

Διατροφικές ανάγκες χαμηλού για την ηλικία κύησης βάρους γέννησης νεογνών

Παναγιούλα Μέξη - Μπουρνά, Γιώργος Λιόσης, Άννα Δασκαλάκη, Γεωργία Νύκταρη

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Π. Μέξη Μπουρνά, Σινώπης 4, 145 72 Δροσιά
Τηλ.: 210 6211607
E-mail: ymexi@hotmail.com

Περίληψη

Τα χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης νεογνά παρουσιάζουν στην νεογνική περίοδο αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με τα κανονικού βάρους νεογνά. Επίσης έχουν κίνδυνο να εμφανίσουν ελαττωμένη νοητική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη αλλά και νοσήματα φθοράς στην ενήλικη ζωή, ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια, υπέρταση και διαβήτη τύπου 2. Κατά την διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο τα λιποβαρή για την ηλικία κύησης νεογνά πρέπει να αποφύγουν τον παραπάνω υποσιτισμό. Για όσο το δυνατόν καλύτερα αποτελέσματα εφαρμόζονται νεότερες συστάσεις για την εντερική και παρεντερική διατροφή. Η εντερική διατροφή σαν ελάχιστη (minimal) ή τροφική (trophic) διατροφή πρέπει να αρχίζει το νωρίτερο δυνατό μετά την γέννηση. Το ανθρώπινο γάλα είναι το γάλα εκλογής όποτε είναι δυνατό να δοθεί. Καθώς έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην νοημοσύνη και την συμπεριφορά. Στα πρόωρα χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά πρέπει να δίνεται το γάλα της μητέρας τους. Το γάλα αυτό συχνά χρειάζεται ενίσχυση, σε αυτή την περίπτωση χορηγείται ενισχυμένο ανθρώπινο γάλα από τράπεζα ή ειδικό για πρόωρα τροποποιημένο γάλα. Τελειόμηνα λιποβαρή νεογνά πρέπει να θηλάζουν ή σε ανάγκη να παίρνουν συνηθισμένο τροποποιημένο γάλα. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο τα πρόωρα λιποβαρή νεογνά τρέφονται με το γάλα της μητέρας τους που ίσως ακόμα να χρειάζεται ενίσχυση. Αν παίρνουν τροποποιημένο γάλα κατάλληλο είναι το ειδικό για μετά την έξοδο από το νοσοκομείο μέχρι την ηλικία των 40 εβδομάδων και σε ανάγκη μέχρι την ηλικία των 52 εβδομάδων. Είναι απαραίτητο να παρακολουθείται η αύξηση τόσο κατά την διάρκεια της νοσηλείας, όσο και κατόπιν για να μπορεί αν χρειασθεί να γίνει διατροφική παρέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: Διατροφή νεογνών, γάλα, μητρικό γάλα, αύξηση νεογνών, επιτάχυνση αύξησης νεογνών

Εισαγωγή

Τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (XBGN), λόγω των προβλημάτων που παρουσιάζουν, εμφανίζουν επίσης εξωμήτρια, δηλαδή μετά την γέννηση, καθυστέρηση στην αύξηση. Μερικά από αυτά τα νεογνά ανακτούν αυτή την αύξηση και κάποια την υπερβαίνουν (catch-up growth).

Παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση στην αύξηση, που δεν ανακτούν στην συνέχεια αύξηση ανάλογη της ηλικίας τους εμφανίζουν ελαττωμένη νοητική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη σε σχέση με τα κανονικού βάρους κατά την γέννηση, αλλά και με νεογνά που ενώ παρουσίασαν ενδομήτρια καθυστέρηση στην συνέχεια ανέκτησαν φυσιολογική αύξηση.¹

Παρατηρείται ότι παιδιά που ανέκτησαν την αύξηση μετά την γέννηση, ιδίως όταν αυτό έγινε μετά τον πρώτο χρόνο ζωής, έχουν κίνδυνο να παρουσιάσουν μεταβολικό σύνδρομο.²

Η κατάλληλη διατροφή αυξάνει τις πιθανότητες για μείωση των προβλημάτων των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη, τόσο στην νεογνική περίοδο όσο και την εφηβική ηλικία αλλά και την ενήλικη ζωή.

Πρόωρα Νεογνά με Ενδομήτρια Καθυστέρηση στην Αύξηση**Νεογνά χαμηλού (XBGN) και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (EXBGN)****Παρεντερική διατροφή**

Η χορήγηση παρεντερικής διατροφής στα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά πρέπει να αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την γέννηση. Αρχικά χορηγούνται διαλύματα γλυκόζης και σύντομα προστίθενται αμινοξέα και λίπη. Η χορήγηση υγρών αρχίζει σε δόση 60-80 ml/kg/ημέρα και αυξάνεται κατά 15 ml/kg/ημέρα ως 160-180 ml/kg/ημέρα. Στα επιτρεπτά όρια είναι μια απώλεια βάρους μέχρι 10% κατά τις πρώτες ημέρες ζωής.

