ^a
1	Title/abstract, humans, randomized controlled trial, clinical trial	13	3	Colombo et al.(2004) Gustafson et al.(2013) Ramakrishnan et al.(2015)
2	Title, abstract, keywords, trials	51	1 (3)	Colombo et al.(2016) (Colombo et al. (2004)) (Gustafson et al.(2013)) (Ramakrishnan et al.(2015))
3	Article title, abstract, keywords, english	114	1 (3)	Ramakrishnan et al.(2016) (Colombo et al.(2004)) (Gustafson et al.(2013)) (Ramakrishnan et al.(2015))
4	Title/abstract, humans	14	0	-
5	Article title, abstract, keywords	62	(2)	(Colombo et al.(2016)) (Ramakrishnan et al.(2016))
6	Title, abstract, keywords	14	(1)	(Colombo et al.(2016))
7	Title/abstract, humans, clinical trial, randomized controlled trial	6	(1)	(Ramakrishnan et al. (2015))
8	Article title, abstract, keywords, english	144	1 (3)	Mulder et al. (2014) (Colombo et al. (2016)) (Ramakrishnan et al. (2015)) (Ramakrishnan et al. (2016))
9	Title, abstract, keywords	41	(2)	(Colombo et al. (2016)) (Ramakrishnan et al. (2015))
Totalt		459	6	Colombo et al.(2004) Gustafson et al.(2013) Ramakrishnan et al.(2015) Colombo et al.(2016) Ramakrishnan et al.(2016) Mulder et al. (2014)

^a Dubletter redovisas inom parentes

Databearbetning

Samtliga artiklar som söktes fram i databaserna exporterades till referenshanteringsprogrammet EndNote. Det första urvalet gjordes genom att artikelförfattarna efter läsning av artiklarnas titlar och abstract exkluderade litteratur som ej var relevant för ämnet eller bemötte uppsatta inklusionskriterier. De sex artiklar som bedömdes ha relevans valdes ut för vidare läsning i fulltext. I detta steg lästes artiklarna för att undersöka huruvida de mötte uppsatta kriterier eller ej. Då urvalet skett återstod fyra artiklar för djupare granskning av kvaliteten. Se figur 1 för flödesschema över litteratursökning.



Figur 1. Flödesschema över litteratursökning

Granskning av relevans och kvalitet

Totalt granskades relevansen av sex artiklar varav fyra valdes ut för vidare granskning av kvalitet. Kvaliteten hos de utvalda artiklarna granskades med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT-studier (31). Artikelförfattarna har individuellt bedömt kvaliteten för samtliga studier, för att sedan genom diskussion nå konsensus gällande varje studies slutgiltiga kvalitet.

De två artiklar som exkluderades efter läsning i fulltext (32, 33) uppfyllde samtliga inklusionskriterier men bedömdes ej vara aktuella för inklusion i denna systematiska översiktsartikel. Studien av Gustafson et al. (32) bedömdes ej ha relevant tid för mätning av uppmärksamhet då uppmärksamheten under de första två månaderna i livet utgörs av reflexer för att vid tre månaders ålder utvecklas till självstyrd orientering (34). Storleken på studiepopulationen var dessutom liten (n=27) i förhållande till storleken på effektmåttet. Studien av Mulder et al. (33) undersökte om DHA-brist kan förekomma hos foster samt om bristen i så fall påverkar spädbarnets utveckling av det centrala nervsystemet. Då artikelförfattarna flertalet gånger adresserar att studien ej kan användas i den frågeställning denna systematiska översiktsartikel berör, exkluderas studien med hänsyn tagen till författarnas önskemål.

Bedömning av effektmåttens evidensstyrka

För bedömning av evidensstyrkan gällande effekt av prenatal supplementering med DHA från alger på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling, analyserades effektmåtten separat med hjälp av evidensgraderingsmallen *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*. Mallen är utformad av avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition på Göteborgs universitet och baseras på GRADE-systemet. Evidensgraderingen för effekt på mental utveckling baserades på två studier från en och samma forskargrupp (35, 36). Vid sammanvägningen av evidensen gällande effekt på uppmärksamhet användes tre studier från två olika forskargrupper (24, 36, 37). Totalt användes fyra olika studier för sammanvägning av evidens varav en av studierna användes för sammanvägning av bägge effektmåtten.

Resultat

Enskilda studiers resultat

De två inkluderade studierna av Ramakrishnan et al. (35) (36) är delar av den större studien *Prenatal Omega 3 Supplementation on child Growth and Development (POSGRAD)* (38). Nedan följer en beskrivning av POSGRAD-studien för att sedan beskriva de fyra inkluderade studierna och dess resultat. Se tabell 2 för en sammanfattning av de inkluderade studierna.

Ramakrishnan et al. - Prenatal Omega 3 Supplementation on child Growth and Development (POSGRAD) (38)

Syfte: Studiens syfte var att undersöka prenatal supplementering med DHA och dess påverkan på graviditetens längd och barnets födelsevikt. De skulle även undersöka barnets utveckling under de första sju levnadsåren.

Studiedesign: Studiedeltagare rekryterades i Mexiko vid rutinbesök hos institutet för social trygghet. Inklusionskriterier innefattade att kvinnorna skulle vara 18–35 år, gravida i vecka

18–22, boende (och planera att bo kvar) i Cuernavaca där studien utfördes, samt ha som avsikt att amma sitt barn de första tre månaderna i livet. Deltagare exkluderades om de hade hyperlipidemi och/eller sjukdomar som påverkar absorptionen av lipider, regelbundet intag av fiskolja eller andra DHA-supplement under graviditeten, använde medicin regelbundet eller om graviditeten bedömdes vara av hög risk (t.ex. graviditetsdiabetes).

Vid inskrivning insamlades information om kvinnans födointag, socioekonomiska status samt intelligens mätt med *Ravens Progressive Matriser* (39). De gravida kvinnorna randomiserades in i interventionsgrupp (n=547) eller kontrollgrupp (n=547). Studiedeltagarna fick, från mitten av andra trimestern till barnets födsel, antingen kapslar med 400 mg DHA från algolja eller placebokapslar av majs- och sojaolja. Följsamheten mättes genom räkning av kvarvarande kapslar samt genom intervjuer med deltagarna. Följsamheten var >90 % i båda grupperna.

Biverkningar mättes kontinuerligt under studietiden. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan placebo- och interventionsgrupp gällande andel rapporterade biverkningar (40).

Ramakrishnan et al. (2015) – Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Offspring Development at 18 Months: Randomized Controlled Trial (35)

Syfte: Studiens syfte var att undersöka effekten av prenatal supplementering med DHA från algolja på barnets utveckling vid 18 månaders ålder, mätt med *Bayley Scales of Infant Development 2 (BSID-2)*. Se bilaga 2 för information om kognitionstestet. Forskargruppens hypotes för denna uppföljningsstudie var att prenatal supplementering av DHA skulle förbättra barnets mentala utveckling mätt med BSID-2 vid 18 månaders ålder.

Studiedesign: Vid 18 månaders ålder gjordes mätningar för att undersöka barnets utveckling. Totalt analyserades vid denna tidpunkt mätningar från 730 barn (365 barn från respektive grupp). Bortfallet (25 %) beskrivs främst vara orsakat av att deltagare flyttat. Resultatet omvandlades sedan till *index för mental utveckling (MDI)* och för *psykomotorisk utveckling (PDI)*. Ett index mellan 85-114 ansågs vara inom normala gränser medan barn med ett index <70 ansågs vara kraftigt försenade i utvecklingen.

