



UNIVERZA V LJUBLJANI
BIOTEHNIŠKA FAKULTETA
ODDELEK ZA ŽIVILSTVO

Živa FRAS

**VPLIV DOJENJA IN PREHRANE S PRILAGOJENIM
MLEKOM NA PREKOMERNO TELESNO MASO
OTROK**

DIPLOMSKO DELO
Univerzitetni študij - 1. stopnja Živilstvo in prehrana

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
BIOTEHNIŠKA FAKULTETA
ODDELEK ZA ŽIVILSTVO

Živa FRAS

**VPLIV DOJENJA IN PREHRANE S PRILAGOJENIM MLEKOM NA
PREKOMERNO TELESNO MASO OTROK**

DIPLOMSKO DELO

Univerzitetni študij - 1. stopnja Živilstvo in prehrana

**IMPACT OF BREASTFEEDING AND FEEDING WITH BREAST-MILK
SUBSTITUTES ON DEVELOPMENT OF OBESITY IN CHILDREN**

B. SC. THESIS

Academic Study Programmes: Field Food Science and Nutrition

Ljubljana, 2018

Diplomsko delo je zaključek univerzitetnega študijskega programa 1. stopnje Živilstvo in prehrana. Delo je bilo opravljeno teoretično.

Komisija za študij 1. in 2. stopnje Oddelka za živilstvo je za mentorja diplomskega dela imenovala prof. dr. Marka Krefta in za recenzenta doc. dr. Evgena Benedika.

Mentor: prof. dr. Marko KREFT
Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za biologijo

Recenzent: doc. dr. Evgen BENEDIK
Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo

Komisija za oceno in zagovor:

Predsednik:

Mentor:

Recenzent:

Datum zagovora:

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

- ŠD Du1
DK UDK 613.25-053.2:613.953.1(043)=163.6
KG prehrana, prehrana otrok, dojenje, prilagojeno mleko, prekomerna telesna masa otrok, debelost
AV FRAS, Živa
SA KREFT, Marko (mentor), BENEDIK, Evgen (recenzent)
KZ SI-1000 Ljubljana, Jamnikarjeva 101
ZA Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo
LI 2018
IN VPLIV DOJENJA IN PREHRANE S PRILAGOJENIM MLEKOM NA PREKOMERNO TELESNO MASO OTROK
TD Diplomsko delo (Univerzitetni študij - 1. stopnja Živilstvo in prehrana)
OP VII, 27 str., 1 pregl., 127 vir.
IJ sl
JI sl/en
AI Dojenje se poleg ostalih pozitivnih učinkov na dojenega otroka vse pogosteje povezuje tudi s preprečevanjem pojava prekomerne telesne mase. Namen naloge je s pregledom ustrezne obstoječe literature ugotoviti moč povezave med odsotnostjo materinega mleka v prehrani otrok in pojavom debelosti kasneje v otroštvu, primerjati kemijsko sestavo materinega mleka s sestavo mlečnih formul (prilagojenega mleka) ter v razlikah poiskati morebitne vzroke za omenjeno povezavo, in preučiti fiziološki razvoj tako prebavnega trakta kot hormonskega sistema v postnatalnem obdobju ter poiskati dodatne razlage za omenjen pojav. Ob delu prihajamo do zaključka, da je materino mleko, poleg številnih ostalih pozitivnih učinkov na rast in razvoj otroka, izjemno pomembno tudi pri preprečevanju pojava prekomerne telesne mase otrok, saj med drugim s svojo sestavo, ki zajema mnoge hormone, encime, protibakterijske in imunomodulatorne snovi, probiotike in prebiotike, pomaga uravnavati delovanje številnih procesov in izločanje hormonov, ki igrajo ključno vlogo pri uravnavanju telesne mase oziroma tvorjenju adipoznega tkiva pri odraščajočem otroku. Prilagojeno mleko omenjenih bioaktivnih učinkov na otroka nima, saj ne vsebuje naštetih snovi.

KEY WORDS DOCUMENTATION

ND Du1
DC UDC 613.25-053.2:613.953.1(043)=163.6
CX nutrition, children's nutrition, breastfeeding, breast-milk substitutes, overweight in children, obesity
AA FRAS, Živa
SA KREFT, Marko (supervisor), BENEDIK, Evgen (reviewer)
KZ SI-1000 Ljubljana, Jamnikarjeva 101
ZA Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo
LI 2018
PB University of Ljubljana, Biotechnical Faculty, Department of Food Science and Technology
PY 2018
TI IMPACT OF BREASTFEEDING AND FEEDING WITH BREAST-MILK SUBSTITUTES ON DEVELOPMENT OF OBESITY IN CHILDREN
DT B. Sc. Thesis (Academic Study Programmes: Field Food Science and Nutrition)
NO VII, 27 p., 1 tab., 127 ref.
LA sl
AL sl/en
AB Among other positive influences on a growing child, breastfeeding is increasingly being recognised as one of the factors in preventing childhood overweight development. The aim of this thesis was to determine the strength of association between the absence of human milk in children nutrition and the risk of developing higher body weight later in childhood, by overviewing relevant theoretical sources. In addition, the composition of breast milk was analyzed using available information and compared to that of the formulas, in order to determine main differences and try to connect them to the mentioned association. Finally, the overview was done over the development of human gastrointestinal tract and hormone system in postnatal period of life, with aims of finding additional possible reasons and mechanisms involved in the mentioned connection. We came to the conclusion that human breast milk, among many other positive effects on growth and development of a nursing child, plays an important role in overweight and obesity prevention in children. Its composition, which includes many hormones, enzymes, antimicrobial and immunomodulatory substances, prebiotics and probiotics, helps in regulating numbers of processes in human body that are directly responsible for maintaining healthy bodyweight and synthesizing the adipose tissue. Milk formulas don't possess mentioned bioactive substances and therefore lack the described positive effects.

KAZALO VSEBINE

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA	III
KEY WORDS DOCUMENTATION	IV
KAZALO VSEBINE	V
KAZALO PREGLEDNIC	VI
OKRAJŠAVE IN SIMBOLI	VII
1 UVOD	1
2 PREKOMERNA TELESNA MASA IN DEBELOST PRI OTROCIH	1
2.1 PRENATALNI IN POSTNATALNI VZROKI ZA NASTANEK DEBELOSTI.....	2
3 DOJENJE.....	3
3.1 MATERINO MLEKO.....	3
3.2 NASTAJANJE MLEKA (LAKTACIJA).....	3
3.3 MAŠČOBE MATERINEGA MLEKA	4
3.4 BELJAKOVINE V MATERINEM MLEKU.....	5
3.5 NEBELJAKOVINSKI DUŠIK	5
3.6 BIOAKTIVNE SNOVI V MLEKU	6
3.7 OGLJIKOVI HIDRATI.....	8
4 PRILAGOJENO MLEKO	9
5 DEBELOST IN DOJENJE.....	11
5.1 TRAJANJE DOJENJA.....	13
5.2 MOŽNI MEHANIZMI DELOVANJA	13
5.3 BELJAKOVINE V PRILAGOJENEM MLEKU, INZULIN IN IGF-I.....	14
5.4 LEPTIN	15
5.5 ADIPONEKTIN	16
5.6 GRELIN.....	16
5.7 OBESTATIN.....	16
6 ZAKLJUČEK.....	17
7 VIRI.....	18

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1: Primerjava hranilne sestave materinega kolostruma, materinega mleka, kravjega mleka in prilagojenega mleka(OpenStax, 2018; Medis, 2018a; Medis, 2018b)	11
---	----

OKRAJŠAVE IN SIMBOLI

CD14	Epitop površinske molekule krvne celice z oznako 14 (<i>ang. Cluster of differentiation 14</i>)
DNA	Deoksiribonukleinska kislina (<i>ang. Deoxyribonucleic acid</i>)
EFSA	Evropska komisija za varnost hrane (<i>ang. European Food Safety Authority</i>)
ESPGHAN	Evropsko združenje za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (<i>ang. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
FSH	Folikel stimulirajoči hormon
FTO gen	(<i>ang. fat mass and obesity associated protein</i>),
GLUT 4	Prenašalec glukoze tipa 4 (<i>ang. glucose transporter type 4</i>)
ICAM 1	Znotrajcelična adhezijska molekula1 (<i>ang. Intercellular Adhesion Molecule 1</i>)
IGF 1	Inzulinu podoben rastni faktor 1 (<i>ang. Insulin like growth factor 1</i>)
IGFBP 2	Vezavne beljakovine inzulinu podobnega rastnega faktorja 2 (<i>ang. Insulin-like growth factor-binding protein 2</i>)
IGFBP 3	Vezavne beljakovine inzulinu podobnega rastnega faktorja 3 (<i>ang. Insulin-like growth factor-binding protein 3</i>)
ITM	Indeks telesne mase
mRNA	Obveščevalna RNA (<i>ang. Messenger RNA</i>)
RNA	Ribonukleinska kislina (<i>ang. Ribonucleic acid</i>)
SIgA	Sekretorni imunoglobulin A
TSH	Tiroido stimulirajoči hormon
VCAM 1	Žilnocelična adhezijska molekula1 (<i>ang. Vascular cell adhesion molecule 1</i>)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (<i>ang. World Health Organisation</i>)

1 UVOD

Kot bodoči prehranski strokovnjaki se tekom študija pogosto srečujemo s temo prekomerne telesne mase in debelosti ljudi. Nenazadnje je to nujno, saj nas, sodeč po trenutnih trendih, v prihodnosti čaka veliko izzivov povezanih s tem patološkim stanjem organizma in zdravstvenimi težavami, ki jih povzroči in/ali poslabša. S posledicami takšnih situacij se bomo morali spopadati tudi kot širša družba, saj s seboj prinesejo tudi finančno in socialno breme. Iz teh razlogov se čedalje več pozornosti namenja, ne le odpravi že obstoječih težav, temveč njihovi preventivi, torej ukrepom, ki preprečujejo ali vsaj zmanjšujejo njihovo pojavnost. Ker je prehrana ena ključnih komponent človeških življenj in neposredno povezana z razvojem prekomerne telesne mase ter debelosti, se ti ukrepi večinsko usmerjajo na omenjeno področje, vedno večji poudarek pa ima prehrana v zgodnjih obdobjih človekovega življenja, predvsem v tako imenovanih prvih 1000 dneh (prehrana mame tekom nosečnosti, tekom dojenja in prehrana otroka do dopolnjenega drugega leta starosti). Čisto prva hrana otrok je materino mleko oziroma ustrezen nadomestek materinega mleka, po navadi prilagojeno mleko. To predstavlja prvi stik prebavil z živilom, in je nadvse pomemben za vzpostavitev stabilnega imunskega sistema. Vse več raziskav potrjuje, da ima dojenje, torej materino mleko pozitivne učinke tudi na preprečitev pojava prekomerne telesne mase. V nalogi se bomo dotaknili možnih razlogov za omenjeno povezavo, mehanizmov delovanja bioaktivnih sestavin materinega mleka, ki jih v prilagojenem mleku ni. Omenili bomo tudi glavne razlike med materinim in prilagojenim mlekom. Delovni hipotezi sta sledeči: »Hranjenje otrok s prilagojenim mlekom je povezano z debelostjo kasneje v otroštvu«, »Glavni vzroki za povezavo med dojenjem in manjšo pojavnostjo debelosti so v številnih bioaktivnih sestavinah humanega mleka (imunoglobini, hormoni, protitelesa, mikrobiota itd.), ki pomagajo pri zdravem razvoju človeškega telesa, ter pomembnejših presnovnih mehanizmov, oziroma odsotnosti omenjenih snovi v prilagojenem mleku«.

