

Nutrizione del pretermine. La fortificazione personalizzata del latte materno

Augusto Biasini, Ilaria Ponton, Lucia Marvulli, Sabrina Mariani, Giuseppe Pagano, Antonio Belluzzi, Vittoria Rizzo, Marcello Stella
 UO di Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale, Presidio Ospedaliero M. Bufalini, AUSL Cesena

Abstract

Preterm nutrition: the individualized fortification of human milk in routine practice

Objectives In very preterm newborns postnatal growth retardation is a problem. They accumulate energy, protein, minerals and other nutrients deficits by the time of hospital discharge. In regards to their neurodevelopment outcomes this is of great concerns. Adequate nutrition in the early postnatal period has been associated with improved functional outcomes. Human milk is unique but, since the nutritional needs of the preterm infants are higher, its fortification seems necessary.

Material and methods The blood urea nitrogen (BUN), after the first acute and transitional phase of the EBLW preterm, had been used as metabolic index for an adequate protein intake. Two groups of pre terms with a body weight at birth <1250g and a gestational age ≤ 32 , fed with standard (STF) and individualized fortification of human milk (INF) were compared. In the INF group we reached a 6 g/dl of fortification, greater than the standard (4%), the group was monitored with periodic evaluations of blood urea nitrogen to avoid intestinal intolerance.

Results The mean weight gain difference was 2.93 g/day for the INF group (21.7 ± 4.6 versus 24.6 ± 5.5 ; $p 0.05$). The difference became more significant (5.3 g/day) considering only the AGA neonates (19.8 ± 3.9 versus 25.1 ± 5.7 ; $p 0.005$). Blood urea nitrogen values were similar in both groups.

Conclusions The similar blood urea nitrogen values in both groups convinced us that there is a large limit of tolerance in protein intake during the stable phase of growing, suggesting that adding more proteins by special fortifiers, when these will be available, could be a useful practice.

Quaderni acp 2009; 16(6): 243-246

Key words Preterm nutrition. Human milk fortification, Human milk

Obiettivo Il ritardo di crescita postnatale nei neonati molto pretermine è un problema rilevante. Alla dimissione questi bambini hanno un considerevole deficit di calorie, proteine, minerali e altri nutrienti. Ciò è particolarmente preoccupante in relazione allo sviluppo neurologico. Il latte umano è unico ma, per le maggiori necessità nutrizionali del prematuro, si pone il problema di arricchirlo.

Materiali e metodi Come indice metabolico di adeguatezza proteica è stato usato l'azoto ureico (BUN), dopo la prima fase acuta e transizionale che il neonato di peso estremamente basso affronta. Sono stati confrontati due gruppi di pretermine con peso alla nascita inferiore a 1250 g ed età gestazionale inferiore o eguale a 32 settimane, alimentati con latte materno fortificato con un regime standard (STF) o individualizzato (INF). Nel gruppo INF è stata raggiunta una concentrazione di fortificante superiore allo standard (mantenuto al 4%), raggiungendo il 6%, guidandosi con valutazioni periodiche del BUN ed evitando la comparsa di intolleranza intestinale.

Risultati La differenza media nella crescita di peso giornaliera è stata di 2,9 g/die in più nel gruppo INF rispetto a quello STF ($21,7 \pm 4,6$ vs $24,6 \pm 5,5$ g/die; $p=0,05$). La differenza è stata molto maggiore (5,3 g/die) se si considera solo il gruppo dei neonati AGA ($19,8 \pm 3,9$ vs $25 \pm 5,7$ g/die; $p=0,005$). I valori di azoto ureico sono comunque risultati simili nei due gruppi.

Conclusioni La procedura di aumentare le concentrazioni del fortificante nel latte materno o umano fino al 6% sotto la guida delle concentrazioni di azoto ureico è facilmente attuabile, e apparentemente priva di effetti collaterali. I valori simili di azoto ureico nei due gruppi hanno confermato gli ampi limiti di tolleranza nell'apporto proteico durante la fase stabile di crescita.