Η ενδοφλέβια χορήγηση αμινοξέων πρέπει να γίνει από την πρώτη ημέρα ζωής. Αν ένα XBGN πάρει μόνο γλυκόζη χάνει 1,2 g/kg/ημέρα ενδογενούς πρωτεΐνης. Αντίθετα, χορήγηση αμινοξέων από την πρώτη ημέρα ζωής, ακόμα και σε μικρή δόση 1.5 g/kg/ημέρα σε άρρωστα πρόωρα νεογνά, βελτιώνει το ισοζύγιο των πρωτεϊνών, λόγω αύξησης της πρωτεϊνικής σύνθεσης.³ Η δόση πρέπει να αυξάνεται μέχρι τα 2,5-4 g/kg/ημέρα. Αύξηση πέρα από τα 5 g/kg/ημέρα προκαλεί μεταβολικά προβλήματα.⁴ Ωστόσο, η αύξηση της ουρίας δεν πρέπει να θεωρείται ότι είναι ένδειξη δυσανεξίας των αμινοξέων,

γιατί ποσότητα αμινοξέων 3 g/kg/ημέρα προκαλεί αύξηση της ουρίας μόνο 5-10 mg/dl. Επιπλέον δεν μπορεί να γίνει αναβολισμός χωρίς αύξηση της ουρίας.⁵

Ακόμα και αν η ολική ποσότητα πρωτεΐνης που προσφέρεται είναι αρκετή για αύξηση, μπορεί να μην περιέχει τα απαραίτητα αμινοξέα ή αυτά που στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι απαραίτητα, γιατί ο οργανισμός του XBGN δεν μπορεί να τα συνθέσει. Τα αμινοξέα τυροσίνη, κυστεΐνη και γλουταμίνη που θεωρούνται απαραίτητα για τα XBGN δεν μπορούν να μπουν στα εμπορικά σκευάσματα διαλυμάτων αμινοξέων γιατί είτε είναι ασταθή, είτε διαλύονται δύσκολα.

Οι απαιτήσεις σε γλυκόζη είναι αυξημένες σε XBGN λόγω του σχετικά μεγαλύτερου μεγέθους μεταβολικά ενεργών οργάνων όπως η καρδιά, οι νεφροί, το ήπαρ και ιδίως ο εγκέφαλος. Η βέλτιστη συγκέντρωση γλυκόζης σε XBGN ορίζεται μεταξύ 54 mg/dl (3 mmol/L) και 126 mg/dl (7 mmol/L).⁶ Η ελάχιστη απαραίτητη ποσότητα γλυκόζης που πρέπει να χορηγείται σε XBGN είναι 7-10 mg/kg/min. Η χορήγηση γλυκόζης κατά την γέννηση πρέπει να αρχίζει με 5-7 mg/kg/min και να αυξάνει σταδιακά σε 10-11 mg/kg/min. Ελέγχεται τακτικά η γλυκόζη του αίματος ώστε να διατηρείται σε επιθυμητά επίπεδα. Σε υπεργλυκαιμία >200-250 mg/dl αρχικά επιχειρείται ελάττωση του ρυθμού έγχυσης του διαλύματος σε 8 mg/kg/min, 6 mg/kg/min, 4 mg/kg/min και στη συνέχεια χορηγείται ινσουλίνη σε χαμηλή δόση (0.5 mU/min/kg=0.03 U/kg/h). Πρέπει να προστεθούν 1 cc 5% albumin σε 10 cc του διαλύματος, για να μειωθεί η απορρόφηση της ινσουλίνης από την σύριγγα και τα σωληνάκια έγχυσης. Η αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας αμινοξέων είναι προτιμότερη από την χορήγηση ινσουλίνης. Τα αμινοξέα ελαττώνουν τη συγκέντρωση της γλυκόζης κυρίως προκαλώντας αύξηση της έκκρισης της ενδογενούς ινσουλίνης. Η ημερήσια χορήγηση γλυκόζης δεν πρέπει να υπερβεί τα 16-18 g/kg/ημέρα γιατί υπάρχει κίνδυνος λιπώδους διήθησης του ήπατος και της καρδιάς.⁵

Η χορήγηση διαλυμάτων λιπών μπορεί να αρχίσει από την πρώτη ημέρα ζωής σε δόση 0,5 g/kg/ημέρα και συνεχίζει να αυξάνεται ως 3 g/kg/ημέρα.⁷ Ωστόσο, η μετανάλυση των δεδομένων από την Cochrane Database, δεν δίνει πλεονεκτήματα στην πρόωμη έναρξη της χορήγησης λιπών πριν την 5η ημέρα ζωής, αφού δεν βελτιώνει την αύξηση και την έκβαση του νεογνού, αλλά ούτε παρατηρείται αύξηση των παρενεργειών.⁸

Η κάθαρση των λιπών είναι καλύτερη όταν ο συγκεκριμένος όγκος δίνεται σε 24ωρη έγχυση.⁹ Η χρησιμοποίηση των λιπών γίνεται καλύτερα αν χορηγούνται μαζί μικρές δόσεις ηπαρίνης, γιατί αυξάνει την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής και ηπατικής λιπάσης.¹⁰ Τα τριγλυκερίδια του πλάσματος πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα μικρότερα από 150 ή κατά άλλους 200 mg/dl.^{11,12}

Αρχικές μελέτες είχαν δείξει βλαπτική επίδραση του λίπους αφενός μεν στην εμφάνιση ίκτερου, αφετέρου στην πνευμονική λειτουργία. Παρόλο που τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορούν να αντικαταστήσουν την χολερυθρίνη που είναι συνδεδεμένη με λευκωματίνη, αυτό γίνεται με χορήγηση λιπιδίων σε ρυθμό πάνω από 3 g/kg/ ημέρα.¹³