Resultat: Resultatet från BSID-2 gällande mental utveckling var att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan grupperna. Interventionsgruppen hade i medelvärde ett MDI på 94,3 med en standardavvikelse på 10,7 medan kontrollgruppen hade ett index på 95,2 med en standardavvikelse på 9,3.

För att undersöka om hemmiljö kan ha haft påverkan på resultatet gjordes hembesök vid tolv månaders ålder för att insamla data med hjälp av *Home Observations for Measurement of the Environment inventory (HOME)*. Gällande MDI sågs inga signifikanta effekter av hemmiljö på resultatet (p=0,3), däremot fann de signifikanta effekter gällande PDI (p=0,03).

Slutsats: Slutsatsen av studien var att resultatet stärker tidigare studiers resultat som visat att prenatal supplementering med DHA inte har någon signifikant positiv effekt på spädbarnets utveckling. Studiens författare menar dock att deras analys av resultatet i förhållande till hemmiljö visar att barn med avsaknad av ansvarstagande föräldrar, och med en mindre stimulerande hemmiljö, kan gynnas av prenatal supplementering med DHA.

Studiekvalitet: Risken för bortfallsbias bedöms vara medelhög. Den totala risken för systematiska fel bedöms vara låg och studien bedöms därför vara av hög kvalitet.

Ramakrishnan et al. (2016) - Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial (36)

Syfte: Syftet med denna uppföljningsstudie var att undersöka effekten av prenatal supplementering med DHA från algolja på barnets kognition, beteende och uppmärksamhet vid fem års ålder.

Studiedesign: Vid fem års ålder gjordes mätningar för att undersöka barnens kognition, beteende och uppmärksamhet. För mätning av kognition användes *McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA)*, för mätning av beteende användes *Behavioral Assessment System for Children, Second Edition (BASC-2)* och för mätning av uppmärksamhet användes *Conners' Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT)*. För att undersöka huruvida barnets hemmiljö kan ha haft påverkan på resultaten användes HOME. Totalt gjordes mätningar på 797 barn varav 401 var gjorda på barn i interventionsgruppen och 396 på barn i kontrollgruppen. Bortfallet (18 %) orsakades till största del av att studiedeltagarna flyttat eller inte längre ville delta i studien.

Resultat: Resultatet från fem års uppföljningen var att det inte fanns några signifikanta skillnader mellan grupperna gällande kognition och beteende ($p > 0,05$). Gällande uppmärksamhet sågs signifikant skillnad mellan grupperna enbart gällande negligering ($p = 0,01$). Interventionsgruppen agerade oftare vid rätt tillfälle (47.6 ± 10.3) jämfört med kontrollgruppen (49.5 ± 11.2). Efter korrigering med Bonferroni-Holms metoden var skillnaden mellan grupperna gällande negligering inte längre signifikant ($p = 0,11$). Däremot kvarstod att fler barn i interventionsgruppen hade ett bättre resultat gällande negligering mätt med K-CPT än de i kontrollgruppen ($p < 0,0001$).

Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna vid fem års ålder gällande HOME. Vid ett års ålder sågs ett samband mellan en mindre stimulerande hemmiljö och effekt av DHA på generell kognitiv förmåga mätt med MSCA ($p < 0,05$). Däremot minskades detta positiva samband i större utsträckning hos interventionsgruppen än hos placebogruppen vid fem års ålder.

Slutsats: Slutsatsen av studien var att resultaten visar på en potentiell effekt av prenatal supplementering av DHA på förbättrad bibehållen uppmärksamhet hos barn efter spädbarnsålder. Studiens författare uppger även att resultaten stärker tidigare observationer om att hemmiljön påverkar effekten av prenatal supplementering med DHA på barnets kognitiva förmågor.

Studiekvalitet: Risken för systematiska fel bedöms vara låg och studien bedöms därför vara av hög kvalitet. Då studien är en uppföljning efter fem år görs bedömningen att bortfallet inte bör påverka studiens kvalitet.

Colombo et al. (2004) – Maternal DHA and the Development of Attention in Infancy and Toddlerhood (24)

Syfte: Denna studies syfte var att följa upp barn födda till mödrar som under graviditeten åt ägg som var berikade med DHA. Under de två första levnadsåren undersöktes barnens uppmärksamhet och distraherbarhet. Studien var en uppföljning av *DHA supplementation on pregnancy length* (41).

Studiedesign: Studien utfördes i Kansas (USA). Gravida kvinnor i tredje trimestern randomiserade in i antingen interventionsgrupp (n=142) eller kontrollgrupp (n=149). Bägge grupper fick hemleveras av tolv ägg per vecka och blev ombudade att äta så många ägg som möjligt. Varje vecka rapporterades hur många ägg kvinnorna hade ätit. Interventionsgruppen fick ägg som var berikade med DHA (133 mg DHA per ägg) och kontrollgruppen fick vanliga ägg (33 mg DHA per ägg). Medelvärdet för intag av DHA i interventionsgruppen var 137 mg per dag och 32 mg i placebogrupper (41). Äggen berikades genom att hönorna matades med foder berikat med DHA från algolja. Kvinnorna inkluderades i studien om de var mellan 16-36 år gamla, i tredje trimestern, gravida med endast ett barn samt planerade att föda på Truman Medical Center. Deltagare exkluderades ifall de vägde mer än 109 kg vid studiestart och om de hade någon sjukdom såsom cancer, hepatit, diabetes eller lågt blodtryck.

I denna uppföljningsstudie mättes barnens uppmärksamhet vid fyra, sex och åtta månaders ålder med hjälp av EKG och stimuli i form av bilder på ansikten samt med observation av barnets habituering. Vid tolv och 18 månaders ålder mättes uppmärksamhet i form av lek då även barnens distraherbarhet mättes. Totalt planerades en uppföljning av 70 barn. De som följdes upp skiljde sig inte från de som inte följdes upp gällande gruppens sammansättning (t.ex. huvudomfång, föräldrarnas utbildningsnivå eller kön). Längden på de barn som följdes upp (50,6 cm) skildes signifikant ($p<0,05$) från de barn som ej följdes upp (49,7 cm).

När resultatet analyserades delades barnen in i två grupper, de som var födda till mödrar med höga nivåer av DHA i blodet och de med låga nivåer. I varje grupp fanns därför barn födda av mödrar från både interventions- och placebogrupper. Totalt undersöktes 50 av 70 barn vid alla tre tillfällen för mätning av habituering (fyra, sex och åtta månaders ålder) vilket motsvarar 71 % av de som planerades för uppföljning. Vid tolv och 18 månaders ålder undersöktes 49 av 70 barn vilket motsvarar 70 %.

Biverkningar mättes kontinuerligt under studietiden. Andelen mödrar som fick biverkningar var signifikant ($p=0,01$) högre i placebogruppern än i interventionsgruppen (38 % jämfört med 25 %). Det var ingen signifikant skillnad mellan barnen i placebo- och interventionsgrupper gällande förekomst av biverkningar (41).

Resultat: Durationen av tittande på stimuli (peak look duration) minskade kraftigare, från fyra till sex månaders ålder, hos barn till mödrar med högre nivåer av DHA jämfört med barn till mödrar med lägre DHA-nivåer ($<0,001$). Vid åtta månaders ålder fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Vad gäller uppmärksamhet definierat med hjärtfrekvens (*HR-Defined Phases of Attention*), fanns det signifikanta skillnader mellan grupperna vad beträffande tid i orienteringsfasen (OR) ($p<0,05$) och tid i fasen för bibehållen uppmärksamhet (SA) ($p<0,05$).

