

IZBOR UREDNIKA – EDITOR'S CHOICE

Nadoknada DHA kod novorođenčadi i odojčadi
Supplementation of DHA in Newborns and Infants

Georgios Konstantinidis¹, Borisav Janković², Nedeljko Radlović³

¹Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

²Udruženje pedijatar Srbije, Sekcija za neonatologiju

³Medicinska Akademija Srpskog lekarskog društva

Sažetak Dokozaheksaenska kiselina (DHA) je semiesencijalna polinezasićena masna kiselina i prisutna je u majčinom mleku. Igra veoma važnu ulogu u najranijem razvoju, posebno kognitivnih i funkcija vida. O značaju nadoknade DHA se sve više govori, posebno od kada je postalo jasno da je zbog nepravilne ishrane nema dovoljno u majčinom mleku. Srbija spada u kontinentalne zemlje sa najmanjom prosečnom potrošnjom ribe po glavi stanovnika u Evropi. Kako je riba osnovni izvor DHA, značaj nadoknade DHA u našoj zemlji dobija na težini. Za dobru utilizaciju DHA i njeno optimalno iskorišćavanje potreban je istovremeni unos arahidonske kiseline (ARA) u odnosu ARA/DHA, najmanje 1:1.

Ključne reči: Masne kiseline, dokozaheksaenska kiselina, arahidonska kiselina, novorođenče, kognitivne funkcije, funkcija vida

Summary Docosahexaenoic acid (DHA) is semisessential polyunsaturated fatty acid and is present in the mother's milk. It plays a very important role in the earliest child development, especially cognitive and visual function. The importance of DHA supplementation is increasingly being discussed, especially since it has become clear that due to improper diet there is not enough in breast milk. Serbia belongs to continental countries with the lowest average fish consumption per capita in Europe. As the fish is the primary source of DHA, the importance of DHA supplementation in our country is very high. For the properly use of DHA and its optimum utilization, simultaneous intake of arachidonic acid (ARA) is necessary. Required ARA / DHA ratio is at least 1:1.

Key words: Fatty acids, Docosahexaenoic acid, Arachidonic acid, Newborn, Cognitive function, Visual function

Uvod

Do skora je glavni fokus, što se ishrane mastima tiče, bio na potrebnoj ukupnoj količini masti koju novorođenčad i odojčad mogu da tolerišu. Na sastav i procentualno učešće pojedinih vrsta masti, zasićenih i nezasićenih masnih kiselina se malo obraćala pažnja i uglavnom su bili u drugom planu.

Masti daju teskturu, ukus i miris hrani, usporavaju pražnjenje želuca i omogućavaju apsorpciju liposolubilnih vitamina. One obezbeđuju oko 50% ukupne energije iz humanog mleka.

Masti su takođe izvor esencijalnih masnih kiselina. Koletzko je 1997, prvi skrenuo pažnju na značaj vrste namirnica i odnosa unetih masnih kiselina (1).

Masne kiseline, esencijalne masne kiseline, sinteza i metabolizam, DHA i njen značaj

Poslednje dve decenija u središtu pažnje što se masti u dečjem, posebno novorođenačkom i odojčadskom, periodu tiče je uloga esencijalnih masti u razvoju centralnog nervnog

sistema. Lipidi su, naime, kao što je poznato strukturalne komponente ćelijskih membrana i ćelijskih organela.

Ljudi mogu sintetisati zasićene i mononezasićene masne kiseline (MK), ali ne mogu omega 3 i omega 6 polinezasićene masne kiseline. Ljudsko (kao i životinjsko) tkivo nije u mogućnosti da sintetiše dvostruku vezu proksimalno od 9 ugljenikovog atoma računajući od početne metil grupe.

Mozak, retina i druga nervna tkiva su posebno bogati polinezasićenim masnim kiselinama dugih lanaca označenih kao LC PUFA (od engleskog naziva long chain polyunsaturated fatty acids). Neke LC PUFA koje nastaju iz omega 3 i omega 6 masnih kiselina su prekursori eikosanoida i dokosanoida (prostaglandini, prostaciklini, tromboksani, leukotrieni).