Η πρώιμη χορήγηση λιπαρών οξέων μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην λειτουργία των πνευμόνων. Αρχικά είχε αναφερθεί εναπόθεση λίπους στους πνεύμονες, είναι πιθανό όμως η παρατήρηση αυτή να οφείλεται σε εργαστηριακό λάθος.^{14,15} Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση λιπαρών οξέων συνδέεται με αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Αυτή η δράση μοιάζει να εμφανίζεται σε μεγάλες συχνότητες έγχυσης (>5-6g/kg/ ημέρα), ωστόσο σε νεογνά με πνευμονική υπέρταση η χορήγηση διαλυμάτων λιπών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Με προσοχή έξαλλου πρέπει να δίνονται και τα διαλύματα λιπών σε νεογνά με βάρος μικρότερο από 800 γραμμάρια για τον κίνδυνο πνευμονικής βλάβης και ίκτερου.⁹

Η χορηγούμενη ενεργεία αρχίζει με 27 kca /kg/ ημέρα I και φθάνει τα 100 kcal/ kg/ ημέρα

Εντερική διατροφή

Η εντερική διατροφή πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα. Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι η παρατεταμένη νηστεία τις πρώτες μέρες ζωής προκαλεί ανεπαρκή αύξηση του εντέρου με ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου, ελάττωση των ορμονών, όπως της μοτιλίνης, της γαστρίνης κ.α., αλλά και χολόσταση και οστεοπενία.^{16,17,18} Επιπλέον, η στέρηση τροφής τις πρώτες μέρες ζωής προκαλεί αύξηση της πιθανότητας σηψαιμίας.¹⁹

Η πρώιμη εντερική διατροφή βελτιώνει την ωρίμανση του εντέρου και την ανοχή στην τροφή σε πρόωρα νεογνά.²⁰ Μπορεί επίσης να βοηθήσει την αύξηση και να μειώσει τον χρόνο που χορηγείται παρεντερική διατροφή, συμβάλλοντας στη μείωση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο, χωρίς να αυξήσει τον κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.^{21,22}

Υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες που δείχνουν ότι η πρώιμη εντερική διατροφή δεν αυξάνει τον κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Ωστόσο, πρόσφατη μετανάλυση από την Cochrane Database, δείχνει ότι αν και η αύξηση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας δεν είναι στατιστικά σημαντική στο διάστημα αξιοπιστίας 95%, πρέπει να ερευνηθεί μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών για να είναι πιο αξιόπιστα και ασφαλή τα συμπεράσματά.²³ Η πρώιμη εντερική διατροφή δεν συσχετίζεται με αύξηση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομησης.²⁴ Η παραμονή του ομφαλικού καθετήρα ενώ το νεογνό σιτίζεται δεν αυξάνει τον κίνδυνο NEK.²⁵

Η εντερική διατροφή πρέπει να αρχίσει με μικρή ποσότητα (minimal feeding) και να συνεχίσει με δύο τρόπους: Ή με προοδευτικά αυξανόμενη ποσότητα ή με σταθερή ποσότητα για 5 ημέρες (trophic feedings) και μετά με προοδευτική αύξηση όσο το επιτρέπει η κατάσταση του νεογνού. Η τελευταία μέθοδος έχει λιγότερες παρενέργειες.²³

Δυσκολία στη σίτιση

Πολλές πρακτικές χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της δυσανεξίας της τροφής σε πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.²⁶

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν τη γέννηση²⁷, η πρόωρη έναρξη της σίτισης (minimal και trophic feeding) και η χορήγηση μητρικού γάλακτος βοηθούν το νεογνό να δεχθεί την τροφή. Για την χορήγηση γάλακτος με συνεχή ή διακοπτόμενο τρόπο δεν μπορούν να βγουν γενικά συμπεράσματα, για αυτό κάθε περίπτωση αντιμετωπίζεται σε ατομικό επίπεδο.²⁸ Έχουν γίνει διάφορες μελέτες για το ποια είναι η καλύτερη στάση για να δεχθεί το νεογνό την τροφή. Σε μία πρόσφατη μελέτη το γαστρικό υπόλειμμα ήταν μικρότερο κατά σειρά: Δεξί πλάι. Πρηνής θέση. Ύπτια θέση. Αριστερό πλάι.²⁹

Η χορήγηση γάλακτος, μέσω του πυλωρού, στο δωδεκαδάκτυλο δεν πλεονεκτεί σε σχέση με τον συνηθισμένο γαστρικό καθετήρα.³⁰ Γάλα σε θερμοκρασία σώματος, 37ο Κελσίου, μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη προώθηση του εντερικού περιεχομένου σε XBGN.³¹ Η χορήγηση προκινητικών ουσιών, που αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου όπως η σισαπρίδη και η ερυθρομυκίνη δεν συνιστάται. Η σισαπρίδη προκαλεί επιμήκυνση του QT διαστήματος και μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία του πυλωρού.³² Η αύξηση της ταχύτητας της ροής του αίματος στην άνω μεσεντέριο αρτηρία >17% μετά τη χορήγηση 0,5 ml γάλακτος προβλέπει το αν μπορεί το νεογνό να δεχθεί τροφή με ευ-

αισθησία 100% και ειδικότητα 70%.³³

Ανθρώπινο γάλα

Το γάλα της μητέρας είναι το καλύτερο για τα πρόωρα χαμηλού και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Περιέχει περισσότερα λιπίδια, πρωτεΐνες, χλωριούχο νάτριο, κάλιο, σίδηρο και μαγνήσιο και παρέχει περισσότερη ενέργεια. Το γάλα της μητέρας που γεννά πρόωρα ωριμάζει μετά τον πρώτο μήνα ζωής.³⁴ Το μητρικό γάλα έχει μοναδικά θρεπτικά συστατικά, συμβάλει στην άμυνα του οργανισμού, έχει προστατευτική δράση στον γαστρεντερικό σωλήνα και συμβάλει στο δεσμό μητέρας-παιδιού.