Parole chiave Nutrizione del pretermine. Latte umano. Fortificazione del latte umano

Uno dei problemi nei neonati pretermine di bassa età gestazionale è il loro ritardo di crescita postnatale. Essi sono spesso malnutriti e alla dimissione hanno accumulato un deficit di energia, proteine e minerali. Ciò è preoccupante perché la crescita cerebrale, rapida nell'ultimo trimestre di gestazione, è molto sensibile alla privazione nutrizionale. Il cervello, che a 20 settimane di età gestazionale pesa appena il 10% di quello del neonato a termine, a 34 settimane raggiunge il 65%, e la sostanza bianca aumenta di 15 ml in ogni settimana di età gestazionale. Una nutrizione non ottimale, in particolare una malnutrizione proteica, in questa fase dello sviluppo cerebrale può causare un deficit della funzione neurocognitiva a lungo termine [1]. In questi bambini, alimentati con formula standard, a 18 mesi si sono trovati punteggi alla scala di Bayley più bassi e, a 7-8 anni, QI minori rispetto a quelli alimentati con formula supplementata [2].

Le ragioni di questo deficit proteico-energetico, dovuto sia alla dieta sia ad altri fattori clinici non dietetici, sono state dimostrate da Embleton, che ha messo in evidenza il gap progressivo fra l'intake proteico e di energia raccomandato e quello effettivamente somministrato nei pretermine di età gestazionale inferiore alle 30 settimane [3]. Dopo la nascita le fasi cliniche che il pretermine attraversa sono sostanzialmente tre:

- fase acuta e transizionale;
- fase di recupero e stabile crescita che si protrae fino alla dimissione;
- periodo successivo alla dimissione.

Nella fase acuta l'inizio precoce della nutrizione parenterale evita l'utilizzazione proteica endogena di 1,2 g/kg/die che avverrebbe con la sola somministrazione di glucosio. Maggiore incertezza esiste sulla nutrizione ottimale nel periodo successivo alla dimissione [4-5].

Il periodo di maggiore attenzione è quello di stabile crescita, che in genere va dal raggiungimento della prevalente o completa alimentazione enterale fino alla di-

Per corrispondenza:
 Augusto Biasini
 e-mail: abiasini@ausl-cesena.emr.it

missione. Già negli anni '30 Gordon aveva determinato, con tecniche di calorimetria a circuito chiuso, che per ottenere una crescita media di 16 g/kg/die erano necessarie 120 calorie/kg, di cui 68 erano utilizzate per il catabolismo, 34 per la crescita e 18 venivano perse con le feci [6]. In realtà è un rapporto proteine/energia di almeno 3,3 g/100kcal ad aumentare la massa magra. Se le calorie sono inadeguate, le proteine saranno utilizzate come fonte energetica riducendo il bilancio di azoto e la massa magra; viceversa un eccesso di energia rispetto alle proteine favorirà la deposizione di grasso [7]. La percentuale di massa magra determinata con DXA è insufficientemente rappresentata nei prematuri alimentati con latte materno fortificato (76%) o con formula (79%), in confronto alla percentuale del feto di riferimento (88%) [8]. La ritenzione di azoto, cioè il rapporto tra azoto assorbito e somministrato, dipende dalla quantità di proteine somministrate, dal loro valore biologico, dal rapporto energia/proteine e da fattori clinici e ormonali; essa è in sostanza individuale ed è comunque minore per il latte materno o umano fortificato (82%) rispetto alla formula (90%).

Inoltre il guadagno proteico è direttamente proporzionale alla quantità di apporto proteico e inversamente proporzionale al peso, il che significa che esiste una maggiore efficienza di deposizione proteica nel pretermine di peso estremamente basso correttamente alimentato [7].

Il latte materno, o umano di banca, è senza dubbio l'alimento di prima scelta, unico nei benefici che può portare al prematuro [10]. Esso risulta, però, inadeguato per le necessità nutrizionali in questi bambini. È insufficiente il contenuto di proteine, Calcio, Fosforo, Magnesio, Sodio, Zinco, Vit. B12, B6, D, E, K, Acido Folico, sia per la variabilità della composizione che per la diminuzione di energia e proteine col procedere della lattazione [11]. Il colostro può raggiungere concentrazioni proteiche fino a 20-30 g/l, ma nelle settimane successive il tenore proteico cala fino ad assestarsi su 9-11 g/l [14-15]. Nel latte umano di banca, che viene correntemente utilizzato, questo è ancor più rilevante. La quantità minima e massima di proteine e kcal per il neonato di peso molto basso è stata definita da un "panel" di esperti della