Prethodnici svih LC PUFA su alfa linolenska (ALA - prekursor omega 3 MK) i linolna kiselina (LA - prekursor omega 6 MK). Njihov značaj su još 1929 istakli Burr i Burr, nazivajući ih, uz arahidonsku kiselinu (ARA), esencijalnim

masnim kiselinama (2), pa je ponekad za njih korišćen i naziv Vitamin F.

ALA i LA se u tkivima konvertuju u procesima elongacije i desaturacije u još duže lance i još nezasićenije (sa više dvostrukih veza) masne kiseline. Tako iz ALA koja ima 18 ugljenikovih atoma i 3 dvostruke veze, nastaju eikozapentaenska (EPA) sa 20 C atoma i 5 dvostrukih veza i dokozaheksaenska (DHA) sa 22 ugljenikova atoma i 6 dvostrukih veza. Iz LA sa 18 C atoma i 2 dvostruke veze nastaju gama linolenska (GLA) takođe sa 18 C atoma, ali 3 dvostruke veze i dugolančana ARA sa 20 C atoma i 4 dvostruke veze.

Važno je znati da su enzimi koji učestvuju u procesima elongacije i desaturacije zajednički za omega 3 i omega 6 masne kiseline i da za iste enzime kompetiraju substrati i omega 3 i omega 6 masnih kiselina (3). Izgleda da je sinteza omega 6 lanaca u najranijem (novorođenačkom) dobu bolja i efikasnija od omega 3 lanaca (4).

Dominantni predstavnik omega 3 MK je DHA, a omega 6 MK ARA. S obzirom da je sinteza LC PUFA iz prekursora ALA i LA u najranijem životnom dobu ograničena, DHA i ARA su za novorođenu decu i odojčad semiesencijalni (uslovno esencijelni) nutrijenti. Njihovo sinergijsko delovanje obezbeđuje morfološku i funkcionalnu maturaciju čula vida i mozga, a time i kasniji normalan neurokognitivni razvoj. Osim toga, DHA i ARA imaju i povoljna imunomodulatorna svojstva u odnosu na inflamacijske i alergijske reakcije. DHA je bitan učesnik brojnih procesa u organizmu kao celini, ali se njen fiziološki značaj posebno ogleda u razvoju centralnog nervnog sistema i čula vida. Ona nije samo najprisutnija dugolančana višestruko nezasićena masna kiselina u membranskim fosfolipidima ćelija mozga i retine, nego i njihov esencijalni strukturni i funkcionalni konstituent. Uz to je i nezamenjiv supstrat za biosintezu protektivnih eikosanoida u ovim telesnim strukturama. Otuda je optimalan bilans DHA od ključnog značaja, ne samo za adekvatan cerebrokularni razvoj, tj. uspostavljanje kognitivnih i drugih mentalnih funkcija, senzomotorne integracije i vizuelne sposobnosti, nego i njihovo očuvanje. Budući da je razvojna osnova ovih procesa najintenzivnija u poslednjem trimestru intrauterinog života i tokom prve godine po rođenju, optimalno pokrivanje potreba za DHA je od posebnog značaja upravo u ovom životnom dobu. Nasuprot intenzitetu procesa koji zahtevaju optimalnu količinu DHA u ovom periodu, to je i period kada je konverzija alfa-linolenske kiseline u DHA najnedovoljnija (5,6).

Bitan preduslov za poželjne efekte LC PUFA je istovremeni unos DHA i ARA.

DHA u majčinom mleku i formulama, odnos DHA i ARA

Humano mleko je idealan izvor LA, ALA, DHA, ARA i drugih polinezasićenih masnih kiselina. Jedinstvenost i posebnost humanog mleka što se polinezasićenih masnih kiselina tiče ogleda se u činjenici da su u mleku prisutne „gotove“ sve novorođenčetu potrebne masne kiseline (uključujući DHA i ARA), zaobilazeći na taj način kompeticiju za enzime posebno delta 5 i delta 6 desaturazu (5).