Τα πλεονεκτήματα του γάλακτος της μητέρας του πρόωρου είναι:

1) Ο χρόνος που αδειάζει το μισό περιεχόμενο του στομάχου του νεογνού είναι διπλάσιος όταν παίρνει τροποποιημένο γάλα από όταν παίρνει μητρικό.³⁵

2) Υπάρχουν στο μητρικό γάλα ένζυμα που λείπουν από το έντερο του πρόωρου, που δεν είναι καλά ανεπτυγμένο, και βοηθούν στην απορρόφηση και την πέψη.³⁶

3) Περιέχει αυξητικούς παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με την ινσουλίνη, που βελτιώνουν την ανάπτυξη και επουλώνουν το επιθήλιο του εντέρου.³⁷

4) Ελαττώνει τον κίνδυνο NEK, σηψαιμίας και ενδονοσοκομιακών λοιμώξεων. Η συχνότητα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι μικρότερη σε νεογνά που πήραν μητρικό γάλα, είτε της μητέρας τους, είτε από τράπεζα μητρικού γάλακτος.^{38,39}

5) Βελτιώνει την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και τη νοημοσύνη σε χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.⁴⁰ Το νοητικό πηλίκιο μπορεί να είναι κατά 5 μονάδες αυξημένο σε XBGN που ετράφηκαν για μεγάλο διάστημα με μητρικό γάλα.⁴¹ Σημαντικός θεωρείται ο ρόλος των μακράς αλυσού λιπαρών οξέων αραχιδονικού (ω-6) και docosahexaenoic (ω-3) (LCPUFAs) που περιέχει

το μητρικό γάλα.

6) Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι βελτιώνει την οπτική ικανότητα και μειώνει τις βλάβες του αμφιβληστροειδούς, αν και σε άλλες δεν έχουν βρεθεί παρόμοια αποτελέσματα.⁴²

Ωστόσο το μητρικό γάλα συχνά δεν επαρκεί για τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Ο εμπλουτισμός με ασβέστιο και φωσφόρο θεωρείται απαραίτητος για να διατηρηθούν φυσιολογικοί οι βιοχημικοί δείκτες. Επίσης, ο εμπλουτισμός με πρωτεΐνη βοηθά στη πρόσληψη βάρους. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται ενισχυτές του μητρικού γάλακτος ή ειδικό για πρόωρα τροποποιημένο γάλα. Τα τροποποιημένα για πρόωρα γάλατα είναι καλύτερο να είναι εμπλουτισμένα με LCPUFAs.⁴³

Αν και το έργο της διατήρησης του μητρικού θηλασμού στα πρόωρα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά είναι δύσκολο, τα αποτελέσματα από την επιτυχία του δικαιολογούν την προσπάθεια, από σωματική, πνευματική αλλά και ψυχική άποψη.

Επιτάχυνση της αύξησης

Για τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά η επιτάχυνση της αύξησης ώστε να ανακτήσουν το βάρος που αναλογεί στην ηλικία τους, όπως λέγεται «να κάνουν catch-up», θεωρείτο ευεργετική. Πρόσφατες όμως έρευνες δείχνουν πως παρόλο που η αντισταθμιστική μετά από μια περίοδο καθυστέρησης αύξηση μπορεί να φέρει οφέλη, ακολουθείται επίσης και από μια εκπληκτική ποικιλία προβλημάτων που συχνά δεν γίνονται αντιληπτά πριν από την ενήλικη ζωή.

Στις διαταραχές που είναι πιθανό να προκύψουν συγκαταλέγονται η παχυσαρκία, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, η υπέρταση, διαταραχές των ωοθηκών, στειρότητα, αρθρίτιδα κ.α.⁴⁴

Όσο πιο καθυστερημένη και πιο παρατεταμένη είναι η επιτάχυνση της αύξησης, τόσο μεγαλύτερες οι συνέπειες στην ενήλικη ζωή. Επιπλέον υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι η επιτάχυνση της ανάπτυξης είναι καλύτερο να γίνει τον πρώτο χρόνο ζωής.²

Πίνακας: Σύσταση του συνηθισμένου, του για μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και ειδικού για πρόωρα τροποποιημένου γάλακτος.

