

## DODACI HUMANOME MLIJEKU U PREHRANI NEDONOŠČETA

### HUMAN MILK FORTIFIERS IN NUTRITION OF PREMATURE INFANTS

*Robert Krajina, Igor Prpić, Sanja Zaputović*

#### SAŽETAK

Postnatalni rast praćen je povećanjem tjelesne mase kao i kompleksnim pojavama sazrijevanja funkcija organa, iza čega stoje složeni mehanizmi na organskoj i staničnoj razini. U biti rasta i razvoja stoje procesi maturacije i diferencijacije. Nedonoščad ispod 2 kg ima posebne potrebe u tom pogledu jer ih možemo smatrati fetusima *ex utero*. Teoretski, njihova stopa rasta u tom bi slučaju trebala biti slična stopi rasta u fetusa. Majčino mlijeko pri prijevremenom porođaju ne zadovoljava u potpunosti povećane potrebe nedonoščeta za energijom, bjelančevinama i elektrolitima. Preporuča se majčinome mlijeku dodati preparate koji povećavaju sadržaj tvari potrebnih za metabolizam. Time se postiže rast od 15 do 25 g/kg/dan, smanjuje se mogućnost nastanka metaboličke bolesti kostiju, uz dobru podnošljivost pripravka.

**KLJUČNE RIJEČI:** fetalni rast, nedonoščad, dodaci majčinome mlijeku

#### ABSTRACT

The postnatal growth is followed by the body mass increase and complex phenomena of organ function maturation, behind which mechanisms on organic and cellular level can be recognized. Processes of maturation and differentiation are essential to the growth and development. Premature neonates below two kilograms, which can be recognized as fetuses *ex utero*, have specific needs in this regard. Theoretically, their growth rate should be similar to the fetal one. Human preterm milk is less than optimal to satisfy the preterm infant's increased protein, energy and electrolyte requirements. Therefore, it is recommendable to fortify human milk to increase the metabolite content. Herewith, the growth in wet weight of 15-25 g/kg/day has been achieved, the metabolic bone disease has been unlikely to emerge, and a fair preparation to tolerance has been recognized, too.

**KEY WORDS:** fetal growth, premature newborns, human milk fortifiers

#### RAST FETUSA I NEDONOŠČETA

Zadnjih godina puno se pažnje pridaje humanom intrauterinom rastu, i s opstetričkog i s neonatološkog stajališta. Normalan intrauterini rast daje opstetričaru sigurnost u normalan razvoj, neonatolog će svoju terapijsku strategiju usmjeravati prema nenormalnostima u rastu fetusa.

Procjena nutritivnih potreba fetusa zahtijeva procjenu stope promjena u kemijskom sastavu tijela te stopu porasta težine. Tijekom fetalnog doba rast u mokroj

težini iznosi približno 15 g/kg/dan.<sup>1</sup> Kalorijski ekvivalent stvaranja novih tkiva u kasnoj gestaciji iznosi 40 za novorođenčad velike rodne mase za gestaciju ("large for gestational age", LGA), 18 za novorođenčad normalne rodne mase ("appropriate for gestational age", AGA) odnosno 15 kcal/kg/dan za novorođenčad male rodne mase za trajanje gestacije ("small for gestational age", SGA), od čega 80 posto ide u odlaganje masnog tkiva.<sup>1</sup> To brzo odlaganje masnog tkiva počevši od trećeg trimenona, posebnost je humane razvojne biologije i ne nalazimo ga kod drugih vrsta. Za akreciju nemasnih tkiva za sve tri skupine fetusa potrebno je 10 do 12 kcal/kg/dan.<sup>2</sup>

U nedonoščadi koja brzo rastu, situacija je sljedeća: kalorije potrebne za akreciju novih tkiva nešto su veće od istih procjena za fetus. To je povećanje posljedica nešto veće stope stvaranja masnog tkiva postnatalno,

Ustanova: KBC Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Neonatologija, Cambierijeva 17, 51000 Rijeka

Prispjelo: 8. 7. 2003.

Prihvaćeno: 29. 7. 2003.

