

# Prehrana i dodaci prehrani u prvoj godini života

---

**Jelovica Hauptert, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:408945>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ  
KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Antonia Jelovica Hauptert

Prehrana i dodaci prehrani u prvoj godini života

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF  
CLINICAL NUTRITION

Antonia Jelovica Hauptert

Nutrition and food supplements in the first year of life

Master thesis

Rijeka, 2023

Mentor rada: izv. prof.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med.

Komentor rada: Doc. dr.sc. Ana Milardović, dr.med.

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. PROCIJENJENE PREHRAMBENE POTREBE I PREPORUKE PREHRANE U PRVOJ GODINI ŽIVOTA</b> .....	<b>3</b>
2.1. <i>Analiza sastava ljudskog majčinog mlijeka kao optimalnog oglada kvalitete dohrane za dojenčad</i> .....	3
2.1.1. <i>Makronutrijenti u ljudskom majčinom mlijeku</i> .....	3
2.1.2. <i>Vitamini i minerali</i> .....	6
2.1.3. <i>Sastav ljudskog majčinog mlijeka kod dojilja nakon prijevremenog poroda</i> .....	7
2.1.4. <i>Hormoni i faktori rasta u ljudskom majčinom mlijeku</i> .....	7
2.1.5. <i>Mikrobiom u ljudskom majčinom mlijeku</i> .....	8
2.1.6. <i>Mikro RNA ljudskog majčinog mlijeka</i> .....	9
2.2. <i>Dodatna prehrana između 6 i 12 mjeseci starosti</i> .....	9
2.2.1. <i>Proteini</i> .....	10
2.2.3. <i>Kalcij</i> .....	11
2.3. <i>Dodatna prehrana od navršениh godinu dana djeteta</i> .....	11
2.4. <i>Definicija i razgraničenje pojma prehrane za djecu starosti do godine dana života</i> ....	12
2.5. <i>Povezanost prehrane tijekom trudnoće i prve godine života na neurokognitivni razvoj djece</i> .....	14
2.5.1. <i>Omega-3 masne kiseline</i> .....	15
2.5.2. <i>Utjecaj vitamina B12, folne kiseline i kolina u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece</i> .....	16
2.5.3. <i>Utjecaj cinka u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece</i> .....	18
2.5.4. <i>Utjecaj željeza u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece</i> .....	19
2.5.9. <i>Utjecaj doručka u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece</i> .....	20
2.5.10. <i>Utjecaj načina prehrane i kvaliteta prehrane u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece</i> .....	20
2.6. <i>Važnost probiotika kao dodatka prehrani u perinatalnom razdoblju i prvoj godini života djeteta</i> .....	21
2.6.2. <i>Prijenos probiotičkih bakterija s majke na dijete</i> .....	22
2.6.3. <i>Učinak konzumacije probiotika na prevenciju preosjetljivosti na hranu kod dojenčadi</i> .....	23
2.6.4. <i>Učinak konzumacije probiotika na prevenciju astme i rinitisa kod dojenčadi</i> .....	23

2.6.5. Primjena probiotika i paraprobiotika u nedonoščadi .....	24
2.6.6. Sigurnost probiotika u trudnoći i prvoj godini života djeteta.....	25
2.7.1. Crohnova bolest u prvoj godini života djece uslijed nedostatka vitamina D .....	26
2.7.2. Nedostatak vitamina D u prvoj godini života i zubni karijes.....	27
2.7.3. Povezanost između nedostatka vitamina D u prvoj godini života i autoimunih bolesti.....	27
2.7.4. Povezanost između nedostatka vitamina D u prvoj godini života i alergijskih stanja .....	27
<b>3. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>30</b>
<b>4. LITERATURA .....</b>	<b>31</b>
<b>5. POPIS KRATICA .....</b>	<b>40</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>41</b>

## SAŽETAK

Ciljevi ovog preglednog rada su definiranje prehrambenih potreba i preporuka prehrane u prvoj godini života. U prvom dijelu rada opisuje se sastav ljudskog majčinog mlijeka kao optimalnog izvora prehrane za dojenčad uključujući makronutrijente, vitamine i minerale, hormone, faktore rasta, mikrobiom i mikro RNA. Dohrana nakon šestog mjeseca života opisana je s posebnim osvrtom na proteine, željezo i kalcij.

Ovaj rad detaljno razmatra utjecaj prehrane u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece, osobito na utjecaj različitih nutrijenata i suplemenata, uključujući omega-3 masne kiseline, vitamin B12, folnu kiselinu, kolin, cink, željezo, jod, te multivitaminske i mineralne suplemente. Utjecaj dojenja, pothranjenosti, način prehrane i kvaliteta prehrane na neurokognitivni razvoj također je analiziran. Važnost probiotika i vitamina D kao dodataka prehrani u perinatalnom razdoblju i prvoj godini života djeteta također je opisana. Spomenuta su i povezana specifična zdravstvena stanja poput Crohnove bolesti, zubnog karijesa, autoimunih stanja i alergijskih reakcija vezanih uz nedostatak vitamina D.

Ključne riječi: prehrana, prva godina života, majčino mlijeko, dohrana, nutrijenti i suplementi, prehrana majki, prehrambena tranzicija

## ABSTRACT

This paper deals with nutritional needs and dietary recommendations in the first year of life. It explores the composition of human breast milk as an optimal source of nutrition for infants, including analysis of macronutrients, vitamins and minerals, components specific to preterm infants, hormones, growth factors, microbiome and micro-RNA. Supplementary nutrition between 6 and 12 months of age was also analyzed, with particular reference to protein, iron and calcium. The nutrition of a child after one year of age is also described. The paper also examines in detail the impact of nutrition in the first year of life on children's neurocognitive development, particularly focusing on the impact of various nutrients and supplements, including Omega-3 fatty acids, vitamin B12, folic acid, choline, zinc, iron, iodine, and multivitamin and mineral supplements. The influence of breastfeeding, malnutrition, diet, and diet quality on neurocognitive development was also analyzed. The importance of probiotics and vitamin D as nutritional supplements in the perinatal period and the first year of a child's life is also described, and related health conditions such as Crohn's disease, dental caries, autoimmune conditions, and allergic conditions related to vitamin D deficiency are also investigated. In conclusion, the paper summarizes all findings and provides recommendations for optimal nutrition in the first year of life.

Keywords: nutrition, first year of life, breast milk, supplementary feeding, nutrients, supplements, maternal nutrition, nutritional transition



## 1. UVOD

U prvih nekoliko mjeseci života psihofizički razvoj i apsolutni energetske zahtjevi udvostručuju se u vrlo kratkom vremenu. U prvih šest mjeseci neophodne hranjive tvari u potpunosti osigurava prehrana isključivo majčinim mlijekom ili adaptiranom formulom (1). U drugoj polovici prve godine života potrebno je započeti s uvođenjem ostalih namirnica uz majčino mlijeko ili formulu. Proces dohrane dojenčeta pored nutritivne vrijednosti, sadrži i razvojnu komponentu kroz razvoj procesa žvakanja i gutanja krute hrane (2).

Prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) preporučuje se prehrana isključivo majčinim mlijekom prvih šest mjeseci, uz uvođenje krute hrane nakon toga. Nakon 6 mjeseci, mlijeko predstavlja 95% sveukupne ishrane dojenčeta, do 9 mjeseci oko 75%, a tek nakon godine dana doseže 50% (3).

Poželjno je poticati dojenče da nauči grickati i žvakati krute proizvode od svog šestog mjeseca i uvesti raznoliku obiteljsku prehranu s optimalno hranjivim tvarima nakon navršene prve godine života (4). Suboptimalna kvaliteta/količina hranjivih tvari tijekom komplementarne prehrane može negativno utjecati na zdrav razvoj dojenčadi, čak i uz odgovarajući energetske unos. Komplementarna prehrana nadopunjuje ljudsko majčino mlijeko ili adaptirane formule (5). Uvođenje komplementarne prehrane je zahtjevan period u kojem se ograničeni želučani kapacitet kombinira s visokim energetske potrebama u svrhu pravilnog rasta i razvoja (6).

Formule za dohranu dojenčadi, osim laktoze, mogu sadržavati, u različitim i ne uvijek deklariranim omjerima, složene ugljikohidrate (maltodekstrine, škrob, žitno brašno) kao i jednostavne ugljikohidrate (saharoza, dekstroza, glukoza, fruktoza) (4). Postoje kvalitativne razlike između ljudskog majčinog mlijeka i adaptiranih mliječnih formula npr. vrstama kazeina i proteina u serumu, aminokiselinskog profila i masnih kiselina (5).

Razlika između adaptiranih formula i ljudskog majčinog mlijeka je u tome da formule imaju unaprijed postavljen sastav i okus koji je uvijek isti, iako se razlikuje među formulama. Ljudsko majčino mlijeko varira u sastavu i okusu tijekom dana, tijekom svakog podoja, ovisno o širokom rasponu čimbenika (uključujući dob djeteta, majčinu prehranu, njezinu dob, masu i genetsku podlogu) (7).

Studije o sastavu ljudskog majčinog mlijeka provedene u različitim zemljama na pet kontinenata, pokazuju prilično sličan raspon energetske i hranjivih vrijednosti, iz kojih se

standardne vrijednosti često ekstrapoliraju kako bi se olakšali izračuni pri procjeni unosa energije i hranjivih tvari. Tijekom prve godine života sadržaj proteina u ljudskom majčinom mlijeku opada kako traje dojenje, dok sadržaj masti i ugljikohidrata ostaje stabilan (8).

Dojenčad hranjena adaptiranim mlijekom ima veći prirast na masi nego dužini u prvoj godini života u usporedbi s dojenom djecom (8). Razlika u masi posljedica je veće količine nemasne mase u usporedbi s masom dojene djece. Dojena djeca imaju veću količinu potkožnog masnog tkiva od dojenčadi hranjene formulom, koja imaju veću količinu visceralne masti (9).

Potencijalni uzroci su različiti sastav makronutrijenata, obzirom da bi veći unos proteina iz formula za dojenčad (osobito veći unos kazeina, koji sadrži najveću količinu inzulinogenih aminokiselina) mogao stimulirati više inzulina i lučenje IGF-1 i poticanje taloženja visceralne masti. Dojenčad hranjena adaptiranim mlijekom ima drugačiji profil hormona koji reguliraju apetit od dojene djece. Jedna studija pokazala je da dojena djeca imaju niže razine grelina, leptina i inzulina u serumu, hormona povezanih s masnom masom u usporedbi s dojenčadi hranjenom formulom (10). Spori rast dojene djece moguće je objasniti i niskom razinom kazeina, koje u majčinom mlijeku ima tek 13% (9).

Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (eng. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) prihvatilo je ovu razliku i njezin utjecaj na komplementarnu prehranu. Izjavili su da se sastav i zdravstveni učinci majčinog mlijeka razlikuju od adaptirane mliječne formule za dojenčad te se u teoretskoj osnovi čini razumnim dati različite preporuke o komplementarnoj prehrani (11).

Cilj ovog preglednog rada je predstaviti smjernice komplementarne prehrane za dojenčad, procijeniti mogu li se prehrambene potrebe i preporuke koje sugeriraju glavne agencije/međunarodne zdravstvene organizacije zadovoljiti jednom shemom hranjenja dojenčadi s dojenim djetetom kao idealnim primjerom i trebaju li postojati različiti programi za dojenu djecu i za dojenčad hranjenu adaptiranim mlijekom.

## 2. PROCIJENJENE PREHRAMBENE POTREBE I PREPORUKE PREHRANE U PRVOJ GODINI ŽIVOTA

Dohrana ili komplementarna prehrana je dodatak osnovnoj prehrani koja se u prvih šest mjeseci temelji isključivo na majčinom mlijeku, adaptiranoj mliječnoj formuli ili njihovoj kombinaciji. Otvoreno je pitanje razlike u komplementarnoj prehrani između dojenčadi hranjene majčinim mlijekom ili adaptiranom formulom. Suboptimalna kvaliteta i količina hranjivih tvari tijekom komplementarne prehrane može negativno utjecati na zdrav rast dojenčadi, čak i uz odgovarajući energetske unos. Komplementarna prehrana mora u najboljem slučaju nadopuniti ljudsko mlijeko ili adaptirane mliječne formule (12).

U skladu s preporukama SZO, komplementarna prehrana se ne uvodi prije šestog mjeseca života. Za provjeru u kojoj su mjeri zadovoljene prehrambene potrebe predloženih shema uputno je koristiti preporuke Europske agencije za sigurnost hrane (eng. European Food Safety Authority, EFSA) (13).

### *2.1. Analiza sastava ljudskog majčinog mlijeka kao optimalnog ogleda kvalitete dohrane za dojenčad*

Ljudsko majčino mlijeko neophodno je za rast i razvoj djeteta i nezamjenjiv je izvor prehrane u ranoj životnoj dobi. SZO i Fond Ujedinjenih naroda za djecu (eng. United Nations Children's Fund, UNICEF) preporučuju isključivo hranjenje majčinim mlijekom minimalno 6 mjeseci nakon rođenja (13). Posljednjih godina razvijene su različite formule za dojenčad te se dopunjuju sastojcima specifičnim za majčino mlijeko, kao što je oligosaharid ljudskog mlijeka. Iako se sastav formula nadograđuje ne postoji savršena zamjena za ljudsko majčino mlijeko (14). U ljudskom majčinom mlijeku nalaze se razni makronutrijenti i mikronutrijenti i njegove imunološke komponente (15).

#### *2.1.1. Makronutrijenti u ljudskom majčinom mlijeku*

Ljudsko majčino mlijeko sadrži oko 87%–88% vode, oko 7% (60-70 g/L) ugljikohidrata, 1% proteina (8-10 g/L) i 3,8% masti (35-40g/L) (16). Zrelo mlijeko sadrži 65-70 kcal na 100 mL energije, 50% ukupnog izvora kalorija su masti a 40% su ugljikohidrati (15).