	Συνηθισμένο τροποποιημένο γάλα	Για μετά την έξοδο τροποποιημένο γάλα	Ειδικό για πρόωρα τροποποιημένο γάλα
Πρωτεΐνη g/100 ml	1,4-1,5	1,8- 1,9	2,2-2,3
Ενέργεια Kcal/100ml	67	72-74-	80-90
Ασβέστιο Mg/100ml	35-54	70-80	100-108
Πρωτεΐνη g/100kcal	2,2	2,5	2,8

Πρέπει όμως επίσης να τονιστεί ότι αν τα νεογνά δεν ανακτήσουν όλο ή μέρος του βάρους τους, ή ακόμα χειρότερα αν χάσουν και άλλο βάρος μετά την γέννηση, έχουν κίνδυνο να υπολείπονται νοητικά και νευροαναπτυξιακά.^{1,45}

Η εφαρμογή της ερευνάς στην καθημερινή πρακτική είναι πολύ δύσκολη. Βασικό είναι να μην συνειδητοποιήσει ο υποσιτισμός και μετά την γέννηση γιατί αυτό μπορεί να προκαλέσει επιπλέον μεταβολικά και νευροαναπτυξιακά προβλήματα.⁴⁶ Καταλληλότερη περίοδος για την επιτάχυνση είναι λίγες βδομάδες μετά την γέννηση γιατί τότε παρατηρείται η καλύτερη αύξηση και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.^{47,48} Αφού εξασφαλισθεί η επιβίωση του νεογνού, πρέπει να επιτύχουμε μια αύξηση οπωσδήποτε πάνω από την 5η εκατοστιαία θέση (ΕΘ). Η εντερική διατροφή που είναι η καλύτερη, είναι το μητρικό γάλα, αν επαρκεί, και στην συνέχεια γάλα από τράπεζα ανθρώπινου γάλακτος και ειδικό για πρόωρα τροποποιημένο γάλα. Το μέχρι ΕΘ πρέπει να ενισχύεται το γάλα, δεν είναι καθορισμένο.

Η διατροφή μετά το νοσοκομείο

Κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο πολλά χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά έχουν διατροφικά ελλείμματα, που ίσως θα μπορούσαν να καλυφθούν με προσθήκη στην διατροφή ενέργειας, πρωτεΐνης και άλλων ειδικών θρεπτικών συστατικών όπως είναι τα μακράς αλυσού πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Η μελέτη του εμπλουτισμού έχει αρχίσει από το 1992 και πρόσφατα η ESPGHAN Committee on Nutrition δημοσίευσε μια μετανάλυση και οδηγίες για την διατροφή των XBGN μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.⁴⁹ Νεογνά με βάρος ανάλογο για την ηλικία τους μετά την έξοδο από το νοσοκομείο πρέπει να θηλάζουν ή να παίρνουν το συνηθισμένο τροποποιημένο γάλα, καλύτερα εμπλουτισμένο με LCPUFA.

Νεογνά που κατά την έξοδο από το νοσοκομείο έχουν βάρος μικρότερο από το κανονικό για την ηλικία τους, πρέπει να παίρνουν εμπλουτισμένο γάλα της μητέρας τους ή τροποποιημένο γάλα, τουλάχιστον μέχρι την διορθωμένη ηλικία των 40εβδομάδων, αλλά και αργότερα, μέχρι την ηλικία των 52 εβδομάδων. Η σύσταση του συνηθισμένου, για μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και του ειδικού για πρόωρα τροποποιημένου γάλακτος, φαίνεται στον πίνακα.

Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για το είδος και τον χρόνο έναρξης των συμπληρωματικών τροφών.

Οριακά πρόωρα και Τελειόμηνα Λιποβαρή Νεογνά

Η καταλληλότερη τροφή για τα χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης τελειόμηνα νεογνά, είναι το μητρικό γάλα και ο πιο καλός τρόπος χορήγησης του είναι ο μητρικός θηλασμός.

Λιποβαρή νεογνά που τρέφονται με μητρικό γάλα, έχουν ίδια ή και καλύτερη αύξηση με νεογνά που παίρνουν ειδικό για πρόωρα τροποποιημένο γάλα. Τα νεογνά που τρέφονται με ειδικό τροποποιημένο γάλα έχουν καλύτερη αύξηση από τα νεογνά που παίρνουν συνηθισμένο τροποποιημένο γάλα.⁵⁰

Λιποβαρή τελειόμηνα νεογνά που τρέφονται με μητρικό θηλασμό έχουν καλύτερη νοητική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη από τις δύο παραπάνω ομάδες, οι οποίες μεταξύ τους έχουν παρόμοια εξέλιξη.⁵¹

Ο μητρικός θηλασμός σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική και εφηβική ηλικία και στην ενήλικη ζωή, όπως φαίνεται από μελέτες που έχουν γίνει σε τελειόμηνα κανονικού βάρους νεογνά.^{52,53}

Διατροφικός προγραμματισμός μετά την γέννηση

Οι πρώτες ενδείξεις διατροφικού προγραμματισμού προέρχονται από τις εργασίες του Mc Cance τη δεκαετία του 60. Διαπίστωσε ότι αρουραίοι που ανατράφηκαν σε μικρά δοχεία και υπερτράφησαν μετά την γέννηση, ήταν μεγαλύτεροι κατά την ενήλικη ζωή. Αρουραίοι που μεγάλωσαν σε μεγάλα δοχεία και υποσιτίζονταν κατά την περίοδο του θηλασμού, είχαν ελαττωμένη ανάπτυξη.^{55,56}

Βελτίωση των πειραμάτων σε ποντίκια αποτελεί το μοντέλο πειραματικής μελέτης pups in a cup (Hall et al.), με το οποίο μπορεί να μετρηθεί η ποσότητα και η ποιότητα της παρεχόμενης τροφής σε ποντίκια στα οποία είχε τοποθετηθεί καθετήρας και έπαιρναν συγκεκριμένες ποσότητες τροποποιημένου υποκατάστατου γάλακτος για ποντίκια.⁵⁷