2 PREKOMERNA TELESNA MASA IN DEBELOST PRI OTROCIH

Debelost je nenalezljiva kronična bolezen ter predstavlja svetovni zdravstveni problem, ki je v porastu. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO, v nadaljevanju WHO - World Health Organisation) se je število predebelih od leta 1975 na svetovni ravni do leta 2016 potrojilo (WHO, 2016). 39 % odraslih ljudi na svetu ima prekomerno telesno maso (ITM nad 25 in do 30), 13 % odrasle svetovne populacije pa je debelih (ITM 30 ali več) (WHO, 2016). Prekomerno težkih otrok in najstnikov, starih med 5 in 19 let je bilo leta 2016 na Zemlji 340 milijonov (18 %) (WHO, 2016). Vzroki za pojav takšnega stanja so različni, poglavitni pa je neravnovesje med vnosom energije in njeno porabo, torej med kalorično vrednostjo hrane, ki jo posameznik zaužije, ter stopnjo njegove fizične aktivnosti, za katero bi pridobljeno energijo porabil. Urbanizacija, razvoj in napredovanje tehnologije, moderni (sedeči) način življenja, energijsko gosta hrana in

neprilagojenost našega telesa na tako hitro spremembo v življenjskem slogu pa še dodatno povšujejo tveganje za razvoj te bolezni s tem, ko ustvarjajo za debelost ugodno okolje (Jones, 2007). Med vzroki najdemo še genetske in v manjši meri tudi presnovne dejavnike, psihološke vplive ter postnatalno programiranje (Webster-Gandy in sod., 2012). Debelost ima na človekovo telo, družbo, ekonomijo ter okolje negativen učinek. Klinične posledice vključujejo višje tveganje za pojav kroničnih nenalezljivih bolezni (sladkorne bolezni, kardiovaskularnih bolezni), raka na dojkah in debelem črevesju, neplodnosti, sindroma policističnih jajčnikov, osteoartritis, težav z dihanjem, mobilnostjo, motoriko, ter psiholoških posledic kot so težave s samopodobo, depresija, umikanje iz družbe in socialnega življenja, kompulzivno prenejanje in podobno (Webster-Gandy in sod., 2012). Visoka incidenca omenjenih zdravstvenih stanj je obremenjujoča tudi za gospodarstvo. Pri pretežkih otrocih se vsa tveganja pričenejo veliko bolj zgodaj, večja pa je tudi možnost zgodnejših zapletov. Izpostavljenost težavam z dihanjem, večjim tveganjem za zlome kosti, visokemu krvnemu tlaku, zgodnejši inzulinski rezistenci ter negativnim psihološkim vplivom že zgodaj v življenju, prav tako pa nagnjenost k razvoju debelosti kasneje v življenju, prezgodnji smrti, motnjam v razvoju in slabša samopodoba najstnikov (WHO, 2016) zagotovo ni želena pot posameznikovega življenja. Preobilna prehrana povzroča motnje v homeostatičnih mehanizmih, ki uravnavajo telesno maso, kar lahko ohranja povečano ješčnost tudi, ko otrok odraste. Velikost maščobnih celic se znatno poveča, motena endokrina funkcija maščevja pa lahko ima za posledice tudi hormonske in druge motnje v razvoju. Moteno izločanje adiponektina ima lahko na primer pro vnetne učinke in poveča nevarnost zgodnjih kardiovaskularnih bolezni (Pirkmajer, 2015).

Povsem razumljivo je torej, da se čedalje več truda, znanja in denarja vlaga v preventivne ukrepe proti pojavu tega zdravstvenega stanja. Eden izmed njih bi lahko bilo spodbujanje dojenja otrok pri čim večjem deležu mater. Številne študije namreč, kot je bilo omenjeno že v uvodu, kažejo na to, da je odsotnost materinega mleka v prehrani otrok možen faktor tveganja za pojav debelosti.

2.1 PRENATALNI IN POSTNATALNI VZROKI ZA NASTANEK DEBELOSTI

Da debelost ni zgolj posledica pozitivne energijske bilance v človekovi prehrani potrjuje vse več znanstvenih dokazov. Genetski, hormonski in psihosomatski dejavniki, prebava, encimi in presnova imajo v povezavi z okoljem odločilen vpliv na pojavnost te bolezni (Pirkmajer, 2015).

Prenatalno obdobje otrokovega življenja označuje obdobje razvoja ploda v maternici. To obdobje ima pomembno vlogo, med drugim tudi pri oblikovanju otrokovih kasnejših prehranjevalnih navad. Največje tveganje za pojav debelosti povzročijo trije dejavniki: kajenje matere med nosečnostjo (Timmermans in sod., 2013), materina prekomerna pridobljena telesna masa med nosečnostjo (Lau in sod., 2014), kar pomeni več kot 12,5 kg pri enem otroku oziroma 25 kg pri dvojčkih za ženske z normalnim ITM-jem pred nosečnostjo (Webster-Gandy in sod., 2012) ter materin krvni sladkor oziroma pojav nosečniške sladkorne bolezni (Hillier in sod., 2007). Pri postnatalnih vzrokih govorimo o dejavnikih, katerim je otrok izpostavljen takoj po svojem rojstvu in niso več odvisni le

neposredno od matere (njenih genov, fiziologije in načina življenja), temveč od širše okolice. Mednje spadajo hitrost in obseg pridobivanja telesne mase glede na rast otroka (Druet in sod., 2012), količina spanca (Ruan in sod., 2015) ter dojenje (WHO, 2016).

3 DOJENJE

Dojenje je naraven in najbolj optimalen način hranjenja novorojenega otroka, in se kot edina prehrana priporoča vse do dopolnjenega šestega meseca starosti, kasneje pa v kombinaciji z ustrezno gosto hrano vse do dopolnjenih dveh let starosti otroka, ali dlje (WHO, 2016).

3.1 MATERINO MLEKO

Je belkasto-rumena tekočina (emulzija), ki nastane kot produkt mlečnih žlez. Materino mleko je namenjeno hranjenju človeškega mladiča - otroka. Poleg tega se v materinem mleku nahaja vrsta zaščitnih snovi, ki ščitijo novorojenca, medtem ko se njegov imunski sistem še vzpostavlja ter prebavila še razvijajo. Njegova sestava je močno odvisna od različnih dejavnikov in se tekom obdobja dojenja izrazito spreminja glede na potrebe novorojenca ter glede na okoljske dejavnike, predvsem vrsto hrane, ki jo uživa doječa mati.

3.2 NASTAJANJE MLEKA (LAKTACIJA)

Laktacija je proces sinteze in sekrecije mleka za otroka. Laktacijski cikel se prične z rastjo dojke, kar imenujemo mamogeneza (intenzivno se prične v puberteti), nadaljuje s pričetkom nastajanja mleka in sekrecije (laktogeneza 1 in laktogeneza 2), čemur sledi obdobje uravnoveženega nastajanja in izločanja mleka – galaktopoeza, (uravnana laktacija), zaključí pa se s postopno regresijo dojke in sekrecije mleka zaradi odstavljanja otroka. Mamogeneza je stadij rasti dojke, kjer mlečna žleza razvije svojo histološko in biokemijsko kapaciteto za sintezo mleka, poveča se število in velikost alveol, ki služijo sekreciji in shranjevanju mleka. Te spremembe v rasti in diferenciaciji tkiva so uravnavane s hormoni, najpomembnejši med njimi so prolaktin, estrogen, hormon posteljice (laktogen), progesteron, oksitocin, rastni hormon, FSH in TSH hormona ter adrenokortikotropni hormon (Paintal, 2011).

Laktogeneza se pri ljudeh prične približno v drugem trimesečju nosečnosti, ko prihaja do diferenciacije mlečnih žlez do točke, ko so sposobne proizvajati mleko. Kljub temu se to še ne zgodi, saj je sinteza natančno uravnavana s koncentracijo hormonov v krvi, predvsem progesterona in estrogena. Produkt laktogeneze 1 je kolostrum, ki ima specifično sestavo in vlogo v razvoju otroka. Laktogeneza 2 se prične okoli časa poroda in predstavlja začetek sinteze zrelega mleka. Inducirana je z izločitvijo posteljice iz telesa, kar v ženskem telesu sproži nenaden padec koncentracije številnih hormonov, progesterona, estrogena in posteljničnega hormona laktogena,

medtem ko raven prolaktina ostaja enaka. Ta kombinacija sproži začetek aktivne sekrecije mleka, ki doseže 'vrh' približno 3 do 4 dni po rojstvu, ko matere otroka prvič podojijo. Za nadaljnjo sintezo in sekrecijo so ključnega pomena hormonski signali, ki vzdržujejo galaktopoezo. Ko otrok prične s sesanjem bradavice, s tem stimulira receptorje na površini areole, prav tako pa ritem sesanja sproža impulze, ki prek hrbtnjače, hipotalamusa in hipofize povzročijo sproščanje oksitocina, kar se zaključi kot prehajanje mleka iz zalog v alveolah do izhodnih kanalov na površini bradavice (Paintal, 2011).

Prvo mleko, ki ga otrok zaužije, je kolostrum oziroma mleziivo. Viskozna rumenkasta tekočina je bogata z beljakovinami, predvsem imunoglobulini, laktoferinom, rastnimi faktorji in oligosaharidi (Andreas in sod., 2015), zaradi česar bi ji lahko rekli tudi »prvo naravno cepivo za novorojenega otroka«. Izloča se je le po nekaj mililitrov. Vsebuje manj maščob, laktoze, kalcija in kalija kot zrelo mleko, hkrati pa več natrija, klorida ter magnezija (Pang in Hartmann, 2007; Kulski in Hartmann, 1981). Kolostrum se izloča prve 3-4 dni po porodu. Sledi obdobje prehodnega mleka, ki se tvori okvirno 14 dni. Je nekoliko bolj vodeno, redko in vsebuje več laktoze kot maščob ter beljakovin. Na koncu sledi zrelo mleko, ki ima sestavo v okviru sledečih vrednosti: 3,2 – 3,6 g/100 ml maščob, 0,9 – 1,2 g/100 ml beljakovin ter 6,7 – 7,8 g/100 ml ogljikovih hidratov (laktoze) (Ballard in sod., 2014).

Sestava mleka se spreminja tudi med samim podojem, na začetku dojen otrok dobi bolj vodeno tekočino, z več sladkorji, da se predvsem odžaja, proti koncu podoja pa se zaradi več maščob in beljakovin lahko ustrezno nasiti (mleko je bolj gosto in rumenkaste barve). Prav tako je sestava mleka odvisna od tega, ali je otrok donošen ali nedonošen.

Ko se vzpostavi galaktopoeza, je njen glavni uravnalec prolaktin, ki je prvih nekaj tednov po rojstvu v materini krvi povišan, njegova koncentracija pa se med vsakim dojenjem še poviša, tudi med 5 do 10 krat. Laktacija se ohranja tudi pri standardnih koncentracijah prolaktina, kljub temu pa je nujna redna stimulacija s sesanjem, ki ga izvaja otrok ali mati, kadar si npr. sama črpa mleko. Laktacija se zaključi, ko se mleko ne odstranjuje več iz dojke, kar zaradi zastajanja mleka v dojki in prenehanja delovanja oksitocina deluje nestimulirajoče. Sinteza mleka se tako upočasni približno 2 do 3 dni po prenehanju dojenja ter se nato hitro ustavi (Paintal, 2011).