TABELLA 1: CONCENTRAZIONE VARIABILE IN RELAZIONE ALL'AZOTO UREICO

BUN mg/dl	(mmol/l)	Livello di concentrazione
< 9	(< 3,2)	Aumento di 1 g
9-14	(3,2-5)	Nessuna modifica
> 14	(> 5)	Diminuzione di 1 g

Variazioni della fortificazione in relazione ai livelli bisettimanali di azoto ureico (BUN). Concentrazione standard di inizio studio: 4%.

TABELLA 2: PROTEINE, LATTOSIO E KCAL NEL LATTE UMANO A CONCENTRAZIONI CRESCENTI DI FORTIFICANTE

Nutrienti ed energia	Latte umano	Standard (S) 4 g%	S + 1 g 5 g	S +2 g 6 g
Proteine g/dl	0,8-1,2	1,6-2	1,8-2,2	2-2,4
g prot/100 kcal	1,2-1,8	1,96-2,4	2,1-2,5	2,25-2,7
Lattosio g/dl	7	9,8	10,6	11,2
Energia kcal/dl	67	81,4	85	88,6

Società americana di scienze nutrizionali che ha raccomandato 3,4-4,3 g/kg di proteine e 110-135 kcal/kg con un rapporto di proteine/energia di 2,5-3,6 g/100 kcal [15]. Una metanalisi Cochrane ha confermato la necessità di arricchire il latte umano con fortificanti del commercio per aumentare la crescita di peso e la circonferenza cranica, riducendo i costi complessivi dell'assistenza senza rischi aggiuntivi di enterocolite necrotizzante [17]. La fortificazione suggerita non raggiunge però l'apporto proteico raccomandato. Arslanoglu ha dimostrato una significativa differenza fra l'apporto proteico presunto (3,5 g/kg/die) e quello reale misurato nel latte fortificato (2,7 g/kg/die) [18]. Ci si è quindi rivolti a strategie di fortificazione personalizzate e individualizzate. Alcune di queste sono basate sull'analisi del latte umano con tecniche a infrarossi, per poterlo "correggere" in modo differenziato e adattato alle necessità del piccolo prematuro in una alimentazione "à la carte" [13]. Altri propongono di perfezionare la fortificazione aggiungendo solo proteine, regolandosi sulla concentrazione di azoto ureico [19]. Un modo più semplice di accrescere il tenore proteico del latte umano fortificato fino a 3,5 g/kg/die è quello di aumentare il volume di latte complessivamente somministrato fino a 200 ml/kg/die, non essendo definito in letteratura un volume limite. Con questa

modalità, Doege e Bauer hanno ottenuto, nel gruppo ad alto volume di latte umano fortificato, una crescita eguale a quella di prematuri alimentati con formula per pretermine [20].

Obiettivo

Si è cercato di dimostrare la presenza di un vantaggio accrescitivo nei pretermine, aumentando la disponibilità proteica nel latte materno o umano di banca secondo le necessità metaboliche del bambino.

Materiali e metodi

Per ottenere una fortificazione semplice, riproducibile e controllabile nella pratica è stata adattata la concentrazione di fortificante alle risposte metaboliche del prematuro con la valutazione bisettimanale del BUN (tabella 1). La strategia è stata introdotta gradualmente ed è stata confrontata con la precedente fortificazione fissa al 4%. Il volume medio somministrato era 150-160 ml/kg/die per una disponibilità proteica presunta di 3-3,8 g/kg/die. Nella tabella 2 sono mostrate le variazioni di nutrienti e calorie aggiungendo al latte umano i comuni fortificanti disponibili in commercio a tenore proteico sovrapponibile. Sono stati confrontati due gruppi di neonati pretermine di peso alla nascita tra 630 e 1245 g e di età gestazionale fra 24 e 32 settimane nel periodo giugno 2005-giugno 2008, ali-

mentati con latte materno o umano di banca.