Det fanns en signifikant skillnad mellan grupperna ($p<0,05$) vid tolv månaders ålder vad gällde uppmärksamheten för ett föremål men vid 18 månaders ålder var skillnaden ej signifikant. Analysen vad gäller barnens distraherbarhet visade en marginell skillnad mellan grupperna ($p=0,07$) då barnen födda till mödrar med höga nivåer av DHA i blodet inte vände sig till de distraherande filmklippen lika ofta som barnen till mödrarna med lägre nivåer av DHA i blodet.

Slutsats: Studiens slutsats var att barn födda till mödrar med högre nivåer av DHA i blodet visade en accelererande utveckling vad gällde deras uppmärksamhet upp till sex månaders ålder. Detta samband kvarstod även vid tolv och 18 månaders uppföljningen då dessa barnen

även var mindre distraherande än de barn som var födda till mödrar med lägre nivåer av DHA i blodet.

Studiekvalitet: Studien anses vara av medelhög studiekvalitet. Detta baseras på att risk för intressekonflikter och behandlingsbias är medelhög samt att risken för bortfallsbias är hög.

Colombo et al. (2016) – Prenatal DHA supplementation and infant attention (21)

Syfte: Den här studien följer upp barn till mödrar som ingick i studien *DHA supplementation and pregnancy outcomes* (42) vars syfte var att undersöka spädbarnets uppmärksamhet vid fyra, sex och nio månaders ålder.

Studiedesign: Studien utfördes i Kansas (USA). Kvinnor blev under graviditeten randomiserade in i antingen en interventionsgrupp (n=178) eller kontrollgrupp (n=172). Interventionsgruppen blev tilldelade kapslar vilka totalt innehöll 600 mg DHA i form av algolja och kontrollgruppen blev tilldelade kapslar innehållande en blandning av soja- och majsolja.

Kvinnorna inkluderades i studien om de var i åttonde till 20:e veckan av sin graviditet, mellan 16 och 36 år gamla och planerade att föda sitt barn i området kring Kansas City. Kvinnorna exkluderades ifall de bar på mer än ett barn, hade diabetes, högt blodtryck eller någon sjukdom som skulle kunna påverka barnets tillväxt och utveckling såsom cancer, hepatit, HIV/AIDS samt drog- eller alkoholberoende.

Barnets uppmärksamhet mättes vid fyra, sex och nio månaders ålder med hjälp av EKG och stimuli i form av bilder på ansikten. Totalt följdes 120 barn upp från interventionsgruppen och 100 barn från kontrollgruppen vilket motsvarar ett bortfall på 32 % respektive 22 %.

Totalt antal rapporterade biverkningar hos mödrarna skilde sig ej markant mellan grupperna (12,24 % i placebo och 11,69 % i intervention). Gällande barnen skilde sig siffrorna något men författarna uppger ej om skillnaden är signifikant (21,09 % i placebo och 16,88 % i intervention). Biverkningar mättes ej på ett systematiskt sätt.

Resultat: Resultatet visade att det fanns en marginell skillnad ($p=0,056$) mellan grupperna. Barn i interventionsgruppen krävde färre ögonkast på objektet än barnen i kontrollgruppen vilket innebar att de vände sig vid objektet snabbare. Tid spenderad i fasen för bibehållen uppmärksamhet, vilket motsvarar tiden då barnet aktivt processar stimuli, minskade med åldern (från fyra till nio månader) för barnen i kontrollgruppen ($p=0,024$) men ej för de i interventionsgruppen ($p>0,05$).

Slutsats: Studiens slutsats var att det inte fanns någon statistisk signifikant skillnad mellan de två grupperna gällande beteende eller uppmärksamhet mätt med hjärtfrekvens. Barnen i interventionsgruppen visade dock en trend till att vänjas vid ett stimuli något snabbare vid samtliga åldrar och studiens författare drog slutsatsen att det fanns fördelar med prenatal supplementering med DHA på barnens uppmärksamhet.

Studiekvalitet: Studien anses vara av medelhög kvalitet. Detta baseras på att risken för bortfallsbias anses vara hög och rapporteringsbias medelhög.

Tabell 2. Beskrivning av samtliga inkluderade studier

	Colombo et al. (2004)	Colombo et al. (2016)	Ramakrishnan et al. (2015)	Ramakrishnan et al. (2016)
Studiedesign	RCT	RCT	RCT	RCT
Studieort	Kansas, USA	Kansas, USA	Cuernavaca, Mexico	Cuernavaca, Mexico
Studiepopulation	n=69 I ^a =31 K ^b =38	n=220 I=120 K=100	n=730 I=365 K=365	n=797 I=401 K=396
Intervention	Fri mängd DHA från berikade ägg	600 mg/d DHA från kapslar	400 mg/d DHA från kapslar	400 mg/d DHA från kapslar
Mental utveckling	<i>Undersöks ej</i>	<i>Undersöks ej</i>	NS ^c (p>0,05)	NS (p>0,05)
Uppmärksamhet	<u>Duration tittande på stimuli</u> I=Kraftigare minskning vid fyra till sex månaders ålder (p<0,001) <u>Bibehållen uppmärksamhet & orientering</u> Signifikant skillnad mellan grupperna (p<0,05)	<u>Bibehållen uppmärksamhet</u> I= Minskade ej med åldern (p>0,05) K= Minskade med ålder (p=0,024)	<i>Undersöks ej</i>	<u>Negligering</u> I:47,6 ± 10,3 K: 49,6 ± 11,2 (p<0,01) <i>Efter korrigering med Bonferroni-Holms: p=0,11</i>
Test^d av effektmått	HR Defined Phases of Attention & Observation av fri lek	HR Defined Phases of Attention	BSID-2	MSCA & K-CPT
Tid för mätning	Fyra, sex, åtta, tolv och 18 månader	Fyra, sex och nio månader	18 månader	Fem år
Studiekvalitet	Medelhög	Medelhög	Hög	Hög
Orsak till sänkt studie-kvalitet	Medelhög risk för behandlings- och intressekonfliktbias samt hög risk för bortfallsbias	Hög risk för bortfallsbias samt medelhög risk för rapporteringsbias	<i>Ej sänkt studiekvalitet</i>	<i>Ej sänkt studiekvalitet</i>

^a Interventionsgrupp

^b Kontrollgrupp (placebo)

^c Icke-signifikant (p>0,05)

^d Se bilaga 2 för information om studiernas kognitionstester

Effektmåttens evidensstyrka

Vid sammanvägning av resultaten från de inkluderade studierna var utgångspunkten att utgå från den studie med högst kvalitet. De studier med lägre studiekvalitet bedömdes stärka resultaten från de studier med högre kvalitet. Vid bedömning av samtliga studiers individuella kvalitet framkom att de studier med högst kvalitet, som således vägde tyngst vid bedömning av effektmåttens evidensstyrka, var de två studier utförda av Ramakrishnan et al. (22, 36).

Att evidensstyrkan för effektmåtten sänktes från hög till medelhög grundas både i brister hos de ingående studierna, men även i bristande överensstämmelse mellan studierna. Gällande

uppmärksamhet var det flertalet faktorer som bidrog till sänkt evidensstyrka. Den studie med högst studiekvalitet visade till en början signifikanta effekter på uppmärksamhet, men efter korrigering med Bonferroni-Holms metoden var effekten inte längre signifikant (36). Ramakrishnan et al. drog slutsatsen att resultaten visade på en *potentiell* effekt av DHA på uppmärksamhet. Gällande överensstämmelse mellan studierna bedömdes den vara bekymmersam. Denna bedömning grundas i att de ingående studierna mätt uppmärksamheten vid olika åldrar och med olika tester samt använt sig av olika interventioner (ägg respektive kapslar) med olika mängd DHA (137 mg, 400 mg respektive 600 mg). Sammanfattningsvis bidrog det till svårigheter att jämföra resultaten. Med ett så pass svagt resultat i den studie med högst kvalitet och med bekymmersam heterogenitet mellan studierna, gjordes bedömningen att evidensstyrkan för uppmärksamhet bör sänkas från hög till medelhög.