Za razliku od mliječnih adaptiranih formula, nutritivni sastav ljudskog majčinog mlijeka je dinamičan iz raznih razloga. Sastav ljudskog majčinog mlijeka varira ovisno o prehrani majke, fiziologiji mliječne žlijezde, zdravlju majke, te mnogim drugim čimbenicima okoliša. Sastav

majčinog mlijeka varira ovisno o gestacijskoj dobi u trenutku poroda, o tome radi li se o kolostrumu, prijelaznom mlijeku ili zreom mlijeku. Kolostrum ima visok udio proteina i niži sadržaj masti, bogat je komponentama za zaštitu imuniteta, kao što je imunoglobulin A (IgA) i laktoferin, koji pomažu u sprječavanju neonatalnih infekcija. Zrelo mlijeko sadrži veći postotak ugljikohidrata (16).

#### *2.1.1.1. Ugljikohidrati*

Ugljikohidrati su najistaknutiji makronutrijenti u ljudskom majčinom mlijeku. Sudjeluju u razvoju fizioloških funkcija gastrointestinalnog trakta od rođenja i održavanju sastava mikrobiote crijeva. Većina ljudi ugljikohidrate unosi u obliku glukoze, dok gotovo sva dojenčad unosi ugljikohidrate u obliku laktoze (17).

Laktoza je glavni ugljikohidrat i najzastupljeniji nutrijent u majčinom mlijeku. Laktoza se probavlja pomoću laktaza-florizin hidrolaze, također nazvane laktaza, koja je prisutna na apikalnoj površini enterocita u tankom crijevu. Laktoza je lako probavljiva osim kod dojenčadi koja imaju intoleranciju na laktozu (18). Nedostatak enzima za probavljanje laktoze uzrokuje malapsorpciju laktoze. Intolerancija na laktozu znači nemogućnost potpune probave mliječnog šećera, zbog neoptimalne aktivnosti enzima laktaze u tankom crijevu. U tom slučaju nerazgrađena laktoza ne može se resorbirati, fermentira u debelom crijevu, što je uzrok tegobama poput nadutosti, plinova, grčeva i proljeva (19).

Razine slobodne glukoze i drugih metabolita glukoze u ljudskom majčinom mlijeku su niske. Visoko složeni oligosaharidi su drugi najzastupljeniji ugljikohidrati u ljudskom majčinom mlijeku nakon laktoze i treća najzastupljenija čvrsta komponenta. Oligosaharidi majčinog mlijeka čine oko 20% od ukupnog broja ugljikohidrata. Prisutni su u koncentraciji od 12–14 g/L u zreom mlijeku i >20 g/L u kolostrumu (19). Oligosaharidi majčinog mlijeka proizvode se u mliječnim žlijezdama dojilja, no dodaju se i u formule za dojenčad (20). Oligosaharidi majčinog mlijeka dopiru do debelog crijeva u gotovo netaknutom obliku, imaju važnu ulogu prebiotika u razvoju crijevne mikrobiote u ranim fazama nakon rođenja, smanjuju trajanje proljeva i pozitivno utječu na rast bifidobakterija (19). Oligosaharidi majčinog mlijeka podupiru sazrijevanje imunološkog sustava dojenčadi i utječu na pravilan neurološki razvoj (17).

### 2.1.1.2. Proteini

Proteini su najvažnije građevne jedinice u tijelu i ključan čimbenik za rast, razvoj i funkciju čovjeka. Majčino mlijeko sadrži dva tipa proteina – kazein i laktalbumin. Laktalbumin prevladava u sastavu te se lako probavlja. Proteine u majčinom mlijeku nalazimo u koncentracijama od 0,9-1,2g/100mL i čine 10-12% ukupne suhe tvari u ljudskom majčinom mlijeku. Omjer proteina sirutke i proteina kazeina kreće se od 90:10 u korist proteina sirutke u kolostrumu. Omjer proteina sirutke i proteina kazeina u zrelom majčinom mlijeku iznosi približno 50:50. Kazein se dijeli kao alfa, beta, gama i kapa kazein. Alfa kazeina ima u izobilju u goveđem mlijeku, dok je rijetko prisutan u ljudskom majčinom mlijeku. Kazein ljudskog majčinog mlijeka se lakše probavlja u oblik rahlijih micela karboksipeptidazom, koji regulira pokretljivost crijeva i pomaže apsorpciju kalcija. U literaturi se ističe da je nizak udio kazeina u ljudskom majčinom mlijeku povezan sa sporijim rastom dojene djece. Važni proteini sirutke za ljudsko majčino mlijeko su alfa-laktalbumin, laktoferin i sekretorni IgA. Alfa-laktalbumin čini 40% proteina sirutke ljudskog majčinog mlijeka a beta-laktoglobulin je protein sirutke goveđeg mlijeka i nema ga u ljudskom majčinom mlijeku (20).

Alfa-laktalbumin pomaže u sintezi laktoze u mliječnim žlijezdama stvarajući osmotski „otpor“ koji olakšava proizvodnju i izlučivanje mlijeka, proizvodi se u epitelnim stanicama mliječne žlijezde. Sadržaj proteina u ljudskom majčinom mlijeku u ranom postpartalnom razdoblju iznosi oko 14–16 g/L, oko četiri mjeseca nakon poroda smanjuje se na 8-10 g/L nakon 3-4 mjeseca po porodu i 6 mjeseci nakon poroda iznosi 7-8g/L. Majčina prehrana ne utječe značajno na koncentraciju proteina ljudskog majčinog mlijeka, ali koncentracija proteina u majčinom mlijeku raste s tjelesnom masom majke (21).

### 2.1.1.3. Masti

U ljudskom majčinom mlijeku, masti imaju najvažniju ulogu u opskrbi hranjivim tvarima u dojenčadi sa gotovo 50% ukupnog energetskog sadržaja, kao i razvoju središnjeg živčanog sustava. Kolostrum sadrži 15-20 g/L masti, količina se postupno povećava a zrelo mlijeko sadrži oko 40 g/L. Mast u ljudskom majčinom mlijeku u najvećoj mjeri čine trigliceridi (oko 95-98%). Trigliceridi ljudskog majčinog mlijeka različiti su po sastavu masnih kiselina od triglicerida iz mlijeka ostalih sisavaca zbog znatno manje količine zasićenih masnih kiselina. Iz te činjenice proizlazi da je majčino mlijeko lakše probavljivo. Ljudsko majčino mlijeko sadrži određenu količinu srednjelančanih masnih kiselina (eng. medium chain fatty acid, MCFA). MCFA se lakše apsorbiraju u nezrelom probavnom sustavu dojenčeta te djeluju pozitivno na smanjenje simptoma dojenačkih kolika. Dugolančane polinezasićene masne kiseline

(LCPUFA) nalaze se u ljudskom majčinom mlijeku u malim količinama ali s velikom ulogom u rastu i razvoju dojenčeta. Ljudsko majčino mlijeko sadrži dvije esencijalne masne kiseline linolnu i alfa-linolensku. Linolna kiselina i alfa-linolenska kiselina su prekursori arahidonske kiseline (AA) i eikozapentaenske kiseline (EPA). Osobito su važne za pravilan razvoj mozga i živčanog sustava (21).

Masti u ljudskom majčinom mlijeku lakše se probavljaju i apsorbiraju od onih u formulama za dojenčad. Sadržaj masti u ljudskom majčinom mlijeku usko je povezan s prehranom majke i povećanjem tjelesne mase tijekom trudnoće. Konzumacija namirnica kao što su kruh, grickalice, brza hrana i margarin od strane dojilja mogu uzrokovati povećani sadržaj transmasnih kiselina u ljudskom majčinom mlijeku i mogu činiti do 7,7% ukupnih masnih kiselina (22). Majke dojilje na vegetarijanskoj prehrani imaju vrlo niske razine dokosaheksaenoične kiseline (DHA) u svom mlijeku zbog oskudne prehrane ribljim namirnicama ili drugim namirnicama bogatim DHA. Preporučuje se uzimanje do 300 mg DHA dnevno za održavanje dovoljne količine DHA u majčinom mlijeku (23).

### *2.1.2. Vitamini i minerali*

Unos vitamina D i K uglavnom su nedovoljni u isključivo dojene djece i obično zahtjevaju dodatke prehrani. Na vitamin D utječe izloženost suncu na način da od kolesterola nastaje vitamin D (kolekalciferol) te kasnije aktivni vitamin D u jetri i bubrezima (kalcitriol). Na sintezu vitamina D također utječe prehrana majke koja je povezana s geografskim podnebljem, godišnjim dobom, bojom kože i stilom života. Ljudsko majčino mlijeko obično sadrži manje od 40 IU/L vitamina D, što je nedovoljno da zadovolji potrebe dojenčadi (23).

Dojena djeca mogu dobivati vitamin D iz ljudskog majčinog mlijeka, sintetiziranog izlaganjem sunčevoj svjetlosti kod dojilja. Pohranjeni vitamin D ubrzano se troši u dojenčadi. Dojiljama se preporuča uzimanje dodatka prehrani vitamina D u dozi od 200–400 IU dnevno za održavanje i 2 000 IU/dan u nedostatku vitamina D (24).

Vitamin K se također prenosi s majke na fetus u ograničenim količinama, tako da novorođenčad može imati manjak vitamina K koji je neophodan za zgrušavanje krvi. Suplementacija vitaminom K preporučuje se nakon poroda u svrhu profilakse hemoragijske bolesti (25).

Više od 20 minerala, uključujući željezo, bakar i cink identificirani su u ljudskom majčinom mlijeku od kojih većine ima u izobilju u kolostrumu i smanjuje se kako laktacija napreduje. Sadržaj minerala je manji u ljudskom majčinom mlijeku nego u formulama za dojenčad, ali zbog njihove visoke bioraspoloživosti nije potreban dodatak prehrani tijekom dojenja. Sadržaj

željeza je 0,5-1,0 mg/L u kolostrumu i 0,3-0,7 mg/L u zreom mlijeku, ali njegova bioraspoloživost je 20%-50%, što je učinkovitije nego u formuli za dojenčad (4%–7%). Isključivo dojenu djecu nije potrebno opskrbljivati željezom prije dobi od 4-6 mjeseci, zatim se preporuča postupno opskrbljivati čvrstom hranom obogaćenom željezom (26).

### *2.1.3. Sastav ljudskog majčinog mlijeka kod dojilja nakon prijevremenog poroda*

Posebna pozornost u prehrani nedonoščadi potrebna je zbog zastoja u neurorazvoju, sepse i gastrointestinalnih problema. Komplikacije povezane s nedostatkom hranjivih tvari mogu se pojaviti zbog prijevremenog poroda (prije 37. tjedna trudnoće). Sastav majčinog mlijeka razlikuje se kod majki koje hrane nedonoščad i majki koje hrane terminsku novorođenčad. Sadržaj proteina i bioaktivne komponente u majčinom mlijeku nedonoščadi bogatije su masnoćama, slobodnim aminokiselinama i natrija. Ove komponente imaju tendenciju postupnog smanjenja kako laktacija napreduje (26).

Bakar i cink također su većih koncentracija u mlijeku majki koje su rodile nedonoščad i postupno se smanjuju s dojenjem, dok je kalcij niži i postupno raste s laktacijom. Laktoza koja se povećava tijekom laktacije, izraženija je u majčinom mlijeku nakon prijevremenog poroda. Laktaza se u tankom crijevu ne izlučuje do 32. tjedna trudnoće. Laktoza iz majčinog mlijeka pridonosi razvoju crijevne flore osobito kod nedonoščadi. Donorsko mlijeko ili dohrana mogu se koristiti za kratkoročnu ili dugoročnu nadoknadu nedostatka majčinog vlastitog mlijeka u svrhu kvalitetnijeg napretka i pravilnog neurološkog razvoja nedonoščadi (27).

### *2.1.4. Hormoni i faktori rasta u ljudskom majčinom mlijeku*

Hormoni i faktori rasta u ljudskom majčinom mlijeku također služe kao različiti bioaktivni proteini i peptidi. Hormoni u ljudskom majčinom mlijeku su paratiroidni hormon, inzulin, leptin, grelin, apelin, nesfatin-1, obestatin i adiponektin. Mnogi faktori rasta imaju različite učinke na crijevni trakt, vaskulaturu, živčani sustav i endokrini sustav. Epidermalni faktori rasta igraju ključnu ulogu u sazrijevanju i oporavku crijeva. Njihove razine u kolostrumu su 2 000 puta veće nego u zreom mlijeku, a smanjuju se s laktacijom (28).

Neurotrofični čimbenik iz mozga i neurotrofni čimbenik porijeklom iz glija stanične linije djeluju na crijevni živčani sustav i neophodni su za razvoj nezrelih crijeva kod dojenčadi. Ovi neuronski čimbenici rasta, uključujući cilijarni neurotrofni faktor, nalaze se u ljudskom majčinom mlijeku do 90 dana nakon rođenja (29).

Među faktorima rasta neurona, S100B je oko 200 puta u većoj koncentraciji u zreom mlijeku nego u kolostrumu i ostalim tjelesnim tekućinama. S100B je protein koji veže kalcij i koristi se

kao potencijalni biomarker za neurološke bolesti. Inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF)-1 i (IGF)-2 nalazi se u izobilju u kolostrumu i smanjuje se s laktacijom. IGF se preuzima u svom bioaktivnom obliku putem crijeva i transportira u krvni sustav. IGF-1 igra ulogu u preživljavanju enterocita tako što ih štiti od crijevnih oštećenja uzrokovanih oksidativnim stresom, stimulira eritropoezu i pomaže u povećanju hematokrita. Faktor rasta vaskularnog endotela i njegovi antagonisti pomažu u regulaciji angiogeneze i smanjuju oštećenje retinopatije nedonoščadi. Koncentracija faktora rasta vaskularnog endotela veća je u kolostrumu i zrelom mlijeku kod majki nedonoščadi nego u majčinom mlijeku nakon terminskog poroda. Eritropoetin ima primarnu ulogu u povećanju crvenih krvnih stanica i pomaže u sprječavanju anemije nedonoščadi. Također može pomoći u smanjenju rizika od nekrotizirajućeg enterokolitisa. Adiponektin se nalazi u velikim količinama u majčinom mlijeku, regulira metabolizam i inhibira upalne procese u dojenčeta (27).