In una fase iniziale i pretermine ricevevano tutti la fortificazione standard (STF), e venivano controllati bisettimanalmente per BUN e crescita. In seguito 14 neonati (7 in ciascun gruppo) sono stati randomizzati a ricevere una delle due fortificazioni. Dopo aver constatato un sensibile vantaggio clinico con INF (fortificazione individualizzata), questa è stata adottata per tutti i pretermine. Alla fine dello studio si sono ottenuti due gruppi: 23 bambini a regime STF e 26 a regime INF. Nei primi la concentrazione del fortificante è stata mantenuta fissa al 4%. Nei secondi si poteva salire fino al 6%, secondo i valori dell'azoto ureico (tabella 1). Il latte è stato preparato e conservato nei locali della Banca del Latte della UO, secondo il percorso qualità previsto e attivo dal 2004. Per valutare l'effettivo peso delle due fortificazioni rispetto allo standard della velocità di crescita dei pretermine, sono stati scelti, come tempo zero dello studio, il giorno di raggiungimento della massima fortificazione e, come fine studio, la dimissione. È stato possibile quindi valutare la differenza di velocità di crescita fra i due gruppi. Sono stati definiti neonati SGA quelli con peso alla nascita inferiore al decimo percentile [22].

L'analisi statistica è stata effettuata con il calcolo della media dei valori in esame \pm deviazione standard (DS) e con il test T di Student, considerando come statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati

Le caratteristiche principali dei neonati inclusi nello studio sono illustrate nella tabella 3.

La velocità di crescita è stata maggiore nel gruppo a regime INF: $24,6 \pm 5,5$ g/die vs $21,7 \pm 4,6$ g/die ($p 0,053$) (tabella 4). L'azoto ureico non ha mostrato differenze fra i due gruppi. La differenza del peso medio dei due gruppi all'inizio dello studio mostrava una differenza statisticamente significativa ($p 0,044$). La media dei giorni di nutrizione parenterale è stata simile nei due gruppi (STF 6,7 e INF 6,9 giorni), mentre la durata media dello studio è stata maggiore nel gruppo STF (35,9 vs 25,3 giorni).

Poiché la percentuale di SGA era del 39% nel gruppo STF e del 15% nel grup-

TABELLA 3: CIRCONFERENZA CRANICA (CC), ETÀ GESTAZIONALE (EG), GIORNI DI NUTRIZIONE PARENTERALE (MEDIA \pm DEVIAZIONE STANDARD) NEI 2 GRUPPI

	STF	INF
Casi	23	26
M/F	12/11	14/12
Peso nascita (g)	980 (± 181)	958 (± 197)
SGA (%)	39	15
CC (cm)	26 ($\pm 1,9$)	25,7 ($\pm 2,2$)
EG (settimane)	29 ($\pm 2,3$)	27 ($\pm 1,6$)
Giorni di parenterale	6,7 ($\pm 4,7$)	6,92 ($\pm 6,5$)
Distress resp. (%)	30	58

TABELLA 4: INCREMENTO PONDERALE GIORNALIERO NEI DUE GRUPPI

Gruppi	STF	INF	p
Peso (g) inizio studio	969 (± 188)	1108 (± 269)	0,044
Crescita di peso (g/die)	21,7 ($\pm 4,6$)	24,6 ($\pm 5,5$)	0,053
Azoto ureico BUN (mg/dl)	10,11 ($\pm 4,6$)	9,30 ($\pm 2,1$)	n.s.

Peso medio all'inizio dello studio, velocità di crescita media, valore medio di BUN \pm deviazione standard

TABELLA 5: PESO MEDIO ALL'INIZIO E AL TERMINE DELLO STUDIO E VELOCITÀ DI CRESCITA MEDIA (\pm DEVIAZIONE STANDARD) NEI SOLI NEONATI AGA