3.3 MAŠČOBE MATERINEGA MLEKA

Maščobe, ki so v mleku v obliki emulzije, predstavljajo približno 3,5 g/100 ml mleka, kar ustreza 40 do 55 % skupnega energijskega deleža materinega mleka. Večino predstavljajo triacilgliceridi (98 %), preostali del pa diacilgliceridi ter monoacilgliceridi, prav tako pa fosfolipidi, proste maščobne kisline in holesterol. Te spojine so v mleku v obliki maščobnih kroglic (globulov), kjer hidrofilni sloj sestavljajo fosfolipidi (predvsem sfingomielin), hidrofobno notranjost pa triacilgliceridi, povprečen premer teh globulov pa znaša 4 – 5 μm (Lopez in Menard, 2011).

Biosinteza maščobnih kislin, ki se v obdobju laktacije odvija v mlečnih žlezah ženskih dojk, je zaradi specifičnega encima (tioesteraza II) omejena na dolžino verige do 14 ogljikovih atomov v verigi, kar pomeni da nastajajo kratko in predvsem srednje verižne maščobne kisline kot so kaprinska, lavrinska ter miristinska (Hachey in sod., 1989). Nasprotno se dolgoverižne maščobne kisline (predvsem palmitinska in oleinska), ki so prisotne v materinem mleku, absorbirajo iz prehrane matere, saj je ta proces manj energetsko potraten in hitrejši kot sinteza s pomočjo elongaze in desaturaze (podaljševanje maščobnih kislin in nenasičevanje) srednje verižnih maščobnih kislin (Gardner in sod., 2017). Kratko verižne maščobne kisline so pomemben vir energije za otroka (predvsem butanojska ter propionska, ki neposredno pospešujeta oksidativno fosforilacijo). To je pri novorojenem otroku, ki črevesja še nima zadostno poseljenega z mikrobioto, izredno pomembno, saj določene črevesne bakterije prispevajo k uravnavanju človeškega metabolizma v debelem črevesu (Donohoe in sod., 2011), prav tako pa v veliki meri prispevajo k razvoju gastrointestinalnega trakta (predvsem butanojska kislina, kot so ugotovili Peng in sodelavci v študiji iz leta 2009).

Sfingomielin je ključni element mielinskih ovojníc v centralnem živčnem sistemu in zato pomembno prispeva k razvoju živčevja (Tanaka in sod., 2013).

3.4 BELJAKOVINE V MATERINEM MLEKU

Materino mleko vsebuje več kot 400 različnih beljakovin, ki predstavljajo vir energije, hranilnih snovi, imajo protimikrobno in imunomodulatorno aktivnost ter stimulirajo absorpcijo drugih hranil (Molinari in sod., 2012; Lönnerdal, 2004). Med pomembnejše beljakovine mleka uvrščamo α -laktalbumin, laktoferin, β -laktalbumin, encime (lizocim), kazeine, rastne faktorje, hormone, imunoglobuline (Orshan, 2008). Energijski delež beljakovin v mleku je približno 8 % (2 g/100 kcal) (Bratanič in sod., 2010). Razdelimo jih lahko v tri skupine, to so kazeini, proteini sirotke oziroma serum proteini ter mucini, slednji se nahajajo v membrani maščobnih globulov. Kazeini so prisotni v treh oblikah, α - kazeini, β - kazeini ter κ - kazeini, med serumske proteine spadajo α -laktalbumini, laktoferini, serumski albumini in lizocimi (Lönnerdal, 2004). Kazeinov v materinem mleku je približno 13 %, kar je najmanj med vsemi sesalci, serumskih proteinov pa ustrezno več, kar sovпада z nizko stopnjo rasti človeških otrok (Lönnerdal, 1987). Večina serumskih proteinov se sintetizira v mlečni žlezi, ostali (tudi bioaktivni encimi in hormoni) pa se v mleko prenesejo iz krvi (Lönnerdal, 2017).

3.5 NEBELJAKOVINSKI DUŠIK

Predstavlja približno 25 % vsega dušika v mleku, sestavljajo pa ga molekule, kot so urea, kreatinin, nukleotidi, proste aminokisline ter peptidi (Jennes, 1979). Nukleotidi so pomembna bioaktivna komponenta mleka, saj so pogojno esencialni v zgodnjem obdobju življenja in oblikujejo encimsko aktivnost ter metabolizem v otrokovem organizmu (Uauy in sod., 1994), prav tako so koristni pri

razvoju, rasti in regeneraciji gastrointestinalnega trakta (Singhal in sod., 2008), razvoju mikrobiote (Gutierrez-Castrellon in sod., 2007) in imunskega sistema (Hurley in Theil, 2011).

3.6 BIOAKTIVNE SNOVI V MLEKU

Številni protibakterijski in imunomodulatorni elementi v mleku nadomestijo oziroma podpirajo in zaščitijo pomanjkljivo razvit imunski sistem otroka, prav tako pa zmanjšujejo negativni vpliv in prehajanje nalezljivih patogenov po gastrointestinalnem traktu (Hansonf in Korotkova, 2002). Bioaktivne snovi v mleku zavirajo vnetne procese ter promovirajo nastajanje specifičnih protiteles, npr. antioksidantov, PAF-acetilhidrolize, interleukinov 1, 6, 8, 10, sekretorne zaviralce levkocitnih proteaz ter defenzina 1. Materino mleko prav tako vsebuje mediatorje diferenciacije in rasti limfocitov B (npr. ICAM 1 in VCAM 1 ter S-selektin, L-selektin in CD14) ter vzorčno prepoznavne receptorje (Hansonf in Korotkova, 2002).

Limfociti B spadajo med bele krvničke, in so za razvoj specifične, pridobljene imunosti otrokovega organizma izjemno pomembni, saj izločajo protitelesa, ki se ob vdoru antigena v organizem nanj vežejo ter ga uničijo. Ob aktivaciji (zaznavi tujka v organizmu s celicami pomagalkami) se limfociti B pričnejo deliti v dve vrsti hčerinskih celic, plazmatke ter male spominske celice imunskega sistema. Plazmatke s proizvodnjo specifično zgrajenih protiteles poskrbijo za uničenje antigena, male spominske celice pa v telesu ostajajo dlje časa in zadržujejo imunski spomin, ob naslednjem stiku z istim antigenom pa se posledično takoj spremenijo v plazmatke. Takšen sistem delovanja omogoča močnejši in hitrejši imunski odziv (Alberts in sod., 2002).

Vzorčno prepoznavni receptorji, ki jih prav tako najdemo v materinem mleku, so ključni receptorji za prepoznavanje mikroorganizmov v neonatalnem respiratornem in prebavnem sistemu. Ker prepoznajo molekule, ki se v telo sprostijo ob razpadu mikrobov (razni lipo polisaharidi, dvojno vijačna RNA, peptidoglikani), lahko sprožijo prvi cikel imunskega odziva, odziv prirojene imunosti preko aktivacije fagocitnih celic ter sprožanjem vnetja, nakar sledi drugi, specifični cikel imunskega odziva (aktivacija pridobljene imunosti), kjer sodelujejo limfociti (Ihan, 2011).

V mleku najdemo tudi levkocite, oligosaharide, lizocim, laktoferin, interferon-gama, nukleotide, citokine in ostale imunomodulatorne snovi, ki pripomorejo k pasivni zaščiti gastrointestinalnega, ter do neke mere tudi respiratornega trakta, s tem ko preprečujejo adherenco patogenih mikroorganizmov na sluznico. Esencialne maščobne kisline, encimi, hormoni, rastni faktorji, poliamini in druge biološke aktivne snovi v mleku prav tako prispevajo k oblikovanju zdravega organizma pri dojenih otrocih (Agostoni in sod., 2009).

Bioaktivnost mleka so na primer preučevali tudi v študiji iz leta 2014, ki je bila izvedena na odpadlih epitelih celicah v blatu dojenih otrok, ter je pokazala na neposredno povezavo izražanja genov v neonatalnem gastrointestinalnem traktu z dojenjem. Opazne so namreč bile razlike med izražanjem genov za uravnavanje profilacije, diferenciacije ter delovanje barijerne funkcije

epitelnih celic v prebavnem sistemu pri dojenih otrocih ter tistih, hranjenih s prilagojenim mlekom (Donovan in sod., 2014).

Mleko torej zagotavlja prvi vir specifične imunske odpornosti v gastrointestinalnem traktu otroka, v obliki sekretornih imunoglobulinov A (SIgA) (Brandtzaeg, 2010), katerih koncentracija je najvišja v kolostrumu – 12 mg/ml, medtem ko najdemo v zrelem mleku le približno 1 mg/ml SIgA. Dojeni otroci dobijo z mlekom matere približno 0,5-1g SIgA na dan (Lawrence in Lawrence, 2004).

V nadaljevanju sledi opis najpomembnejših bioaktivnih beljakovin v mleku, začenši z laktoferinom. Laktoferin je globularni protein v mleku, ki ima protimikrobno učinkovitost ter sodeluje pri nespecifični imunosti sluznic, prav tako pa je tudi prenašalec železovih ionov iz česar izhaja njegova sposobnost inhibicije proliferacije bakterij. Sinergistično deluje z lizocimom pri uničenju gram-negativnih bakterij (Lønnerdal, 2017). Višje koncentracije laktoferina v kolostrumu bi lahko (zaradi stimulirajočega učinka laktoferina na celično diferenciacijo (Buccigrossi in sod., 2007)) v zgodnjem otroštvu pomagale pri razvoju prebavnega trakta (Lønnerdal, 2017). Naslednja pomembna beljakovina je α -laktalbumin, ki v mlečnih žlezah skrbi za izločanje laktoze v mleko, hkrati pa se vanj izloča tudi sam. Je relativno lahko prebavljiv, med njegovo prebavo pa nastajajo peptidi, ki imajo domnevne bioaktivne učinke v prebavilih (Lønnerdal in Lien, 2003). Med drugim so to tripeptidi, ki so imunomodulatorni (Migliore-Samour in sod., 1992), peptidi, ki olajšajo absorpcijo cinka in železa (Kelleher in sod., 2003) ter antimikrobni peptidi (Pelligrini in sod., 1999). Sčasoma se v tankem črevesju absorbira ves α -laktalbumin in s tem otroku služi kot vir esencialnih aminokislin (Lønnerdal, 2017). Sekretorni imunoglobulin A je še eden izmed bioaktivnih komponent mleka, ki skrbi za odpornost telesa proti patogenim mikroorganizmom. V materinem mleku je to protitelo sintetizirano v mlečni žlezi, sestavljeno pa je iz dveh molekul IgA, ki ju vežeta dve drugi strukturi: sekrecijska komponenta ter tako imenovana veriga J, ki imunoglobulin ščitita pred proteolitično razgradnjo v prebavilih, da lahko tam nemoteno deluje (Milligan Newmark, 2013). Študije so pokazale, da je specifičnost imunoglobulinov A v materinem mleku posledica njenega imunskega odziva, saj v mleko prehajajo protitelesa, ki jih njen organizem sintetizira kot odgovor na izpostavljenost določenim patogenim dejavnikom iz njenega okolja, med perinatalnim obdobjem (Goldman, 2000; Goldman, 2002). Lizocim je aktiven encim, ki deluje protibakterijsko s kataliziranjem cepitve vezi med dvema monosaharidnima enotama v bakterijski celični steni gram pozitivnih bakterij, s tem pa uniči strukturno integriteto celične stene in povzroči smrt bakterije. V mleku bi naj imel sinergističen učinek s prej omenjenim laktoferinom, na gram negativne bakterije (Lønnerdal, 2017).