Adresa za dopisivanje: Robert Krajina, KBC Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Neonatologija, Cambierijeva 17, 51000 Rijeka

koja kulminira sa 2 mjeseca kada 25% tijela čini masno tkivo.<sup>3</sup> Kalorijska vrijednost za stvaranje nemasnih tkiva slična je onoj u fetusa (8–12 kcal/kg/dan).<sup>3</sup> Postnatalne studije navode vrijednosti od 1,4; 2,2; 3,1 kcal/g novotetiziranog tkiva za novorođenčad tešku 1, 2 i 3,5 kg.<sup>4</sup>

Za procjenu ukupno potrebnih kalorija fetusa, kalorijama potrebnih za akreciju tkiva treba dodati kalorije potrebne za oksidativni metabolizam. Tako se dobije vrijednost od 50 kcal/kg/dan. Fetusu je potrebno od 90 do 100 kcal/kg/dan.<sup>4</sup> Potrebne kalorije za rast i sintezu novih tkiva ovise i o substratu koji troši fetus. Tome treba dodati i metaboličke potrebe posteljice: posteljica troši polovicu kisika i tri četvrtine glukoze koje osigurava majka i koje ne stignu do fetusa.

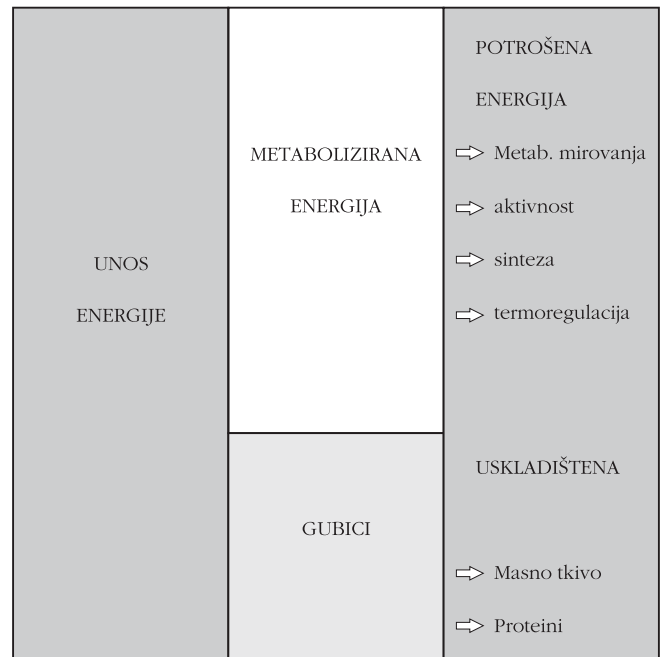
*Postnatalni rast* karakteriziran je visokom stopom tjelesnog rasta, otprilike deseterostruko od onog u adolescenciji.<sup>5</sup> U energetske smislu za rast u prvoj godini života treba 40 posto kalorija dobivenih hranom.<sup>6</sup> Taj je rast praćen kompleksnim pojavama promjena funkcije organa. U tom kritičnom razdoblju rasta te dvije komponente prate jedna drugu te svaki poremećaj u njihovoj koordinaciji ima za posljedicu disfunkciju organa. Promjena veličine tijela koju mjerimo vagom i centimetrom, gruba je procjena zdravlja djeteta, ograničava se samo na fizički aspekt rasta organizma, iza čega stoje složeni mehanizmi na organskoj i staničnoj razini. U biti rasta i razvoja stoje procesi maturacije i diferencijacije.

## ENERGETIKA RASTA

Gledajući na ukupni ljudski život, potrebe za energijom najveće su u novorođenačkoj dobi i to zbog visoke stope rasta i potrošnje energije.<sup>7</sup> Prije vremena rođeno novorođenče hranjeno majčinim mlijekom trebalo bi unositi volumen od 200 ml/kg da bi zadovoljilo svoje energetske potrebe.<sup>8</sup> Jasno je da bi takvo stanje do krajnosti opteretilo kapacitet želuca i cirkulatorni volumen, uz mogućnost ponovnog otvaranja ductusa arteriosusa. Potrošnja energije u novorođenčeta po kilogramu tjelesne težine pokazuje da je stopa metabolizma dva puta veća nego u odrasle osobe.<sup>9</sup>

Pitanje izražavanja energetskih potreba u kcal/kg/dan može biti opterećeno netočnostima zbog promjenjiva sastava tijela. Metabolički najaktivniji organi kao što su srce, jetra, bubrezi i mozak, u novorođenčeta čine razmjerno veći dio tjelesne mase nego u odrasle osobe.<sup>7</sup>