Gruppi	STF (14)	INF (22)	p
Peso (g) inizio studio	968 (± 199)	1109 (± 275)	n.s.
Peso (g) termine dello studio	1784 (± 329)	1875 (± 212)	n.s.
Crescita di peso (g/die)	19,8 ($\pm 3,9$)	25,1 ($\pm 5,7$)	0,005

po INF, l'analisi è stata ripetuta solo per i soggetti AGA. In questi il peso medio all'inizio dello studio era di 968 ± 199 g nel gruppo STF e di 1109 ± 276 g in quello INF; il peso medio alla fine dello studio era di 1784 ± 330 g nel gruppo STF e di 1875 ± 212 g in quello INF ($p 0,33$). Sempre nei soggetti AGA la differenza fra le medie della velocità di incremento ponderale è risultata statisticamente significativa ($19,8 \pm 3,9$ g/die nel gruppo STF vs $25,1 \pm 5,7$ g/die nel gruppo INF; $p 0,005$) (tabella 5). Nessun segno di intolleranza alimentare è stato rilevato con concentrazioni di fortificante del 6%.

Discussione

Lo scopo dello studio era quello di verificare se la fortificazione del latte umano/materno adattata ai valori di azoto ureico nei pretermine di peso

molto basso si associa a un maggior incremento ponderale senza effetti collaterali. È possibile stabilire il fabbisogno proteico per la crescita della massa magra con un calcolo teorico, usando le misure fetali di riferimento e sottraendo le perdite inevitabili con feci, urine e cute, oppure valutando lo stato nutrizionale proteico con dati antropometrici e metabolici, quali l'albumina sierica, la protidemia, la transtiretina o più semplicemente l'azoto ureico (BUN).

Il BUN aumenta in condizioni di disidratazione o maggiore produzione di urea, come sanguinamenti intestinali, stati ipermetabolici, terapie con steroidi o somministrazione di proteine. In assenza di disfunzione renale, il suo aumento nei pretermine in fase di stabile crescita può essere considerato un indice di adeguatezza dell'apporto proteico e di assenza di tossicità [9]. Nella fase acuta, peraltro,

il BUN può raggiungere valori molto elevati nei neonati di peso estremamente basso, anche senza evidenza di nefropatia. Concentrazioni di 6-7 millimoli/l si riscontrano comunemente nella prima settimana di vita. Wilkins riporta valori di azoto ureico fino a 17 millimoli/l in pretermine senza insufficienza renale o disidratazione [10]; ciò è dovuto allo stato catabolico che può protrarsi fino alla seconda settimana di vita ed è tanto più evidente quanto più bassa è l'età gestazionale. In questo periodo, nonostante la relazione fra apporto di azoto, urea plasmatica e sua escrezione sia assente, è opportuno che la somministrazione integrativa di aminoacidi per via parenterale continui per soddisfare il fabbisogno di proteine.

Il BUN diventa un indice attendibile del fabbisogno proteico nella seconda fase, quella di stabile crescita, con una relazione lineare col bilancio d'azoto. In questo periodo un apporto eccessivo di proteine produce valori elevati di azoto ureico e di aminoacidi (specie fenilalanina) e può causare acidosi metabolica [9]. Nello studio il BUN è stato utilizzato come guida per una fortificazione adattata alle variabili necessità metaboliche del pretermine. Nel gruppo di neonati studiato la differenza fra le medie della velocità di crescita ha mostrato una significatività statistica borderline. Se consideriamo però la bassa numerosità del campione, è possibile ritenere tale risultato rilevante dal punto di vista clinico. I neonati SGA presentano in genere un recupero ponderale più rapido nelle prime settimane di vita; ciò potrebbe spiegare l'assenza di una netta differenza fra le medie della velocità di crescita nell'intero gruppo studiato [23]. Se si considera solo il gruppo di neonati AGA, la differenza della velocità di crescita nei due gruppi è risultata invece altamente significativa ($p < 0,005$). La concentrazione dell'azoto ureico, simile in entrambi i gruppi, suggerisce ampi limiti di tolleranza del carico proteico nella fase stabile di crescita ed è ragionevole mettere in atto regimi nutrizionali con contenuto proteico ancora maggiore, senza peraltro superare le concentrazioni del 6% di fortificante, sia per il rischio di aumento

eccessivo dell'osmolarità sia per lo sbilanciamento del rapporto proteine/energia. Con l'aggiunta solo di proteine mediante l'uso di fortificanti speciali, attualmente non disponibili in Italia, alcuni Autori hanno ottenuto velocità di crescita ancora maggiori ($30,1 \pm 5,8$ g/die) [19]. Un'altra strategia percorribile nella pratica clinica può essere quella di aumentare il volume somministrato fino a 200 ml/kg nei piccoli la cui crescita è ancora insoddisfacente [20]. Nello studio non sono stati riscontrati episodi di intolleranza alimentare e altri effetti collaterali, in accordo con i risultati di altri lavori in cui l'aumento dell'osmolarità per l'idrolisi di polisaccaridi e destrine dovuta all'alfa-amilasi presente nel latte umano non ha dato espressione clinica [21].

Conclusioni

Poiché la malnutrizione nel pretermine di peso molto basso ha possibili effetti negativi sulla crescita cerebrale, sono da preferire strategie nutrizionali che ottengono velocità di crescita maggiori. Una modalità semplice, facilmente attuabile nella pratica clinica, e apparentemente priva di effetti collaterali, è quella di aumentare le concentrazioni del fortificante nel latte materno o umano fino al 6% sotto la guida delle concentrazioni di azoto ureico. ♦

Bibliografia

- [1] Ehrenkranz R, Dusick A, Vohr B, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61.
- [2] Lucas A, Morely R, Cole TJ. Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317:1481-7.
- [3] Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendation in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
- [4] Henderson G, Fahey T, Mc Guire W. Multicomponent Fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007 (4): CD004866.
- [5] Henderson G, Fahey T, Mc Guire W. Nutrient enriched formula milk versus human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007 (4): CD004862.
- [6] Gordon HH, Levine SZ, Deamer WC, Mc Namara H. Respiratory metabolism in infancy and childhood. XXIII. Daily energy requirements of premature infants. *Am J Dis Child* 1940;59:1185-202.

- [7] Rigo J, Putet G, Picaud JC, et al. Nitrogen balance and plasma aminoacids in the evaluation of protein sources for extremely low-birth-weight infants. In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE (Eds). *Nutrition of the Very Low Birth Weight Infant*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Nestec Ltd Vevey/Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania 1999;43:139-53.
- [8] Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, et al. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short term growth: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;67:465-72.
- [9] Cooke RJ. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants. *Perinatol*. 2006;26:591-2.
- [10] Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: 2 Urea and creatinine excretion. *Arch Dis Child* 1992;67:1146-53.
- [11] Bhatia J. Human milk and the premature infant. *J Perinatol* 2007;27:S71-4.
- [12] Morales Y, Schanler R J. Human Milk and Clinical Outcomes in VLBW Infants: How Compelling Is the Evidence of Benefit? *Semin Perinatol* 2007;31:83-8.
- [13] De Halleux V, Close A, Stalport S, et al. Advantages of individualized fortification of human milk for preterm infants. *Archives de Pédiatrie* 2007;14:S5-10.
- [14] Lucas A, Hudson GJ. Preterm milk as a source of protein for low birth weight infant. *Arch Dis Child* 1984;59:831-6.
- [15] Lonnerdal Bo. Personalizing Nutrient Intakes of Formula-Fed Infants: Breast Milk as a Model. *Nestlé Nutrition Workshop Series. Pediatric Program* 2008;62:189-203.
- [16] Klein CJ (Ed). Nutrient requirements for preterm infants formulas. *J Nutr* 2002;132:1395-577.
- [17] Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1): CD000343.
- [18] Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler E. Preterm infant fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol* 2009;29:489-92. *Epub* 2009 May 14.
- [19] Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler E. Adjustable fortification of human milk to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006; 26:614-21.
- [20] Doerge C, Bauer J. Effect of high intake of mother's milk with an individualized supplementation of minerals and protein on early growth of preterm infants < 28 weeks of gestation. *Clinical Nutrition* 2007;26:581-8.
- [21] De Curtis M, Candusso M, Pieltain C, Rigo J. Effect on fortification on the osmolality of human milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:142-3.
- [22] Bertino E, Murru P, Bagna R, et al. Anthropometric neonatal standar basedon a North-West Italian population. *Riv Ital Pediatr* 1999;25:899-906.
- [23] Campos M, Reyes G, Garcia L. Comparison of postdischarge growth in adequate for gestational age and small for gestational age very low birthweight infants. *Ethn Dis* 2008;18(Suppl 2):S118-22.