Naslednja beljakovina z opaznejšo aktivnostjo je osteopontin, ki ima v telesu vrsto funkcij, predvsem v mineralizaciji in remodelaciji kosti, protivnetnih procesih (Hwang in sod., 1994) ter imunskem odzivu, predvsem inducira delovanje celic pomagalk limfocitov T (Ashkar in sod., 2000). Tudi v materinem mleku ga najdemo v znatnih koncentracijah (Schack in sod., 2009) in

potencialno prispeva k razvoju in zaščiti gastrointestinalnega trakta ter celotnega organizma dojenega otroka (Lönnerdal, 2017).

Transkobalamin je beljakovina materinega mleka, ki veže pomembne količine vitamina B12 (Sandberg in sod., 1981) ter olajša njegovo absorpcijo v črevesnih celicah in s tem potencialno zvišuje vnos tega mikrohranila v telo (Adkins in Lönnerdal, 2002). Deluje tudi protibakterijsko (Adkins in Lönnerdal, 2003).

Med bioaktivne in količinsko prevladujoče beljakovine materinega mleka spada β -kazein, ki je fosforiliran na enem ali več treoninskih oziroma serinskih ostankih. Kadar so ti fosforilirani ostanki strukturno v bližini drug drugega, lahko kelirajo kalcij in ga s tem ohranjajo topnega, znanstveniki pa predvidevajo, da morda omogočajo lažjo absorpcijo kalcija v telesu. Za jasnejše dokaze bi bilo potrebno izvesti študije na tarčni populaciji dojenih otrok, saj so do zdaj korelacijo ugotavljali le pri odraslih (Hansen in sod., 1997; Teucher in sod., 2008). Med kazeini materinega mleka so tudi κ -kazeini, ki so v veliki meri glikozilirani in približno 40 % njihove molekulske mase pripada ogljikovim hidratom. Struktura teh je podobna strukturi ogljikovih hidratov na površju epitelne bariere tankega črevesja, kar bi lahko pomenilo, da κ -kazeini delujejo kot neke vrste 'vaba', lažni receptorji za patogene bakterije, ki se vežejo nanje namesto na celice črevesja (Lönnerdal, 2017). S tem imajo κ -kazeini potencialno imunoprotektivno funkcijo, kar so ugotovili tudi Strömquist in sodelavci že leta 1995, ko so dokazali zaščito pred *Helicobacter pylori* s pomočjo omenjene beljakovine in sklepali na pomembno delovanje tudi pri dojenih otrocih (Strömquist in sod., 1995).

Beljakovine v membrani maščobnih globulov materinega mleka sicer predstavljajo majhen delež vseh beljakovin, vendar je njihova sestava izjemno raznolika (Liao in sod., 2011). Med več kot 160 različnimi oblikami najdemo tudi nekatere, ki so specifične samo za te membrane, npr. mucin 1, laktaderin, butirofilin in ksantin oksidaza in imajo različne pozitivne učinke na organizem, kot so protivnetno, antioksidativno ter imunoprotektivno delovanje (Spitsberg, 2005).

3.7 OGLJIKOVI HIDRATI

V materinem mleku najdemo veliko različnih ogljikovih hidratov, večinski delež pa zaseda laktoza, disaharid, ki ga sestavljata kovalentno vezana glukoza ter galaktoza. Človeško mleko vsebuje najvišjo koncentracijo laktoze izmed vseh vrst sesalcev, kar pojasnujemo z intenzivnim razvojem in energetskimi potrebami možganov glede na ostale živali (ki po rojstvu najprej pričnejo pridobivati na velikosti in masi, zaradi česar so bistveno hitreje samostojni in pripravljeni na preživetje v naravi) (Andreas in sod., 2015). Izjemno pomembni so tudi oligosaharidi materinega mleka, ki služijo kot prebiotiki črevesni mikrobioti otroka (Murphy in sod., 2017). So tretje po velikosti med molekulami v materinem mleku, vsaka molekula pa vsebuje med 3 in 22 saharidnih enot, ki so sestavljene iz največ petih sladkorjev (L-fukoza, D-glukoza, D-galaktoza, N-acetilglukozamin in N-acetilnevraminska kislina) v različnih zaporedjih ter orientacijah. V mleku najdemo več kot 200 oligosaharidov, vsi pa imajo na reducirajočem koncu laktozo (Andreas in

sod., 2015). S tem, ko otrokovemu organizmu oligosaharidi služijo kot prebiotki, spodbujajo rast določenih koristnih črevesnih bakterij, kot so npr. bifidobakterije, kar preprečuje naselitev patogenih vrst (Ward in sod., 2006). Oligosaharidi človeškega mleka so pomembni tudi pri preprečevanju okužb z driskami in okužb dihalnih poti (Newburg in Walker, 2007; Morrow in sod., 2004.), modulirali pa bi naj tudi delovanje črevesnih epitelnih celic in imunsko sposobnost, s tem ko inducirajo diferenciacijo in apoptozo celic (Kuntz in sod., 2009) ter sintezo citokinov v T-celicah (Eiwegger in sod., 2010). Kako oligosaharidi delujejo zaščitno pred gastrointestinalnimi okužbami? S pomočjo dejstva, da se obnašajo kot lažni, nesignalni receptorji, kar pomeni, da se zaradi njihove oblike, ki je analogna ogljikovim hidratom na površini epitelnih celic črevesja, patogene bakterije vežejo nanje namesto na omenjene ogljikove hidrate. Ker oligosaharidi ne delujejo kot prenašalci signalov in niso na površino niti vezani, se lahko patogene bakterije skupaj z njimi izločijo iz prebavnega trakta brez škodljivih posledic za otroka (Andreas in sod., 2015). Seveda je afiniteta različnih patogenih mikroorganizmov specifična za določene ogljikove hidrate na površini epitelnih celic črevesja, zato je raznolikost oziroma spekter oblik oligosaharidov zelo pomemben, saj lahko prepreči vezavo več vrst patogenov. Opazovalna študija iz leta 2004 je npr. pokazala povezavo med vsebnostjo specifičnih oblik oligosaharidov (različne oblike in orientacije fukoze) v človeškem mleku ter pojavnostjo driske, povzročene z rodом *Campylobacter* ter kalicivirusa pri dojenih otrocih (Morrow in sod., 2004).

4 PRILAGOJENO MLEKO

Prilagojena mleka so pripravljene mešanice hranil, namenjene prehrani novorojenčkov in otrok do dvanajstega meseca starosti (oziroma tudi starejših), ki ne uživajo materinega mleka oziroma jim to ne predstavlja celotnega vira energije in hranil. Po navadi se uporabljajo mešanice v prahu, ki se jih pred uporabo raztopi v vodi, manj pogoste pa so tudi koncentrirane tekoče oblike, katerim je prav tako potrebno pred hranjenjem dodati ustrezno količino vode ter redkeje uporabljane že pripravljene različice, namenjene neposrednemu hranjenju otroka.

Sestava prilagojenega mleka bi naj bila, kar se tiče makrohranil, enaka sestavi materinega mleka (približno 4 % lipidov, 1,5 % beljakovin ter 7 % ogljikovih hidratov), vendar se pri različnih proizvajalcih pojavljajo odstopanja. Najpogosteje se za osnovo uporablja prilagojeno posneto kravje mleko, v katerem so vsebnosti beljakovin ustrezno spremenjene, glavni vir pa predstavljajo kazeini in proteini sirotke. Osnovi so dodane mešanice rastlinskih olj, ki zagotavljajo potrebne maščobne kisline, prav tako sta ločeno dodani še arahidonska ter dokozaheksaenojska maščobna kislina, vloga zagotavljanja ogljikovih hidratov pa pripada laktozi ter dodanim oligosaharidom (prebiotiki), prav tako pa v prilagojeno mleko dodajajo tudi probiotike (Martin in sod., 2016; Institute of Medicine, 2004). Manj pogosta osnova za prilagojeno mleko je tudi kozje mleko, rižev napitek in sojin napitek. Kadar ima otrok postavljen sum na alergijo na kravje mleko, se uporabljajo nadomestki z delno hidroliziranimi beljakovinami kravjega mleka (hidrolizat kazeina), v primeru

hujših alergij pa se uporablja popolne hidrolizate mlečnih beljakovin (vse beljakovine kravjega mleka so hidrolizirane do osnovnih gradnikov – aminokislin).

Med pisanjem naloge je bilo obiskanih nekaj lekarn ter fotografiranih nekaj deklaracij embalaž prilagojenega mleka, ki so na voljo strankam, pri čemer je bila postavljena omejitev na začetne (0–6 mesecev) in nadaljevalne (6–12 mesecev) različice, namenjene donošenim otrokom, brez posebnih zdravstvenih težav. Med prebiranjem hranilne sestave je bila pri večini ugotovljena skladnost s povprečno sestavo materinega mleka, le pri vsebnosti beljakovin glede na 100 kcal je bilo moč opaziti rahlo povišane vrednosti - nad 2 g/100 kcal (Bratanič in sodelavci v Smernicah zdravega prehranjevanja za dojenčke iz leta 2010 navajajo, da so potrebe nedojenih otrok po beljakovinah v prvih dveh mesecih življenja približno 2 g/100 kcal, do šestega meseca padejo na 1,65 g/100 kcal, do enega leta pa znašajo 1,46 g/100 kcal obroka), kar si razlagamo z manjšo izkoristljivostjo teh beljakovin v primerjavi z materinim mlekom. Na tem mestu omenimo še zanimivo raziskavo iz leta 2015, kjer so strokovnjaki preverjali možnost in predvsem varnost zmanjšanja vsebnosti beljakovin v prilagojenem mleku. Ugotovili so namreč, da so višje vrednosti beljakovin v nadomestkih materinega mleka v današnjem času prej škodljive kot koristne, in da je ključnega pomena ustrezna aminokislinska sestava beljakovin (predvsem pri esencialnih), saj jih otrokovo telo zaradi višje kvalitete sedaj lažje absorbira, podobno kot tiste iz materinega mleka. V raziskavi so oblikovali testno prilagojeno mleko z vsebnostjo beljakovin približno 1,61 g/100 kcal, ter jo hranili otrokom med 3 do 12 mesecev. Rezultati raziskave so pokazali ustrezno rast in pridobivanje na telesni masi v skladu z WHO-jevimi percentilnimi ravnimi krivuljami, tudi v primerjavi s kontrolno skupino, ki se je v času raziskave dojila. S tem so avtorji želeli prikazati potencialno možnost zmanjšanja vsebnosti beljakovin v prilagojenem mleku pod do zdaj minimalno zahtevanih 1,8 g/100 kcal (EFSA, 2014), saj bi s tem lahko preprečili negativne posledice (razvoj debelosti in metabolnega sindroma) zaradi prevelike vsebnosti beljakovin v otrokovi prehrani (Ziegler in sod., 2015).

Glavne pomanjkljivosti prilagojenega mleka so tudi enolična sestava skozi vso obdobje hranjenja, medtem ko se materino mleko, kot omenjeno v prejšnjih točkah te naloge, spreminja s časom (in prehrano matere) ter se s tem prilagaja trenutnim potrebam otroka; odsotnost bioaktivnih snovi, sploh imunoprotektivnih, ki v materinem mleku obsežno pripomorejo k uravnavanju otrokovega razvoja, posebej metabolizma, kot bomo podrobneje prikazali v nadaljevanju; vedno prisotne možnosti za odstopanja od priporočil glede sestave prilagojenega mleka, kar lahko rezultira v energijsko in beljakovinsko neustrezno sestavljenih obrokih; neustrezno redčenje ali zgoščevanje ter nehigienična priprava, ki lahko privede do resnejših zapletov (ravno zaradi manjše izpostavljenosti zalivančkov (nedojenih otrok) zaščitnim telesom, ki jih sicer najdemo v materinem mleku).