#### *2.1.5. Mikrobiom u ljudskom majčinom mlijeku*

Majčino mlijeko se tradicionalno smatralo sterilnim, međutim istraživanja su pokazala da ono predstavlja stalan dotok probiotičkih bakterija za crijeva dojenčadi. U najvećoj mjeri prevladavaju bakterije iz rodova *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* i *Staphylococcus*. Bakterije u ljudskom majčinom mlijeku su se smatrale kontaminantima ili patogenima, posebno uzročnicima mastitisa. Utvrđeno je da ljudsko majčino mlijeko zdravih majki sadrži komenzal bakterije. Dojenče koje konzumira oko 800ml majčinog mlijeka dnevno unosi  $10^4$ - $10^6$  komenzalnih bakterija. Komenzalne bakterije transkripcijski su aktivne, služe kao fiziološki i kontinuirani izvor komenzalnih i probiotičkih bakterija za crijeva dojenčeta. Komenzalne bakterije su funkcionalni sudionici u crijevnoj zajednici i nisu prisutni isključivo u majčinom mlijeku (30).

U studiji iz 2011. godine Hunt i suradnici su dokazali da majčino mlijeko sadrži mikrobiom od devet bakterijskih rodova. Ovih devet osnovnih bakterijskih vrsta bilo je prisutno u svakom uzorku i činilo je otprilike polovicu mikrobne zajednice. Nekoliko uobičajenih bakterijskih rodova uključivali su: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, i *Propionibacterium* (31). Rodovi *Staphylococcus* i *Streptococcus* su dominantni u majčinom mlijeku. Mikrobiota majčinog mlijeka vrlo je raznolika s 820 vrsta. Najčešće otkrivene vrste su fakultativne anaerobne ili striktno aerobne bakterije i to: „*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Cutibacterium acnes*, *Enterococcus faecalis*,



*Bifidobacterium breve*, *Escherichia coli*, *Streptococcus sanguinis*, *Lactobacillus gasseri*, i *Salmonella enterica*“ (32).

Nedavna hipoteza navodi da mikrobiota majčinog crijeva prodire kroz crijevni epitel, prelazi u mliječne žlijezde i kolonizira crijeva dojenčeta putem konzumacije mlijeka. Utvrđeno je da mikrobiota tkiva ljudske dojke i mikrobiota ljudskog majčinog mlijeka dijele više bakterijskih rodova. Komenzalne bakterije s kože ili usta mogu se prenositi tijekom dojenja. Dokazan je vertikalni prijenos majčinih bakterija u crijeva dojenčeta preko majčinog mlijeka. Mikrobiota ljudskog majčinog mlijeka utječe na kolonizaciju crijeva te sudjeluje u imunomodulaciji i endogenom metabolizmu (33).

#### *2.1.6. Mikro RNA ljudskog majčinog mlijeka*

Mikro RNA je nekodirajuća RNA s 18 do 25 nukleotida. Nalazi se u biljkama, životinjama i virusima, a djeluje kao glavni regulator na posttranskripcijskoj razini te je uključena u razvoj, diferencijaciju, proliferaciju i metabolizam stanica i tkiva. Deseci od tisuća ovih mikro RNA su poznate i provode se studije s ciljem razumijevanja patofiziologije raznih bolesti, uključujući karcinome putem mikro RNA. Izvanstanične mikro RNA koriste se kao idealni biomarkeri za dijagnozu i prognozu bolesti (33).

Majčino mlijeko je bogat izvor mikro RNA. Postoji gotovo 1400 različitih vrsta mikro RNA ljudskog majčinog mlijeka. Vrste mikro RNA variraju ovisno o metodi ispitivanja, između kolostruma i zrelog mlijeka, te među mliječnim stanicama, mliječnim lipidima i egzosomima mlijeka. Egzosomi su proteinske vezikule unutar kojih se nalazi mikro RNA. Mikro RNA u ljudskom majčinom mlijeku sintetiziraju se u mliječnim žlijezdama i prisutni su u mlijeku kao slobodne molekule, te su upakirane u vezikule, kao što su egzosomi mlijeka. Iako se mikro RNA također nalazi u visokim koncentracijama u životinjskom mlijeku, u formulama za dojenčad ih sadrži tek nekoliko (34).

#### *2.2. Dodatna prehrana između 6 i 12 mjeseci starosti*

Isključivo dojenoj dojenčadi potrebno je od početka razdoblja komplementarne prehrane ponuditi hranu bogatu proteinima poput mesa, ribe, mahunarki, sira. Budući da ova hrana, ne zadovoljava potrebe za vitaminima A, B i C, željezom, kalcijem i cinkom, potrebno je također uključiti žitarice i orašaste plodove. Dojenčadi koja se isključivo hrani adaptiranim mlijekom osigurava optimalan unos proteina, željeza i kalcija. Dojenčadi koja se hrani adaptiranim mlijekom potrebno je od samog početka ponuditi veću raznolikost voća i povrća u svrhu poticanja na različite okuse s obzirom na jednoličan okus adaptiranog mlijeka (35).

### 2.2.1. Proteini

Preporučuje se da energetska unos proteina ne iznosi ispod 6% i ne prelazi 14% ukupnog dnevnog unosa kalorija a idealan raspon je između 8 i 12% (35).

Uz ljudsko mlijeko i hranjenje formulom, energetska unos proteina ostaje ispod 14% ukupnog unosa kalorija u dobnoj skupini od 6 do 8 mjeseci, dosežući 6,8% odnosno 9,2% u dobi od 12 mjeseci. U dobnoj skupini od 18 mjeseci s dojenjem energetska unos proteina je znatno ispod 14%, dok s hranjenjem adaptiranom mliječnom formulom doseže oko 12%, a gotovo 15% s komplementarnom prehranom (36).

Procjena primjerenosti unosa sastoji se od razmatranja unosa proteina po kg i provjere koliko on odstupa od referentnog unosa za populaciju (engl. Population reference intake, PRI) koji iznosi 1,4 g/kg/dan u dobi od 6-8 mjeseci i 1,03 g/kg/dan u dobi od 18 mjeseci. Unos proteina po kg je gotovo jedan i pol puta veći od PRI u dojene djece (1,5 g/kg/dan), ali se povećava i na 1,9 g/kg/dan u slučaju dojenčadi hranjene formulom u dobi od 6 do 8 mjeseci. U dobi od 18 mjeseci unos proteina trebao bi biti 1,03 g/kg/dan (35).

Proteini adaptirane mliječne formule i kravljeg mlijeka potiču veće stope rasta. Dojenčad hranjena formulom unosi veći unos proteina od dojene djece stoga se ne preporučuje dodavati hranu bogatu proteinima poput mesa, ribe ili sira u početku dohrane. Prednost imaju riblje namirnice zbog nižeg sadržaja proteina (36).

### 2.2.2. Željezo

Druga polovica prve godine života razdoblje je s najvećim potrebama za željezom, zbog brzine neurokognitivnog razvoja i povećanja volumena krvi. Stupanj apsorpcije željeza uglavnom je određen tjelesnim rezervama željeza i bioraspoloživošću unesenog željeza. Što je manja rezerva željeza, veći je postotak apsorbiranog željeza. Osim dobro utvrđene bioraspoloživosti hemskog željeza (15-25%) i nehemskog željeza (4-7%), u razdoblju komplementarne prehrane također je važno znati količinu i bioraspoloživost željeza iz žitarica obogaćenih željezom (3%) bioraspoloživosti iz majčinog mlijeka (34%), kao i adaptirane mliječne formule (20%) (37).

Apsorpcija željeza povećava se prilikom unosa vitamina C, a inhibira se prisutnošću soli kalcija, čaja, proteina, fitata i mangana. Potrebno je obratiti pozornost na sadržaj mangana u prerađenim žitaricama, koje često sadrže razine mangana između 1 i 4 mg/100 grama (38). Važno je ne izlagati dojenče riziku od neadekvatnog unosa željeza zbog rizika od anemije. Poželjno je da dojeno dijete nakon šest mjeseci unatoč visokoj bioraspoloživosti željeza u majčinom mlijeku unosi hranu bogatu željezom ili dodatke željeza kako bi se poboljšala njegova apsorpcija. Povećanje udjela mesa za povećanje unosa željeza neće biti od pomoći, jer čak ni utrostručenje

količine mesa možda neće postići PRI vrijednost za željezo, dok se unos proteina pretjerano povećava (38).

### *2.2.3. Kalcij*

Prema EFSA-i adekvatan unos kalcija kod isključivo dojene dojenčadi iznosi 120mg/dan no s obzirom na apsorpciju željeza od 60% iznosi 280 mg/dan. Majčino mlijeko ima niži sadržaj Ca (32 mg/100g) od adaptiranih formula (70mg/100g), ali je njegova bioraspoloživost 50% veća nego kod adaptiranih formula u kojima doseže samo 30-35%. Iako majčino mlijeko ima veću bioraspoloživost od dohrane, kod isključivo dojene djece nakon šestog mjeseca života prehrana bogata kalcijem može biti korisna. Izvori kalcija u prehrani su mliječni proizvodi, orašasti plodovi (badem, sezam), suhe smokve, marelice i grožđe, naranča, maslina, grahorice, sardine, goveđe meso, kukuruzno brašno. Apsorpcija kalcija je slabija iz hrane koja je obogaćena oksalnom kiselinom (npr. grahorice ili špinat) i fitinskom kiselinom (npr. izolati soje, orašasto voće, mahunarke) (38).

### *2.3. Dodatna prehrana od navršениh godinu dana djeteta*

Nakon prve godine života, smatra se da je uvedena većina namirnica u dječju prehranu te je važno stvarati zdrave navike. Preporuča se raznolika prehrana, raspoređena u tri glavna obroka i dva međuobroka, temeljena na zdravim izvorima masnoća, neprerađenim žitaricama, plava i bijela riba, bijelo i crveno meso te voće i povrće. Hranu bogatu dodanim šećerima i soli preporuča se izbjegavati (39). SZO u smjernicama o komplementarnoj prehrani navodi da je dojenje na zahtjev poželjno nastaviti u drugoj godini života i dalje. Uvođenje poluobranog mlijeka u dobi od 12 mjeseci može izložiti dojenčad značajnom smanjenju ukupnog dnevnog unosa energije (39). Nakon prve godine života mlijeko bilo koje vrste više nije temeljna hrana, već je nadopuna čvrstoj hrani. Ukupan unos hranjivih tvari može varirati, ovisno o tome hrani li se dijete majčinim mlijekom, komplementarnom prehranom ili formulama za malu djecu (40). Najčešći nutritivni problemi nakon prve godine povezani su s nedovoljnim unosom željeza i prekomjernim unosom proteina i natrija. Problem prekomjernog unosa proteina je najviše proučavan, a postoje ograničeni dokazi da prekomjerni unos proteina u prve dvije godine života potiče razvoj pretilosti kasnije u životu. Najvažniju ulogu imaju proteini iz mlijeka i mliječnih proizvoda iako meso, riba i jaja sadrže veći postotak proteina. U dojenačkoj dobi mlijeko je najvažniji izvor ukupnog unosa proteina (41). U ovoj dobnoj skupini važno je izbjegavati prekomjeren unos proteina te nedovoljan unos željeza i kalcija (42).

#### *2.4. Definicija i razgraničenje pojma prehrane za djecu starosti do godine dana života*

Preporuke za uvođenje komplementarne prehrane donose organizacije međunarodnog javnog zdravstva kao što su SZO ili ESPGHAN. SZO preporuča uvođenje komplementarne prehrane u dobi od 6 mjeseci uz nastavak dojenja do druge godine života i dalje (43). ESPGHAN naznačuje da se komplementarna prehrana ne uvodi prije 17. tjedna, i ne kasnije od 26. tjedna života. Posljednja preporuka također vrijedi i sa stajališta istraživačkog instituta za dječju prehranu u Dortmundu, koji početak komplementarne prehrane preporučuje između 5. i 7. mjeseca života. Nove smjernice također podržavaju preporuku da se čvrsta hrana ne nudi dojenčetu mlađem od 4 mjeseca (44). S obzirom da sastav u majčinom mlijeku nakon šestog mjeseca života više nije dovoljan, optimalno je uvođenje krute hrane (dohrane). Nakon šestog mjeseca života količine proteina, željeza, cinka, vitamina A i D topljivih u mastima i razine energije više nisu dovoljne da zadovolje potrebe dojenčeta (45).

Između 5. i 7. mjeseca života većina dojenčadi ima postignut motorički razvoj te u toj dobi dolazi do psihofizičke spremnosti za uvođenjem dohrane i kašica. Dob dojenčeta nije jedini kriterij koji ukazuje na spremnost za uvođenje komplementarne prehrane. Dojenče je spremno za uvođenje krutog obroka ukoliko može samostalno sjediti bez potpore i ima razvijen pincetni hvat i pokretljivost jezika za gutanje i žvakanje. Važno je da dojenče od samog početka uvođenja komplementarne prehrane sudjeluje u obrocima.

Pored prevencija alergija posredovanih IgE, trenutak uvođenja komplementarne prehrane povezan je s drugim stanjima, primjerice dijabetes melitus tipa 1, a rano izlaganje glutenu i žitarica prije 4. mjeseca života povećava rizik od stvaranja antitijela na stanice otočića gušterače koji inhibiraju proizvodnju inzulina. Uništavaju se otočići gušterače i posljedično dovode do dijabetes melitusa tipa 1 (46). Kasno ili jako rano izlaganje glutenu povezano je s razvojem celijakije, kao reakcija preosjetljivosti. Preporučuje se izložiti dijete antigenu kroz hranu, posebno glutenu, kada dijete još uvijek doji (47).

Komplementarna prehrana se uvodi postupno, ovisno o psihofizičkom statusu djeteta. Ovisno o kulturološkim navikama, dohrana se uvodi u obliku kaša primjerice pulpa mrkve ili jabuke. Prednost ima mrkva s obzirom na vrlo nizak alergenski potencijal i zbog slatkog okusa je dobro prihvaćena. Namirnice se uvode u razmacima od 2-3 dana ukoliko dijete nema alergijske reakcije na namirnicu ili njen sastav (46). Do kraja prve godine života dijete će imati širok raspon poznatih okusa i jela. Nakon uvođenja kašastog obroka od mrkve i krumpira uvodi se malo zgnječenog kuhanog mesa. Važno je da dojenče ima obrok od mješavine povrća, krumpira i usitnjenog mesa. Minimalno do navršanih godinu dana života ne preporuča se konzumacija dodatnih šećera i soli zbog preopterećenja bubrežnog sustava (47).