Att evidensstyrkan även sänktes för mental utveckling baserades på att studierna är uppföljningsstudier av en och samma intervention. Detta innebär att bägge studierna är gjorda av samma forskargrupp och de har undersökt effekten på samma studiedeltagare. Trots att bägge studierna bedömdes ha hög studiekvalitet var det problematiskt att beskriva effektmåttets evidensstyrka som hög då styrkan endast skulle ha baserats på en intervention av samma forskargrupp. För att med bättre styrka kunna uttala sig om effekt krävs fler studier av andra forskargrupper. Effektmåttet bedömdes ändå ha måttligt starkt underlag då studierna är så pass välgjorda, stora och av sorten RCT.

Nedan presenteras resultaten för den sammanvägda bedömningen av effektmåttens evidensstyrka (se tabell 3).

Tabell 3. Beskrivning av effektmåttens evidensstyrka

Effektmått	Uppmärksamhet	Mental utveckling
Antal studier	3	2
Risk för bias	Inga begränsningar	Inga begränsningar
Överensstämmelse	Bekymmersam heterogenitet	Viss heterogenitet
Överförbarhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem	Inga problem
Publikationsbias	Inga problem	Vissa problem
Evidensstyrka	⊕⊕⊕○	⊕⊕⊕○

Diskussion

Diskussion om metod

Nedan diskuteras den metod som användes för litteratursökning och granskning av artiklarnas relevans och kvalitet.

Litteratursökning

De första litteratursökningarna (ej redovisade) gjordes med syftet att skriva en systematisk översiktsartikel om supplementering med DHA, från samtliga källor, och dess påverkan på kognition överlag. Vid genomgång av sökresultaten framkom att det redan fanns aktuella översiktsartiklar på ämnet. Dessa översiktsartiklar har inte gjort skillnad på interventioner med algolja respektive fiskolja, och därför sammanfattat evidensen för DHA oberoende av källa. Vid ytterligare genomgång kunde det säkerställas att det inte fanns översiktsartiklar specifikt på studier som kompletterat med algolja, vilket gjorde att inklusionskriteriet

gällande algolja tillkom. En fördel med denna omväg är dock att åtskilliga artiklar har gått igenom vilket gett artikelförfattarna, som från start hade begränsad kunskap inom kognition, större kunskap och förståelse i ämnet vilket har underlättat vid tolkning av de inkluderade studierna.

En styrka med litteratursökningen är att det gjordes flertalet sökningar i tre skilda databaser samt att sökningen gjordes utspritt över en längre tidsperiod. Då de sökord som användes vid de olika tillfällena var både breda (t.ex. "Fatty Acids, Omega-3") och snäva (t.ex. "algal-oil") tros risken att förbigå artiklar som inbegriper ämnet för denna systematiska översiktsartikel vara liten. En trygghet finns i att artikelförfattarna valt att använda sig av MeSH-termer då artiklar i PubMed och Cochrane Library märks med aktuell term vilket säkerställer att träffar fås på artiklar inom ämnet trots att andra ordalag har använts av författaren.

Granskning av kvalitet och evidensstyrka

Det är en fördel att granskningen av studiernas kvalitet har genomförts med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT:s då den underlättar bedömningen av risk för systematiska fel på ett strukturerat och enhetligt sätt (31). Trots detta är granskning av kvalitet och evidensstyrka något som ligger i betraktarens öga. Författarna till denna systematiska översiktsartikel har begränsad erfarenhet av litteratursökningar och bedömning av vetenskapliga studiers kvalitet samt effektmåttens evidensstyrka och den mänskliga faktorn kring tolkningarna av studierna måste tas i aktning.

Exkludering av studier med fiskolja som intervention

Eftersom studier visat att algolja är likvärdigt fiskolja gällande innehåll och verkan av DHA, kan tyckas att denna systematiska översiktsartikel då även skulle kunnat inkludera studier vars intervention bestått av fiskolja. En nackdel med att inkludera dessa studier är att en eventuellt kommande rekommendation, där denna artikel utgör en del av evidensen, inte skulle kunna separera fisk- från algolja och då inte rekommendera endast ett hållbart alternativ. Detta gör det till en fördel att endast inkludera studier gjorda med algolja eftersom denna systematiska översiktsartikel då sammanfattar evidensen för ett mer hållbart alternativ än fiskolja samt lyfter problematiken kring fiskolja och hur denna skulle kunna åtgärdas.

Diskussion om resultat

En viktig aspekt att ta hänsyn till vid tolkning av studierna gjorda av Ramakrishnan et al. och dess resultat är att interventionen gjordes på gravida kvinnor i Mexiko vilka enligt forskarna har ett lågt intag av DHA från kosten (median 55 mg/d) (22). Huruvida resultatet därför är överförbart till en svensk population kan tyckas tvivelaktigt. Jämförs uppskattat intag av fisk och skaldjur mellan Mexiko, 12 kg per person och år, (43) och Sverige, 13 kg per person och år, (44) skiljer sig inte intaget märkvärt. Dock kan förhållandet mellan intag av fet och magrare fisk skilja sig mellan länderna och denna siffra blir därför svår att tolka gällande intag av DHA. Då kostintag är svårt att mäta och uppskatta bör dessa värden tolkas med försiktighet och det bör uppmärksammas att detta bara är uppskattningar.

För att med starkt vetenskapligt underlag kunna uttala sig om effekt av prenatal supplementering med DHA från algolja på barnets uppmärksamhet och mentala utveckling, krävs fler studier med god kvalitet och längre uppföljning. Vid tolkning av effekt av prenatal supplementering med DHA på barnets kognition flertalet år efter födsel, är det av stor

betydelse att ha i åtanke att barnet under dessa år hunnit utsättas för andra faktorer som kan påverka dess kognition. Det kan vara svårt att separera DHA som ensam bidragande orsak till förbättrad uppmärksamhet och mental utveckling då barn växer upp med olika stimulans i hemmet, går i förskolor/skolor med varierande kvalitet eller utsätts för andra faktorer som kan tänkas påverka kognitionen. Dessutom kan tänkas att föräldrarnas kognition kan påverka barnets förutsättningar för mental utveckling och utveckling av uppmärksamhet. Confounders likt dessa skulle kunna svara för att Ramakrishnan et al. fann att det samband som vid ett års ålder setts mellan hemmiljö och mental utveckling, inte längre var signifikant vid fem års ålder. Den prenatala supplementering som vid tidig ålder ansågs ge större effekt på barn från mindre stimulerande hemmiljöer, verkade inte ha en effekt stark nog att kompensera för denna hemmiljö även vid högre ålder. Det kan även verka troligt att hemmiljön inte lika aktivt påverkar kognitionen vid spädbarnsålder som den gör vid fem års ålder då barnet vid högre ålder i större utsträckning kan ta in det som sker runt omkring dem.