Osnovni izvor LC PUFA u najranijem životnom periodu je dakle humano mleko u kome, međutim, sadržaj DHA i ARA zavisi od ishrane majke. S obzirom da se ARA uglavnom nalazi u namirnicama životinjskog porekla (životinsko, juneće, svinjsko meso, jaja, biljna ulja, žitarice) koje su pretežno zastupljene u kontinentalnoj ishrani, tokom laktacije se postiže uglavnom stabilan prosečan sadržaj od 0,47%-0,5% (118-20 mg /100 ml) sa opsegom od 0,24% do 1% od ukupnih mlečnih masti. Ova koncentracija je dovoljna da se pri uobičajenim količinama podoja obezbeđuju dnevne potrebe za ARA.

Za razliku od ARA, količina DHA u humanom mleku ima značajne varijacije. Na osnovu 65 studija koje su analizirale sastav majčinog mleka u preko 2.500 dojilja, srednja vrednost koncentracije DHA je 0,32% (113mg/100 ml), ali sa vrlo širokim opsegom od 0,06% do 1,4%.

Smatra se da je odnos DHA : ARA = 1,4 : 1 najoptimalniji za utilizaciju i iskoristljivost u tkivu, a da svakako ne bi trebao biti manji od 1 : 1 jer nastaju problemi sa iskoristljivošću pre svega ARA (8).

Manjak DHA tokom laktacije uglavnom nastaje usled nedovoljnog unosa ribe koje su glavni nutritivni izvor DHA. Ta pojava se naročito može očekivati u kontinentalnim zemljama u koje spada i Srbija. Prosečna potrošnja ribe u Srbiji je 5,4 kg na godišnjem nivou i oko 5 puta zaostaje za preporučenim količinama. Na taj način se Srbija, uz Mađarsku svrstala u zemlje sa najnižim unosom DHA u Evropi i posledično (veoma niskim) sadržajem DHA u humanom mleku od 0,14% do najviše 0,17% od ukupne količine mlečnih masti (11 do 6 mg DHA/100 ml humanog mleka).

Preporuke za primenu DHA i ARA u novorođenčadi i odojčadi

Prirodna ishrana novorođenčeta je jedini način optimalnog zadovoljenja nutritivnih potreba zdrave, terminske novorođene dece i odojčadi u prvoj godini života. Preduslov da ona bude optimalna što se DHA tiče je pravilna ishrana majke, koja podrazumeva dovoljan unos namirnica bogatih polinezasićenim masnim kiselinama (plava morska riba).

Evropska agencija za bezbednost hrane (European Food Safety Authority, EFSA) je 2013. godine i u skladu sa objedinjenim stavom Svetske zdravstvene organizacije i Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (WHO/FAO) iz 2010. godine, potpuno opravdala i preporučila suplementaciju sa 200 mg/dan DHA trudnicama u poslednjem trimestru trudnoće i dojiljama odnosno 100 mg/dan DHA novorođenčadi i odojčadi (9, 10, 11, 12).

Nedostatak DHA u ishrani dojilje je, bez sumnje, čest, a DHA nema dovoljno gotovo ni u jednoj komercijalnoj formuli i izvesno je da na neki način ovaj nedostatak treba nadoknaditi. Iz tog razloga EFSA daje preporuku o potrebnoj nadoknadi DHA. Međutim izgleda da ova nadoknada mora biti uravnotežena sa unosom ARA. Novija istraživanja vrlo dobro obrazlažu u čemu bi mogao biti problem dođe li do previsokog unosa DHA. Najveće istraživanje na temu uticaja DHA na razvoj mozga i vida -

DIAMOND (DHA Intake And Measurment Of Neural Development) studija pokazala je u svojim, do sada neobjavljenim rezultatima, da se u odojčadi koja su konzumirala formulu s najvećom dozom DHA (0.96%) i odnosom DHA : ARA = 1.5 : 1, a koja je i dalje u okviru domena sastava majčinog mleka, značajno smanji udeo ARA u eritrocitima. Ova činjenica je poznata i iz ranijih studija (13) i važna je jer je potvrđeno da je u grupi koja je dobijala najveću dozu DHA došlo do poništavanja pozitivnog uticaja DHA na kognitivni razvoj.