Nakon tri uvedena kruta obroka smanjiti će se dnevna konzumacija majčinog mlijeka ili adaptirane formule, a time i unos tekućine. S početkom uvođenja dohrane dojenčetu je potrebna dodatna tekućina po mogućnosti u obliku vode ili sokova od voća i povrća, bez dodanog šećera (46). Kašasti obrok se dojenčetu može ponuditi svaki dan uz male porcije mesa koje se unose na dnevnoj bazi i to otprilike 20 do 30 grama dnevno. Kod vegetarijanski hranjene djece umjesto mesa konzumiraju se žitarice od cijelog zrna bogate željezom, poput zobene kaše. Poželjno je nuditi sezonsko voće i povrće iz domaćeg uzgoja. Meso i jaje uvode se u dobi od 6.- 8. mjeseca života. Jaje je bogat izvor proteina, željeza, vitamina, minerala i masnoća (48). U početku se uvodi ¼ žumanjka, bjelanjak se uvodi kasnije s obzirom na visok alergeni potencijal. Preporuča se kvalitetno i nemasno bijelo meso ( piletina ili puretina), mlada teletina i bijela riba (oslić, škarpa, pastrva). Umjesto krumpira u povrtno-krumpir-mesnoj kaši može se koristiti integralna tjestenina ili riža (48).

Nakon što se dojenče navikne na novi kašasti obrok, još jedan mliječni obrok može se zamijeniti mliječno-žitnom kašom, dok se svi ostali obroci u danu sastoje od majčinog mlijeka ili adaptirane formule. Mliječno-žitna kaša sastoji se od cjelovitog zrna žitarica u obliku pahuljica ili griza i punomasnog kravljeg mlijeka zajedno s dodatkom zgnječenog voća. Preporuča se kombinacija namirnica na način da se vrste voća i žitarica razlikuju u intervalima od nekoliko dana (48).

Mjesec dana nakon mliječno-žitne kaše uključene u prehranu dojenčadi, moguće je zamijeniti žitno-voćnom kašom, kojoj je pridodana masnoća u obliku uljane repice, maslinovog, kukuruznog ili suncokretovog ulja. Nove namirnice poželjno je uvoditi u dnevnim satima, nikako u večernjim, zbog eventualnih alergijskih reakcija. Osim optimalne opskrbe hranjivim tvarima, dojenče se navikava na raznolikost namirnica već u prvoj godini života, što je temelj za zdravu prehranu u odrasloj dobi (48).

Iza 8. mjeseca života može se odabrati grublja konzistencija kaše, tako da se u obroku uvijek nalazi više cijelih komadića. Između 8. i 10 mjesecu života, većina djece već može dovoljno micati jezikom, žvakati krutu hranu ili je zgnječiti u čeljusti i progutati (47).

Između 9. i 12. mjeseca života dojenčadi sposobni su se sami hraniti uz pomoć te prelaze na obiteljsku prehranu (46). Prema smjernicama SZO-a poželjnog energetskeg unosa za dojenčad do 4 mjeseca starosti, poželjan energetskeg unos iznosi od 500 kalorija dnevno za dječake i 450 kalorija dnevno za djevojčice. Od 4. mjeseca do kraja prve godine života, referentne vrijednosti se povećavaju na 700 kcal dnevno za dječake i 690 kcal dnevno za djevojčice (47).

Povećanje potrebne energije uglavnom je posljedica porasta tjelesne mase. Potrošnja kilodžula (kJ) po kilogramu tjelesne mase ostaje približno 390kJ/kg tjelesne mase. Ove se smjernice

odnose samo na dojenu djecu. Za dojenčad koja se hrani adaptiranom formulom vrijede niže energetske potrebe od 368 kJ/kg tjelesne mase za dječake, te 356 kJ/kg tjelesne mase za djevojčice (47).

Potrebe za proteinima smanjuju se u prvoj godini života od 12 g/dan u prvom mjesecu do 10 g/dan od drugog do dvanaestog mjeseca života. Bubrezi dojenčeta još uvijek nisu u potpunosti formirani, te bi visok omjer unesene energije iz proteina doveo do nepotrebnog opterećenja bubrega i moguće dehidracije (48).

Dijete u prvoj godini života ovisi o visokokvalitetnom izvoru proteina koji sadrži neke od esencijalnih aminokiselina, kao što su izoleucin, leucin, lizin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan i valin, histidin, cistein, tirozin i taurin, budući da te aminokiseline dojenče još uvijek ne može sintetizirati ili ne može u dovoljnoj mjeri (47).

U prvih 4 mjeseca života optimalan unos masti iznosi 45-50% ukupnog energetskeg unosa, između 4. i 12. mjeseca života iznosi 35-45% energije i s godinama pada na 30% energetskeg unosa. Optimalan unos ugljikohidrata proizlazi iz razlike između masti i unosa proteina i iznosi oko 45% ukupnog energetskeg unosa u prvoj godini života (48).

## *2.5. Povezanost prehrane tijekom trudnoće i prve godine života na neurokognitivni razvoj djece*

Kognicija predstavlja složen skup viših mentalnih funkcija kojima upravlja mozak, a uključuje pažnju, pamćenje, mišljenje, učenje i percepciju. Studije koje su uspoređivale povezanost između prehrane i kognitivnog razvoja usredotočile su se na pojedinačne mikronutrijente, uključujući omega-3 masne kiseline, vitamin B12, folnu kiselinu, kolin, željezo, jod i cink, te pojedinačne aspekte prehrane. Pothranjenost može ugroziti kognitivni razvoj, dok je dojenje korisno za kogniciju. Doručak je također koristan za kogniciju (49). Hranjive tvari osiguravaju građevne elemente koji igraju ključnu ulogu u staničnoj proliferaciji, sintezi DNA, metabolizmu neurotransmitera i hormona te su važni sastojci enzimskih sustava u mozgu. Razvoj mozga brži je u ranim godinama života u usporedbi s ostatkom tijela, što ga može učiniti ranjivijim na nedostatke u prehrani (50). Razumijevanje funkcionalnog i strukturnog razvoja ljudskog mozga proizašlo je iz niza metodologija (uključujući kliničke i eksperimentalne studije na životinjama), a u posljednje vrijeme kao rezultat znatno poboljšanih neuroimaging metoda, posebice pozitronske emisijske tomografije i magnetske rezonancije (50).

U embrionalnoj fazi do 5. tjedna trudnoće je razvijena anteriorno-posteriorna i dorzalno-ventralna os neuralne cijevi. Kortikalna ploča (koja je preteča moždane kore) i neke

međuneuronske veze formiraju se od 8. do 16. tjedna trudnoće. Od 24. tjedna gestacije do perinatalnog razdoblja, neuroni u kortikalnoj ploči umiru i zamjenjuju se zrelijim kortikalnim neuronima. Od 34. tjedna nakon začeća do 2. godine života dolazi do vrhunca razvoja sinapsi i značajnog rasta mozga (50). Sazrijevanje određenih područja mozga tijekom djetinjstva povezuje s razvojem specifičnih kognitivnih funkcija kao što su govor, čitanje i pamćenje. Razvoj frontalnih režnjeva koji kontroliraju više kognitivne funkcije (uključujući planiranje, slijed i samoregulaciju) događa u periodima ubrzanog rasta tijekom prve 2 godine života (49). Na ukupan razvoj dojenčeta uz genetsku podlogu utječu okolišni čimbenici, uključujući prehranu. Ovi epigenetski čimbenici mogu uzrokovati dugotrajne ili čak nasljedne promjene. U studijama na životinjama, a nedavno i na ljudima ističe se da je prehrana jedan od najistaknutijih čimbenika okoliša i da može imati izravan učinak na ekspresiju gena (50).

Jedna od prvih i najpoznatijih studija na ljudima u brzo rastućem području nutritivne epigenomike odnosi se na nizozemsku gladnu zimu tijekom 1940-ih u kojoj su potomci majki izloženih gladi tijekom trudnoće imali povećani rizik od kardiovaskularnih, bubrežnih, plućnih, te metaboličkih poremećaja i smanjene kognitivne funkcije. Dobiveni su dokazi o hipo- i hipermetiliranim segmentima DNA iz krvnih stanica oboljelih pojedinaca (51). Nedostatak folne kiseline između 21. i 28. dana nakon začeća (embrionalno razdoblje koje karakterizira zatvaranje neuralne cijevi) predstavlja predispoziciju za nastanak kongenitalne malformacije, koja se naziva defekt neuralne cijevi. Tijekom tog kritičnog razdoblja u trudnoći dolazi do ireverzibilne promjene u strukturi i funkciji mozga ukoliko je prisutna neadekvatna količina folne kiseline (49). Budući da se brzi rast mozga događa tijekom prve 2 godine života i do druge godine života mozak dosegne 80% težine odrasle osobe, ovo razdoblje života može biti posebno osjetljivo na nedostatke u prehrani (51).

### *2.5.1. Omega-3 masne kiseline*

Posljednjih godina raste interes za učinak esencijalnih masnih kiselina, osobito dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina, na kognitivni razvoj mozga. Esencijalne masne kiseline imaju središnju funkcionalnu ulogu u moždanom tkivu. Osnovne su komponente neuronskih membrana, moduliraju fluidnost i volumen membrane. Utječu na aktivnost receptora i enzima ionskih kanala. Prekursori su aktivnih medijatora koji igraju ključnu ulogu u upali i imunološkoj reakciji. Potiču rast neurona, dendrita i sintezu sinaptičke membrane, te utječu na obradu signala i neuralni prijenos (52). 60% težine ljudskog mozga otpada na lipide; od toga 20% otpada na dokozaheksaensku i arahidonsku kiselinu. One predstavljaju dvije osnovne masne kiseline koje se nalaze u sivoj tvari. Opskrba polinezasićenih masnih kiselina iz hrane, posebice omega-3

masnih kiselina, uključujući DHA i EPA, često je neadekvatna za djecu u prvoj godini života. DHA se kod ljudi endogeno sintetizira iz prekursora  $\alpha$ -linolenske kiseline. Stopa konverzije varira ovisno o genetski određenim polimorfizmima u dva FADS gena. U dojenčadi je pretvorba u DHA vrlo ograničena. Razine DHA u krvi kod dojenčadi hranjene adaptiranom mliječnom formulom su niže nego kod dojene djece (51). Porast unosa DHA u mozak događa se u posljednjem tromjesečju trudnoće stoga su prijevremeno rođena djeca u nepovoljnom položaju s obzirom na smanjenu koncentraciju ove vitalne polinezasićene masne kiseline u mozgu (52).

Deficit omega-3 masnih kiselina može imati negativan učinak na zdravlje i razvoj djeteta u prvoj godini života. Utvrđena je pozitivna povezanost između majčinog unosa ribe (koja je bogat izvor omega-3 masnih kiselina) tijekom trudnoće i kognitivnog razvoja djece, što je, među ostalim potvrđeno danskom studijom (51). Kanadska studija utvrdila je da je viša koncentracija DHA u pupkovini povezana s poboljšanim kognitivnim razvojem dojenčadi, izmjerenim Faganovim testom inteligencije dojenčadi nakon 6 mjeseci, kao i Bayleyjevom ljestvicom testa razvoja dojenčadi koji se koristi u dobi od 11 mjeseci (53). Rezultati studije koju su objavili autori Judge i suradnici iz 2007. godine navode da suplementacija DHA kod dojilja rezultira boljom sposobnošću rješavanja problema, tj. brzinom obrade kod 9-mjesečne dojenčadi (54).

### *2.5.2. Utjecaj vitamina B12, folne kiseline i kolina u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece*

Vitamin B12 (kobalamin) sastoji se od dva aktivna oblika, adenzinkobalamin i metilkobalamin. Važnost vitamina B12 ključna je u dojenačkoj dobi zbog utjecaja na rast i razvoj djeteta te pravilan razvoj središnjeg živčanog sustava. Simptomi nedostatka vitamina B12 su bljedilo i umor, proljev, mučnine, slabost u mišićima i drhtavica. Skupna analiza koja je uključivala 48 studija slučaja dojenčadi s nedostatkom vitamina B12 izvijestila je o nizu abnormalnih kliničkih i radioloških znakova, uključujući: hipotonične mišiće, nevoljne pokrete mišića, apatiju, cerebralnu atrofiju i demijelinizaciju živčanih stanica (55).

Prehrana bogata vitaminom B12 uključuje meso peradi, ribu, mliječne proizvode, orah, grah i cjelovite žitarice. Ukoliko je dijete dojeno a majka je na veganskoj prehrani preventivno se preporučuje suplementacija vitamina B12. Vitamin B12 ima ulogu u mijelinizaciji aksona koja je važna za provođenje impulsa od stanice do stanice, a također štiti neurone od degeneracije. Vitamin B12 može promijeniti sintezu različitih citokina, faktora rasta i metabolita oksidativne energije kao što je mliječna kiselina (54). Tijekom trudnoće, niske razine vitamina B12 ili folne



kiseline povezuju se s komplikacijama kao što su defekti neuralne cijevi kod fetusa, spontani pobačaj i prijevremeni porod. Vitamin B12 se u velikoj mjeri nalazi u životinjskim proizvodima. Povezanost između vitamina B12 i kognitivnog razvoja uglavnom je primijećena kod dojenčadi majki vegetarijanki ili veganki ili majki na makrobiotičkoj prehrani. Rano otkrivanje nedostatka vitamina B12 omogućuje pre-simptomatsko liječenje oboljele djece. Razine majčinog vitamina B12, folne kiseline i homocisteina prema nalazima literature u značajnoj su korelaciji s razinama folne kiseline djeteta, te s razinama homocisteina, metilmalonske, metilcitrčne kiseline i vitamina B12 (54).