V preteklosti so kot nadomestek materinega mleka starši otrokom dajali tudi kravje mleko, ki so ga redčili in mu dodajali sladkorje, škrob ter rastlinska olja, vendar se strokovnjaki že dlje časa

zavedajo neprimernosti tega načina nadomeščanja materinega mleka. Otrok je ob takšni pripravi nadomestkov hitro izpostavljen mikrobiološki kontaminaciji, nepravilnostim v razmerju hranil in pomanjkanju vitaminov ter mineralov. Kravje mleko lahko zaradi previsoke vsebnosti beljakovin hitro obremeni ledvice otroka, ima neprimerno sestavo maščob (preveč nasičenih maščobnih kislin in premalo esencialnih in dolgoveržnih, večkrat nenasičenih maščobnih kislin), vsebuje premalo vitaminov in elementov, kot sta jod in železo, ki se tudi slabo absorbirata (Bratanič in sod., 2010). Spodnja preglednica prikazuje razlike in podobnosti v hranilni sestavi kolostruma, zrelega materinega mleka, kravjega mleka in prilagojenega mleka.

Preglednica 1: Primerjava hranilne sestave materinega kolostruma, materinega mleka, kravjega mleka in prilagojenega mleka (OpenStax, 2018; Medis, 2018a; Medis, 2018b)

g/100 ml	KOLOSTRUM	ZRELO		PRILAGOJENO	
		MATERINO MLEKO	KRAVJE MLEKO	(Novalac 1®)	Novalac 2®)
Skupne beljakovine	2,3	1,1	3,1	1,4	1,4
Maščobe	3,0	4,5	3,8	3,3	3
Laktoza	5,7	7,1	4,7	5,3	5,5
Kalcij	0,05	0,03	0,14	0,049	0,082
Fosfor	0,016	0,014	0,090	0,029	0,046
Natrij	0,050	0,015	0,041	0,019	0,019
Imunoglobulini	1,9	0,01	0,1	/	/

5 DEBELOST IN DOJENJE

Sedaj, ko smo si podrobneje ogledali sestavo materinega mleka ter jo primerjali s prilagojenim mlekom, lahko preidemo na možno povezavo s telesno maso otrok. Debelost je pri otrocih vse večji zdravstveni problem, ki povzroča negativne posledice tako na otrokovem telesnem kot duševnem zdravju, prav tako pa se zdravstvo sooča z vedno večjimi stroški zdravljenja bolezni, ki so posledica debelosti, starostna meja pa se pomika nižje (WHO, 2016). WHO na svoji spletni strani med ukrepe proti preprečevanju pojavnosti debelosti pri otrocih navaja tudi izključno dojenje do dopolnjenega šestega meseca starosti (WHO, 2016). O povezavi med dojenjem in debelostjo je bilo izvedenih in napisanih že nekaj študij ter člankov, v nadaljevanju pa bomo poskušali na kratko povzeti nekatere njihove rezultate in ugotovitve.

Leta 2001 je Dietz v svojem prispevku prvič poročal o pozitivni korelaciji med dojenjem in prevencijo debelosti v kasnejšem življenju (Dietz, 2001), štiri leta kasneje pa so Owen in sodelavci pregledali in povzeli rezultate do takrat objavljenih 28 študij, ki so zajemale več kot 299.000 preiskovancev ter zaključili, da dojenje proti debelosti deluje preventivno (Owen in sod., 2005). Leta 2007 so v meta analizi, ki je bila izvedena za WHO, avtorji zapisali, da je dojenje povezano z 22 % zmanjšanim tveganjem za debelost kasneje v življenju. (Horta in sod., 2007). V letu 2013 so izvedli študijo z modelom multinominalne logistične regresije, ki je prav tako potrdila, da dojenje do 6 ali 7 mesecev starosti pozitivno vpliva na manjšo pojavnost prekomerne telesne mase in debelosti otrok v primerjavi z otroki, hranjenimi s prilagojenim mlekom (Yamakawa in sod., 2013). Kohortna študija iz leta 2018 je prav tako podala rezultate, ki govorijo v prid dojenja glede zaščite pred debelostjo, saj so otroci, dojeni vsaj prvo leto življenja imeli kar za polovico manjše možnosti za razvoj debelosti kot tisti, ki niso nikoli uživali materinega mleka ali so bili dojeni manj kot 17 tednov (Bell in sod., 2018).

Kljub tem številnim dokazom pa obstajajo tudi prispevki, ki so na podlagi študij in raziskovalnega dela predstavili drugačne ugotovitve. Na primer avstralska kohortna študija iz leta 2005, kjer so novorojence spremljali 8 let, je pokazala, da so otroci, dojeni več kot 12 mesecev bili vitkejši pri enem letu starosti, ne pa pri osmih. Tisti, dojeni manj kot 4 mesece, so imeli najvišje tveganje za prekomerno telesno maso med prvim in osmim letom starosti. (Burke in sod., 2005) Kwok in sodelavci med spremljanjem 8.327 otrok iz Hong Konga niso opazili povezave med dojenjem in ITM otrok pri sedmih letih starosti (Kwok in sod., 2010). Študija iz leta 2018 je prav tako ovrgla povezavo med dolžino dojenja in ITM pri sedmih in enajstih letih starosti, bila pa je opazna rahlo povišana vrednost ITM pri enajstih letih pri otrocih, ki so prešli na kombinirano prehrano pred četrtem mesecem starosti (Schmidt Morgen in sod., 2018).

Kot je torej razvidno iz tega hitrega pregleda nekaterih znanstvenih prispevkov, si avtorji niso enotni glede vpliva dojenja na zaščito pred debelostjo. V nadaljevanju bomo omenili najpogostejše, z dojenjem in prekomerno telesno maso otrok povezane dejavnike, ki jih omenja večina študij ter pojasnili njihov predvidevan vpliv na omenjeno korelacijo.

5.1 TRAJANJE DOJENJA

Trajanje dojenja lahko neposredno vpliva na otrokovo sposobnost samouravnavanja zaužite količine mleka ter njegovo rast, kar dokazujejo številne razlike med kratkotrajno in dolgotrajno dojenimi otroci (Marseglia in sod., 2015). Mnenja in priporočila glede trajanja ekskluzivnega dojenja so deljena, v splošnem pa se (tudi pri WHO in UNICEF-u) svetuje vsaj 6 mesecev izključnega dojenja, tudi v povezavi s prevencijo debelosti (WHO, 2016). Harder in sodelavci so leta 2005 med meta analizo sedemnajstih študij s tremi različnimi analiznimi metodami opazili obratno sorazmernost med dolžino dojenja in tveganjem za pojav debelosti, kot kontrolna skupina pa so bili pri vseh študijah opazovani otroci, hranjeni s prilagojenim mlekom (Harder in sod., 2005). Daljše dojenje torej znižuje verjetnost za debelost (Caleyachetty in sod., 2013), vzroki pa bi lahko bili zgodnejše uvajanje goste hrane v primeru krajšega dojenja, kar običajno pomeni tudi večjo vsebnost beljakovin v obrokih (v primerjavi z materinim mlekom) (Mäkelä in sod., 2014) ter slabša signalizacija in uravnavanje apetita, kar lahko privede do pogostejših hranjenj in več zaužite energije (Reyes in sod., 2014). Abarin in sodelavci so leta 2012 predvidevali vpliv daljšega dojenja na uravnavanje gena FTO, ki ima predvidoma povezavo s povišanim ITM ter zamaščenostjo (Abarin in sod., 2012). Gen FTO posega v delovanje hipotalamusa in njegovo uravnavanje apetita, porabo energije in stopnjo metabolizma, z dojenjem pa se njegovo delovanje aktivira, česar se bomo podrobneje dotaknili v nadaljevanju (Melnik in sod., 2017). Med pozitivnimi učinki daljšega dojenja so opazili tudi manjšo verjetnost za pojav hiperholesterolemije, visokega krvnega tlaka in sladkorne bolezni tipa 2 kasneje v življenju (Plagemann in Harder, 2005).

Večina strokovnjakov se strinja, da je dojenje manj kot dva meseca nezadostno za otrokov optimalen razvoj zaradi prekratke izpostavljenosti zaščitnim snovem v materinem mleku, ki vplivajo tudi na uravnavanje metabolizma ter s tem pridobivanje telesne mase (Marseglia in sod., 2015).

5.2 MOŽNI MEHANIZMI DELOVANJA

V večini se mehanizmi zaščite pred debelostjo s pomočjo dojenja navezujejo na hormone, njihovo prisotnost v mleku, odsotnost v prilagojenem mleku ter vpliv na razvoj organizma in njegovega delovanja. Inzulin, inzulinu podoben rastni faktor (IGF-1), leptin, adiponektin, grelin, obestatin in rezistin so povezani z nastankom debelosti (Marseglia in sod., 2015). Preko vnetnih dejavnikov, kot sta npr. interleukin 6 in TNF alfa, ki ju najdemo v materinem mleku (Arrigo in sod., 2013; Fields in Demerath, 2012) vplivajo ti hormoni neposredno na razvoj puste in maščobne mase ter jačajo signale za uravnavanje apetita (Harder in sod., 2005), izboljšujejo odzivnost na otrokov občutek sitosti ter znižujejo tveganje za prenejdanje (Davis in sod., 2007). Mleko bi naj nasploh pomembno vplivalo na nekatere aspekte epigenetskega uravnavanja razvoja novorojenega otroka (Melnik in sod., 2017), predvsem preko molekule miRNA (ta se iz mleka prenaša v telo otroka), ki

deluje na DNA metiltransferazao ter s tem povzroči hipometilacijo ter aktivacijo genov ključnih razvojnih hormonov, ki sodelujejo pri presnovi, imunskem odzivu, adipogenezi, nastajanju kosti, zdravju kože, itd (Melnik in sod., 2017).

5.3 BELJAKOVINE V PRILAGOJENEM MLEKU, INZULIN IN IGF-I

Inzulin je polipeptidni hormon trebušne slinavke, ki ga izdelujejo β -celice Langerhansovih otočkov. V telesu med drugim pomaga zniževati nivo glukoze v krvi, tako da omogoča vstavljanje transporterja za glukozo GLUT4 v membrano mišičnih in maščobnih celic, s čimer se glukoz lahko iz krvi prenese in pretvori v glikogen ali trigliceride. Visoka koncentracija inzulina povzroča hitrejšo in obsežnejšo pretvorbo sladkorjev v maščobo. Perinatalna hiperinzulinemija inducira ključne spremembe v nevroendokrinem sistemu, ki uravnava pridobivanje telesne mase, energetski metabolizem in vnos hrane (Plagemann, 2004).

V prilagojenem mleku je večinski vir beljakovin po navadi kravje mleko. Beljakovine so manj ustrezne kot tiste v materinem mleku, predvsem zaradi drugačne aminokislinske sestave. Vsebnost beljakovin na enoto energije v prilagojenem mleku je tako višja kot v materinem, predvsem, ker se stremi k zadostitvi potreb po aminokislinah pri otroku ter izkoristku beljakovin iz mleka tuje vrste (Mace in sod., 2006).