Energetska bilanca uključuje energetske ekvivalent stvorenoga masnog tkiva i sintetiziranih proteina, umanjnjen za potrošnju energije zbog apsorpcije i intermedijalnog metabolizma. Iz rezultata niza studija dolazi se do podatka da za jedan gram dobivene težine treba od 1,2



Slika 1. Shematski prikaz energetske bilance organizma  
Picture 1 Schematic analysis of energy balance of organism  
Prema: Putet G. Biol Neonate 52 [Suppl 1]: 17,1987. S Karger AG, Basel.

do 6 kcal, za prematurno novorođenče je vjerojatan podatak 4,4 kcal/g. Pritom je važna količina pojedine sintetizirane vrste tkiva, energetska vrijednost masti je 9,25, a proteina 5,65 kcal/g. Komponenta na kojoj se zasniva dobitak na tjelesnoj težini važna je i zbog drugog aspekta: energija potrebna za akreciju proteina veća je od one za masti, 7,8 prema 1,6 kcal za odlaganje jednog grama dotičnog tkiva.<sup>10</sup>

Praktički se u prematurne novorođenčadi gestacije od 29 do 31 tjedan, u postnatalnoj dobi od 3 do 5 tjedana, unosom od 90 do 160 kcal/kg/dan može postići napredovanje u tjelesnoj težini od 14 do 20 g/kg/dan.<sup>11,12,13</sup>

## POTREBA ZA PROTEINIMA

Dobra je korelacije između unosa bjelančevina i rasta u težini i dužini sve do unosa od 3,6 g/kg/dan.<sup>14</sup> Količine bjelančevina veće od toga ne dovode do jačeg rasta. Da bi se nastavila stopa rasta fetusa, prematurus treba dobiti od 2,5 do 4 g/kg/dan proteina.<sup>15</sup>

Navedene podatke treba uzeti kao orijentacijske zbog ograničavajućih čimbenika koji umanjuju pouzdanost studija fetalnog rasta. Ponajprije, upitno je da li je idealan rast prematurusa imitacija onog u fetusa. Drugo, bilo bi dobro uzeti u obzir i vrstu sintetiziranih

tkiva, tj. sastav tijela. Naposljetku, teško je u studije uključiti i druge čimbenike rasta prematurusa, kao i izbor parametara po kojima ocjenjujemo rast.

#### PREHRANA NEDONOŠČETA HUMANIM MLIJEKOM

Humano mlijeko ima niz osebnosti i najpodnošljivije je za prijevremeno rođenu novorođenčad. Uza sve to upitan je sadržaj proteina, odnos energija/voda i sadržaj kalcija i fosfora.<sup>16</sup> Proteinski sadržaj je među najnižima u sisavaca zbog male stope rasta ljudskog bića<sup>17</sup>.

Postoji niz sastojaka humanog mlijeka koji se ne mogu duplicirati u mliječnim formulama: urea, mokraćna kiselina, amonijak, kreatinin, slobodne aminokiseline, nukleinske kiseline, nukleotidi, poliamini, karnitin, hormoni, faktori rasta, aminošećeri, aminoalkoholi itd.<sup>18</sup> Humano mlijeko može se smatrati "dijalizatom" krvi žene, a novorođenče prima sve tvari – i korisne i štetne. Kolesterol, na primjer, skraćuje životnu dob, a u mlijeku ga ima u znatnim količinama. Jasno, evolucija se brine za rano preživljavanje, i u tom smislu je irelevantno hoće li životni vijek biti 50 ili 80 godina.<sup>18</sup>