Procjena razine vitamina B12 kod majki i odgovarajuća terapija trebala bi započeti u ranoj trudnoći. Kod dojenčadi otkrivenih probirom novorođenčadi potrebno je provesti multidisciplinarnu procjenu i terapiju djece i majki. Novorođenčad s nedostatkom vitamina B12 obično je asimptomatska pri rođenju. Klinički znakovi nedostatka vitamina B12 javljaju se uglavnom u dobi od 4-6 mjeseci (55). Dijagnoza se često postavlja tek u drugoj polovici prve godine života zbog kasne pojave simptoma. Mnoga djeca sa simptomatskim nedostatkom vitamina B12 pokazuju poboljšanje kliničkih simptoma nakon suplementacije vitaminom B12. Dugoročni neurološki i intelektualni ishodi nakon teškog, a osobito dugotrajnog nedostatka vitamina B12 su loši s trajnim nedostacima, a neliječeni nedostatak vitamina B12 može dovesti do kome ili čak smrti. (56). Prevalencija nedostatka vitamina B12 detektirana novorođenačkim probirom u Njemačkoj iznosi između 1 na 30 000 i 1 na 5 300. Talijanska studija otkrila je prevalenciju od 1 na 5 000 u kohorti od 35 000 novorođenčadi. Program probira u Estoniji izvijestio je o incidenciji nedostatka vitamina B12 od 1 u 2500 novorođenčadi, dok je u američkoj saveznoj državi Minnesota utvrđena stopa otkrivanja nedostatka vitamina B12 kod 1 od 33 000 novorođenčadi (55).

Većina djece liječena je oralnom suplementacijom, a odgovor na liječenje pokazao je da je ovo učinkovita i izvediva alternativa invazivnim intramuskularnim primjenama (54). Dodatak vitamina B12 rezultirao je brzim poboljšanjem neuroloških simptoma u dojenčadi s nedostatkom, no u mnoge od liječene i proučavane dojenčadi evidentno je usporenje kognitivnog i jezičnog razvoja. Iako je malo vjerojatno da će se nedostatak vitamina B12 pojaviti kod ljudi koji nisu vegetarijanci u zapadnim zemljama, prisutna je zabrinutost zbog povećane incidencije celijakije i upalnih bolesti crijeva, kao što je npr. Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. U tim je uvjetima apsorpcija vitamina B12 znatno smanjena u crijevima (55).

Folna kiselina je umjetno sintetiziran oblik vitamina B9 (folat). Neophodna je za funkciju organizma i sudjeluje u proizvodnji DNA i umnožavanju stanica. U kombinaciji s vitaminima B6 i B12 sudjeluje u regulaciji koncentracije homocisteina u krvi. Pridonosi zdravlju krvožilnog sustava i sudjeluje u sazrijevanju crvenih krvnih stanica. Dodatak folne kiseline važan je osobito u ranoj trudnoći za pravilan razvoj neuralne cijevi kod fetusa. Izvori folata u prehrani nalaze se zelenom lisnatom povrću, rotkvici, šparogama, avokadu (54). Folat utječe na proliferaciju i diferencijaciju neuralnih matičnih stanica, smanjuje apoptozu, mijenja biosintezu DNA i ima važnu ulogu u biosintezi homocisteina i S-adenozilmetionina. Kolin je sastavni dio fosfolipida u staničnoj membrani i prekursor neurotransmitera acetilkolina. Kolin u prehrani trudnica dokazano ima važan utjecaj na kognitivni razvoj potomaka. U životinjskim modelima manjak kolina dovodi do promjene razvoja hipokampusa, koji ima središnju ulogu u pamćenju i učenju. Poput folata, kolin također ima ulogu u zatvaranju fetalne neuralne cijevi. Studija među kalifornijskim majkama otkrila je povećani rizik od defekata neuralne cijevi njihove djece s nižim unosom kolina u prehrani majke, što je utvrđeno iz upitnika o učestalosti unosa hrane. Do danas postoji samo jedna studija koja je procijenila utjecaj kolina u krvi majke na inteligenciju. Međutim, autori nisu pronašli značajnu korelaciju između to dvoje. Utjecaj vitamina B12, folata i kolina u prvoj godini života i tijekom trudnoće majki, na dječji kognitivni razvoj do danas nije bio dovoljno istražen (56).

### *2.5.3. Utjecaj cinka u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece*

Nedostatak cinka pogađa 40% svjetske populacije. Studije na životinjama utvrdile su vezu između cinka i neurorazvoja. Cink je vitalni nutrijent za mozak, kofaktor je za više od 200 enzima koji reguliraju različite metaboličke aktivnosti u tijelu uključujući sintezu proteina, DNA i RNA. Cink igra ulogu u neurogenezi, sazrijevanju i migraciji neurona te u formiranju sinapsi. Također se nalazi u visokim koncentracijama u sinaptičkim vezikulama neurona hipokampusa, koji su uključeni u učenje i pamćenje te modulira određene neurotransmitere. Dodatak cinka kod dojilja ima pozitivan učinak na imunološki status dojenčadi i sprječava razvoj određenih kongenitalnih malformacija. Nedostatak cinka javlja se pri malapsorpciji, anemiji srpastih stanica, kod proteinsko energetske pothranjenosti ili nekih bubrežnih bolesti. Simptomi nedostatka cinka su najčešće proljev, česte infekcije, anemija, hepatomegalija i zastoj u rastu. U slučaju simptoma i potvrđenog nedostatka, provodi se oralna supstitucijska terapija koja dovodi do povlačenja simptoma za nekoliko tjedana. Izvori cinka u prehrani su najčešće meso (janjetina, govedina), školjkaši (škampi i dagnje), mahunarke (grah, leća, slanutak),

sjemenke bundeve i konoplje, orašasti plodovi (pinjoli, kikiriki, indijski oraščić, badem), mliječni proizvodi (cheddar sir, mlijeko), jaja, žitarice punog zrna (zob, pšenica, kvinoja), kelj, slatki batat, tamna čokolada. U jednoj opservacijskoj studiji, nizak unos cinka kod majki iz Egipta bio je povezan s nižim razinama fokusirane pažnje u novorođenčadi, mjereno Brazeltonovom ljestvicom za procjenu ponašanja novorođenčadi (57).

#### *2.5.4. Utjecaj željeza u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece*

Nedostatak željeza u općoj populaciji u nerazvijenim dijelovima svijeta iznosi više od 40% dok je prevalencija u razvijenim zemljama 20%. Ovaj nedostatak osobito zahvaća trudnice i djecu. Željezo je sastavni element različitih enzimskih sustava u mozgu te modificira razvojne procese u neuronima hipokampusa mijenjajući rast dendrita. Sastavni je dio hemoglobina, građevne jedinice eritrocita, zadužene za transport kisika organizmom. Manjak željeza dovodi posljedično do anemije. Uzroci manjka željeza mogu biti smanjen unos hranom, smanjena apsorpcija željeza u crijevima ili krvarenje. U dojenčadi i djece najčešći uzrok je smanjeni unos željeza prehranom (58). U studiji Tamura i suradnika iz 2002. godine na uzorku djece rođene s nižom porođajnom težinom, detektirani su značajno lošiji rezultati u jezičnim vještinama, finoj motorici i pažnji u djece sa manjkom željeza (59).

U kanadskoj studiji autora Rioux i suradnika iz 2011. godine dokazan je utjecaj adekvatnog statusa željeza i DHA kod majke na kognitivni razvoj šestomjesečne dojenčadi, mjereno na Brunet-Lezineovoj ljestvici psihomotornog razvoja ranog djetinjstva i Bayleyevoj ljestvici razvoja dojenčadi. Spomenuti autori regrutirali su mali uzorak majki s višim socioekonomskim statusom i optimalnim prehranbenim navikama. U preglednoj studiji iz 2001. godine, Grantham-McGregor i suradnici, dokazali su da je anemična dojenčad imala dugoročno lošiji kognitivni status, te da kratkoročna liječenja željezom u anemične dojenčadi nisu pokazala koristi u kognitivnom razvoju (58). Ukoliko se nedostatak željeza pojavi u vrlo ranoj dojenačkoj dobi te ostane neprepoznato i neadekvatno liječeno, oštećenje kognitivnog razvoja može biti nepovratno bez obzira na terapiju željezom (60).

#### *2.5.5. Utjecaj joda u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece*

Jod je neophodan za proizvodnju hormona štitnjače u tijelu i 70–80% tjelesnih zaliha joda nalazi se u štitnoj žlijezdi. Nedostatak joda očituje se u hipotireozni- stanju nedovoljne proizvodnje hormona štitnjače: trijodtironina (T3) i tiroksina (T4). Hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u metabolizmu organizma, ali i neurorazvoju te brojnim neurološkim procesima uključujući

diferencijaciju neuronskih stanica, sazrijevanje i migraciju i sinaptičku plastičnost. Odnos između joda i kognitivnog razvoja istražuje se te je poznato da ozbiljan nedostatak joda tijekom trudnoće može uzrokovati kretenizam kod djece. Klinička manifestacija kretenizma ovisi o težini nedostatka joda, a uključuje mentalnu retardaciju, oštećenje govora i sluha, lezije gornjeg motornog neurona i ekstrapiramidalne lezije. Studija Velasca i suradnika iz 2009. godine opisuje dojenčad čije su majke svakodnevno uzimale nadomjestke joda od prvog tromjesečja trudnoće te su pokazala optimalniji psihomotorni razvoj, mjereno na Bayleyevoj ljestvici razvoja dojenčadi, u usporedbi s dojenčadi čije majke nisu konzumirale nadomjestke joda (61). Iako je nadomjestak jodom ključan za trudnice s teškim nedostatkom joda, ne postoji opći konsenzus o učinkovitosti joda i suplementacije tijekom trudnoće u zemljama s blagim nedostatkom joda (62).

#### *2.5.9. Utjecaj doručka u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece*

Razina metabolizma glukoze u dječjem mozgu raste od rođenja do 4. godine starosti, dostižući dvostruko veću stopu metabolizma u odraslih. Stopa metabolizma glukoze u djece ostaje povišena do 9-10 godina starosti te opada na razinu odraslih u kasnoj adolescenciji. Redoviti obroci i kontinuirana opskrba glukozom neophodni su kod djece kako bi se mozgu osigurala potrebna glukoza za njegov brzi metabolizam.

Doručak je izuzetno koristan za razvoj i održavanje kognitivne funkcije, osobito u pothranjene djece (63).

Studija Takija i suradnika iz 2010. godine pokazala je da se volumen sive i bijele tvari mozga razlikuje u različitim dijelovima mozga zdrave djece, ovisno o vrsti doručka. Istraživači su sugerirali da bi razlika mogla biti posljedica različitog glikemijskog indeksa namirnica za doručak (64). Funkcionalni korelat volumena sive i bijele tvari u mozgu predstavlja kognitivni status djeteta, stoga prakticanje i kvalitativni parametri doručka kojeg dijete konzumira potencijalno ima dugoročni utjecaj na njegov kognitivni razvoj (65).

#### *2.5.10. Utjecaj načina prehrane i kvaliteta prehrane u prvoj godini života na neurokognitivni razvoj djece*

Optimalan unos hranjivih tvari putem adekvatne prehrane preduvjet je razvoja mozga od najranijeg životnog razdoblja. Gale i suradnici u svojoj studiji iz 2009. godine razmatrali su obrasce prehrane u djetinjstvu u odnosu na kognitivni razvoj. Otkrili su viši kvocijent inteligencije, mjereno na Wechslerovoj predškolskoj i primarnoj ljestvici inteligencije u dobi od 4 godine, kod djece koja su konzumirala veće količine voća, povrća i hrane pripremljene kod

kuće u životnom razdoblju između 6 i 12 mjeseci (63).

Osobitu važnost za pravilan neurološki razvoj imaju tekuće masti u prehrani. Najbolji izvori nezasićenih masnih kiselina su ekstra djevičansko maslinovo ulje, suncokretovo ulje ili ulje kukuruza. Bogati izvori omega-3 masnih kiselina preporučuju se masna riba čije je stanište u moru ili hladnijim vodama (losos, pastrva, haringa, skuša, tuna). Unos bijelog mesa peradi bogat je izvor višestruko nezasićenih masnih kiselina, dok je crveno meso bogato zasićenim mastima stoga se ne preporuča u svakodnevnoj prehrani. Suncokretove sjemenke su najbogatije vitaminima iz B skupine, neophodnima za zdravlje živčanog sustava. Nutritivno bogati s blagotvornim učincima na mozak su također i orašasti plodovi poput oraha, lješnjaka ili badema. Voće i povrće koji se prvi uvode u prehranu štite od pojave degenerativnih bolesti, a kod dojenčadi i djece pozitivno djeluju i na razvoj kognitivnih sposobnosti. S obzirom da u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi dolazi do brzog neurološkog razvoja i aktivnosti mozga, tijelu su potrebni šećeri koji oslobađaju energiju u svrhu stalnog održavanja optimalne razine glukoze u krvi. U periodu brzog rasta i sazrijevanja mozga neophodan je adekvatan unos željeza, joda, cinka, vitamina i višestruko nezasićenih masnih kiselina. Raznolikost u prehrani i konzumacija različitih izvora hranjivih tvari preduvjet su za pravilan razvoj i stvaranje zdravih navika (65).

#### *2.6. Važnost probiotika kao dodatka prehrani u perinatalnom razdoblju i prvoj godini života djeteta*

Rutinska primjena probiotika anetnatalno (majci) i postnatalno djetetu dokazano dovodi do smanjenja razvoja imunoloških oboljenja u kasnijoj životnoj dobi (65). Pored navedenog, primjena probiotika u određenim stanjima bolesti (poput gastroenterokolitisa) dovodi do skraćanja trajanja bolesti i mitigiranja simptoma. Sastav mikrobiote dojenčeta mijenja se u ovisnosti o različitim čimbenicima, uključujući prijevremeni porod, način dovršenja poroda, hranjenje adaptiranim mlijekom, razvoj infekcija, liječenje antibioticima i sveukupan način života tijekom trudnoće i nakon poroda. Disbioza crijeva negativno utječe na razvoj urođenih i adaptivnih imunoloških odgovora, potiče atopijske bolesti, preosjetljivost na hranu i infekcije, dovodi do povećane incidencije razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa. Perinatalno razdoblje ključno je za uspostavu cjeloživotne crijevne mikrobiote. Neravnoteža crijevne mikrobiote može se obnoviti primjenom probiotika, bilo putem određene vrste hrane (jogurti) ili suplementima od kojih su, u ranoj životnoj dobi, najispitivaniji mješavina sojeva *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (66).