Prevelik vnos beljakovin v telo razvijajočega otroka (tudi s prilagojenim mlekom) je povezan s povečanim izločanjem inzulina ter IGF-1, kar pripomore k prekomernemu povečevanju telesne mase. Spodaj so opisane nekatere študije, ki so to trditev potrdile. Otroci, hranjeni s prilagojenim mlekom namesto z materinim mlekom so izpostavljeni večjemu tveganju za inzulinsko rezistenco ter sladkorno bolezen tipa 2 (Owen in sod., 2006; Hui in sod., 2018; Horta in sod., 2015). Pri zalivančkih so v urinu zaznali višje vrednosti C-peptida, ki je indikator izločanja inzulina (Axelsson in sod., 1989), prav tako pa pri odraslih, v otroštvu nedojenih, ugotavljajo do 3 % nižjo vsebnost inzulina v krvi (Owen in sod., 2006). V študiji iz leta 2011 so bili prekomerno težki in debeli osem let stari otroci, ki so bili s prilagojenim mlekom hranjeni več kot 4 mesece, bolj inzulinsko rezistentni kot dojeni, na kar se je njihov organizem odzival s povišanim izločanjem inzulina (Manco in sod., 2011). Omenjene višje vrednosti inzulina bi lahko pojasnile večjo nalaganje subkutanega maščobnega tkiva (Lucas in sod., 1980), povezane pa bi naj bile z višjo vsebnostjo razvejanih aminokislin v krvi (Newgard in sod., 2009).

Da visok vnos beljakovin in energije med nosečnostjo in postnatalnim obdobjem upočasnijo bazalni metabolizem, so dokazali tako pri podganah kot ljudeh, hkrati pa poviša adipoznost za več kot 10 % (Daenzer in sod., 2002; Jones, 1984). Višek beljakovin znižuje obseg lipolize in izločanje rastnega hormona (Koletzko in sod., 2009), ob enem pa povečuje izločanje inzulina in IGF-1, kar spodbuja adipogenezo (nastanek maščobnih celic) preko avtokrino-parakrinih poti (Socha in sod., 2011) v prvih dveh letih življenja (Lucas in sod., 1981). Leta 2017 so v študiji Breij in sodelavci opazili pozitivno korelacijo med serumskimi vrednostnimi inzulina v krvi in povečanjem telesne

mase na račun maščevja pri otrocih, hranjenih s prilagojenim mlekom, v primerjavi z dojenimi (Breij in sod., 2017). IGF-1 za svoje delovanje in prenos v organizmu potrebuje vezavne beljakovine IGF (IGF binding proteins- IGFBPs), med katerimi sta pomembna IGFBP 2, ki zmanjšuje serumsko vrednost IGF-1, kar inhibira adipogenezo in večanje maščobnih celic ter IGFBP 3, ki poleg tega inhibira še delovanje inzulina (Marseglia in sod., 2015). Zato je pri pridobivanju mase na račun maščobe pomembna tudi koncentracija omenjenega faktorja. Višja vsebnost beljakovin v prilagojenem mleku, kot omenjeno, povečuje izločanje inzulina.

Vidimo torej, da večina dokazov kaže na povezavo med vsebnostjo beljakovin v prilagojenem mleku, povišanimi koncentracijami inzulina v krvi zalivančkov ter prekomerno telesno maso v otroštvu.

5.4 LEPTIN

Leptin je hormon, ki ga izločajo bele maščobne celice in ima poglavito vlogo pri uravnavanju apetita, s tem ko deluje na hipotalamus in povzroča občutek sitosti - zavira apetit. Leptin uravnava energijski vnos (deluje nasprotno grelinu – 'hormonu lakote') in spodbuja bazalni metabolizem s tem, ko prenaša signal o zadostnosti maščobnih zalog v telesu. Poleg belih maščobnih celic se hormon sintetizira tudi v rjavem maščevju, skeletnih mišicah, jajčnikih, kostnem mozgu, posteljici in mlečnih žlezah (Smith-Kirwin in sod., 1998). Preko slednjih preide v materino mleko, posebno v kolostrum (Marseglia in sod., 2015) ter v otrokov krvni obtok preko receptorjev v epitelih celicah želodca ter tankega črevesja (Barrenetxe in sod., 2002). Omenjeni prehodi bi lahko pomenili pomembno vlogo leptina tudi pri aktivaciji signalnih poti, ki so vključene v razvoj otrokovega gastrointestinalnega trakta (Schuster in sod., 2011). Kljub temu, da leptin zavira apetit in ga najdemo v mleku, so v številnih študijah opazili višjo koncentracijo tega hormona v krvi zalivančkov (Breij in sod., 2017; Petridou in sod., 2005). Čeprav ni bilo posebej navedeno, lahko sklepamo, da so ti otroci imeli (glede na prej omenjene mehanizme in izsledke drugih študij) višji odstotek maščobne mase kot dojeni. Možna razlaga za višjo koncentracijo leptina v krvi bi lahko bila sinteza v maščobnih celicah (tudi pri debelih odraslih je leptina v krvi več, ker se ga več proizvaja zaradi odstotka in velikosti maščobnih celic (Considine in sod., 1996). Nismo zasledili podatkov, ki bi pojasnili, zakaj zalivančki kasneje zaradi višjih koncentracij leptina v krvi niso razvili boljšega uravnavanja apetita in imeli zvišanega metabolizma, kar bi se odrazilo v znižanju telesne mase. Nasprotno so prav tako v številnih študijah zasledili obratne rezultate, pričakovano višje vrednosti leptina v krvi dojenih otrok (Savino in sod., 2008; Yiş in sod., 2010). Zanimivi so tudi izsledki študije iz leta 2013, ko so avtorji opazili epigenetski mehanizem, ki je lahko dodaten korak k dokazovanju zaščitne funkcije dojenja v zvezi z debelostjo. Ugotovili so, da dojenje povzroča zmanjšan obseg metilacije gena za leptin (z metilacijo se gen inaktivira), kar pomeni lažje izražanje gena in s tem proizvodnjo leptina (Obermann-Borst in sod., 2013).

5.5 ADIPONEKTIN

Adiponektin je hormon, ki se izloča iz maščobnih celic in uravnava koncentracijo glukoze, s tem ko znižuje glukoneogenezo in absorpcijo glukoze, ter spodbuja β -oksidacijo maščobnih kislin. V materino mleko se izloča iz maščobnih celic v dojkah, njegova koncentracija v krvi novorojenčkov pa je neposredno povezana s telesno maso in velikostjo ob rojstvu, občutljivostjo na inzulin in vrednostmi leptina v krvi (Marseglia in sod., 2015). Obratno je sorazmerna z nalaganjem maščobnega tkiva in pridobivanjem na telesni masi (Marseglia in sod., 2015), sploh med prvimi štirimi meseci življenja (Savino in sod., 2012). Znanstveniki predvidevajo tudi, da je adiponektin v materinem mleku pomemben kot spodbujevalec katabolizma ob uvajanju goste hrane (Kon in sod., 2014; Çatlı in sod., 2014).

5.6 GRELIN

Grelin je hormon, ki deluje nasprotno leptinu - prav tako vpliva na hipotalamus, na isto vezavno mesto kot leptin - in povečuje občutek lakote, vzbuja apetit in s tem vpliva na vnos hrane v telo, uravnava razporeditev ter porabo energije v telesu (Burger in sod., 2014). Izločajo ga grelinske celice v gastrointestinalnem traktu, prisoten pa je tudi v materinem mleku. Grelin z delovanjem na grelinske receptorje vpliva tudi na izločanje ravnega hormona, metabolizem glukoze in lipidov, delovanje živčnih in kardiovaskularnih celic ter imunskega sistema (Yin in sod., 2014). Kratkoročno torej vpliva na vnos hrane, dolgoročno pa med drugim na shranjevanje maščobnih zalog (Cummings, 2006). V že prej omenjeni študiji iz leta 2017, kjer so merili serumske koncentracije hormonov pri dojenih otrocih in jih primerjali z zalivančki, so tudi pri grelinu ugotovili povišane vrednosti pri slednjih (Breij in sod., 2017). Grelin in leptin delujeta na receptorje v arkuatnem jedru hipotalamusa in sta ena izmed ključnih snovi, ki med neonatalnim obdobjem vplivajo na normalen razvoj nevrnalnih poti med hipotalamičnimi nevroni (Steculorum in sod., 2015). Previsoke vrednosti v otroštvu lahko zato dolgoročno vplivajo na uravnavanje metabolizma ter povzročijo trajne motnje presnove (Collden in sod., 2014). V omenjeni študiji vrednosti sicer niso bile previsoke, bile pa so še zmerom višje kot pri dojenih otrocih. Prav tako lahko povišane koncentracije grelina v krvi pri razvijajočih se otrocih oslabijo delovanje leptina na arkuatno jedro hipotalamusa (Steculorum in sod., 2015), kar posledično pomeni motnje v občutku sitosti in porabi energije.

5.7 OBESTATIN

Tudi obestatin je eden izmed hormonov v materinem mleku, ki uravnava metabolizem v našem telesu. Proizvaja se v specializiranih epitelnih celicah želodca in tankega črevesja, prav tako pa v epiteliju mlečne žleze. V mleko prehaja tudi preko krvi. Deluje podobno kot leptin, saj nasprotuje grelinu, je torej anoreksogeni hormon, kot so dokazali Aydin in sodelavci (2008).

6 ZAKLJUČEK

Dojenje je nedvomno najbolj optimalen način hranjenja otroka. Poleg vseh drugih pozitivnih učinkov na zdravje bi lahko z gotovostjo trdili, da ugodno vpliva tudi na preprečevanje pojava prekomerne mase otrok. Vsekakor se mora dojenje še naprej spodbujati, če je to le mogoče. Delovni hipotezi iz začetka naloge (»Hranjenje otrok s prilagojenim mlekom je povezano z debelostjo kasneje v otroštvu« in »Glavni vzroki za povezavo so v številnih bioaktivnih sestavinah materinega mleka (imunoglobini, hormoni, protitelesa, mikrobiota itd.), ki pomagajo pri zdravem razvoju človeškega telesa ter pomembnejših presnovnih mehanizmov, oziroma odsotnosti omenjenih snovi v prilagojenem mleku«) smo potrdili, ob tem da se zavedamo, da povezave in mehanizmi še niso celoti raziskani, ter hkrati opozarjamo na potrebo po večji, daljši, obsežnejši in natančnejši, celoviti študiji, ki bi lahko spremljala več otrok iz vseh delov sveta, natančno določala vsebnosti različnih snovi v njihovem telesu ter omogočila omejitve vplivov na telesno maso otrok. S tem bi dobili verodostojne rezultate.