Με τη χρήση αυτής της τεχνικής και δίνοντας κατά τη διάρκεια της περιόδου του θηλασμού γάλα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες σε μία ομάδα και γάλα παρόμοιας σύστασης με το μητρικό γάλα του ποντικού στην ομάδα των μαρτύρων, παρατηρήθηκαν σοβαρές μεταβολικές διαταραχές στην ομάδα της μελέτης. Οι διαταραχές αυτές ήταν: αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης, αυξημένη έκφραση του γόνου που ελέγχει την απελευθέρωση ινσουλίνης και αυξημένη δραστηριότητα της εξοκινάσης που δείχνει άμεση μεταβολική απάντηση στην αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων.

Το γάλα με αυξημένη ποσότητα υδατανθράκων δινόταν από την 4-20 ημέρα ζωής. Οι μεταβολικές διαταραχές παρουσιάστηκαν από την 12η ημέρα ζωής. Αν και η διατροφή μετά την 20η ημέρα ζωής ήταν η συνηθισμένη, τα ποντίκια άρχισαν να παχαίνουν από την 45η ημέρα ζωής και ήταν παχύσαρκα την 100η. Το βάρος των ποντικιών της ομάδας που τρέφονταν με γάλα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες ήταν κατά μέσον όρο 140 γρ περισσότερο από αυτά που έπαιρναν μητρικό γάλα. Επίσης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη έκφραση γονιδίων του μεταβολισμού της ινσουλίνης.^{58,59} Θηλυκά ποντίκια που τράφηκαν με γάλα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, συνέχισαν να έχουν τις ίδιες μεταβολικές διαταραχές στην ενήλικη ζωή, παρόλο που η δίαιτα τους ήταν η συνηθισμένη. Το σημαντικότερο είναι ότι τις μεταβίβασαν σε μερικούς από τους απογόνους τους, που είχαν τη συνηθισμένη διατροφή.⁶⁰ Από αυτές τις μελέτες φαίνεται ότι η διατροφή μετά τη γέννηση, μπορεί να προδιαθέσει σε μακροχρόνια αποτελέσματα που μεταδίδονται από γενιά σε γενιά.

Τα δεδομένα όταν δείχνουν ότι, η διατροφή στην περιγεννητική περίοδο προκαλεί γενετικό προγραμματισμό ή γενετικό αποτύπωμα, αλλά δεν είναι δυνατόν αυτά τα δεδομένα να προβληθούν στους ανθρώπους. Ωστόσο υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία, που δείχνουν ότι η διατροφή στην περιγεννητική περίοδο έχει επιπτώσεις στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, στο δείκτη μάζας σώματος και σε νοσήματα της ενήλικης ζωής (μεταβολικό σύνδρομο).^{61,62}

Η αναφορά στους πιθανούς μηχανισμούς του μεταβολικού προγραμματισμού ή αποτύπωματος, θα μπορούσε να προσφέρει την δυνατότητα να κατανοηθεί θεωρητικά το φαινόμενο και να ορισθούν πιθανά ερευνητικά πεδία. Ο Lucas και οι Waterland και συνεργάτες, έχουν και οι δυο προτείνει τους πιθανότερους μηχανισμούς σε δύο σημαντικές ανασκοπήσεις.^{63,64}

Οι παρακάτω μηχανισμοί προτείνονται από τους Waterland και συν.

Η διατροφή δρα μέσω των παρακάτω πέντε τρόπων στο μεταβολικό αποτύπωμα και προκαλεί:

- 1) Αλλαγές στη δομή των οργάνων
- 2) Αλλαγές στον αριθμό των κυττάρων
- 3) Επιλογή κλώνων
- 4) Μεταβολική διαφοροποίηση
- 5) Πολυπλοκισμό των ηπατοκυττάρων.

Η επιλογή κλώνων είναι παρόμοια με την θεωρεία της εξέλιξης του Δαρβίνου σε κυτταρικό επίπεδο, αλλά στην περίπτωση αυτή δεν επιβιώνει ο ισχυρό-

τερος, αλλά η ομάδα των κυττάρων που πολλαπλασιάζεται γρηγορότερα.

Η μεταβολική διαφοροποίηση είναι ο μηχανισμός που συνδέεται περισσότερο με το διατροφικό stress. Αποτελεί μηχανισμό της επιγενετικής (epigenetics) που μελετά αλλαγές στα γονίδια που υπάρχουν χωρίς αλλαγή της ακολουθίας του DNA. Η αλλαγή του DNA γίνεται με τρεις τρόπους από τους οποίους ο καθένας βοηθά τους άλλους δύο να εκδηλωθούν. Πρόκειται για την μεθυλίωση του DNA, την ακετυλίωση των ιστονών και την αλλαγή της τριτοταγούς δομής της χρωματίνης.⁶⁴

Ο πολυπλοκισμός των ηπατοκυττάρων. Στους ενήλικες τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα μεγακαρυοκύτταρα, μπορούν να έχουν περισσότερα χρωμοσώματα από το φυσιολογικό. Στους ανθρώπους και τα ποντίκια, η περίοδος που τα ηπατοκύτταρα αποκτούν περισσότερα χρωμοσώματα αρχίζει μετά την γέννηση, αλλά δεν συνεχίζει στην ενήλικη ζωή.