De inkluderade studierna som undersökt effekt av DHA på uppmärksamhet uppvisade samtliga positiva effekter på effektmåttet. Värt att notera är att det alltid kan finnas risk för publikationsbias då de studier som visat signifikanta effekter är lättare att publicera än de som ej funnit någon effekt (31). I detta sammanhang innebär det att eventuella studier med liknande intervention men som påvisat att det inte finns någon effekt av DHA på uppmärksamhet, kanske inte publicerats och kan därför inte ingå i denna systematiska översiktsartikel. Genom att litteratursökningen utfördes i tre olika databaser kan tänkas att risken minskar för att studier som ej påvisat någon effekt inte upptäckts.

Styrkor och svagheter hos de inkluderade studierna

I denna systematiska översiktsartikel har samtliga studiers styrkor och svagheter haft i åtanke vid bedömning av studiekvalitet och evidensstyrka. Styrkor som samtliga fyra studier innehar är att de är randomiserade och att både studiedeltagare och behandlare varit blindade för vilken intervention som getts. Det som kan tänkas vara en svaghet i alla studier är att följsamhet till behandlingen är svår att mäta och att det är måttligt stora bortfall. Bortfall kan i uppföljningsstudier överlag tänkas svårt att undvika, då det förutsätter att studiedeltagarna under flertalet år är bosatta i studieområdet och har möjlighet att fortsätta sitt deltagande.

I den tidigare studien av Colombo et al. fick studiedeltagarna DHA i form av berikade ägg och inte kapslar som i de andra tre studierna. Berikning av livsmedel kan tänkas vara en fördel, då studiedeltagarna rapporterat ett högt intag av ägg och därför kan få i sig DHA genom ett livsmedel de normalt äter. Det kan dock även tänkas som en nackdel då det förutsätter att deltagarna har ett regelbundet intag av ägg. Det är svårt att bedöma följsamheten till interventionen då studiedeltagarna uppmanades att äta fri mängd ägg. Dessutom redovisades inte resultatet för intervention- respektive kontrollgrupp utan som två nya grupper där barnen delats in utifrån mödrars nivåer av DHA i blodet. Detta gör att resultatet av själva interventionen är svår att utläsa.

En svaghet med den senare studien av Colombo et al. är att både interventionsgrupp och kontrollgrupp intog supplement i form av DHA utöver det som tilldelades. Det framgår även att de barn som följdes upp hade mödrar med betydligt bättre följsamhet till behandlingen än de som inte följdes upp. Eftersom alla barn till deltagande mödrar bjöds in i studien kan den signifikanta skillnaden i följsamhet mellan de som följdes upp och ej vara relaterat till ett intresse för studien och dess uppföljning. Det kan därför tyckas naturligt att ifrågasätta studiens trovärdighet gällande de signifikanta skillnader som uppmättes för uppmärksamhet

mellan grupperna. Eftersom det är de studiedeltagare som haft störst följsamhet som följts upp, skulle detta kunna ha påverkat resultatets storlek.

En svårighet när det kommer till att bedöma den evidens som finns i ämnet, är att kognition kan mätas på flertalet olika sätt. Att jämföra utfallet av ett test med utfallet av ett annat har sina felkällor. Då kognitionen har undersökts vid olika åldrar krävs att olika test används för att få ett mått på kognitionen i förhållande till den aktuella åldersgruppen. I denna systematiska översiktsartikel har författarna valt att slå samman flertalet studiers resultat trots testernas olikheter. Fokus har lagts på huruvida de olika testerna visat på en effekt av interventionen, snarare än storleken på effekten. På så vis sammanfattas evidensen för huruvida det finns effekt av prenatal supplementering med DHA på barnets kognition någon gång under barndomen, inte specifikt för en ålder. En svaghet är att utfallsmåtten uppmärksamhet och mental utveckling är känsliga för bedömningsbias då de tester som mäter detta kräver en kunnig person som vet hur resultatet skall tolkas, samt hur verktygen skall användas (18).

Intressekonflikter

Av de fyra studier som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel bedömdes endast en ha medelhög risk för intressekonfliktbias (24). Att studien bedömdes ha medelhögrisk för intressekonfliktbias grundas i att studien finansierats av det företag som tillverkar kosttillskotten och att företagets inflytande i studiedesign eller analys inte beskrivs. Colombo et al. beskriver inte heller om de har några intressekonflikter, vilket övriga tre inkluderade studier tydligt förklarar sig fria från.

Effektmåttens evidensstyrka

En intressant aspekt är att i bedömning av effektmåttens evidensstyrka, även ha större studier gjorda med fiskolja samt de två studier som exkluderades efter läsning i fulltext i åtanke. En studie gjord på 158 barn till mödrar som antingen fått 800 mg/d DHA från fiskolja eller motsvarande mängd placebo, undersökte effekten av prenatal supplementering på barnets uppmärksamhet. Slutsatsen av studien var att supplementering med DHA till den gravida kvinnan inte förbättrar uppmärksamhet hos förskolebarn (25). Görs en jämförelse mellan denna studie och de tre studier som inkluderats för sammanvägning av evidensstyrkan för uppmärksamhet, fick kvinnorna i interventionsgruppen en större mängd DHA än i de inkluderade studierna. Trots den större mängden påvisades inte en positiv effekt på barnets uppmärksamhet, vilket skulle stärka att evidensstyrkan för effekt på uppmärksamhet inte bör bedömas vara hög på grund av heterogenitet mellan studierna (dels i intervention men även i utfall).

Makrides et al. har undersökt effekten av prenatal supplementering med DHA från fiskolja på barnets kognitiva utveckling vid 18 månaders ålder (23). Slutsatsen som drogs var att intag av fiskoljekapslar rika på DHA under graviditeten inte förbättrar barnets kognitiva utveckling jämfört med intag av kapslar gjorda på vegetabilisk olja. Slutsatsen överensstämmer med resultatet från de två studier gjorda av Ramakrishnan et al. Då Makrides et al. använde sig av samma test (BSID) som Ramakrishnan et al. och då de mätte utfallet vid samma tidpunkt (18 månader) som den ena studien av Ramakrishnan et al., är det möjligt att evidensstyrkan för mental utveckling hade varit annorlunda. Då samtliga tre studier är gjorda på en stor studiepopulation och då det är god överensstämmelse mellan studierna (bortsett från att interventionerna gjordes med fisk- respektive algolja) skulle, efter granskning av studiens

kvalitet, evidensstyrkan för att prenatal supplementering av DHA *inte* förbättrar barnets mentala utveckling eventuellt höjas från medelhög till hög.

Gällande de två studier som exkluderades efter läsning i fulltext kan det vara värdefullt att känna till deras resultat och slutsats för att kunna bilda sig en uppfattning om huruvida exkluderingen påverkat effektmåttens evidensstyrka. Mulder et al. (33) undersökte om DHA-brist kan förekomma hos foster samt om detta i sådana fall påverkar spädbarnets utveckling av det centrala nervsystemet. Vid 18 månaders ålder testades 166 barn med BSID. Att studien undersökt barnets utveckling med BSID gör att resultaten i teorin skulle kunna jämföras med de inkluderade studierna. Mulder et al. poängterar dock att deras resultat inte stöttar hypotesen att DHA förbättrar barnets kognition. Pondera att resultaten från studien gjord av Mulder et al. användes vid sammanvägning av evidensstyrkan för effektmåttet mental utveckling. Varken Mulder et al. eller Ramakrishnan et al. fann signifikanta skillnader gällande mental utveckling vilket skulle kunna stärka effektmåttet, dock görs bedömningen att evidensstyrkan skulle förbli oförändrad då studiens syfte ej går hand i hand med frågeställningen för denna systematiska översiktsartikel och fokus inte lagts på att undersöka fördelar med prenatal supplementering utan snarare nackdelar med bristande intag.