Drugim rečima, suplementacije sa DHA u količini od 0,32 i 0,64% i ARA u količini od 0.64% su pokazale pozitivne učinke na razvoj mozga i vida, no smanjenjem odnosa, odnosno daljim povećavanjem unete količine DHA ne dolazi i do povećanja DHA u eritrocitima ali dolazi do pada ARA. Ova promena odnosa je za posledicu imala isti rezultat u kognitivnom razvoju i razvoju čula vida kao i u novorođenčadi i odojčadi koja su dobijala nesuplementiranu formulu (0% DHA i 0% ARA). Takođe u eksperimentalnim radovima na životinjama u ovoj grupi je uočena signifikantna redukcija ARA u svim analiziranim delovima tkiva mozga, uprkos činjenici da je u konzumiranoj formuli pored 0,96% DHA bilo i 0,64% ARA. Iako je na osnovu DIAMOND studije zaključeno da „povećana doza DHA rezultira sa smanjenim korisnim uticajem, a ne povećanim rizikom od štetnog uticaja“, postoje autori koji zaključuju da ovakav disbalans u dijeti i tkivnom odnosu DHA i ARA negativno utiču na psihomotorni razvoj (14). Prema aktuelnim preporukama ESPGHAN-a i Svetskog udruženja za perinatalnu medicinu, mlečnim formulama namenjenim deci rođenoj u terminu može se dodati DHA u količini od 0,2-0,5% od ukupnog sadržaja masti. Takođe je neophodan i dodatak ARA najmanje u istoj, ili količini koja odgovara odnosu ARA/DHA u humanom mleku od 1,4 - 1,5 : 1. Novorođenačke i odojčadske formule osim DHA i ARA sadrže i određene količine prekursora dugolančanih masnih kiselina (ALA i LA) te je za pretpostaviti da će se konverzijom ovih masnih kiselina dodatno povećati ukupni unos DHA i ARA, ali to ipak nije tako. Naime, za očekivati bi bilo da se manipulacijom odnosa ALA i LA može značajnije uticati na količinu omega-3 ili omega-6 MK u plazmi ili eritrocitima. Međutim, iako je u svim formulama količina LA značajno veća od količine ALA i konverzija LA u ARA postoji, brzina sinteze (svega 0,5 do 1% unete LA) nije dovoljna da bi iole značajnije uticala na sadržaj ARA u plazmi. Isto vredi i za konverziju ALA u DHA. Stoga količine ALA i LA sadržane u formuli ne utiču značajno na sadržaj ARA i DHA u plazmi (6). Od praktičnog značaja je da pri uobičajenom dnevnom unosu većina mlečnih formula obezbeđuje do 70% dnevnih potreba LC PUFA , a očekivanje da će novorođenče iz prekursora (ALA i LA) sintetisati dovoljne količine DHA i ARA u optimalnom odnosu nisu osnovane.

Takođe treba istaći da zbog većih potreba prevremeno rođene dece u tzv. „prematurnim“, u odnosu na standardne mlečne formule ima i do dva puta više LC PUFA .

Nadoknada DHA se svakako može sprovoditi davanjem odgovarajućih preparata DHA majci i novorođenčetu. Prilikom davanja gotovih preparata novorođenčetu treba

voditi računa da količina ukupno unete DHA, ne prevaziđe ukupno unetu količinu ARA.