Dokazano je da humano mlijeko štiti donošenu novorođenčad od infekcija te da smanjuje mogućnost nastanka atopija, ako se isključivo hrane majčinim mlijekom.<sup>18</sup> Iz toga slijedi da se za donošenu novorođenčad preporuča hranjenje na prsima. Način hranjenja za prijevremeno rođenu djecu nije tako jasno određen. Evolucijski je humano mlijeko namijenjeno novorođenčetu koje se rađa nakon punog trajanja gestacije, iz čega slijedi da je to suboptimalni način prehrane za prijevremeno rođenu novorođenčad.<sup>16</sup> Iako je humano mlijeko nakon prijevremenog porođaja pogodnije za hranjenje nedonoščeta od onoga nakon terminskog porođaja, količina bjelančevina, energije i elektrolita zaostaje za potrebama prijevremeno rođenog djeteta.<sup>19</sup> Premda početna koncentracija proteina u izdojenom humanome mlijeku nakon prijevremenog porođaja može biti zadovoljavajuća, nakon nekoliko tjedana ta koncentracija pada na neadekvatnu razinu.<sup>20</sup> Posebno je pitanje prirode proteina majčinog mlijeka. Ako sadržaj bjelančevina procjenjujemo na osnovi dušika, može se doći do različitih i zbunjujućih podataka.<sup>12</sup> Otprilike 25 posto ukupnog dušika u majčinome mlijeku je neproteinskog podrijetla (urea, slobodne aminokiseline i peptidi). Smatra se da 75 posto neproteinske frakcije dušika u majčinome mlijeku jako malo pridonosi sintezi proteina. Tako dolazimo do pravog sadržaja proteina u zreloom majčinome mlijeku od 0,9 g/dl. Zbog lošije apsorpcije pojedinih komponenti, prava apsorobilna količina proteina mogla bi biti 0,7 g/dl<sup>12</sup>. Jedno je jasno: majčino mlijeko može zaštititi prijevremeno rođeno dijete od nekro-

tizirajućeg enterokolitisa i može pojačati apsorpciju kalcija, masti i posebno palmitinske kiseline iz hrane, ali hranidbena, kalorijska vrijednost ostaje upitna.<sup>18</sup>

Zbog navedenih činjenica prihvaćeno je da ni samo majčino mlijeko niti mliječni pripravci za donošenu novorođenčad nisu pogodni za hranjenje novorođenčadi ispod dva kilograma rodne mase.<sup>18</sup> Preostaju dvije opcije:

- Ako želi, majka može istiskivati mlijeko i hraniti svoje nedonošče uz uvjet da se dodaje pojačivač ("fortifier") humanog mlijeka. Tako su sačuvane prednosti majčinog mlijeka.

- Ako majka ne želi istiskivati svoje mlijeko ili nema uspjeha u tome, novorođenče se može hraniti posebnim mliječnim pripravcima za novorođenčad male rodne mase. Ti pripravci pružaju više proteina, kalcija, fosfora i kalorija od uobičajenih.<sup>16</sup> Na taj se način odričemo nekih esencijalnih kvaliteta majčinoga mlijeka. Sastav se mliječnih pripravaka točno zna, iako je upitan s obzirom na potrebe u svim makro- i mikroelementima, dok je sastav majčinog mlijeka promjenjiv i nepredvidiv.

#### DODACI MAJČINOME MLIJEKU

Preparati za pojačavanje humanog mlijeka prešli su razvojni put od kliničkih farmaceutskih pripravaka kalcija i fosfora do visokotehnologiziranih farmaceutskih pripravaka koji sadrže minerale i hidrolizirane bjelančevine.<sup>17</sup> Danas postoje komercijalni preparati čija je upotreba jednostavna, a sastoji se u dodavanju praška ili tekućine u majčino mlijeko. Jasno je da pritom majka mora izdvajati barem 50 posto djetetovih potreba, odnosno pojačivač se dodaje humanom mlijeku kada je odnos volumena (vode) i unesene energije idealan, a iznosi 150 ml/kg/dan. Uz takav unos volumena i poželjan unos energije od 125 do 130 kcal/kg/dan, energetska gustoća obroka treba biti 85 kcal/100 ml.<sup>17</sup>

Dodaci humanome mlijeku nikada se ne dodaju gotovome mliječnom pripravku. Pripravci za novorođenčad male porođajne težine mogu se istodobno koristiti ako nema dovoljno izdojenoga majčinog mlijeka (nadopuna do punog dnevnog volumena). Pojačivač se može dodavati obrocima bez obzira na trajanje gestacije novorođenčadi ako je rodna masa ispod 1500/1800 g do postignutog termina. Tako pripremljeni obroci imaju neugodan okus, što može biti problem.<sup>18,21</sup> Prije vremena rođeno dijete na punoj enteralnoj prehrani od 180 ml/kg/dan, treba dnevno primati od 145 do 240 mg/kg (70–200 mg/100 kcal) kalcija i od 87 do 120 mg/kg (50–117 mg/100 kcal) fosfata uz 400 IJ vitamina D na dan.<sup>21-23</sup> Pritom treba znati da se resorbira polovica kalcija i 80 posto fosfata. Činjenica da retencija tih mi-