Vrste mikroba kao što su *Staphylococcus* i *Bifidobacterium* identificirane su u mekoniju

novorođenčadi, placenti (*Escherichia*, *Shigella*, *Propionibacterium* i *Enterobacteriaceae*) i amnionskoj tekućini (*Streptococcus* spp. (nekoliko vrsta) i *Fusobacterium nucleatum*) zdravih trudnoća (67). Mikrobiota dojenčeta uspostavlja se u ranoj trudnoći i varira ovisno o majčinim prehranbenim navikama, infekcijama i gestacijskoj dobi. Način poroda, dojenje ili hranjenje adaptiranom formulom snažno utječu na brojnost i raznolikost mikrobiote dojenčadi, što modulira odgovor imunološkog sustava. Standardni profil ili zlatni standard zdrave mikrobiote predstavlja ona koja se nalazi u novorođenčadi rođene vaginalno u terminu i isključivo dojene (68).

Dominantno protektivne bakterije takve zdrave, poželjne mikrobiote, čine bifidobakterije i laktobacili. Identificirani su u zdrave dojenčadi, smanjeni su u nedonoščadi. Liječenje trudnica ili novorođenčadi antibioticima, uključujući intrapartalnu antimikrobnu profilaksu, također utječe na kolonizaciju crijevne djeteta, povećavajući brojnost *Enterobacteriaceae*. Disbioza u dovodi do kašnjenja u sazrijevanju imunološkog sustava, razvoja autoimunih i atopijskih bolesti poput astme, rinitisa,... Pored navedenog, disbioza u novorođenačkoj je dobi povezana sa povećanom incidencijom razvoja drugih autoimunih bolesti u kasnijoj dobi, uključujući dijabetes (67). Alergijske bolesti poput ekcema ili rekurentne astme uzrokovane su neravnotežom citokina, do koje dovodi spomenuta disbioza. Probiotici kao što su laktobacili i bifidobakterije koriste se za povećanje razine Th1, vraćajući ravnotežu s Th2, a time i imunološki odgovor (68).

### *2.6.2. Prijenos probiotičkih bakterija s majke na dijete*

Ljudsko mlijeko zdravih žena sadrži približno 103-105 CFU/ml i predstavlja jedan od glavnih izvora bakterija u crijevima dojene djece (68). Bakterijska translokacija iz probavnog trakta je izvor bakterija za mliječnu žlijezdu tijekom kasne trudnoće i dojenja. Enteromamamarni put uključuje dendritičke stanice koje preuzimaju nepatogene bakterije iz gastrointestinalnog (GI) lumena kroz uske spojeve i potom ih prenose na druga mjesta, uključujući mliječnu žlijezdu u laktaciji, putem limfnog sustava (66). Unos probiotika tijekom dojenja preporučljiv je za stvaranje korisnih bakterija u dojenčeta, pomaže sazrijevanju crijevnog epitela i neonatalnog imunološkog sustava. Količine laktobacila i bifidobakterija u kolostrumu i zrelom mlijeku kod žena nakon vaginalnog poroda su veće i u usporedbi sa ženama koje su koristile dodatke probiotika i rodile carskim rezom (67). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se odredili učinci specifičnih sojeva probiotika na sastav majčinog mlijeka (67).

### *2.6.3. Učinak konzumacije probiotika na prevenciju preosjetljivosti na hranu kod dojenčadi*

Alergije na hranu aktualni su problem koji pogađa približno 6% dojenčadi mlađe od dvije godine. Jaja, mlijeko i kikiriki sadrže velik alergeni potencijal u hrani. Dodatak probiotika za sprječavanje reakcija na hranu postalo je popularno u kliničkoj praksi nakon otkrića kako gastrointestinalna mikrobiota može modulirati fiziologiju sluznice, funkciju barijere te sustavne imunološke i upalne odgovore (69).

Samo jedno istraživanje provedeno na novorođenčadi s visokim rizikom od alergije pokazalo je značajno smanjenje senzibilizacije na kravlje mlijeko, kao posljedica jednogodišnjeg korištenja nehidrolizirane formule fermentirane s *Bifidobacterium breve* C50 i *Streptococcus thermophilus* 065. Formula je sadržavala nehidrolizirane mliječne bjelančevine. Probiotski sojevi su toplinski inaktivirani nakon fermentacije mlijeka, odnosno tijekom intervencije su korišteni paraprobionici, nežive mikrobne stanice. Autori su njegov učinak pripisali komponentama stanične stijenke kao što su peptidoglikani, koji su termorezistentni i sposobni aktivirati TLR2 (69).

U drugim studijama, probiotici su primjenjivani tijekom posljednjih tjedana trudnoće te postnatalno, a unos probiotika u novorođenčadi s visokim rizikom od alergije produžen je na šest mjeseci u tri od četiri trudnoće. Zanimljivo je da su sve studije pokazale manju osjetljivost na uobičajene alergene iz hrane u skupini koja je primala probiotike u usporedbi s placebo, iako su samo dvije pokazale statističku značajnost (68).

### *2.6.4. Učinak konzumacije probiotika na prevenciju astme i rinitisa kod dojenčadi*

Alergijske bolesti kao što su astma, atopijski dermatitis i alergijski rinokonjunktivitis među glavnim su zdravstvenim problemima dojenčadi, a posebno su zastupljene u zapadnim zemljama. Čimbenici rizika su višestruki, uključujući povijest alergija kod roditelja, izloženost alergenima u ranom djetinjstvu, nedostatak dojenja, porod dovršen carskim rezom,.. Iako su mnoga randomizirana klinička ispitivanja otkrila niži rizik od ekcema nakon liječenja probioticima, poseban aspekt tiče se učinka probiotika u prevenciji astme i rinitisa (67).

Probiotički dodaci u prenatalnom i/ili postnatalnom stadiju imaju preventivna svojstva za razvoj alergijske astme/rinitisa. Dob pri konzumaciji probiotika u studijama se razlikuje, kao i sojevi, doze i način primjene (pomiješano s vodom, žitaricama za dojenčad, formulom na bazi kravljeg mlijeka, djelomično hidroliziranom formulom sirutke ili majčinim mlijekom). Zaključno, preporuka je da se s dodatkom probiotika započne nakon rođenja i kod novorođenčadi s visokim rizikom od alergija (66). Značajna razlika- smanjenje u učestalosti nastanka ekcema u djece kojima su davani probiotici uočena je u studiji Schmidta iz 2019. godine. Naime, uočen je

značajno niži omjer rizika za ekcem u usporedbi s kontrolnom skupinom, posebno u skupinama djece koja su dobivala mješavinu probiotika (67). U preostalim postnatalnim studijama, autori su primijetili nižu kumulativnu incidenciju astme i alergijskog rinitisa u skupinama koje su primale probiotike u usporedbi s placebo skupinom, ali razlike nisu bile značajne. Primjer je studija u kojoj nije dokazano značajno poboljšanje plućne funkcije nakon praćenja od 8-9 godina kod djece liječene probioticima tijekom devet mjeseci započeto u dobi od četiri mjeseca (68).

#### *2.6.5. Primjena probiotika i paraprobiotika u nedonoščadi*

Osobitosti nedonoščadi očituju se i u mikrobioti koju karakterizira naseljavanje patogenih bakterija. Kolonizacija patogenih mikroba, koja dovodi do disbioze u nedonoščadi, povezana je s odgođenim uvođenjem ljudskog majčinog mlijeka, ranom antibiotskom intervencijom, izloženosti uvjetima jedinica intenzivnog liječenja, visokom stopom porođaja carskim rezom i potpunom parenteralnom prehranom. Sve navedeno rezultira manjim brojem bifidobakterija i značajnim gubitkom bioraznolikosti (68). Poremećaji u crijevnoj mikrobioti mogu narušiti dovode do odgođenog sazrijevanja humoralnog imunološkog sustava i posljedično do upalnih reakcija. Neravnoteža proupalnog odgovora i nedovoljna protuupalna zaštita povećava rizik od kasne novorođenačke sepse i nekrotizirajućeg enterokolitisa, osobito kod onih s ekstremno niskom porođajnom težinom (69). Nezrelost gastrointestinalne funkcije u nedonoščadi, posebice intestinalnog motiliteta, cirkulacijske regulacije, barijere crijevne propusnosti i mehanizama humoralne imunološke obrane, rezultira povećanom incidencijom teških oboljenja. Suplementacija probioticima regulira crijevnju mikrobiotu i dokazano smanjuje incidenciju razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa. Probiotici smanjuju crijevnju propusnost, pojačavaju ekspresiju sekretornog IgA i protuupalnih citokina (66).

Dokazan je odnos između primjene probiotika, niske smrtnosti i niskog rizika od nekrotizirajućeg enterokolitisa, a optimalnom se pokazuje primjena kombinacije probiotika laktobacila i bifidobakterija, kao najkorisnijih za prevenciju nekrotizirajućeg enterokolitisa kod nedonoščadi (67). Bifidobakterije probavljaju komponente ljudskog majčinog mlijeka, kao što to čine i ljudski oligosaharidi, pomažu njihovo uspostavljanje u crijevima dojenčadi i maksimiziraju iskorištavanje hranjivih tvari. Bifidobakterije mogu stvoriti otpornost na potencijalno opasne patogene i stimulirati poboljšanje mukoznog i sistemskog imunološkog sustava, koji igraju ključnu ulogu u poboljšanju razvoja crijeva, sprječavajući nekrotizirajući enterokolitis i sepsu s kasnim početkom (69). Posljednje objavljene smjernice ESPGHAN-a preporučuju korištenje *Lactobacillus rhamnosus* u dozi od  $1,6 - 6 \times 10^9$  CFU/kg/dan kao



potencijalnog čimbenika za smanjenje vjerojatnosti nastanka nekrotizirajućeg enterokolitisa (67).

#### *2.6.6. Sigurnost probiotika u trudnoći i prvoj godini života djeteta*

Posljednjih godina probiotici se rutinski koriste kod trudnica i novorođenčadi, pojedinačno ili u kombinaciji s antibioticima. Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (eng. The Food and Drug Administration, FDA) registrirala je probiotike kao prehrambene komponente (69).

Zbog povećane upotrebe probiotika, u literaturi je posljednjih godina usredotočena pažnja na učinkovitost i sigurnost probiotika (68). Najčešće korištene vrste probiotika su *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus reuteri* i *Bifidobacterium lactis*. Nisu primijećene značajne razlike između kontrolnih i liječenih skupina kada su analizirani sigurnost i štetni učinci, unatoč nekim sporadičnim manjim gastrointestinalnim učincima zbog specifičnih sojeva. Probiotici su, sukladno do sada dostupnim znanstvenim dokazima, preporučljivi za primjenu u trudnoći i u donošene novorođenčadi, ali potrebno je više studija namijenjenih isključivo ispitivanju sigurnosti proučavanih sojeva (69).

#### *2.7. Važnost vitamina D kao dodatka prehrani u perinatalnom razdoblju u prvoj godini života djeteta*

Vitamin D dobiva se iz nekoliko izvora- prehranom, dodacima prehrani ili sezonskim izlaganjem kože sunčevom ultraljubičastom zračenju pri čemu dolazi do pretvorbe prekursora kolesterola 7-dehidrokolesterola. Stanovnici određenih zemalja svijeta imaju manjak vitamina D, primjerice države sjeverne Europi zbog razdoblja dugotrajne zime i manjka sunčeve svjetlosti zbog čega ne može doći do adekvatne sinteze vitamina D u koži (67). Slično, izbjegavanje sunca i konzervativno odijevanje u južnijim regijama planete dovodi do nedostatka vitamina D, poput Indije gdje je deficit dokazan u 70% trudnica i dojenčadi (68).

Rizik od nedostatka vitamina D javlja se u svim razdobljima života, uključujući trudnoću te u dojenčadi i djece. U dojenčadi se manjak vitamina D pojačava izbjegavanjem izravnoj izloženosti suncu koje se, osobito u ljetnim mjesecima, ne preporučuje vrlo maloj djeci. Također, prisutne su ograničene tjelesne zalihe vitamina D u male djece, a već je ranije spomenuto i smanjenje količine vitamina D u majčinom mlijeku koje u isključivo dojene djece stvara deficit te ga je potrebno dodati u vidu gotovih preparata, što sugeriraju i smjernice Hrvatskog pedijatrijskog društva. Vitamin D ima ulogu ključnog regulatora homeostaze kalcija i zdravlja kostiju kod djece. U nedostatku vitamina D nastaje stanje poznato kao rahitis, a deficit

je povezan i sa povećanom učestalosti razvoja infekcija. Utvrđeno je da suplementacija vitaminom D smanjuje stopu infekcija gornjih dišnih puteva u prvoj godini života djeteta (70).

Nedavni sustavni pregled istraživanja koja su obuhvatila 7 434 pedijatrijskih pacijenata na temu povezanosti statusa vitamina D sa smrtnošću u djece koja aktualno boluju od raznih akutnih stanja. Studija je utvrdila da je u navedenoj populaciji nedostatak vitamina D povezan s povećanom smrtnošću (70).

Ovi su nalazi bili u skladu s onima iz kanadske studije, koja nije pronašla razliku u serumskim razinama vitamina D u djece s akutnim infekcijama donjeg respiratornog trakta i kontrolne skupine, ali je uočila češći nedostatak vitamina D u djece primljene u jedinicu intenzivnog liječenja (71). Rezultati nalaza studija podržavaju hipotezu da bi održavanje dostatne količine vitamina D trebalo smanjiti stope infekcija u pedijatrijskoj populaciji.