Primena DHA u rizičnim grupama novorođenčadi

Imajući u vidu ubrzan rast i gotovo potpuno odsutne depoe masti prevremeno rođena novorođenčad su grupa novorođenčadi koja je posebno izložena mogućem deficitu LC PUFA . Nedavni podaci iz Cochrane baze podataka ukazuju da je suplementacija sa LC PUFA u prevremeno rođene novorođenčadi sigurna i daje dokazano pozitivne efekte kada je rast u pitanju i to kod prevremeno rođene novorođenčadi svih gestacijskih starosti. Istovremeno nije jasno utvrđena dugoročna korist za razvoj vida i intelektualnih sposobnosti. Međutim, jedna od najvećih kliničkih studija sa preko 1.000 novorođenčadi, sprovedena u Australiji, gde je poređen efekat dodatka DHA u količini od 0,4% i 1% od ukupnih masti pokazuje da veća koncentracija DHA blagotvorno utiče na razvoj vida i poboljšava mentalni razvoj. Jedan od zaključaka ove studije je i da dodatak koji sadrži uravnotežen odnos omega 3 i omega 6 MK „ne narušava rast“ (15). Treba istaći, da u načelu što je gestacijska starost manja, to je sinteza i koncentracija DHA niža tako da su najnezrelija novorođenčad u najvećem riziku od nedostatka DHA (16). Interesantno je da su vrednosti ALA i LA bile značajno veće i u veoma nezrele i novorođenčadi blizu termina, takođe prvi metaboliti iz procesa elongacije i desaturacije su bili viši u prevremeno rođenog novorođenčeta nego u ročnog, ali su neposredni prethodnici i ARA, a posebno DHA bili niži, što svedoči da u procesu „sazrevanja“ metabolizma LC PUFA poslednje sazrevaju faze neposredno pre nastanka finalnog produkta (DHA) (17). Prema nekim autorima optimalna i na vreme započeta nadoknada DHA može smanjiti morbiditet prevremeno rođenog novorođenčeta od bronho-pulmonalne displazije, nekrotizirajućeg enterokolita i retinopatije prematuriteta.

Novorođenčad sa intrauterusnim zastojeom u rastu (IUZR) imaju sporiju metabolizam LC PUFA i manje koncentracije DHA, kao i sporiju konverziju u odnosu na novorođenčad iste telesne mase, a manje gestacijske starosti, ali i novorođenčad veće telesne mase iste gestacijske starosti. Rezultat navedenog je snižena koncentracija LC PUFA u plazmi. Međutim smanjenje koncentracije DHA je mnogo veće u odnosu na ARA (čija vrednost može biti i normalna) i ukazuje na to da su u novorođenčadi sa IUZR prisutne abnormalnosti u poslednjim fazama metabolizma MK koji podrazumevaju inserciju šeste dvostruke veze u DHA (17). Imajući u vidu značaj DHA za razvoj vida i kognitivnih funkcija tj. izgradnji retine i moždanog tkiva moguće je da je nedostatak DHA jedan od faktora koji doprinosi usporenim i oštećenom psihomotornom razvoju novorođenčadi sa IUZR. Cochrane baza podataka na osnovu 34 randomizirane kontrolisane studije pokazuje da primena omega 3 MK nije bila povezana sa prevencijom poroda, preeklampsije i IUZR. Međutim primena omega 3 MK u dobrom delu studija je bila davanjem različitih „zbirnih“ preparata LC PUFA . U eksperimentalnim radovima primena DHA je poboljšala perinatalne i dugoročne neurorazvojne ishode u IUZR.

Takođe, u načelu, visoke vrednosti ARA tokom trudnoće se povezuju sa IUZR, a mogući patofiziološki mehanizam je povećanje oksidativnog stresa.

Nadoknada DHA od rođenja novorođenčadi sa nekim genetski predodređenim metaboličkim bolestima (fenilketonurija, Zellweger-ov sindrom) poboljšavaju DHA status i psihomotorni razvoj (18, 19).

Zaključak

Nadoknada DHA u najranijem životnom dobu je u uslovima savremenog življenja i načina ishrane, posebno u kontinentalnim zemljama, u koje spada i Srbija, preduslov pravilne ishrane i stvaranja pretpostavki za optimalan psihomotorni razvoj, razvoj vida, imunološki razvoj i smanjenje rizika od alergijskih bolesti.