Tablica 1. Usporedni sastav raznih mlijeka (na 100 ml mlijeka)  
Table 1 Comparing composition of different milks (on 100 ml of milk)

Mlijeko	Kcal	protein (g)	ugljiko. (g)	masti (g)	Na (mmol)	K (mmol)	Ca (mmol)	P (mmol)
majčino na termin	70	1,3	7	4,2	0,65	1,5	0,9	0,5
majčino prije termina	67	1,8-2,4	6	4	2,2	1,8	0,6	0,5
pretermnsko +suplement	80	2,5-3,1	9	4	3,1	-	1,8	1,4
formula za nisku PT	80	2-2,4	7-8,5	3,5-4,9	1,3-2	1,8	1,8-2,7	1,1-1,7

Prilagođeno prema: Stephenson T, Marlow N, Watkin S i sur. Pocket Neonatology. Churchill Livingstone. Edinburgh 2000.

nerala nije uvijek u korelaciji s unesenim količinama komplicira računicu. Sadržaj kalcija u majčinome mlijeku je 30 mg/100 ml. Kalcij se ulaže u kosti samo u striktnome težinskom odnosu s fosforom od 2,2:1. Nedovoljan metabolizam tih elemenata u nedonoščadi i nedostaščadi može dovesti do metaboličke bolesti kostiju (osteopenia prematurorum).<sup>21,22</sup>

Nama dostupan preparat je FM 85 (Frauen-Milch sa 85 kcal/100 ml, Nestle), mješavina hipoalergijskih hidrolizata proteina ultrafiltrirane sirutke, maltodekstrina i minerala. Eoprotin Milupa, isto tako dodatak humanome mlijeku u slučajevima povećanih metaboličkih potreba novorođenčadi, osim što proteini nisu hidrolizirani, u svemu je ostalom sličan. Dodaje se 5 g ili jedna dozirna žličica na 100 ml majčinog mlijeka. Time se donos kalcija sa 30 povećava na 81 mg/dl, fosfata sa 15 na 48 mg/dl. Omjer Ca/P točno je određen prema kemizmu oba elementa u tjelesnim tekućinama. Proteini su hidrolizirani, što smanjuje alergogeni potencijal pripravka. Teoretska maksimalna količina proteina koju dobiva novorođenče rođeno prije termina, smije iznositi 3,5–4,5 g/kg/dan. Energetski sadržaj nakon dodavanja 5 g FM 85 u 100 ml majčinoga mlijeka povećava se sa 67 na 84 kcal.

Kao što je već spomenuto, odnos energije i vode od 85 kcal/100 ml idealan je za nedonošče. Ako dijete prima 150 ml/kg hrane, to iznosi 127,5 kcal/kg/dan. U slučajevima povećane potrebe za tekućinom, enteralnom se unosu nedonoščeta može dodati samo voda, s druge strane, volumen mlijeka može se povećati do 170 ml/kg, što iznosi 144,5 kcal/kg/dan.<sup>17</sup>

Proteinski dio FM 85 sastoji se od 20% aminokiselina, 67% oligopeptida i 13% polipeptida molekularne težine od 2500 do 6000 daltona. Spektar aminokiselina sličan je

onome humanog mlijeka, nešto je niža koncentracija tirozina, fenilalanina i metionina. Ukupna količina bjelančevina viša je od one humanog mlijeka, iznosi 2,5 g/100 kcal, odnosno 3,2 g/kg/dan uz potpun enteralni unos od 128 kcal ili 150 ml/kg/dan.<sup>17</sup>

Ugljikohidratni dio pripravka sastoji se od oligosaharida dekstrinmaltoze koja ima niski osmolalitet i dobru probavljivost – crijevo nedonoščeta ima višu aktivnost maltaze i glukoamilaze od laktaze.<sup>17,24</sup>

Mineralni dio sastoji se od soli kalcija – brzo metabolizirajućeg laktata – i klorida. Laktalbumin sadrži dosta kalcija (1,3 g/100 g). Dodavanjem FM 85 humanom mlijeku dodajemo 50 mg/100 ml kalcija.<sup>17</sup> Samo dio unesenog kalcija retenira se u organizmu (30–60%), koji je ovisan i o vitaminu D. Daljnje povećanje unosa kalcija nije poželjno zbog osmolarnog opterećenja, hiperkalcemije i negativnog utjecaja na apsorpciju masti. Dane količine su stoga suboptimalne za idealnu mineralizaciju kostiju. Fosfatni dio sastoji se od kalijeve i natrijeve soli.