Gustafson et al. fann inga signifikanta skillnader i uppmärksamhet vilket varken talar för eller emot resultaten hos de studier som inkluderats i denna översikt. Att inkludera denna studie skulle kunna innebära att den svaga effekt som funnits i två av studierna kanske inte skulle stå sig lika stark. Det är svårt att sja om denna studie hade vägt tungt vid sammanvägning, utan att ha granskat dess kvalitet. Om bedömningen att dess kvalitet var hög skulle detta kunna resultera i sänkt evidensstyrka till följd av heterogenitet mellan studierna beroende på definition av spädbarn respektive nyfödd.

Framtida rekommendationer av DHA

Studierna som inkluderats i denna systematiska översiktsartikel visar ingen effekt av prenatal supplementering med algolja på barnets mentala utveckling jämfört med placebo och endast små skillnader på barnets uppmärksamhet. Med det rådande vetenskapliga underlaget görs bedömningen att de nordiska näringsrekommendationerna för gravida kvinnor bör kvarstå.

Det är av stor vikt att Livsmedelsverket når ut till det svenska folket, specifikt de kvinnor som planerar att bli eller är gravida, med information kring de miljögifter som finns i viss fisk då foster och spädbarn är särskilt känsliga för dessa (45). Det är viktigt att denna information inte ökar rädslan för fiskkonsumtion utan att kvinnor känner sig trygga med att äta de fisksorter som ur miljögiftsynpunkt är godkända.

Då algolja i studier har visats ha samma effekt på nivåer av fettsyror i plasma som fiskolja (27-30) skulle algolja kunna vara ett bra alternativ för de som ej äter fisk eller som intar tillskott i form av fiskolja. Det är dock viktigt att belysa eventuella biverkningar av supplementering med DHA. En potentiell risk med supplementering med DHA är att intaget enkelt kan komma upp i höga nivåer. För höga nivåer av fleromättade fettsyror har beskrivits orsaka exempelvis nedsatt immunfunktion eller ökad blödningsbenägenheten (1). Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) har dock fastslagit att ett intag på ett gram DHA per dag från supplement inte verkar öka risken för dessa komplikationer (46) och det anses vara låg risk att drabbas av biverkningar vid intag enbart via kosten (47). De inkluderade studierna fann inga skillnader mellan intervention- och kontrollgrupp gällande biverkningar vilket tyder på att algolja i form av supplement inte ger biverkningar vid ett intag på upp till

600 mg DHA per dag.

Diskussion om resultatet ur ett bredare perspektiv

Sett till att resultaten inte bedöms ligga till grund för en eventuell rekommendation om kosttillskott av algolja bör en diskussion om jämlikhet, globalt perspektiv, hållbar utveckling och mänskliga rättigheter riktas mot nuvarande kostrekommendationer. Då de inkluderade studierna inte undersökt en eventuell skillnad av effektens storlek mellan könen och då behandlingen endast berör den gravida kvinnan, bedöms det ej vara aktuellt med en diskussion om resultatens påverkan på jämställdheten mellan kvinnor och män.

Jämlikt perspektiv

De ekonomiska förutsättningarna kan skilja sig drastiskt mellan olika personer, vilket kan försvåra för de med begränsad ekonomi att inta dyrare livsmedelskällor som exempelvis fisk. Vid svårigheter att inta tillräckliga mängder livsmedel för en näringsmässigt komplett kost, kan tänkas att dietisten är en viktig del i arbetet för att finna individanpassade lösningar där hänsyn tas till ekonomiska förutsättningar, närings- och energibehov samt preferenser. Det är hos dietisten kosten diskuteras och risker för eventuella brister kan uppdagas. Tillgången till dietist skiljer sig beroende landsting och möjligheten att få hjälp med hållbara lösningar är därför inte lika för alla. För att alla människor skall ha möjlighet till att via livsmedel få i sig tillräckliga mängder DHA från kosten bör det bli mer lättillgängligt att träffa en dietist. Ett sätt kan vara att krav ställs på att primärvård i samtliga delar av Sverige skall innefatta dietistkompetens.

Hållbar utveckling

Förutom en ekonomisk aspekt av en ökad fiskkonsumtion skulle fiskbestånden tänkas påverkas kraftigt om samtliga människor började äta fisk tre gånger i veckan. Detta resonemang grundas i att fiskbestånden redan vid dagens fiskkonsumtion är hårt belastade (9). För att komma förbi de negativa konsekvenserna med en ökad fiskkonsumtion, men fortfarande få i sig de essentiella fleromättade fettsyror, skulle en metod kunna vara att berika livsmedel med algolja. Livsmedel som skulle kunna tänkas berikas är livsmedel innehållande lipider som exempelvis ägg, mjölk och växtbaserade drycker. Om fiskkonsumtionen kvarstår på den nivå som är i dagsläget, kompromissas inte intaget av de andra näringsämnen som finns i fisk. Att berika livsmedel med algolja för att förbättra nutritionsstatusen hos personer som inte äter fisk, löser dock inte problemet att dessa personer kan få ett för lågt intag av exempelvis D-vitamin. Det är av värde att poängtera att syftet med denna högst teoretiska berikning inte är att ersätta den fisk som i dagsläget intas, utan att ersätta en eventuell ökad fiskkonsumtion.

Utöver att berika livsmedel för ett ökat intag av DHA bör det även tas i beaktning att redan existerande berikning med fiskolja kan ersättas med algolja. Gällande exempelvis artificiell nutrition innehåller en klar majoritet av de sondnäringar och parenterala lösningar som finns på marknaden fiskolja som en källa till DHA (48, 49). I denna industri har tillverkaren ett ansvar att bidra till en hållbar utveckling och kan då exempelvis ersätta fiskoljan med algolja i sina produkter för ett mer hållbart alternativ.

Globalt perspektiv

Sett ur ett globalt perspektiv skiljer sig möjligheterna att inta fisk där vissa länder presenterar ett lågt intag av fisk jämfört med andra länder (50). Det kan tänkas att det är av stort intresse med införande av berikning av livsmedel med algolja specifikt i dessa länder, då brist på DHA hos fostret visats vara associerat med negativa konsekvenser som exempelvis försämrad språkutveckling vid 18 månaders ålder (33). Gällande livsmedelsberikning inom EU kan livsmedelstillverkare själva välja (förutom gällande de livsmedel som enligt lag måste berikas) om deras produkter skall berikas eller ej (51). Denna frihet gör att stort ansvar läggs på livsmedelsföretag och att de på lång sikt har en stor påverkan på folkhälsans utveckling. Berikning av livsmedel är noga reglerad av lagar vilket anses positivt då en fri berikning skulle kunna resultera i överdosering hos individer som intar livsmedlet i stor utsträckning (52).

Mänskliga rättigheter

Om resultaten hade påvisat tydliga positiva effekter av prenatal supplementering med algolja, så pass tydliga att en rekommendation om att samtliga gravida kvinnor bör inta tillskott av DHA skulle utfärdats, hade det varit högst aktuellt att diskutera rekommendationen ur ett jämlikt perspektiv. I FN:s konvention för barnets rättigheter betonas vikten av ”... barnets rätt att åtnjuta bästa uppnåeliga hälsa...” (53) och att staten bör ”... sträva efter att till fullo förverkliga denna rätt...” (53). Om kosttillskott av algolja skulle börja rekommenderas skulle det ställa krav på staten att säkerställa att samtliga kvinnor, oberoende av ekonomi och förutsättningar, skall ha möjlighet att följa rekommendationen för att alla barn skall ha samma möjlighet till hälsa. En sådan rekommendation utan statligt bidrag skulle kunna innebära att en begränsad ekonomi kan påverka barnets kognition och därför strider mot barnets rättighet att åtnjuta bästa uppnåeliga hälsa.