7 VIRI

- Abarin T., Wu Y.Y., Warrington N., Lye N.S., Pennell C., Briollais L. 2012. The impact of breastfeeding on FTO-related BMI growth trajectories: an application to the Raine pregnancy cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 41: 1650-1660
- Adkins Y., Lönnnerdal B. 2002. Mechanisms of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 35, 2: 192-198
- Adkins Y., Lönnnerdal B. 2003. Potential host-defense role of a human milk vitamin B12-binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breast-fed infants, as assessed with porcine haptocorrin *in vitro*. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77, 5: 1234-1240
- Agostoni C., Braegger C., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Michaelsen K.F., Mihatsch W., Moreno L.A., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., van Goudoever J. 2009. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN, committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49, 1: 112-125
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. 2002. *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York, Garland Science: 1367 str.
- Andreas N.J., Kampmann B., Mehring Le-Doare K. 2015. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*, 91, 11: 629-635
- Arrigo T., Chirico V., Salpietro V., Munafo C., Ferrau V., Gitto E., Lacquaniti A., Salpietro C. 2013. High-mobility group protein B1: a new biomarker of metabolic syndrome in obese children. *European Journal of Endocrinology*, 168, 4: 631-638
- Ashkar S., Weber G.F., Panoutsakopoulou V., Sanchirico M.E., Jansson M., Zawaideh S., Rittling S.R., Denhardt D.T., Glimcher M.J., Cantor H. 2000. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science (New York)*, 287: 860-864
- Axelsson I.E., Ivarsson S.A., Raiha N.C. 1989. Protein intake in early infancy: effects on plasma amino acid concentrations, insulin metabolism, and growth. *Pediatric Research*, 26, 6: 614-617
- Aydin S., Ozkan Y., Erman F., Gurates B., Kilic N., Colak R., Gundogan T., Catak Z., Bozkurt M., Akin O., Sen Y., Sahn I. 2008. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition*, 24: 689-693
- Ballard O., Morrow A.L. 2013. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*, 60, 1: 49-74
- Barrenetxe J., Villaro A.C., Guembe L., Pascual I., Munoz-Navas M., Barber A., Lostao M.P. 2002. Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral membrane, and cytoplasm of enterocytes. *Gut*, 50, 6: 797-802
- Bell S., Yew S.S.Y., Devenish G., Ha D., Do L., Scott J. 2018. Duration of breastfeeding, but not timing of solid food, reduces the risk of overweight and obesity in children aged 24 to 36 months: findings from an australian cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15, 4: e599, doi:10.3390/ijerph15040599: 14 str.

- Brandtzaeg P. 2010. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *Journal of Pediatrics*, 156, 2: 8-15
- Bratanič B., Fidler Mis N., Hlastan Ribič C. Potočnik R., Širca Čampa A., Kocen R., Fajdiga Turk V. 2010. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke. Ljubljana, Ministrstvo za zdravje: 72 str.
- Breij L.M., Mulder M.T., van Vark-van der Zee L.C., Hokken-Koelega A.C.S. 2017. Appetite-regulating hormones in early life and relationships with type of feeding and body composition in healthy term infants. *European Journal of Nutrition*, 56, 4: 1725-1732
- Buccigrossi V., de Marco G., Bruzzese E., Ombrato L., Bracale I., Polito G., Guarino A. 2007. Lactoferrin induces concentration dependent functional modulation of intestinal proliferation and differentiation. *Pediatric Research*, 61, 4: 410-414
- Burger K.S., Berner L.A. 2014. A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behavior. *Physiology & Behavior*, 136: 121-126
- Burke V., Beilin L.J., Simmer K., Oddy W.H., Blake K.V., Doherty D., Kendall G.E., Newnham J.P., Landau L.I., Stanley F.J. 2005. Breastfeeding and overweight: longitudinal analysis in an Australian birth cohort. *Journal of Pediatrics*, 147, 1: 56-61
- Caleyachetty A., Krishnaveni G.V., Veena S.R., Hill J., Karat S.C., Fall C.H., Wills A.K. 2013. Breastfeeding duration, age of starting solids and high BMI risk and adiposity in Indian children. *Maternal & Child Nutrition*, 9, 2: 199-216
- Çatlı G., Olgac N., Dündar B. 2014. Adipokines in breast milk: an update. *Journal of Clinical Research and Pediatric Endocrinology*, 6, 4: 192-201
- Colliden G., Balland E., Parkash, J., Caron, E., Langlet F., Prevot V., Bouret S. G. 2014. Neonatal overnutrition causes early alterations in the central response to peripheral ghrelin. *Molecular Metabolism*, 4, 1: 15-24
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334, 5: 292-295
- Cummings D.E. 2006. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight, *Physiology & Behaviour*, 89, 1: 71-84
- Daenzer M., Ortmann S., Klaus S., Metges C.C. 2002. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *Journal of Nutrition*, 132, 2: 142-144
- Davis J.N., Weigensberg M.J., Shaibi G.Q., Crespo N.C., Kelly L.A., Lane C.J., Goran M.I. 2007. Influence of breastfeeding on obesity and type 2 diabetes risk factors in Latino youth with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 4: 784-789
- Dietz W.H. 2001. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA*, 285, 19: 2506-2507

- Donohoe D.R., Garge N., Zhang X., Sun W., O'Connell T.M., Bunger M.K. 2011. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, 13, 5: 517-526
- Donovan S.M., Wang M., Monaco M.H., Martin C.R., Davidson L.A., Ivanov I., Chapkin R.S. 2014. Noninvasive molecular fingerprinting of host–microbiome interactions in neonates, *FEBS Letters*, 588, 22: 4112-4119
- Druet C., Stettler N., Sharp S., Simmons R.K., Cyrus Cooper G., Davey Smith U., Ekelund C., Lévy-Marchal, Marjo-Ritta J., Kuh D., Ken K. Ong K.K. 2012. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26, 1: 19-26
- EFSA. 2014. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*, 12, 7: 3760, doi:10.2903/j.efsa.2014.3760: 106 str.
- Eiwegger T., Stahl B., Haidl P., Schmitt J., Boehm G., Dehlink E., Szépfalusi Z. 2010. Prebiotic oligosaccharides: *in vitro* evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 21, 8: 1179-1188
- Fields D.A., Demerath E.W. 2012. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- α in human breast-milk with infant growth and body composition. *Pediatric Obesity*, 7, 4: 304-312
- Gardner A. S., Rahman I. A., Lai C.T., Hepworth A., Trengove N., Hartmann P. E., Geddes D. T. 2017. Changes in fatty acid composition of human milk in response to cold-like symptoms in the lactating mother and infant. *Nutrients*, 9, 9: e1034, doi: 10.3390/nu9091034: 28 str.
- Goldman A.S. 2002. Evolution of the mammary gland defense system and the ontogeny of the immune system. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 7, 3: 277-289
- Goldman A.S. 2000. Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective. *Journal of Nutrition*, 130: 426S–431S
- Gutierrez-Castrellon P., Mora-Magana I., Diaz-Garcia L., Jimenez-Gutierrez C., Ramirez-Mayans J., Solomon-Santibanez G.A. 2007. Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 98, 1: S64-S67
- Hachey D.L., Silber G.H., Wong W.W., Garza C. 1989. Human lactation II: Endogenous fatty acid synthesis by the mammary gland. *Pediatric Research*, 25, 1: 63-68
- Hansen M., Sandström B., Jensen M. 1997. Casein phosphopeptides improve zinc and calcium absorption from rice-based but not from whole-grain infant cereal. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 24, 1: 56–62
- Hanson L. Å., Korotkova M. 2002. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Seminars in Neonatology*, 7, 4: 275-281
- Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A. 2005. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 162, 5: 397-403

- Hillier T.A., Pedula K.L., Schmidt M.M., Mullen J.A., Charles M.A., Pettitt D.J. 2007. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*, 30, 9: 2287-2292
- Horta B.L., Bahl R., Martines J.C., Victora C.G. 2007. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: Systematic reviews and meta-analysis. Geneva, World Health Organisation: 52 str.
- Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. 2015. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Acta Paediatrica*, 104, 467: 30–37
- Hui L.L., Kwok M.K., Nelson E.A.S., Lee S.L., Leung, G.M., Schooling, C.M. 2018. The association of breastfeeding with insulin resistance at 17 years: prospective observations from Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Maternal and Child Nutrition*, 14, 1: e12490, doi: 10.1111/mcn.12490: 15 str.
- Hurley W.L, Theil P.K. 2011. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*, 3, 4: 442-474
- Hwang S.M., Lopex C.A., Heck D.E., Gardner C.R., Laskin .DL., Laskin J.D., Denhardt D.T. 1994. Osteopontin inhibits induction of nitric oxide synthase gene expression by inflammatory mediators in mouse kidney epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 269: 11–15
- Ihan A. 2011 Cepiva in imunost. V: Cepljenje in cepiva: Dobre prakse varnega cepljenja, Kraigher A., Ihan A. Avčin T. (ur.). Ljubljana, Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja RS: 131-157
- Institute of Medicine. 2004. Infant formula: evaluating the safety of new ingredients. Washington DC, The National Academies Press: 41-54
- Jenness R. 1979. The composition of human milk. *Seminars in Perinatology*, 3, 3: 225-239
- Jones A.P., Simson E.L., Friedman M.I. 1984. Gestational undernutrition and the development of obesity in rats. *Journal of Nutrition*, 114, 8: 1484-1492
- Jones A., Bentham G., Foster C., Hillsdon M., Panter J. 2007. Tackling obesities: Future choices- obesogenic environments- evidence review. London, Department of Innovation Universities and Skills: 62 str.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/295681/07-735-obesogenic-environments-review.pdf (maj 2018)
- Kelleher S.L., Chatterton D., Nielsen K., Lönnerdal B. 2003. Effects of glycomacropeptide and a-lactalbumin supplementation of infant formula on growth and nutritional status in infant rhesus monkeys. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77, 5: 1261–1268
- Koletzko B., von Kries K., Closa Monasterolo R., Subias J.E., Scaglioni S., Giovannini M., Beyer J., Demmelmair H., Anton B., Gruszfeld D., Dobrzanska A., Sengier A., Langhendries J.P., Rolland Cachera M.F., Grote V. 2009. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 5: 1502S-1508S

- Kon I., Shilina N., Gmoshinskaya M., Ivanushkina T. 2014. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 65, 4: 317-323
- Kulski J.K., Hartmann P.E. 1981. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 59, 1: 101–114
- Kuntz S., Kunz C., Rudloff S. 2009. Oligosaccharides from human milk induce growth arrest via G2/M by influencing growth-related cell cycle genes in intestinal epithelial cells. *British Journal of Nutrition*, 101, 9: 1306-1315
- Kwok M.K., Schooling C.M., Lam T.H. 2010. Does breastfeeding protect against childhood overweight? Hong Kong's 'Children of 1997' birth cohort. *International Journal of Epidemiology*, 39: 297–305
- Lau E.Y., Liu J., Archer E., McDonald S.M., Liu J. 2014. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *Journal of Obesity*, 2014: 524939, doi: 10.1155/2014/524939: 16 str.
- Lawrence R.M., Lawrence R.A. 2004. Breast milk and infection. *Clinical Perinatology*, 31, 3: 501-528
- Liao Y., Alvarado R., Phinney B., Lönnerdal B. 2011. Proteomic characterization of human milk fat globule membrane proteins during a 12 month lactation period. *Journal of Proteome Research*, 10, 8: 3530-3541
- Lönnerdal B. 2017. Bioactive proteins in human milk—Potential benefits for preterm infants, *Clinics in Perinatology*, 44, 1: 179-191
- Lönnerdal B. 2004. Human milk proteins: key components for the biological activity of human milk. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 554: 11-25.
- Lönnerdal B., Lien E.L. 2003. Nutritional and physiologic significance of alphas1-lactalbumin in infants. *Nutrition Reviews*, 61, 9: 295-305
- Lönnerdal B., Woodhouse L.R., Glazier C. 1987. Compartmentalization and quantitation of protein in human milk. *Journal of Nutrition*, 117, 8: 1385-1395
- Lopez C., Ménard O. 2011. Human milk fat globules: Polar lipid composition and *in situ* structural investigations revealing the heterogeneous distribution of proteins and the lateral segregation of sphingomyelin in the biological membrane. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 83, 1: 29-41
- Lucas A., Boyes S., Bloom S.R., Aynsley-Green A. 1981. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula-feeding. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 70, 2: 195-200
- Lucas A., Sarson D.L., Blackburn A.M., Aynsley-Green A., Sarson D., Adrian T., Bloom S. 1980. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet*, 1: 1267-1269