Način primene i količina DHA koju treba nadoknaditi će bez sumnje biti poligon za stručna sučeljavanja i u narednom periodu. Bez obzira što je teoretski pozitivan efekat, pre svega na funkcije centralnog nervnog sistema i vida ali i na imunološki odgovor organizma, pa i druge funkcije nesumnjiv, primena u praksi je još uvek praćena nekim nedoumicama i nedovoljno jasno dokazanim pozitivnim efektima. Ova činjenica je delom i posledica različitih konstrukcija uzorka i nekonzistentnih kliničkih studija koje koriste različite metode ispitivanja i statističke obrade.

Jednostavan, jedinstven i lako primenljiv stav, što se nadoknade DHA tiče, bez obzira na vrstu ishrane novorođenčeta i odojčeta još uvek izostaje. Pored manje – više jasne situacije kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće i novorođenčadi na prirodnoj ishrani, nameće se potreba jasno definisane količine DHA u formulama za ročno i prevremeno rođene novorođenče, kao i odnos DHA : ARA. Trenutno dostupni podaci su nedovoljni da definišu optimalnu količinu DHA bez dodatka ARA. Čini se da je i u ovom slučaju najbolje slediti „model“ humanog mleka, ali je to potrebno i potvrditi pravilno konstruisanim kliničkim studijama. Svakako da je količinu i odnos još teže odrediti u grupama novorođenčadi koje imaju povećane potrebe za DHA i kada je nedostatak još izraženiji, a stvaranje DHA u pravilu najkompromitovanije od svih LC PUFA .

Literatura

1. Koletzko B, Tsang R, Zlotkin SH, Nichols B, Hansen JW (eds): Nutrition During Infancy: Principles and practice, ed 1. Cincinnati, Digital Educational Publishing, 1997, 123–153.
2. Burr GO, Burr MM: A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345–367.
3. Burdge GC, Calder PC: Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 581–597.
4. Koletzko B, Decsi T, Demmelmair H: Arachidonic acid supply and metabolism in human infants born at full term. *Lipids* 1996; 31: 79–83.
5. Salem N Jr, Wegher B, Mena P, Uauy R: Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 49–54.
6. Uauy R, Mena P, Wegher B, Nieto S, Salem N Jr: Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res* 2000b;47: 127.
7. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM: Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1457-1464.
8. WHO/FAO, STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS, (2016). http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh48proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspac.e.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2B2B72-1981%252FCXS_072e.pdf.
9. FAO1994, Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization., (1994).
10. FAO2010, Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation, (2010).
11. EFSA, Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union, EFSA J. 11 (2013).
12. EFSA2, Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae, EFSA J. 12 (2014) 3760. doi:10.2903/j.efsa.2014.
13. R.S. Kuipers, M.F. Luxwolda, W.S. Sango, G. Kwesigabo, D.A.J. Dijck-Brouwer, F.A.J. Muskiet, Maternal DHA equilibrium during pregnancy and lactation is reached at an erythrocyte DHA content of 8 g/100 g fatty acids, *J. Nutr.* 141 (2011) 418–427.
14. A.T. Hsieh, J.C. Anthony, D.A. Diersen-Schade, S.C. Rumsey, P. Lawrence, C. Li, P.W. Nathanielsz, J.T. Brenna, The influence of moderate and high dietary long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on baboon neonate tissue fatty acids., *Pediatr. Res.* 61 (2007) 537–45.
15. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M: Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88: 1049–1056.
16. Llanos A, Li Y, Mena P, Salem N Jr, Uauy R: Infants with intrauterine growth restriction have impaired formation of docosahexaenoic acid in early neonatal life: a stable isotope study. *Pediatr Res* 2005; 58: 735–740.
17. Sprecher H: Metabolism of highly unsaturated n–3 and n–6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 219–231.

18. Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, et al: Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 2000; 137: 504–509.
19. Beblo S, Reinhardt H, et al: Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007; 150: 479–484.

Primljeno/Received: 20.03.2019.
Prihvaćeno/Accepted: 25.03.2019.

Correspondance to:

Georgios Konstantinidis
IZZDIOV, Novi Sad, Hajduk Veljkova 10
e-mail: srbgeorgios@gmail.com
tel : +3816350796