Slutsats

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att prenatal supplementering med DHA från alger ej har någon effekt på barnets mentala utveckling vid spädbarnsålder samt förskoleålder (⊕⊕⊕○). Det finns även måttligt starkt vetenskapligt underlag för att prenatal supplementering med DHA från alger *kan* förbättra barnets uppmärksamhet vid spädbarnsålder (⊕⊕⊕○).

Det finns i nuläget få studier som följt upp barn i förskoleålder, men det pågår studier inom området (38). Det är av intresse att uppföljningsstudier i högre åldrar publiceras för att med säkerhet kunna uttala sig om huruvida prenatal supplementering med DHA kan ge bestående effekter hos barnet senare i livet. I dagsläget bedöms det ej finnas någon anledning att ändra nuvarande rekommendationer från Livsmedelsverket gällande intag av fisk två till tre gånger i veckan från hållbara bestånd. Om barnmorska eller dietist bedömer att tillskott av omega-3-fettsyror är aktuellt bör algolja övervägas framför fiskolja med hänsyn tagen till miljön och en hållbar utveckling.

Referenser

1. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating Nutrition and Physical Activity. 5th ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
2. Gould JF, Smithers LG, Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n23) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials1-3. American Journal of Clinical Nutrition. 2013;97(3):531-44.
3. Simris Alg AB. Om omega-3 u.å. [Available from: <http://simrisalg.se/produkter/3123-2/>.
4. Livsmedelsverket. Sök näringsinnehåll 2017 [updated 2017-03-14. Available from: <http://www7.slv.se/SokNaringsinnehall/>.
5. Livsmedelsverket. Kosttillskott - råd till gravida och ammande: Livsmedelsverket; 2017 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/kosttillskott/kosttillskott---rad-till-gravida-och-ammande>.
6. Gullfot F. Översikt över livsmedelsverkets rekommendationer och källor angående gravida och ammande mödrars behov av omega-3 dha inkl. Kommentarer om kosttillskott och alger. 2016.
7. Livsmedelsverket. Råd för gravida och ammande: Livsmedelsverket; 2016 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/all-fisk-ar-inte-nyttig/gravida-och-ammande>.
8. Livsmedelsverket. Fisk och skaldjur 2017 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/fisk-och-skaldjur>.
9. Världsnaturfonden (WWF). Fiskguiden 2016 [Available from: http://www.wwf.se/source.php/1592357/16-7466_FISKGUIDEN_2016_160503.pdf.
10. Svenska Akademien. Svenska Akademiens ordlista över svenska språket 2015 [Available from: http://www2.svenskaakademien.se/svenska_spraket/svenska_akademiens_ordlista/saol_13_pa_natet/ordlista.
11. Nationalencyklopedin. kognition 2017 [Available from: <http://www.ne.se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/kognition>.
12. Nationalencyklopedin. kognitionsforskning 2017 [Available from: <http://www.ne.se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/kognitionsforskning>.
13. T. Steuart Watson & Christopher H. Skinner. Encyclopedia of School Psychology: Springer US; 2004.
14. Washbrook E, Propper C, Sayal K. Pre-school hyperactivity/attention problems and educational outcomes in adolescence: prospective longitudinal study. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2013;203(3):265.
15. Rikshandboken Barnhälsovård. Barnhälsovårdens nationella program 2015 [Available from: <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Oversikt/Barnhalsovardens-nationella-program/>.
16. Rikshandboken Barnhälsovård. Utvecklingsuppföljning 2017 [Available from: <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Utveckling-och-uppfoljning/Barnets-utveckling/>.
17. Rikshandboken Barnhälsovård. Psykomotorisk utveckling 18 månader 2017 [Available from: <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Uppfoljning-barnets-utveckling/Utvecklingsbedomning-18-manader/>.
18. Goldman J, Stein CLE, Guerry S. Psychological Methods of Child Assessment. New York: Brunner/Mazel; 1983.
19. Nellis L, Gridley BE. Review of the Bayley Scales of Infant Development-Second edition. Journal of School Psychology. 1994;32(2):201-9.

20. Conners K–CPT 2: Hogrefe Psykologiförlaget AB; 2017 [Available from: <http://www.hogrefe.se/Klinisk-psykologi/Neuropsykologi-och-minne/Conners-KCPT-2supsup/>].
21. Colombo J, Gustafson KM, Gajewski BJ, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Prenatal DHA supplementation and infant attention. *Pediatric Research*. 2016;80(5):656-62.
22. Ramakrishnan U, Stinger A, DiGirolamo AM, Martorell R, Neufeld LM, Rivera JA, et al. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Offspring Development at 18 Months: Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2015;10(8):e0120065.
23. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: A randomized controlled trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1675-83.
24. Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, Kundurthi S, Maikranz JM, Anderson CJ, et al. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child development*. 2004;75(4):1254-67.
25. Gould JF, Makrides M, Colombo J, Smithers LG. Randomized controlled trial of maternal omega-3 long-chain PUFA supplementation during pregnancy and early childhood development of attention, working memory, and inhibitory control. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(4):851-9.
26. Makrides M, Gould JF, Gawlik NR, Yelland LN, Smithers LG, Anderson PJ, et al. Four-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *Journal of the American Medical Association*. 2014;311(17):1802-4.
27. Ryan L, Symington AM. Algal-oil supplements are a viable alternative to fish-oil supplements in terms of docosahexaenoic acid (22:6n-3; DHA). *Journal of Functional Foods*. 2015;19, Part B:852-8.
28. Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, Rissanen T, Hanninen O, Uusitupa MI. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids*. 1997;32(7):697-705.
29. Arterburn LM, Oken HA, Bailey Hall E, Hamersley J, Kuratko CN, Hoffman JP. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(7):1204-9.
30. Arterburn LM, Oken HA, Hoffman JP, Bailey-Hall E, Chung G, Rom D, et al. Bioequivalence of Docosahexaenoic acid from different algal oils in capsules and in a DHA-fortified food. *Lipids*. 2007;42(11):1011-24.
31. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*. 2014.
32. Gustafson KM, Carlson SE, Colombo J, Yeh HW, Shaddy DJ, Li S, et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on fetal heart rate and variability: a randomized clinical trial. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2013;88(5):331-8.
33. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PloS one*. 2014;9(1).
34. Reynolds GD, Romano AC. The Development of Attention Systems and Working Memory in Infancy. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2016;10:15.
35. Ramakrishnan U, Stinger A, DiGirolamo AM, Martorell R, Neufeld LM, Rivera JA, et al. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and offspring development at 18 months: Randomized controlled trial. *PloS one*. 2015;10(8).