- Mace K., Steenhout P., Klassen P., Donnet A. 2006. Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *Nestle Nutrition Workshop Series, Pediatric Programme*, 58: 189-203
- Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G. L. 2016. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*, 8, 5: 279-279
- Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Cuppari C., Salpietro V., Filippelli M., Trovato A., Gitto E., Salpietro C., Arrigo T. 2015. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women and Birth: Journal of the Australian College of Midwives*, 28, 2: 81-86
- Manco M., Alterio A., Bugianesi E., Ciampalini P., Mariani P., Finocchi M., Agostoni C., Nobili V. 2011. Insulin dynamics of breast- or formula-fed overweight and obese children. *Journal of the American College of Nutrition*, 30, 1: 29-38
- Medis. 2018a. Novalac 1, začetno mleko za dojenčke: 4 str.
<https://www.novalac.si/katalog-izdelkov/izdelek/podrobnosti/novalac-1-400-g/> (maj 2018)
- Medis. 2018b. Novalac 2, nadaljevalno mleko za dojenčke: 4 str.
<https://www.novalac.si/katalog-izdelkov/izdelek/podrobnosti/novalac-2-400-g/> (maj 2018)
- Melnik B.C., Schmitz G. 2017. Milk's role as an epigenetic regulator in health and disease. *Diseases*, 5, 1: e12, doi: 10.3390/diseases5010012: 54 str.
- Migliore-Samour D., Roch-Arveiller M., Tissot M., M'hamed J., Karim K., Giroud. J.P., Jollw P. 1992. Effects of tripeptides derived from milk proteins on polymorphonuclear oxidative and phosphoinositide metabolisms. *Biochemical Pharmacology*, 44, 4: 673–680
- Milligan Newmark L. 2013. Chimeric milk antibodies bind more pathogens. *SPLASH! milk science update, International Milk Genomics Consortium*: 4 str.
<http://milkgenomics.org/article/chimeric-milk-antibodies-bind-more-pathogens/> (april 2018)
- Molinari C.E., Casadio Y.S., Hartmann B.T., Livk A., Bringans S., Arthur P.G., Hartmann P.E. 2012. Proteome mapping of human skim milk proteins in term and preterm milk. *Journal of Proteome Research*, 11, 3: 1696-1714
- Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Jiang X., Guerrero M.L., Meinzen-Derr J.K., Farkas T., Chaturvedi P., Pickering L.K., Newburg D.S. 2004. Human milk oligosaccharide blood group epitopes and innate immune protection against campylobacter and calicivirus diarrhea in breastfed infants. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 554: 443-446
- Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Jiang X., Guerrero M.L., Meinzen-Derr J.K., Farkas T., Chaturvedi P., Pickering L.K., Newburg D.S. 2004. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *Journal of Pediatrics*, 145, 3: 297-303
- Murphy K., Curley D., O'Callaghan T. F., O'Shea C.A., Dempsey E. M., O'Toole P. W., Ross R. P., Ryan C. A., Stanton C. 2017. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: A pilot study. *Scientific Reports*, 7: 40597, doi: 10.1038/srep40597: 10 str.

- Newburg D.S, Walker W.A. 2007. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatric Research*, 61, 1: 2-8
- Newgard C.B., An J., Bain J.R., Muehlbauer M.J., Stevens R.D., Lien L.F., Haqq A.M., Shah S.H., Arlotto M., Slentz C.A., Rochon J., Gallup D., Ilkayeva O., Wenner B.R., Yancy W.S. Jr., Eisenson H., Musante G., Surwit R.S., Millington D.S., Butler M.D., Svetkey L.P. 2009. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metabolism*, 9, 4: 311-326
- Obermann-Borst S. A., Eilers P. H.C., Tobi E. W., de Jong F. H., Slagboom P. E., Heijmans B.T., Steegers-Theunissen R. P.M. 2013. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the LEPTIN gene in very young children. *Pediatric Research*, 74, 3: 344-349;
- OpenStax. 2018. Human development and the continuity of life: Lactation. V: Anatomy and physiology. Houston, OpenStax CNX: 1350-1353
<https://cnx.org/contents/FPtK1zmf@11.1:XYWI7zMe@4/Lactation> (maj 2018)
- Orshan S.A. 2008. Maternity, newborn and women's health nursing: comprehensive care across the lifespan. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 1126 str.
- Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. 2006. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84, 5: 1043-1054
- Owen C.G., Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook D.G. 2005. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*, 115, 5: 1367-1377
- Paintal K. 2011. Integrating breastfeeding in public health programming – scientific facts, current status and future directions. V: Public health and nutrition in developing countries (Part I). Chander Vir S. (ur.). New York, WPI Publishing: 145-203
- Pang W.W., Hartmann P.E. 2007. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 12, 4: 211-221
- Pelligrini A., Thomas U., Bramaz N., Hunziker P., von Fellenberg R. 1999. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine α -lactalbumin molecule. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1426, 3: 439-448
- Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. 2009. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *Journal of Nutrition*; 139, 9: 1619-1625
- Petridou E., Mantzoros C. S., Belechri M., Skalkidou A., Dessypris N., Papatoma E., Heraklis S., Lee J. H., Kedikoglou S., Chrousos G., Trichopoulos D. 2005. Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth length, IGF-I levels and formula feeding. *Clinical Endocrinology*, 62, 3: 366-371

- Pirkmajer S., Šuput D. 2015. Patofiziologija razvoja in zapletov debelosti (*obesitas*). V: Patološka fiziologija, učbenik za študente farmacije. 2015. 1. izdaja. Pirkamjer S. (ur.). Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo: 277-287
- Plagemann A., Harder T. 2005. Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metabolic Syndrom Related Disorders*, 3, 3: 222-232
- Plagemann A. 2004. Fetal programming and functional teratogenesis: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *Journal of Perinatal Medicine*, 32: 297-305
- Reyes M., Hoyos V., Martinez S.M., Lozoff B., Castillo M., Burrows R., Blanco E., Gahagan S. 2014. Satiety responsiveness and eating behavior among Chilean adolescents and the role of breastfeeding. *International Journal of Obesity*, 38, 4: 552-557
- Ruan H., Xun P., Cai W., Ka H., Tang Q. 2015. Habitual sleep duration and risk of childhood obesity: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies, *Scientific Reports*, 5: 16160, doi: 10.1038/srep16160: 14 str.
- Sandberg D.P., Begley J.A., Hall C.A. 1981. The content, binding, and forms of vitamin B12 in milk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, 9: 1717-1724
- Savino F., Lupica M., Benetti S., Petrucci E., Liguori S., Cordero D., Montezemolo L. 2012. Adiponectin in breast milk: relation to serum adiponectin concentration in lactating mothers and their infants. *Acta Paediatrica*, 101, 10: 1058-1062
- Savino S., Liguori S.A., Fissore M.F. 2008. Looking for a relation between serum leptin concentration and body composition parameters in healthy term infants in the first 6 months of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46: 348-351
- Schack L., Lange A., Kelsen J., Agnholt J., Christensen B., Petersen T.E., Sørensen E.S. 2009. Considerable variation in the concentration of osteopontin in human milk, bovine milk, and infant formulas. *Journal of Dairy Science*; 92: 5378-5385
- Schmidt Morgen C., Ängquist L., Baker J. L., Nybo A.M., Thorkild A., Sørensen I. A., Michaelsen K. F. 2018. Breastfeeding and complementary feeding in relation to body mass index and overweight at ages 7 and 11 y: a path analysis within the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, 107, 3: 313-322
- Schuster S., Hechler C., Gebauer C., Kiess W., Kratzsch J. 2011. Leptin in maternal serum and breast milk: Association with infants' body weight gain in a longitudinal study over 6 Months of lactation. *Pediatric Research*, 70: 633-637
- Singhal A., Macfarlane G., Macfarlane S., Lanigan J., Kennedy K., Elias-Jones A., Stephenson T., Dudek P., Lucas A. 2008. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87, 6: 1785-1792
- Smith-Kirwin S.M., O'Connor D.M., De Johnston J., Lancey E.D., Hassink S.G., Funanage V.L. 1998. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83: 1810-1813

- Socha P., Grote V., Gruszfeld D., Janas R., Demmelmair H., Closa-Monasterolo R., Subías JE., Scaglioni S., Verduci E., Dain E., Langhendries J.P., Perrin E., Koletzko B. 2011. Milk protein intake, the metabolic–endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94: 1776S–1784S
- Spitsberg V.L. 2005. Invited review: bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *Journal of Dairy Science*, 88: 2289–2294
- Steculorum S.M., Collden G., Coupe B., Croizier S., Lockie S., Andrews Z.B., Jarosch F., Klussmann S., Bouret S.G. 2015. Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *Journal of Clinical Investigation*, 125, 2: 846–858
- Strömquist M., Falk P., Bergström S., Hansson L., Lönnerdal B., Normark S., Hernell O. 1995. Human milk k-casein and inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucosa. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 21: 288–296;
- Tanaka K., Hosozawa M., Kudo N., Yoshikawa N., Hisata K., Shoji H. 2013. The pilot study: sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very lowbirth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain & Development Japan*, 35, 1: 45–52
- Teucher B., Majsak-Newman G., Dainty J.R. McDonagh D., FitzGerald R.J., Fairweather-Tait S.J. 2008. Calcium absorption is not increased by caseinophosphopeptides. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84: 162–166
- Timmermans S. H., Mommers M., Gubbels J. S., Kremers S. P., Stafleu A., Stehouwer C. D. A., Prins M. H., Penders J., Thijs C. 2013. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatric Obesity*, 9, 1: e14–25, doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00141.x: 11 str.
- Uauy R., Quan R., Gil A. 1994. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. *Journal of Nutrition*, 124: 1436S–1441S
- Ward R.E., Ninonuevo M., Mills D.A., Lebrilla C.B., German J.B. 2006. *In vitro* fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Applied and Environmental Microbiology*, 72, 6: 4497–4499
- Webster-Gandy J., Madden A., Holdsworth M. (ur.). 2012. Oxford handbook of nutrition and dietetics. 2nd ed. New York, Oxford University press Inc: 818 str.
- WHO. 2016. Media centre – obesity and overweight, fact sheet. Geneva, World Health Organisation: 7 str.
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (april 2018)
- Yamakawa M., Yorifuji T., Inoue S., Kato T., Doi H. 2013. Breastfeeding and obesity among schoolchildren: a nationwide longitudinal survey in Japan. *JAMA Pediatrics*, 167: 919–925
- Yin Y., Li Y., Zhang W. 2014. The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 15 : 4837–4855

- Yiş U., Öztürk Y., Şişman A. R., Uysal S., Soylu Ö. B., Büyükgebiz B. 2010. The relation of serum ghrelin, leptin and insulin levels to the growth patterns and feeding characteristics in breast-fed versus formula-fed infants. *Turkish Journal of Pediatrics*, 52: 35-41
- Ziegler E.E., Fields D.A., Chernausek S.D., Steenhout P., Grathwohl D., Jeter J.M., Nelson S.E., Haschke F. 2015. Adequacy of infant formula with protein content of 1.6 g/100 kcal for infants between 3 and 12 months; *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 61, 5: 596–603