Procijenjeno renalno opterećenje sa FM 85 iznosi 150 mmol/l, za usporedbu opterećenje s humanim mlijekom je 84, a s kravljim 258 mmol/l. Bilanca vode bit će pozitivna dokle god je urinarna ekskrecija u novorođenčeta koje napreduje oko 20 ml/kg.<sup>17</sup>

U našoj dosadašnjoj praksi imamo pozitivna iskustva s primjenom dodataka humanome mlijeku – podnošljivost obroka je dobra, stolice su uredne, a novorođenčad nakon prvih deset dana života napreduje 15–25 g/kg/dan. Što se tiče metabolizma kostiju, tu nismo uočili kliničke probleme, iako je vjerojatna suboptimalna mineralizacija koštanog tkiva. Daljnje dodavanje kalcija može povećati osmolaritet, poremetiti apsorpciju masti i uzrokovati nepoželjnu kalcemiju.

## LITERATURA

1. Reichman B. Diet, fat accretion, and growth in premature infants. *N Eng J Med* 1981; 305:1495.
2. Sparks JW, Cetin I. Intrauterine growth and nutrition. U: Polin RA, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: W B Saunders; 1992 :185.
3. Fomon SJ. Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics* 1967;40:863.
4. Meschia G, Battaglia FC. Principal substrates of fetal metabolism. *Physiol Rev* 1988; 58:499.
5. Pereira GR, Lemons JA. Postnatal growth. U: Polin RA, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia : WB Saunders; 1992:199.
6. Holliday MA. Body composition and energy needs during growth. U: Faulkner F, Tanner JM, ur. *Human Growth, a Comprehensive Treatise, Volume 2*. New York: Plenum Press; 1986:320.
7. Denne SC. Energy requirements. U: Polin RA, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB saunders; 1992: 215-216.
8. Bell EF, i sur. Effects of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *New Engl J Med* 1980; 302,598-604.
9. Holliday MA. The relation of metabolic rate to body weight and organ size. *Pediatr Res* 1967;1:185.
10. Liechty EA. Nutrient requirements. U: Polin RA, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: W B Saunders; 1992:220-221.
11. Catzeflis C. Whole body protein synthesis and energy expenditure in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1985;19(7):679.
12. Putet G. Supplementation of pooled human milk with casein hydrolysate: Energy and nitrogen balance and weight gain composition in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1987; 21(5):458.
13. Roberts SB, Lucas A. Energetic efficiency and nutrient accretion in preterm infants fed extremes of dietary intake. *Hum Nutr:Clin Nutr* 1987;41C:10.
14. Kashyap S. Protein quality in feeding low birth weight infants: A comparison of whey-predominant versus casein-predominant formulas. *Pediatrics* 1987;79:748.
15. Zlotkin SH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981;99(1):115.
16. Ernst JA, Gross SJ. Types and Methods of Feeding for Infants. U: Polin RA, Fox WW. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992:263.
17. Tönz O, Schubiger G. Feeding of very-low-birth-weight infants with breast-milk enriched by energy, nitrogen and minerals: FM 85. *Helv Paediatr Acta* 1985;40: 235-247.
18. Stephenson T, i sur. *Pocket Neonatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000: 291-292.
19. Van Woelderen BF. Changing insight into human milk proteins: some implications. *Nutr Abstr Rev* 1987;Series A 57(3):129.
20. Polberger SKT. Growth of very low birth weight infants on varying amounts of human milk protein. *Pediatr Res* 1989;25(4):414.
21. Kattner E. Ernährungs- und Flüssigkeitsbilanz. U: Bein G, Kattner E, Waldschmidt J. *Neugeborenen-intensivpflege*. Berlin: Springer; 1995: 68-9.
22. Roos R, Proquitté, O Genzel. *Neo-abc: Ein Leitfaden zur Versorgung von Früh- und Neugeborenen*. München: Städtisches Krankenhaus München Harlaching; 1999:104.
23. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Nutritional needs of low birth weight infants. *Pediatrics* 1985;75:976.
24. Mobassaleh M, Montgomery RK, Biller JA i sur. Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate. *Pediatrics* 1985;75:160-166.