Δεν έχει βρεθεί πώς αυτοί οι μηχανισμοί λειτουργούν στον άνθρωπο ή σε άλλα μεγάλα θηλαστικά. Ωστόσο η κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού μέσω του οποίου η τροφή προκαλεί γενετικό προγραμματισμό, θα βοηθούσε στην σωστή αντιμετώπιση της διατροφής στην περιγεννητική περίοδο.

Συμπεράσματα

Τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά παρουσιάζουν προβλήματα στην αύξηση αμέσως μετά την γέννηση, που μπορεί να μην ξεπεραστούν στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή. Ακόμα, παρουσιάζουν συχνότερα νευροαναπτυξιακά προβλήματα, αλλά και εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου από την παιδική ηλικία μέχρι την ενήλικη ζωή. Μείωση των παραπάνω προβλημάτων από την κακή αύξηση σε λιποβαρή XBGN μπορεί να γίνει με την κατάλληλη διατροφή. Πολύ σημαντική είναι η αποφυγή υποσιτισμού αμέσως μετά την γέννηση, που αυξάνει τις περιπτώσεις νοσηρότητας και θνησιμότητας των XBGN, και η χορήγηση του γάλακτος της μητέρας του νεογνού. Η δίαιτα των νεογνών με καθυστέρηση στην ενδομήτρια αύξηση, πρέπει κατά το δυνατόν να εξατομικεύεται.

Παρόλη την έρευνα που έχει γίνει ως τώρα, τα δεδομένα δεν απαντούν ικανοποιητικά στα ερωτήματα του τίθενται ως προς, αφ' ενός μεν τους παθογενετικούς μηχανισμούς αλλά και αφ' εταίρου δε την καθημερινή αντιμετώπιση των ασθενών και την εφαρμογή προτύπων στον γενικό πληθυσμό. Η διατροφή των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών,

αποτελεί ένα θέμα εκτεταμένης περαιτέρω έρευνας, που θα φέρει σύντομα τις απαντήσεις που χρειαζόμαστε.

Nutritional requirements of Small-for-gestational age infants

P. Mexi-Bourna, G. Liosis, A. Daskalaki, G. Niktari

3rd University of Pediatric Clinic, «ATTIKON» Hospital

Correspondence: P. Mexi-Bourna,
Sinopsis 4, 145 72 Drosia, Tel.: +30 6211607
E-mail: ymexi@hotmail.com

Summary

Small-for-gestational-age (SGA) infants who have undergone fetal growth restriction are a major focus of current research. These infants are known to be at risk of short and long-term growth deficits, sub-optimal neurodevelopment and cognitive outcome. Epidemiologic evidence suggests that they may be at greater risk of adult degenerative diseases, ischemic heart disease, hypertension and type 2 diabetes.

During hospital stay, avoidance of further undernutrition is very important. Current parenteral and enteral feeding practices are discussed. Enteral feeds, in the form of minimal and trophic enteral feeds should be initiated as soon as possible after birth. Human milk should be used whenever possible as the enteral feeding of choice for SGA infants. Beneficial effects of breast milk on cognitive skills and behavior ratings have been demonstrated in term, preterm, SGA and appropriate-for-gestational-age infants. For premature SGA infants their own mother milk may need fortification. Fortified pasteurized donor human milk or nutrient-enriched, special preterm formula may be needed. Term SGA infants should be breastfed. Standard formula is the second choice.

After hospital discharge term SGA infants should be breastfed. Preterm infants' mother milk may still need human milk fortifier to provide an adequate nutrient supply. If formula-fed, such infants should receive special postdischarge formula, at least until a postconceptional age of 40 weeks, but possibly un-

til about 52 weeks postconceptional age. Close monitoring of growth during hospital stay and after discharge is recommended to enable the provision of adequate nutrition support.

Key words: Infant nutrition, milk, human milk, breast milk, infant growth, neonatal diet, catch up growth.

Βιβλιογραφία

1. Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1078-86
2. Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, Zaccaria I, Czernichow P, Levy-Marchal C, et al. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatr Res*. 2005 Aug;58(2):243-7.
3. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res*. 1993 Feb;33(2):106-11.
4. Nutritional support Bell EF. In *Assisted Ventilation of the neonate*. 4th Edition Ed Goldsmith JP, Karotkin EH 2003 Saunders.
5. Hay WW Jr. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr Suppl*. 2005 Oct;94(449):47-56
6. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol* 1996;87:937-42.
7. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. *J Perinatol*. 2004 Aug;24(8):482-6. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants.
8. Simmer K, Rao SC Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2)
9. Kerner JA Jr, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract*. 2006 Aug;21(4):374-80.
10. Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:25-31.
11. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998;132:948-53.
12. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, Dutton EP, Menchaca EM, Puleo-Schepke BA. Tolerance of fat emulsions in verylow- birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988;142:145-52.