Doziranje vitamina D u slučaju nedostatka jednokratno praktično je iz kliničke perspektive. S obzirom na relativno dug poluvijek cirkulirajućeg vitamina D, trebalo bi osigurati da vitamin D u serumu ostane iznad razine dostatnosti nekoliko tjedana. Dnevno ili tjedno doziranje može dovesti do povišenih razina intracelularnog vitamina D pohranjenog u kapljicama lipida (70).

#### *2.7.1. Crohnova bolest u prvoj godini života djece uslijed nedostatka vitamina D*

Chrohnova bolest je upalna bolest crijeva koja nastaje kao posljedica poremećene imunološke homeostaze crijeva. U otprilike 1/4 slučajeva bolest se dijagnosticira u djetinjstvu. Prema dostupnoj literaturi, suplementacija vitaminom D može biti od terapijske koristi kod pedijatrijskih pacijenata.

Nuklearni receptor vitamina D vezan je za hormone koji reguliraju ekspresiju višestrukih lokusa osjetljivosti na Chronovu bolest kod ljudi, uključujući receptor za prepoznavanje uzoraka upalne bolesti crijeva. Nuklearni receptor vitamina D izravno inducira ekspresiju gena koji kodira stanični glikoprotein programirane stanične smrti te stupa u interakciju na površini T stanica kako bi suzbio upalu posredovanu odgovorima T stanica (72).

Suplementacija vitaminom D smanjuje aktivnost bolesti. Studija koja je ispitala optimizaciju doziranja pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolesti, otkrila je da su upalni markeri niži s liječenjem visokim dozama vitamina D, na osnovi studije gdje je uzorak činilo 31 dijete koje je primalo 1000 IU dnevno ljeti i 2000 IU zimi i u proljeće (73). Nalazi nedavnih meta-analiza opservacijskih studija potvrđuju da je neadekvatan status vitamina D povezan s povećanom aktivnošću bolesti i da suplementacija pomaže smanjenju simptoma (74).

### *2.7.2. Nedostatak vitamina D u prvoj godini života i zubni karijes*

Zubni karijes nastaje razgradnjom zuba kiselim izlučevinama bakterija u zubnom plaku. Povezanost između nedostatka vitamina D i zubnog karijesa obrađena je sustavnim pregledom objavljenim 2013.godine, koja je uključivala 2827 djece. Isto je istraživanje dokazalo učinkovitost dodatka vitamina D koje je rezultiralo smanjenjem karijesa (75). Švedska studija na djeci otkrila je korelaciju između lošeg statusa vitamina D i povećanog rizika od karijesa (76).

Vitamin D štiti od nastanka karijesa uslijed njegove uloge u razvoju zuba i mineralizacije kutnjaka i sjekutića. Također, dostatna količina vitamina D predstavlja protektivni faktor za razvoj karijesa uslijed stimulacije antimikrobnog urođenog imuniteta i suzbijanja upale. Uočena je inverzna korelacija u 6 700 odraslih osoba između upale gingive i razine vitamina D u serumu (75).

### *2.7.3. Povezanost između nedostatka vitamina D u prvoj godini života i autoimunih bolesti*

Najčešća autoimune bolesti su dijabetes tipa 1, sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva i psorijaza. Vitamin D smanjuje aktivaciju i proliferaciju T stanica, regulirajući funkciju nekoliko podgrupa T stanica i time suzbija upalu koju pokreću T stanice dok pojačava djelovanje supresivnih Treg stanica. Interesantno je istraživanje o suplementaciji vitamina D i posljedičnom slabljenju autoimunosti na mišjim modelima oboljelim od ljudskih autoimunih bolesti.

No, danas je klinička uporaba ograničena je na psorijazu koja se liječi lokalnom primjenom vitamina D ili njegovih analoga. Mnoge studije ograničene su veličinom skupine i ne postoji konsensus o terapijskoj dobrobiti i suplementaciji vitamina D u liječenju autoimunih stanja (76).

### *2.7.4. Povezanost između nedostatka vitamina D u prvoj godini života i alergijskih stanja*

Rezultati provedenih istraživanja dokazuju povezanost alergijskih stanja i tjelesnih koncentracija vitamina D kod pojedinaca koji žive najudaljenije od ekvatora, u područjima s niskim intenzitetom UV zračenja i kod osoba rođenih tijekom zimskih mjeseci. Nedostatak vitamina D češći je kod djece oboljele od astme (77).

Atopijski dermatitis predstavlja kronično upalno stanje kože koje pogađa 10% do 20% djece i obično se razvija unutar prve godine života. Patofiziologija uključuje nedostatke epitelne barijere kože i deregulirane urođene i adaptivne imunološke odgovore, koji se klinički očituju

kao relapsirajuće ekcematozne lezije i svrbež. Narušeni integritet barijere olakšava prodor alergena i patogena, koji aktiviraju keratinocite i dendritične stanice putem urođene ligacije imunoloških receptora. Aktivirane dendritične stanice potiču prekomjerno izlučivanje citokina posredovano Th2 i upalu, što dodatno oštećuje integritet epidermalne barijere i povećava sklonost sekundarnim infekcijama. Povećana osjetljivost dojenčadi s atopijskim dermatitisom na infekcije povezana je s nemogućnošću pravilnog povećanja proizvodnje antimikrobnih peptida poput katelicidina nakon kožnih lezija. Vitamin D ublažava kroničnu imunološku aktivaciju i upalu u atopijskom dermatitisu (78).

Kod određene skupine dojenčadi, antigeni iz hrane pokreću neadekvatne imunološke reakcije koje su posredovane antigen-specifičnim IgE. Dok prvo izlaganje alergenima iz hrane izaziva preosjetljivost, njihovo naknadno uzimanje rezultira većom i bržom proizvodnjom antigen-specifičnog IgE, pokrećući otpuštanje medijatora, poput histamina, iz mastocita. Ovi medijatori su odgovorni za kožne, gastrointestinalne, respiratorne i sistemske alergijske manifestacije. Pokazalo se da vitamin D smanjuje funkciju B-stanica što dovodi do smanjenja razine IgE in vitro. U studijama na miševima s alergijskom bolešću dišnih putova, dokazano je da je primjena vitamina D smanjila eozinofiliju i rezultirala povećanjem razina IgE u serumu (79).

U studiji Hartmana i suradnika utvrđeno je da vitamin D značajno smanjuje ukupne i antigen-specifične razine IgE. Vitamin D može modulirati odgovor domaćina na alergene iz hrane i putem regulacije crijevnih tijesnih spojeva i urođene obrane epitela, uključujući antimikrobni kapacitet, što može utjecati na sastav crijevne mikrobiote. Smanjena raznolikost crijevne mikrobiote u dojenčadi povezana je s pojavom alergijskih bolesti (80).

Nedostatak vitamina D u ranoj dobi može dovesti do poremećaja imunološkog sustava i potaknuti razvoj alergijskih bolesti. U australskoj studiji Vitality, isključivo dojena dojenčad u dobi od 6 do 8 tjedana, koja nisu primala nikakav dodatak vitamina D, raspoređena su u dvije skupine- ili u skupinu koja je primala placebo ili vitamin D3 tijekom 12 mjeseci. Glavni ishod bila je prevalencija alergije na hranu dokazana u dobi od 1 godine, dok su sekundarni ishodi uključivali stopu infekcija dišnog sustava, preosjetljivost na hranu i liječničku dijagnozu astme – sve navedeno bilo je učestalije u skupini djece sa nedostatkom vitamina D (81).

Studija provedena u cilju ispitivanja utjecaja dodatka vitamina D tijekom trećeg tromjesečja trudnoće i dojenčadi (0 do 6 mjeseci) na razvoj alergije i astme. Majke i dojenčad randomizirani su u skupinu koja je primala placebo, skupinu s niskim unosom 1000 IU/dan (kod majke od 27. tjedna trudnoće do rođenja djeteta) i 400 IU dnevno za dojenčad (do 6 mjeseci starosti) i skupinu

s visokim unosom vitamina D3 (2 000 IU/dan za majke i 800 IU dnevno za dojenčad). Rizik od preosjetljivosti na grinje iz kućne prašine bio je značajno smanjen u djece iz skupine s visokim dozama vitamina D u usporedbi s placebo. Što se tiče posjeta primarnoj zdravstvenoj zaštiti zbog respiratornih bolesti, povećan je broj dojenčadi koja boluje od astme iz placebo skupine. Ovi nalazi ukazuju na pozitivan učinak suplementacije vitaminom D prije i poslije rođenja na razvoj astme tijekom djetinjstva (82).

### 3. ZAKLJUČAK

- 1) Prehrana u prvoj godini djetetova života utječe na rast i razvoj djeteta i uvelike određuje dugoročan ishod čovjeka. Jedan od glavnih odrednica ovog životnog razdoblja je brzina neurokognitivnog razvoja.
- 2) Optimum zdravog razvoja djeteta podrazumijeva dijete rođeno u terminu, vaginalnim putem, koje je isključivo dojeno te čija majka udovoljava standardu zdrave majke.
- 3) SZO preporučuje da se dojenčad hrani isključivo ljudskim majčinim mlijekom u prvih šest mjeseci života uz nastavak dojenja uz odgovarajuću dohranu do druge godine djetetova života.
- 4) Optimalna prehrana u trudnoći smanjuje učestalost razvoja kongenitalnih malformacija u djeteta, poput defekata neuralne cijevi.
- 5) Psihofizički razvoj djeteta ovisi o ispravnom unosu svih hranjivih tvari- ugljikohidrata, masti, bjelančevina, vitamina i minerala. Preporučene dnevne potrebe pojedinih sastavnica hrane, kalorijskog unosa i ukupne količine definirane su smjernicama relevantnih krovnih svjetskih udruženja i njihovo je slijedenje preduvjet ispravnog nutritivnog praćenja djeteta.
- 6) Ravnoteža esencijalnih hranjivih tvari, uključujući cink, željezo, proteine i jod, ključna je za potporu fizičkog i neurološkog razvoja dojenčadi.
- 7) Ključne hranjive tvari za zdravu trudnoću su prvenstveno kalcij koji pomaže u izgradnji kostiju i zuba, željezo koje pomaže crvenim krvnim stanicama dostaviti kisik fetusu, te vitamini A, C, D, B6 i B12.

Prehrana u prvoj godini života složena je tema koja zahtijeva dublje razumijevanje i individualni pristup. Tečajevi za trudnice uglavnom su fokusirani na trudnoću i rano postnatalno razdoblje. Uloga nutricionista u postpartalnim tečajevima i individualna obrada nutritivnog statusa dojenčeta izrazito je važna za pravilno uvođenje komplementarne prehrane.

#### 4. LITERATURA

1. Reverri, E. J., Arensberg, M. B., Murray, R. D., Kerr, K. W., & Wulf, K. L. (2022). Young Child Nutrition: Knowledge and Surveillance Gaps across the Spectrum of Feeding. *Nutrients*, 14(15), 3093. <https://doi.org/10.3390/nu14153093>
2. Urbaniak, T., Klejewski, A., Pisarska, M., & Kostecka, E. (2012). Influence of dietary supplementation on newborn weight. *Przegl Lek*, 69(10), 1015-20.
3. Affonfere, M., Chadare, F. J., Fassinou, F. T. K., Talsma, E. F., Linnemann, A. R., & Azokpota, P. (2021). A complementary food supplement from local food ingredients to enhance iron intake among children aged 6–59 months in Benin. *Food Science and Nutrition*, 9(7), 3824–3835. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2358>
4. Perrone, M., Menis, C., Piemontese, P., Tabasso, C., Mallardi, D., Orsi, A., Amato, O., Liotto, N., Roggero, P., & Mosca, F. (2021). Energy Expenditure, Protein Oxidation and Body Composition in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*, 13(11), 3962. <https://doi.org/10.3390/nu13113962>
5. Mennella, J. A., Smethers, A. D., Decker, J. E., Delahanty, M. T., Stallings, V. A., & Trabulsi, J. C. (2021). Effects of Early Weight Gain Velocity, Diet Quality, and Snack Food Access on Toddler Weight Status at 1.5 Years: Follow-Up of a Randomized Controlled Infant Formula Trial. *Nutrients*, 13(11), 3946. <https://doi.org/10.3390/nu13113946>
6. Chi, C., Fan, Y., Li, C., Li, Y., Guo, S., Li, T., Buys, N., Clifton, V. L., Colditz, P. B., Yin, C., & Sun, J. (2021). Early Gut Microbiota Colonisation of Premature Infants Fed with Breastmilk or Formula with or without Probiotics: A Cohort Study. *Nutrients*, 13(11), 4068. <https://doi.org/10.3390/nu13114068>
7. Rosa, F., Zybaylov, B. L., Glazko, G. V., Rahmatallah, Y., Byrum, S., Mackintosh, S. G., Bowlin, A. K., & Yeruva, L. (2021). Milk Formula Diet Alters Bacterial and Host Protein Profile in Comparison to Human Milk Diet in Neonatal Piglet Model. *Nutrients*, 13(11), 3718. <https://doi.org/10.3390/nu13113718>
8. George, A. D., Gay, M. C. L., Wlodek, M. E., Murray, K., & Geddes, D. T. (2021). The Fatty Acid Species and Quantity Consumed by the Breastfed Infant Are Important for Growth and Development. *Nutrients*, 13(11), 4183. <https://doi.org/10.3390/nu13114183>

9. Kostecka, M., & Kostecka-Jarecka, J. (2021). Knowledge on the Complementary Feeding of Infants Older than Six Months among Mothers Following Vegetarian and Traditional Diets. *Nutrients*, 13(11), 3973. <https://doi.org/10.3390/nu13113973>
10. de Almeida, C. C., dos Santos Baião, D., Leandro, K. C., Paschoalin, V. M. F., da Costa, M. P., & Conte-Junior, C. A. (2021). Protein Quality in Infant Formulas Marketed in Brazil: Assessments on Biodigestibility, Essential Amino Acid Content and Proteins of Biological Importance. *Nutrients*, 13(11), 3933. <https://doi.org/10.3390/nu13113933>
11. Bably, M. B., Paul, R., Laditka, S. B., & Racine, E. F. (2021). Factors Associated with the Initiation of Added Sugar among Low-Income Young Children Participating in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children in the US. *Nutrients*, 13(11), 3888. <https://doi.org/10.3390/nu13113888>
12. Lockyer, F., McCann, S., & Moore, S. E. (2021). Breast Milk Micronutrients and Infant Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(11), 3848. <https://doi.org/10.3390/nu13113848>
13. Nousiainen, S. (2014). Mothers' perceptions of complementary feeding and the influence of context on child feeding practices – Qualitative study in rural area of Southern Benin (Master's thesis, University of Helsinki)
14. Caroli, M., Vania, A., Tomaselli, M. A., Scotese, I., Tezza, G., Verga, M. C., Di Mauro, G., Antignani, A., Miniello, A., & Bergamini, M. (2021). Breastfed and Formula-Fed Infants: Need of a Different Complementary Feeding Model? *Nutrients*, 13(11), 3756. <https://doi.org/10.3390/nu13113756>
15. World Health Organization. (2021). Complementary feeding. [https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab_1)
16. Jun, S. (2020). Identifying nutrition risk among U.S. infants and children with limited financial resources (Master's thesis, Purdue University Graduate School). <https://doi.org/10.25394/PGS.12736067.v1>
17. Frizzo, J., Rodrigues, V. C. C., Speridião, P. G. L., & Morais, M. B. (2022). Evaluation of the complementary feeding practices, dietary intake, and nutritional status of infants on a cow's milk protein elimination diet. *Jornal de Pediatria*, 98(3), 256-263.