36. Ramakrishnan U, Gonzalez-Casanova I, Schnaas L, DiGirolamo A, Quezada AD, Pallo BC, et al. Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;104(4):1075-82.
37. Colombo J, Gustafson K, Gajewski B, Shaddy D, Kerling E, Thodosoff J, et al. Prenatal DHA supplementation and infant attention. *Pediatric research* [Internet]. 2017; 80(5):[656-62 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/017/CN-01245017/frame.html>
38. Ramakrishnan U. Effects of Prenatal DHA Supplements on Infant Development *ClinicalTrials.gov*2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00646360>].
39. Raven J. The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cognitive Psychology*. 2000;41(1):1-48.
40. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, Wang M, Imhoff-Kunsch B, Juarez-Marquez S, et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food and nutrition bulletin*. 2010;31(2 Suppl):S108-16.
41. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(3):469-79.
42. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(4):808.
43. Comisión Nacional de Acuicultura y Pesca. Consumo per cápita anual de pescados y mariscos llega a 12 kg: CONAPESCA. 2016.
44. Livsmedelsverket. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige Uppsala 2012 [Available from: https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/matvanor-halsa-miljo/kostrad-matvanor/matvaneundersokningar/riksmaten_2010_20111.pdf].
45. Livsmedelsverket. Dioxiner och PCB: Livsmedelsverket; 2016 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/oonskade-amnen/miljogifter/dioxiner-och-pcb>].
46. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA. *EFSA Journal*. 2012;10(7):n/a-n/a.
47. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(1 Suppl):197s-201s.
48. Nutricia Nordica AB. Nutrison sondnäring 2017 [Available from: http://nutricia.se/images/uploads/Produktblad_Nutrison_sondnaring_1.pdf].
49. Fresenius Kabi Sweden. SmofKabiven® 2017 [Available from: <http://www.fresenius-kabi.se/Produkter/Parenteral-nutrition/Trekammarpasas/SmofKabiven/>].
50. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The State of World Fisheries and Aquaculture 2008. Rom, FAO Fisheries and Aquaculture Department; 2009.
51. Livsmedelsverket. Berikning 2016 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/produktion-handel--kontroll/produktion-av-livsmedel/aromer-enzym-och-berikning/berikning>].
52. Europaparlamentet och Europeiska unionens råd. Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 1925/2006 av den 20 december 2006 om tillsättning av vitaminer och mineralämnen samt vissa andra ämnen i livsmedel. *Europeiska unionens officiella tidning*2006.
53. Förenta Nationerna. FN:s konvention om barnets rättigheter. In: Utrikesdepartementet, editor. 1989.

Bilaga 1: Miljögifter

Svenska folket får i sig ungefär halva intaget av dioxiner och PCB genom fiskkonsumtion. PCB är ett samlingsnamn för industrikemikalier som förbjöds på 1970-talet. Dioxiner bildas vid förbränning av exempelvis sopor och vid tillverkning av kemikalier som innehåller klor. Då både PCB och dioxiner är fettlösliga och stabila föreningar bryts de ned väldigt långsamt, vilket orsakat att fet fisk från Östersjön innehåller PCB trots att användning av ämnet varit förbjuden sedan länge. Sedan 1970-talet är även utsläppen av dioxiner kontrollerad (1).

I Östersjön, Vänern och Vättern överskrider EU:s rekommendationer av dioxinhalt i feta fiskar såsom lax och strömming. Fisken får endast säljas på den inhemska marknaden då Sverige har beviljats undantag från EU:s regler. År 2002 beviljades ett tillfälligt undantagstillstånd och när regeringen skulle besluta kring ett permanent undantagstillstånd 2012 fick bland annat Livsmedelsverket i uppgift att ta fram ett underlag kring hur det påverkade folkhälsan i stort. Slutsatsen var att det vore bättre om Sverige inkluderades i EU:s gränsvärde ur ett folkhälsoperspektiv och på grund av detta blev en förutsättning för att undantagstillståndet skulle bli permanent att Livsmedelsverket skulle informera det svenska folket kring riskerna med att äta fet fisk från Östersjöområdet (1).

Referenser

1. Livsmedelsverket. Dioxiner och PCB: Livsmedelsverket; 2016 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/oonskade-amnen/miljogifter/dioxiner-och-pcb>].

Bilaga 2: Kognitionstester

HR-Defined Phases of Attention - Uppmärksamhet definierat med hjärtfrekvens

En metod för att mäta uppmärksamhet hos spädbarn är att använda sig av EKG för att mäta barnets hjärtfrekvens (slag/minut) då det utsätts för olika typer av stimuli (1). Bakomliggande teori för att det finns ett samband mellan kognition och hjärtfrekvens är att en bibehållen lägre hjärtfrekvens är en markör för bibehållen uppmärksamhet. Enligt denna metod delas barnets uppmärksamhet in i de tre faserna orientering, bibehållen uppmärksamhet och avslutning på uppmärksamhet, efter det att något typ av stimuli presenterats för barnet (2). I praktiken motsvarar dessa faser tiden barnet tittar på stimulit. Att mäta spädbarnets hjärtfrekvens är en metod för att mäta visuell tillvänjning (habituering) som ett mått på uppmärksamhet i tidig ålder. Det kan också användas som ett mått på kvaliteten på spädbarnets uppmärksamhet då en sänkt hjärtfrekvens motsvarar ett aktivt engagemang hos barnet som då bearbetar stimulit (3).

Bayley Scales of Infant Development - Bayleys skalor för spädbarnsutveckling

Bayley Scales of Infant Development version två (BSID-2) är utformad för mätning av kognition på barn från en månads ålder upp till 42 månaders ålder. Metoden mäter barnets utveckling i motorik, kognition samt beteende och delas in i tre olika skalor utefter vilken av de tre delarna som undersöks. Vid mätning av kognition används främst den mentala skalan som bland annat utvärderar barnets minne, tillvänjning, problemlösning och språk. För att sedan bestämma barnets mentala utveckling i förhållande till andra barn redovisas resultatet i ett index för mental utveckling (4).

McCarthy Scales of Children's abilities (MSCA) – McCarthys skalor för barns förmågor

Syftet med denna skala är att utvärdera den kognitiva utvecklingen hos barn i förskoleålder. Metoden består av 18 tester fördelade i tre olika skalor. De skalor som inkluderas är verbal-, perceptuell prestation samt kvantitativ skala. I den verbala skalan ryms fem tester där bland annat bildminne, ordkunskap samt verbalt minne testas. Skalan för perceptuell prestation innefattar sju tester där blockbyggande, problemlösning och höger/vänster orientering är några av de saker som testas. I den tredje skalan, den kvantitativa skalan, testas nummerfrågor, numeriskt minne samt räkning och sortering. Poängen från de olika skalorna slås ihop och redovisas i ett index för generell kognition kallat "General Cognitive Index" (GCI) (5).

Conners' Kiddie Continuous Performance test (K-CPT) – Conners kontinuerliga prestationstest för barn

Detta test är anpassat för att utvärdera uppmärksamhetsproblem hos barn i åldrarna fyra till sju år. Testet görs på dator och barnet får instruktioner om att trycka på tangentbordet då bilder på bekanta föremål visas, men även att avstå från att trycka då bilder på ett överenskommet objekt visas (6).

Referenser

1. Richards JE, Casey B. Development of sustained visual attention in the human infant. Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research. 1992:30-60
2. Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, Kundurthi S, Maikranz JM, Anderson CJ, et al. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. Child development. 2004;75(4):1254-67.
3. Colombo J, Gustafson KM, Gajewski BJ, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Prenatal DHA supplementation and infant attention. Pediatric Research. 2016;80(5):656-62
4. Ramakrishnan U, Stinger A, DiGirolamo AM, Martorell R, Neufeld LM, Rivera JA, et al. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Offspring Development at 18 Months: Randomized Controlled Trial. PloS one. 2015;10(8):e0120065
5. Goldman J, Stein CLE, Guerry S. Psychological Methods of Child Assessment. New York: Brunner/Mazel; 1983
6. Conners K–CPT 2: Hogrefe Psykologiförlaget AB; 2017 [Available from: <http://www.hogrefe.se/Klinisk-psykologi/Neuropsykologi-och-minne/Conners-KCPT-2supsup/>].