13. Spear ML, Stahl GE, Paul ME, Egler JM, Pereira GR, Polin RA. The effect of fifteen hour fat infusion of varying dosage on bilirubin binding to albumin. *JPEN* 1985;9: 144-47
14. Dahms BB, Halpin TC. Pulmonary arterial lipid deposit in newborn infants receiving intravenous lipid infusion. *J Pediatr* 1980;97:800-5.
15. Schroder H, Paust H, Schmidt R. Pulmonary fat embolism after intralipid therapy_a post-mortem artifact? Light and electron microscopic investigations in low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:461-4.
16. Sun X, Spencer AU, Yang H, Haxhija EQ, Teitelbaum DH. Impact of caloric intake on parenteral nutrition-associated intestinal morphology and mucosal barrier function. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006 Nov-Dec;30(6):474-9.
17. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine consequences of depriving preterm infants of enteral nutrition. *Acta Paediatr Scand.* 1983 Mar;72(2):245-9.
18. Krawinkel MB. Parenteral nutrition-associated cholestasis--what do we know, what can we do? *Eur J Pediatr Surg.* 2004 Aug;14(4):230-4.
19. Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, Dupont C, Frick JS, Frokiaer H, et al. Early nutrition and immunity - progress and perspectives. *Br J Nutr.* 2006 Oct;96(4):774-90.
20. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr.* 1992
21. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Jul;77(1):F4-11.
22. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Jan;82(1):F29-33
23. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD000504. .
24. Newell SJ, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Does mechanical ventilation precipitate gastro-oesophageal reflux during enteral feeding? *Arch Dis Child.* 1989 Oct;64(10 Spec No):1352-5.
25. Davey AM, Wagner CL, Cox C, Kendig JW. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr.* 1994 May;124(5 Pt 1):795-9
26. Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Jul;18(1):67-76.
27. Nanthakumar NN, Young C, Ko JS, Meng D, Chen J, Buie T, et al. Glucocorticoid responsiveness in developing human intestine: possible role in prevention of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Jan;288(1):G85-92.
28. Premji S, Chessell L. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001819. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams.
29. Cohen S, Mandel D, Mimouni FB, Solovkin L, Dollberg S. Gastric residual in growing preterm infants: effect of body position. *Am J Perinatol.* 2004 Apr;21(3):163-6.
30. McGuire W, McEwan P. Systematic review of transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 May;89(3):F245-8.
31. Gonzales I, Duryea EJ, Vasquez E, Geraghty N. Effect of enteral feeding temperature on feeding tolerance in preterm infants. *Neonatal Netw.* 1995 Apr;14(3):39-43.
32. Kohl M, Wuerdemann I, Clemen J, Iven H, Katalinic A, Moeller JC. Cisapride may improve feeding tolerance of preterm infants: a randomized placebo-controlled trial. *Biol Neonate.* 2005;88(4):270-5.
33. Fang S, Kempley ST, Gamsu HR. Prediction of early tolerance to enteral feeding in preterm infants by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul;85(1):F42-5.
34. Gross SJ, Geller J, Tomarelli RM. Composition of breast milk from mothers of preterm infants. *Pediatrics.* 1981 Oct;68(4):490-3.
35. Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW. Gastric emptying in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Jul;71(1):F24-7.
36. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1537S-1543S
37. Ebrahim GJ. Clinical application of peptide growth factors first identified in breastmilk. *J Trop Pediatr.* 2004 Feb;50(1):3-4.
38. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990 Dec 22-29;336(8730):1519-23.
39. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan;88(1):F11-4.
40. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole; NICHD Neonatal Research Network. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics.* 2006 Jul;118(1):e115-23.
41. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-

- feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 525-35.
42. Innis SM, Akrabawi SS, Diersen-Schade DA, Dobson MV, Guy DG. Visual acuity and blood lipids in term infants fed human milk or formulae. *Lipids*. 1997 Jan;32(1):63-72.
 43. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(3):205-29.
 44. Rey ES, Martinez HG. Manejo racional del niño prematuro. In: *Curso de Medicina Fetal*. Bogota: Universidad Nacional, 1983
 45. DesRobert C, Lane R, Li et al. Neonatal nutrition and Consequences on adult health *NeoReviews* 2005;6 e211
 46. Feldman R, Eidelman AI. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e869-78.
 47. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004 May 15;363(9421):1642-5. No abstract available.
 48. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, LargoRH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163
 49. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102:E72.
 50. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al: ESPGHAN Committee on Nutrition: Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 May;42(5):596-603.
 51. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Stephenson T, MacFadyen et al. Catch-up growth in small-for-gestational-age term infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2001 Oct;74(4):516-23.
 52. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):515-21.
 53. Singhal A. Nutr Early nutrition and long-term cardiovascular health. *Rev*. 2006 May;64(5 Pt 2):S44-9; discussion S72-91.
 54. Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS, Andersen LB, Wedderkopp N, Harro M, et al. Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. *Arch Dis Child*. 2005 Jun;90(6):582-8.
 55. MCCANCE RA. *Lancet*. 1962 Oct 6;2:671-6. Food, growth, and time.
 56. MCCANCE RA Food, growth, and time. *Lancet*. 1962 Sep 29;2:621-6.
 57. Hall WG. Weaning and growth of artificially reared rats. *Science*. 1975 Dec 26;190(4221):1313-5.
 58. Aalinkeel R, Srinivasan M, Kalhan SC, Laychock SG, Patel MS. A dietary intervention (high carbohydrate) during the neonatal period causes islet dysfunction in rats. *Am J Physiol*. 1999 Dec;277(6 Pt 1):E1061-9.
 59. Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, Patel MS. Neonatal nutrition: metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003 Jan;228(1):15-23.
 60. Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Patel MS. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes*. 2003 Apr;52(4):984-90.
 61. Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:275-6.
 62. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
 63. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991;156:38-50.
 64. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999 Feb;69(2):179-97.