18. Kostecka, M., Jackowska, I., & Kostecka, J. (2021). Factors Affecting Complementary Feeding of Infants. A Pilot Study Conducted after the Introduction of New Infant Feeding Guidelines in Poland. *Nutrients*, 13(1), 61. <https://doi.org/10.3390/nu13010061>
19. Fiocchi, A., Knol, J., Koletzko, S., O'Mahony, L., Papadopoulos, N. G., Salminen, S., Szajewska, H., & Nowak-Węgrzyn, A. (N.D.). Early-Life Respiratory Infections in Infants with Cow's Milk Allergy: An Expert Opinion on the Available Evidence and Recommendations for Future Research.
20. Barman, M., Stråvik, M., Broberg, K., Sandin, A., Wold, A. E., & Sandberg, A. S. (2021). Proportions of Polyunsaturated Fatty Acids in Umbilical Cord Blood at Birth Are Related to Atopic Eczema Development in the First Year of Life. *Nutrients*, 13(11), 3779. <https://doi.org/10.3390/nu13113779>
21. Caroli, M., Vania, A., Tomaselli, M. A., Scotese, I., Tezza, G., Verga, M. C., Di Mauro, G., Antignani, A., Miniello, A., & Bergamini, M. (2021). Breastfed and Formula-Fed Infants: Need of a Different Complementary Feeding Model? *Nutrients*, 13(11), 3756. <https://doi.org/10.3390/nu13113756>
22. Reverri, E. J., Arensberg, M. B., Murray, R. D., Kerr, K. W., & Wulf, K. L. (2022). Young Child Nutrition: Knowledge and Surveillance Gaps across the Spectrum of Feeding. *Nutrients*, 14(15), 3093. <https://doi.org/10.3390/nu14153093>
23. World Health Organization. (2022). Eliminating mpox: Placing affected populations at the heart of our response.
24. Reverri, E. J., Arensberg, M. B., Murray, R. D., Kerr, K. W., & Wulf, K. L. (2022). Young Child Nutrition: Knowledge and Surveillance Gaps across the Spectrum of Feeding. *Nutrients*, 14(15), 3093. <https://doi.org/10.3390/nu14153093>
25. Hauta-alus, H. (2019). Vitamin D in pregnancy and infancy: Dietary sources and associations with pregnancy outcomes and infant growth (Doctoral dissertation, University of Helsinki).
26. Späth, C. (2019). The impact of nutrition on growth, biomarkers, and health outcomes in preterm infants. (Doctoral dissertation, Department of Clinical Sciences, Pediatrics, Umeå University).

27. Fu, X., Lovell, A. L., Braakhuis, A. J., Mithen, R. F., & Wall, C. R. (2021). Type of Milk Feeding and Introduction to Complementary Foods in Relation to Infant Sleep: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(11), 4105. <https://doi.org/10.3390/nu13114105>
28. Huang, P., Zhou, J., Yin, Y., Jing, W., Luo, B., & Wang, J. (2016). Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis. Published online by Cambridge University Press.
29. Gale, C., Logan, K. M., Santhakumaran, S., Parkinson, J. R., Hyde, M. J., & Modi, N. (2012). Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(3), 656-669. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027284>
30. Critch, J. N., Canadian Paediatric Society, & Nutrition and Gastroenterology Committee. (2014). Nutrition for healthy term infants, six to 24 months: An overview. *Paediatr Child Health*, 19(10), 547–549. PMID: PMC4276390
31. Andreas, N.J., Kampmann, B., Le-Doare, K.M. (2015). Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum. Dev.*, 91, 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>
32. Kramer MS, Kakuma R. (2012). Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD003517.
33. Picciano M.F. (2001). Representative values for constituents of human milk. *Ped. Clin. N. Am.*, 48, 1263–1264. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70299-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70299-6)
34. Wu X., Jackson R.T., Khan S.A., Ahuja J., Pehrsson R. (2018). Human Milk Nutrient Composition in the United States: Current Knowledge, Challenges, and Research Needs. *Curr. Dev. Nutr.*, 2, nzy025. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzy>
35. Dewey, K. G., Finley, D. A., & Lonnerdal, B. (1984). Breast milk volume and composition during late lactation (7–20 months). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 3, 713-720. <https://doi.org/10.1097/00005176-198411000-00014>
36. Stuff, J. E., & Nichols, B. L. (1989). Nutrient intake and growth performance of older infants fed human milk. *The Journal of Pediatrics*, 115, 959-968. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80750-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80750-4)

37. Nommsen, L. A., Lovelady, C. A., Heinig, M. J., Lönnerdal, B., & Dewey, K. G. (1991). Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 months of lactation: The DARLING study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 457-465. <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.2.457>
38. Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., ... & Moreno, L. (2008). Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 46(1), 99-110.
39. Allen, L. H. (2005). Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5), 1206S-1212S.
40. Auestad, N., Scott, D. T., Janowsky, J. S., Jacobsen, C., Carroll, R. E., Montalto, M. B., ... & Nelson, S. E. (2003). Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*, 112(3), e177-e183.
41. Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*, 60(1), 49-74.
42. Black, M. M., & Aboud, F. E. (2011). Responsive feeding is embedded in a theoretical framework of responsive parenting. *Journal of nutrition*, 141(3), 490-494.
43. Birch, L. L., & Doub, A. E. (2014). Learning to eat: birth to age 2 y. *The American journal of clinical nutrition*, 99(3), 723S-728S.
44. Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., Decsi, T., Domellof, M., Fewtrell, M., ... & Hojsak, I. (2013). Vitamin D in the healthy European paediatric population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(6), 692-701.
45. Bravi, F., Wiens, F., Decarli, A., Dal Pont, A., Agostoni, C., & Ferraroni, M. (2016). Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 104(3), 646-662.
46. Carlson, S. E. (2009). Early determinants of development: a lipid perspective. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5), 1523S-1529S.
47. Carmuega, E., Ríos, R. G., Soriano, F., & Romano, L. S. (2009). Iron, zinc, and copper in human milk. *Nutrition Reviews*, 67, S69-S79.

48. Christian, P., & Stewart, C. P. (2010). Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *The Journal of nutrition*, 140(3), 437-445.
49. Combs, G. F. (2008). *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Elsevier.
50. Dror, D. K., & Allen, L. H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition reviews*, 66(5), 250-255.
51. Abrams, S. A., & Committee on Nutrition. (2018). Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *Pediatrics*, 141(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0478>
52. Ahmed, S., & Davenport, M. (2013). Caesarean section and risk of developing gastrointestinal pathology in childhood: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(3), 711-716.
53. Alverdy, J., & Gilbert, J. (2013). The Human Gut Microbiome in Health: Establishment and Resilience of Microbiota over a Lifetime. *Environmental Microbiology*, 15(7), 987-997.
54. Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49-74.
55. Barker, D. J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761), 1111.
56. Barrera, C. M., Hamner, H. C., Perrine, C. G., & Scanlon, K. S. (2016). Timing of introduction of complementary foods to US infants, National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(3), 464-470.
57. Behrman, R. E., & Butler, A. S. (2007). *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. National Academies Press.
58. Berni Canani, R., Di Costanzo, M., & Leone, L. (2012). The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clinical Epigenetics*, 4(1), 4.
59. Biesalski, H. K. (2016). Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1372(1), 53-64.

60. Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., De Onis, M., ... & Martorell, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 382(9890), 427-451.
61. Brandtzaeg, P. (2010). The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *Journal of pediatrics*, 156(2), S8-S15.
62. Bravi, F., Wiens, F., Decarli, A., Dal Pont, A., Agostoni, C., & Ferraroni, M. (2016). Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 104(3), 646-662.
63. Brouwer-Brolsma, E. M., Bischoff-Ferrari, H. A., Bouillon, R., Feskens, E. J., Gallagher, C. J., Hyppönen, E., ... & Weber, P. (2015). Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. *Osteoporosis International*, 26(9), 2317-2327.
64. Cacho, N. T., & Lawrence, R. M. (2017). Innate Immunity and Breast Milk. *Frontiers in immunology*, 8, 584.
65. Calder, P. C., & Kremmyda, L. S. (2007). Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 10(3), 333-339.
66. Daniels, L., Mallan, K. M., Fildes, A., & Wilson, J. (2015). The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and methodological issues. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 39(4), 366-373.
67. D'Auria, E., Salvatore, S., Pozzi, E., Mantegazza, C., Sartorio, M. U., & Pensabene, L. (2019). Cow's Milk Protein Allergy in Infancy: A Risk Factor for Functional Gastrointestinal Disorders in Children?. *Nutrients*, 11(11), 2775.
68. Delplanque, B., Gibson, R., Koletzko, B., Lapillonne, A., & Strandvik, B. (2015). Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 61(1), 8-17.
69. Duijts, L., Ramadhani, M. K., & Moll, H. A. (2009). Breastfeeding protects against infectious diseases during infancy in industrialized countries. A systematic review. *Maternal & child nutrition*, 5(3), 199-210.

70. Fewtrell, M. S., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., ... & Hojsak, I. (2017). Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(1), 119.
71. Fomon, S. J. (2001). Infant feeding in the 20th century: formula and beikost. *The Journal of nutrition*, 131(2), 409S-420S.
72. Fox, M. K., Devaney, B., Reidy, K., Razafindrakoto, C., & Ziegler, P. (2006). Relationship between portion size and energy intake among infants and toddlers: evidence of self-regulation. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(1), 77-83.
73. Greer, F. R., Sicherer, S. H., & Burks, A. W. (2008). Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 121(1), 183-191.
74. Hanson, C., Lyden, E., Furtado, J., Van Ormer, M., Anderson-Berry, A. (2016). A comparison of nutritional antioxidant content in breast milk, donor milk, and infant formulas. *Nutrients*, 8(11), 681.
75. He, C., Qu, X., Cui, L., Wang, J., & Kang, J. X. (2015). Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(27), 11370-11375.
76. Jakaitis, B. M., & Denning, P. W. (2014). Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clinics in perinatology*, 41(2), 423-435.
77. Katz, D. L., O'Connell, M., Yeh, M. C., Nawaz, H., Njike, V., Anderson, L. M., ... & Dietz, W. (2005). Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 54(10), 1-12.
78. Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Böhles, H., Campoy, C., Cetin, I., ... & Uauy, R. (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of perinatal medicine*, 36(1), 5-14.

79. Lonnerdal, B. (2016). Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *The American journal of clinical nutrition*, 99(3), 712S-717S.
80. Maas, C., Franz, A. R., Shunova, A., Mathes, M., Bleeker, C., Poets, C. F., & Schleicher, E. (2017). Choline and polyunsaturated fatty acids in preterm infants' maternal milk. *European journal of nutrition*, 56(4), 1733-1742.
81. Miliku, K., Duan, Q. L., Moraes, T. J., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., ... & Sears, M. R. (2019). Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the CHILD Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*, 110(6), 1370-1383.
82. Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*, 11(2), 443.

## 5. POPIS KRATICA

ESPGHAN- Pedijatrijsko društvo za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (*eng. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*)

EFSA- Europska agencija za sigurnost hrane (*eng. The European Food Safety Authority*)

FDA- Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (*eng. The Food and Drug Administration*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (*eng. World Health Organisation, WHO*)

YCF- formule za malu djecu (*eng. young child formulas*)

B12- kobalamin, cijanokobalamin

PRI- referentni unos za populaciji (*engl. Population reference intake*)

VDR- vitamin D receptor

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

RNA- ribonukleinska kiselina

FADS1- desaturaza masnih kiselina, gen koji je kod ljudi kodiran genom FADS1 (*eng. Fatty acid desaturase 1*)

CFU- jedinica za stvaranje bakterijske kolonije (*eng. The colony forming unit*)

TH1, TH2 - stanice koje posreduju u aktivaciji i održavanju imunološkog odgovora

TLR2- membranski receptor (protein) koji se eksprimira na površini određenih stanica, prepoznaje strana tijela i prosljeđuje ih dalje (*eng. Toll like receptor*)

LCPUFA- dugolančane polinezasićene masne kiseline

DHA- dokozaheksaenska kiselina omega-3

AA- arahidonska kiselina omega-6

EPA- eikozapentaenska kiselina



## 6. ŽIVOTOPIS

Antonia Jelovica Hauptert rođena je 23.07.1995. u Rijeci.

2010. godine završava osnovnu školu Sveti Matej u Viškovu. Iste godine upisuje srednju Medicinsku školu u Rijeci, smjer medicinska sestra/tehničar opće zdravstvene njege.

2015. godine upisuje redovni studij primaljstva na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. 2018. godine po završetku studija zapošljava se u KBC Rijeka na Klinici za ginekologiju i porodništvo na poslovima primalje prvostupnice.

2018./2019. godine upisuje Diplomski studij Klinički nutricionizam na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci.