

**UNIVERZITA KARLOVA
2. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



Kvantifikace makrokomponent mateřského mléka matek po předčasném porodu v závislosti na gestačním a postnatálním stáří dítěte

Quantification of macronutrients in human milk after premature birth depending on the gestational and postnatal age of infant

Iva Burianová

Praha, 2021

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního oborové rady Biochemie a patobiochemie na pracovišti 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Školitel: doc.MUDr. Bronský Jiří, Ph.D., Pediatriká klinika 2. LF UK, V Úvalu 84, Praha 5

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady

.....

dne v od

hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

Děkan fakulty:

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5 (tel. 224 435 836)

OBSAH

Seznam zkratk	3
Abstrakt (jednostránkový souhrn) v češtině	4
Abstract (jednostránkový souhrn) v angličtině	5
1. Úvod	6
2. Cíle práce a stanovení hypotéz	9
3. Úvod k vlastní vědecké práci	10
4. Metodika	11
5. Výsledky	15
6. Diskuze	27
7. Závěr	32
8. Použitá literatura	33
9. Seznam publikací	38

SEZNAM ZKRATEK

- AAP Americká pediatriká akademie (the American Academy of Pediatrics)
- ELBW novorozenci s extrémně nízkou porodní hmotností (extremely low birth weight)
- EMBA Asociace evropských mléčných bank (the European Milk Bank Association)
- ESPGHAN Evropská společnost pro pediatričnou gastroenterologii, hepatologii a výživu
(the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- EUGR postnatální růstová restrikce (extrauterine growth restriction)
- FDA Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
- FBM tuková tělesná tkáň (Fat Body Mass)
- GIT gastrontestinální trakt
- g.t. gestační týden
- HMA analyzátor mateřského mléka (Human Milk Analyzer)
- IQR mezikvartilové rozpětí (interquartile range)
- IVF in vitro fertilizace
- LBM tělesná tkáň bez tukové tkáně (lean body mass)
- LDL lipoproteiny s nízkou hustotou (low density lipoprotein)
- MM mateřské mléko
- NEC nekrotizující enterokolitida (necrotizing enterokolitis)
- SC císařský řez
- SGA hypotrofický novorozenec (small for gestational age)
- VLBW novorozenci s velmi nízkou porodní hmotností (very low birth weight)
- WAPM Světové asociace perinatálního lékařství (the World Association of Perinatal
Medicine)

Abstrakt (jednostránkový souhrn) v češtině

Růstová restrikce předčasně narozených novorozenců je závažná komplikace pro další vývoj dítěte. Do jaké míry se na ní podílí nízký obsah některých makronutrientů mateřského mléka a jak jsou nutrienty asociovány s mateřskými charakteristikami dosud není definitivně jasné. Cílem dizertační práce bylo vyhodnocení obsahu makronutrientů ve vzorcích mateřského mléka po předčasném porodu během prvních 9 týdnů laktace a určení vztahu mezi mateřskými faktory a obsahem makronutrientů. V prospektivní observační studii byly odebírány vzorky mléka po dobu 9 postnatálních týdnů po předčasném porodu (24+0-35+6 gestační týden). Obsah makronutrientů byl analyzován infračervenou transmisí spektroskopií. Celkem bylo analyzováno 1917 vzorků. Skupina A (969 vzorků) vzorků zahrnovala těžkou nezralost, skupina B (948 vzorků) střední a lehkou nezralost. Obsah bílkoviny klesal z 1,6 g/dl ve skupině A a 1,5 g/dl ve skupině B v prvním týdnu života na 1,1 g/dl do konce 3. týdne v obou skupinách, poté zůstal stabilní až do 9. týdne. Obsah sacharidů a tuků byl relativně stabilní. U tuků byla zaznamenána větší interindividuální variabilita. U primipar byl zjištěn vyšší obsah bílkovin a nižší obsah sacharidů ve srovnání s multiparami. Vaginální porod byl asociován s vyšší hodnotou sacharidů v mléce než při porodu císařským řezem. Obezita (body mass index, $BMI \geq 30$) před těhotenstvím byla spojena se zvýšeným obsahem tuku a energie. Naopak kouření bylo asociováno s nižším obsahem tuku a energie. Závěr: obsah bílkoviny po předčasném porodu klesal během prvních 3 týdnů laktace, koncentrace byla dále nižší než 1,5 g/100 ml (79 % vzorků) a téměř polovina všech analyzovaných vzorků (48,3 %) měla energetický obsah nižší než 67 kcal/dl, což byla původně očekávaná referenční hodnota. Obsah makronutrientů v mateřském mléce nebyl ovlivněn stupněm nezralosti. Při výživě předčasně narozených dětí mateřským mlékem by měl být zohledněn nízký obsah bílkoviny, energie a vliv některých mateřských faktorů. Analýza makronutrientů MM infračervenou spektroskopií je finančně náročná, ale aplikovatelná metoda pro perinatologická a intermediární centra.

Klíčová slova: mateřské mléko, nedonošené dítě, makronutrienty mléka, předčasný porod, složení mateřského mléka

Abstract (jednostránkový souhrn) v angličtině

Growth restriction of premature newborns is a serious complication for the further development of the infant. It is not yet definitely clear to which extent it is associated with the low content of certain macronutrients of human milk. Maternal characteristics may be connected with human milk macronutrients, but no definite conclusions have been made to date. This study aimed to evaluate the content of macronutrients in human milk samples after preterm delivery during the first 9 weeks of lactation and determine the relationship of maternal-associated factors on the content of macronutrients in human milk after preterm delivery. Milk samples were collected from mothers after premature birth between 24+0-35+6 weeks. Macronutrients and energy content were analyzed by mid-infrared transmission spectroscopy. A total 1917 human milk samples from were analyzed. Median of protein content decreased from 1.6 g/dL in group A and 1.5 g/dL in group B in the first week of life, to 1.1 g/dL in both groups at the end of week 3, and then remained stable up to week 9. Content of carbohydrates and fat was stable during the whole observation, with interindividual differences. Similarly to colostrum, higher protein content and lower carbohydrates content were observed in primiparous compared to multiparous milk. Vaginal birth was associated with a higher carbohydrate content than after caesarean section. Pre-pregnancy obesity ($BMI \geq 30$) was associated with increased fat and energy content in human milk, smoking had a negative relationship to fat and energy content. Human milk does not differ as a function of degree of prematurity. No difference in milk composition between the groups was identified. Protein content of preterm human milk decreases during the first 3 weeks of lactation, concentration was less than 1,5 g/100 ml, which was expected reference value and was recorded in 79 % of the samples. The impact of maternal factors on human milk composition should be considered in a strategy of feeding in premature infants. Infrared spectroscopy analysis is a costly but an applicable method for perinatalogical and intermedial centers.

Key words: human milk composition, milk macronutrients, nutrition, preterm delivery, preterm infant

1. ÚVOD

Mateřské mléko (MM) je podle současných poznatků je optimální výživou nejen pro novorozence narozené v termínu, ale také pro předčasně narozené děti (Lönnerdal, 2017; Koletzko, 2016; Quigley, 2019). MM poskytuje jasný benefit ve smyslu krátkodobého i dlouhodobého zdraví (Victora, 2016). Jeho nutritivní a nenutritivní složky zásadním způsobem ovlivňují nejenom adekvátní růst, ale svojí komplexností se podílí i na maturaci nezralého centrálního nervového systému, na stimulaci a edukaci imunitního systému, urychluje zrání GIT, obsahuje hormonální a enzymatické složky, antiinfekční faktory, trofické a růstové faktory, kmenové buňky, probiotika a bioaktivní složky (AAP, 2012; Agostini, 2010; Underwood, 2013).

Předčasně narozeným novorozencům poskytuje MM ochranu před nejzávažnějšími komplikacemi, jako je NEC (nekrotizující enterokolitida) a sepse (Quigley, 2019). Pozitivní efekt MM na snížení úmrtnosti a rizika NEC je „dose dependent“ - závislý na denní dávce (Meinzen-Derr, 2009). Výživa MM je asociována s nižším rizikem vzniku retinopatie nedonošených (ROP) a s nižší incidencí BPD ((Bharwani, 2016; Dicky, 2017). Z dlouhodobého aspektu je výživa MM spojována s pozitivním vlivem na neurokognitivní vývoj (Rozé, 2012; Lechner, 2017). Populace středně a těžce nedonošených dětí je zatížena rizikem růstové restrikce (EUGR), která kromě opožděného růstu narušuje vývoj centrálního nervového systému (CNS) ve smyslu zpomalené neuronální migrace, myelinizace a synaptogeneze (Isaacs, 2010). Důvodem EUGR je skutečnost, že nezralým novorozencům chybí dostatečné endogenní zásoby pro postnatální období, které je charakteristické rychlým a dynamickým růstem s velkými nároky na energii a nutrienty a parenterální a enterální výživa musí splnit vysoké a variabilní výživové požadavky během období hospitalizace, což je často neproveditelné. Existuje silná korelace mezi obvodem hlavy, objemem mozku a

neurologickým vývojem u nedonošených novorozenců (Sammallahti, 2014). Především vyšší příjem bílkovin v prvním měsíci po narození je spojován se adekvátním růstem obvodu hlavy a s lepšími výsledky v kognitivních testech v pozdějším období (Coviello, 2017; Stoltz Sjostrom, 2013). Pro monitoring růstu je důležité používání genderově specifických růstových křivek pro předčasně narozené děti (Fenton, 2013). Kromě dynamiky růstu se nutriční specialisté zaměřují také na adekvátní složení těla dítěte, pomocí pletyzmografie nebo duální energetické rentgenové absorpciometrie sledují zastoupení svalové (lean body mass, LBM) a tukové tkáně (fatt body mass, FBM) včetně kostní denzity v rámci dlouhodobého sledování (Figueras-Aloy J, 2013). Pokud vycházíme z předpokladu, že by měla dynamika růstu novorozence s velmi nízkou porodní hmotností (VLBW) a extrémně nízkou porodní hmotností (ELBW) napodobovat růst intrauterinní, potom by měl dosáhnout příjem energie 110–130 kcal/kg/den (pro ELBW 130–150 kcal/kg/den) s příjmem bílkovin 3,8–4,4 g/kg/den (pro ELBW 4–4,5 g/kg/d), což by znamenalo navýšení denního objemu MM na 190–200 ml/kg/den i více. Takový příjem je pro nedonošeného novorozence buď nedosažitelný (pro funkční a mechanickou nezralost GIT, intoleranci stravy) nebo nevhodný (objemové přetížení). Aby se zabránilo postnatální růstové restrikci, je nezbytné obohacení/fortifikace MM živinami (Radmacher, 2017). Cílem fortifikace MM je zvýšit koncentraci živin na úroveň, která by při doporučených objemech mléka splňovala nutriční požadavky (Ziegler, 2011). Současné studie sledující krátkodobý a dlouhodobý benefit fortifikace MM přesto poukazují na nedostatečný obsah některých nutrientů (především bílkoviny) při tzn. standardní fortifikaci MM, což je doporučené dávkování fortifikátoru podle výrobce (Rochow, 2015; Pillai 2020). Výše zmíněná fakta mohou být vysvětlením, proč i při uplatňování současné strategie výživy riziko EUGR přetrvává (Griffin, 2016). Fortifikace MM může být monokomponentní, kdy dodáváme do MM pouze jednu složku, nebo multikomponentní, kdy přidáváme do MM fortifikátor s různým množstvím makro a mikronutrientů. Ve snaze objasnit terminologii týkající se postupů

fortifikace MM definovala pracovní skupina Světové asociace perinatálního lékařství metody dávkování fortifikátoru MM (Arslanoglu, 2019):

a) Standardní fortifikace MM, která se provádí se přidáním fixního množství fortifikátoru do MM (podle doporučení výrobce). Je to praktický přístup, nezohledňuje variabilitu složení MM a neupravuje ev. nízký příjem nutrientů.

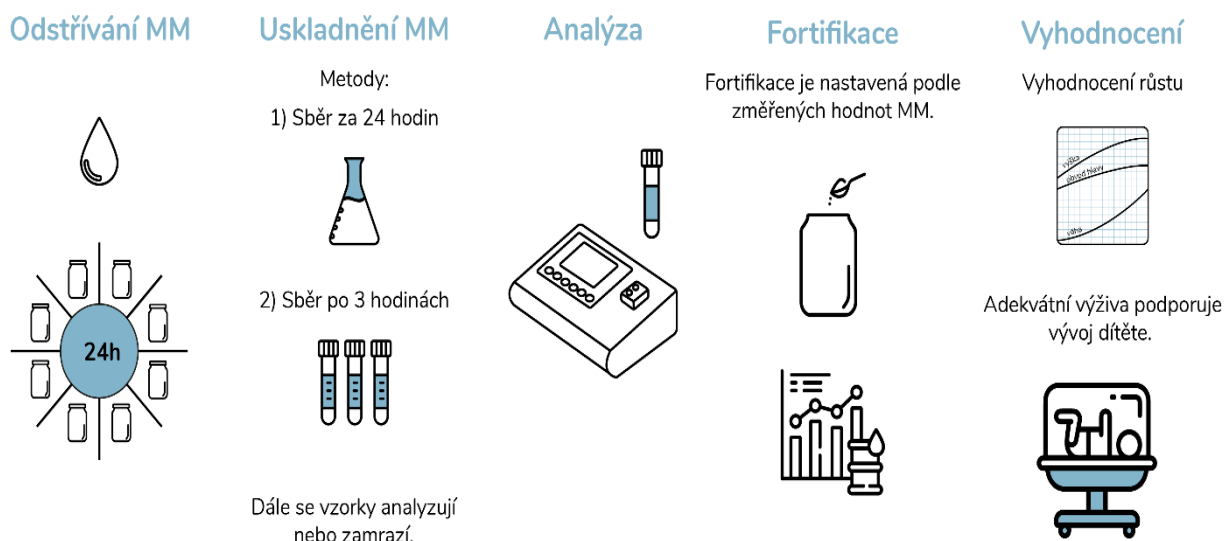
b) Individualizované fortifikace MM, která řeší problém variability složení MM a individuálních potřeb dítěte podle klinického stavu.

Existují dvě metody individualizované fortifikace:

a) Nastavitelná/adjustovaná fortifikace, která vychází z monitorování hladin ury.

b) Cílená fortifikace, která vychází z pravidelných analýz MM a podle výsledků se upravuje další fortifikace. Tento koncept zohledňuje aktuální složení MM a má potenciál ovlivnit růstovou restrikci (Fusch, 2015; Pillai 2020) (viz obrázek č. 1).

Obrázek č.1 Princip cílené fortifikace



V roce 2019 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA) schválil infračervenou (IR) spektrometrii jako zdravotnický prostředek pro testování MM (FDA 2018). V našem projektu byl použit analyzátor MIRIS Human Milk Analyser (Uppsala, Sweden) využívající IR transmisní spektroskopie ve střední oblasti vlnové délky. Přesnost různých IR analyzátorů sledovalo několik studií, autoři dospěli k závěru, že měření makronutrientů v MM pomocí IR analyzátorů je bezpečné a akceptovatelné pro klinické využití (Fusch 2015; Silvestre, 2014, Perrin, 2019). Některé práce zaznamenaly rozdíly v přesnosti měření sacharidů, autoři rozdíl v měření vysvětlili tím, že IR technologie měří celkové sacharidy a nerozlišují mezi laktózou a oligosacharidy. Oligosacharidy MM jsou nenutritivní složky selektivně podporující růst střevních bifidobakterií, koncentrace je 0,5 g/100 ml MM. Kalibrační rovnice IR spekter vyvinuté mléčnými bankami odvozují hodnoty laktózy z měření sacharidů na základě známých hodnot laktózy z kalibračních vzorků. (Smilowitz 2014, Fusch 2015, Silvestre, 2014). IR analyzátoři měří hodnoty bílkovin pomocí extrapolace z obsahu dusíku v MM. Miris HMA používá konverzní faktor 6,38.

2. CÍLE PRÁCE A STANOVENÍ HYPOTÉZ

Cíl studie:

1. Stanovit obsah makronutrientů v mateřském mléce v prvních 2 měsících po předčasném porodu metodou infračervené transmisní spektroskopie
2. Porovnat rozdíly ve složení mateřského mléka vzhledem k míře nedonošenosti dítěte
3. Určit, zda některé mateřské charakteristiky jsou asociovány s obsahem základních makronutrientů mateřského mléka po předčasném porodu

Základními hypotézami projektu jsou tyto:

1. Stupeň nezralosti novorozence je asociován s obsahem základních makronutrientů v mateřském mléce
2. V postnatálním období dochází ke změnám obsahu makronutrientů
3. Obsah některých makronutrientů je v mateřském mléce po předčasném porodu nízký
4. Složení mateřského mléka je asociováno s některými charakteristikami (paritou, věkem, způsobem porodu, hmotností/BMI aj.) matky

3. ÚVOD K VLASTNÍ VĚDECKÉ PRÁCI

V rámci postgraduálního studia byly řešeny 2 na sebe navazující projekty.

Cílem 1. projektu bylo určit metodou IR spektroskopie obsah makronutrientů v MM v prvních 9 týdnech po předčasném porodu a po analýze porovnat rozdíly ve složení MM vzhledem k míře nedonošenosti dítěte.

Cílem 2. projektu bylo určit, zda některé mateřské charakteristiky mají asociaci s obsahem základních makronutrientů v MM po předčasném porodu.

4. METODIKA

Oba projekty byly vedeny jako prospektivní observační kohortové studie. U projektu č. 1, který se zaměřil na vliv předčasného porodu na složení MM, byly vzorky odebírány ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze, ve FN Hradec Králové a v participujících centrech (FN Olomouc, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Krajská nemocnice Ústí nad Labem). Všechny vzorky byly odebírány podle metodiky studie. Analýzy a sběr nativních (nemražených) vzorků probíhala pouze ve FN Hradec Králové. Analýza a sběr mražených vzorků probíhala ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze. U projektu č. 2 se analyzovaly z provozních důvodů pouze mražené vzorky. Vzorky MM matek, které porodily předčasně mezi 24+0 a 35+6 gestačním týdnem (g.t.), byly získány na novorozeneckých odděleních odstříkáním odsávačkou nebo manuálně pod dohledem neonatologa nebo neonatologické sestry. Vzorky byly odebrány během konstantní doby (8,00-15,00) na novorozeneckém oddělení, po kompletním odsátí MM před plánovaným časem kojení/příkládání. Po promíchání celého objemu MM byl odebrána vzorek 3 ml, který byl zamražen nebo ihned zpracován pro analýzu. Každá matka poskytla jeden nebo dva vzorky během prvních 7 dnů (kolostrum). V dalších 8 týdnech po porodu byly odebrány vždy 2 vzorky (pravidlo maximálně 1 vzorek v jednom dni). Pokud měla matka dostatečnou laktaci, bylo odebráno 18 vzorků mléka za 9 týdnů. Do skupiny A byly zařazeny vzorky mléka matek, které porodily mezi 24+0 až 30+6 g.t., do skupiny B vzorky od 31+0 do 35+6 g.t. Vzorky byly označeny unikátním kódem a buď byly hned analyzovány nebo po odstříkání zamraženy (-18 °C). Před analýzou byly pomalu rozmraženy v chladničce. Následně byl každý vzorek MM zahřát na 40 °C v termostatické lázni a poté homogenizován v sonikátoru (VC 130 Chemical instrument AB, Švédsko). Systematicky jsme zaznamenávali demografické a antropometrické charakteristiky matek, včetně gestačního stáří v den porodu, způsobu porodu, parity, hmotnosti matky před těhotenstvím, výšky, BMI před těhotenstvím, kouření a in vitro fertilizaci (IVF). Vzhledem ke klesajícímu počtu vzorků

od jednotlivých matek byly v projektu č.2 statisticky zpracovány výsledky prvních 6 týdnů. BMI bylo kategorizováno jako podvýživa (BMI <18,5), normální hmotnost (BMI 18,5 až 25), nadváha (BMI 25 až 29,9) a obezita (BMI ≥30) podle definice Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, 2018). Vzhledem k malému počtu matek ve skupině s BMI <18,5 byla tato skupina kombinována se skupinou s normální váhou. U některých modelů bylo porovnávání skupin definovaných jako BMI <30 vs. BMI ≥30 smysluplnější. Pro označení starší a mladší matky jsme použili hranici 30 let. Kouření bylo definováno jako užití pěti a více cigaret/den během těhotenství a kojení.

Laboratorní analýza vzorků

Analýza byla provedena na přístroji MIRIS Human Milk Analyser (Uppsala, Sweden), který využívá metodu transmisní IR spektrometrie a stanovuje obsah základních makrokomponent - tuků, bílkovin, sacharidů, současně kalkuluje kalorickou nálož, všechny složky v jednom kroku. Před vlastní analýzou byl vzorek (3 ml) zahřátý na 40 °C ve vodní lázni a podle typu vzorku následně homogenizován ultrazvukovým procesorem (VCX 130 Chemical Instruments AB, Sollentuna, Sweden), který využívá vysokofrekvenční ultrazvukové vlny k homogenizaci MM. Výkon ultrazvukového procesoru Miris je přibližně 20 J /s/ml MM. Podle typu zpracovávaného vzorku MM (rozmražený a homogenizovaný vs. nativní nehomogenizovaný) byl nastaven mód analýzy přístroje. Pro kontrolu přesnosti kalibrace se periodicky analyzují kalibrační kontrolní kity (Miris Calibration Control 1 a Miris Calibration Control 2). K vynulování nastavení analyzátoru a ke kontrole, že čištění bylo provedeno úspěšně, se používají kontrolní roztoky (Miris Check).

Statistická analýza

U projektu č. 1 byly demografické charakteristiky souboru porovnány použitím neparametrického Mann-Whitney U testu pro spojitě proměnné a data byla prezentována jako

hodnoty mediánu s rozptylem. Kategorické proměnné byly zhodnoceny pomocí Fisherova přesného testu a jsou prezentovány jako čísla, resp. procenta. Wilcoxonův test a Mann Whitney U test byly použity pro porovnání obsahu makronutrientů mezi skupinami a jsou prezentovány jako hodnoty mediánu s rozptylem. Jako statisticky významné rozdíly byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Všechny výsledky byly získány použitím párových testů a analýzy byly provedeny použitím software NCSS 9 (Hintze, J. (2013). NCSS 9. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com) nebo Statistica 13 (Dell Inc. (2015) Dell Statistica (data analysis software system), version 13. software.dell.com).

Pro porovnání průměrného věku matek mezi primiparami a multiparami byl použit dvouvýběrový t-test. Naměřené hodnoty byly mezi skupinami porovnány pomocí neparametrického Mann-Whitney U testu v případě spojitéch charakteristik; data jsou prezentována jako hodnoty mediánu s rozptylem (min-max). V případě kategorických proměnných byly hodnoceny pomocí Fisherova přesného testu a jsou prezentovány jako čísla (resp. procenta). Věk ve skupině primipar a multipar byl porovnán pomocí dvouvýběrového t-testu. Jako statisticky významné rozdíly byly považovány hodnoty $p < 0,05$. K posouzení vlivu mateřských charakteristik (věk matky, způsob porodu, oplodnění in vitro, parita, kouření, výška matky, hmotnost před těhotenstvím a BMI před těhotenstvím) na obsah nutrientů v kolostru (vzorky odebrané během prvních 7 dnů po porodu) byla použita vícenásobná lineární regrese. K posouzení vlivu mateřských charakteristik na obsah nutrientů ve zralém mléce se výsledky analyzovaly pomocí modelů vícenásobné lineární regrese s proměnnou "čas" v podobě lineárního a kvadratického členu. Mateřské faktory byly přidávány postupně s interakcí i bez interakce s časem. Parita byla zjednodušena na primipara versus multipara. Možné korelace mezi vzorky odebranými od jedné matky jsem zohlednili použitím odhadů založených na metodě zobecněných odhadovacích rovnic (Generalized Estimating Equations, GEE). Tato metoda poskytuje robustní odhady jak pro regresní koeficienty, tak pro příslušné standardní

chyby. Pro každý model byla vypočtena upravená hodnota R^2 , aby bylo možné získat lepší přehled, jak velkou část celkové variability navrhované modely vysvětlily. Měření bílkovin a energie muselo být transformováno pomocí přirozeného logaritmu, aby byla zajištěna normalita residuí. Měření sacharidů vyžadovalo Box-Coxovu transformaci, regresní výsledky bylo však obtížné interpretovat. Protože odhadované účinky na mateřské charakteristiky byly podobné jak u transformovaných, tak u netransformovaných regresních modelů, rozhodli jsme se ponechat měření sacharidů netransformovaná. U modelu obsahu tuku a energie byla přítomna interakce pro čas a BMI. Úroveň statistické významnosti byla stanovena na 0,05. Všechny analýzy byly provedeny pomocí statistického jazyka a prostředí R, verze 3.5.0 (Team RC, 2018). Knihovna `gee` byla použita pro analýzu GEE, knihovna `nlme` a `MuMIn` pro R^2 kalkulace.

Informovaný souhlas a schválení etické komise

Matky byly předem informovány o průběhu a přínosu studie. Zařazení do studie bylo

dobrovolné. Matky podepsaly informovaný souhlas se studií. Studii schválily etické komise

Fakultní Thomayerovy nemocnice a Fakultní nemocnice Hradec Králové - Ref. čísla 2 01 312

S21P a 646/14 (A 14-04-02).

5. VÝSLEDKY

Projekt č. 1

V období od května 2014 do května 2016 bylo celkem analyzováno 1917 vzorků odebraných od 225 matek po předčasném porodu. Skupina A (24. - 30. g.t.) obsahovala 969 vzorků mléka, skupina B (31. – 35. g.t.) obsahovala 948 vzorků. Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce č.1, nevykazovala významné rozdíly kromě frekvence porodu císařským řezem, což je z pohledu doporučených postupů v porodnictví logické a očekávané.

Tabulka č. 1

Demografické údaje matek a novorozenců zařazených do skupiny A (24-30 g.t.) a B (31-35g.t.)

	24-30 g.t. n = 85	31-35 g.t. n = 140	p-hodnota
počet vzorků	969	948	
věk matky (medián, min-max)	31 (20-43)	31 (21-44)	0,93
těhotenství (medián, rozptyl)	2 (1-8)	2 (1-9)	0,75
IVF	6 (7 %)	21 (15 %)	0,09
císařský řez	63 (74 %)	78 (56 %)	0,007
porodní hmotnost (medián, rozptyl)	1105 g (385-1870)	1955 g (1070-2970)	<0,0001
gestační týden (medián, min-max)	28 (24-30)	33 (31-35)	<0,0001

Zkratky: IVF=in vitro fertilizace

Změna kolostra (vzorky 1 a 2) na zralé mléko v období prvních dnů života byla provázena snížením bílkoviny (tabulka č.2). Koncentrace bílkoviny dále klesala u skupiny A z hodnoty 1,72 (1,0-5,0) g/100ml (medián, mezikvartilové rozpětí IQR), u skupiny B z hodnoty 1,65 (1,1-3,6) g/100ml (medián, IQR) na konci 1. týdne na průměrnou koncentraci 1,1 (0,9-1,2) g/100 ml

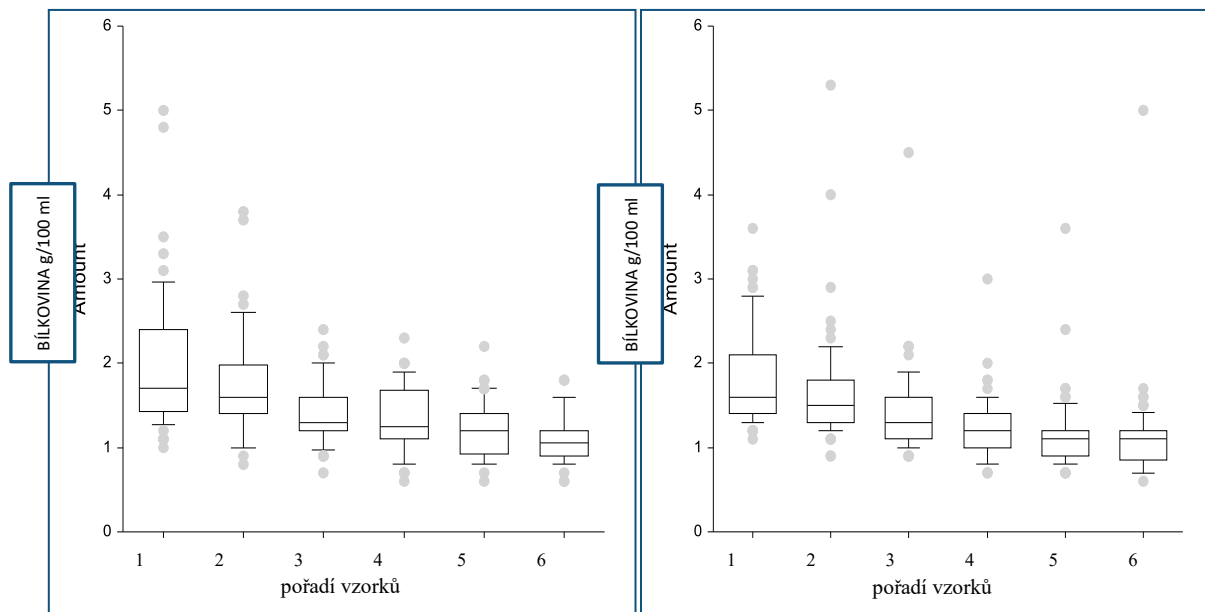
(medián, IQR) u obou skupin na konci 3. týdne. Nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl v obsahu bílkoviny mezi skupinou A a skupinou B v průběhu prvních tří týdnů laktace (tabulka č. 3). Změny v obsahu bílkoviny jsou detailně vyjádřeny v tabulkách č. 2 a 3, v grafu č.1 a 2. Koncentrace nižší než 1,5 g/100 ml, což byla původně očekávaná referenční hodnota pro bílkovinu MM po předčasném porodu, byla zaznamenána v 1512 vzorcích, tj. 78,9 % (Gomella, 2009).

Tabulka č. 2 Porovnání obsahu makronutrientů mezi skupinou A a skupinou B v kolostru

	Vzorek	Den	Medián (rozptyl) 24- 30 g.t. (skupina A)	<i>p</i> - hodnota	Medián (rozptyl) 31- 35 g.t. (skupina B)	<i>p</i> - hodnota
Energie (kcal/100ml)	1	4-6	69 (45-91)	0,0113	67 (42-104)	0,00178
	2	5-7	74 (45-103)		71 (47-112)	
Bílkovina (g/100ml)	1	4-6	1,7 (1-5)	0,00246	1,6 (1,1-3,6)	0,000042
	2	5-7	1,6 (0,8-3,8)		1,5 (0,9-5,3)	
Sacharidy (g/100ml)	1	4-6	6,25 (3,-7,2)	0,000686	6,4 (0,6-7,1)	0,000626
	2	5-7	6,5 (4,2-7,6)		6,6 (0,4-7,2)	
Tuk (g/100ml)	1	4-6	3,6 (0,9-6,1)	0,00525	3,4 (1,6-7)	0,000352
	2	5-7	4,25 (1,1-7)		4 (1,6-7,4)	

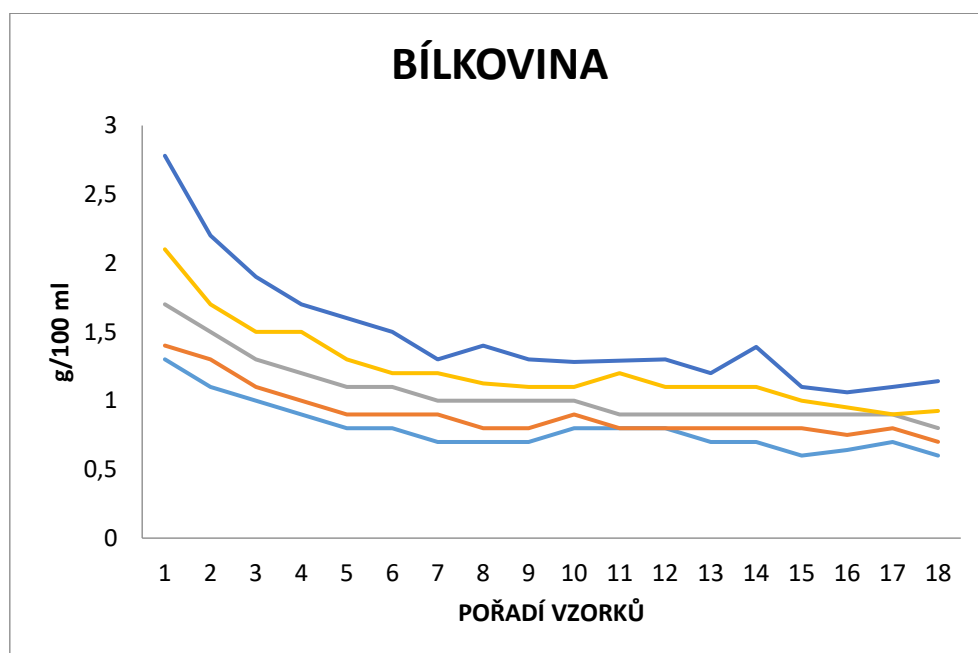
p-hodnota vyjadřuje významnost rozdílu v obsahu bílkoviny mezi vzorky 1 a 2. Hodnoty jsou prezentovány jako medián s rozptylem (min-max). Zkratky: g.t. – gestační týden.

Graf č. 1 Obsah bílkoviny v prvních 3 postnatálních týdnech ve skupině 24.-30. g.t. (vlevo) a 31.-35. g.t. (vpravo).



Boxplot s vizualizací numerických dat pomocí kvartilů. Střední část diagramu je shora ohraničena 3. kvartilem a 1. kvartilem, mezi nimi se nachází linie vymežující medián.

Graf č. 2 Bílkovina v MM celého souboru matek (skupina A+B) po dobu 9 týdnů (18 měření).



Hodnoty jsou vyjádřeny v percentilovém grafu (10., 25., 50., 75., 90. percentil)

Na rozdíl od bílkovin byl průměrný obsah sacharidů a tuků během celé 9 týdenní periody relativně stabilní, viz tabulka č. 3. Interindividuální variabilita byla zaznamenána především u tuků, např. v 6. týdnu 3,65 g/100ml (2,8-4,5) median (IQR), což také vysvětluje variabilitu kalkulované energie mezi jednotlivými vzorky. Téměř polovina všech analyzovaných vzorků (925 vzorků – 48,3 %) měla energetický obsah nižší než 67 kcal/dl, což byla původně očekávaná referenční hodnota pro energii MM po předčasném porodu, viz tabulka č.3, graf č.3.

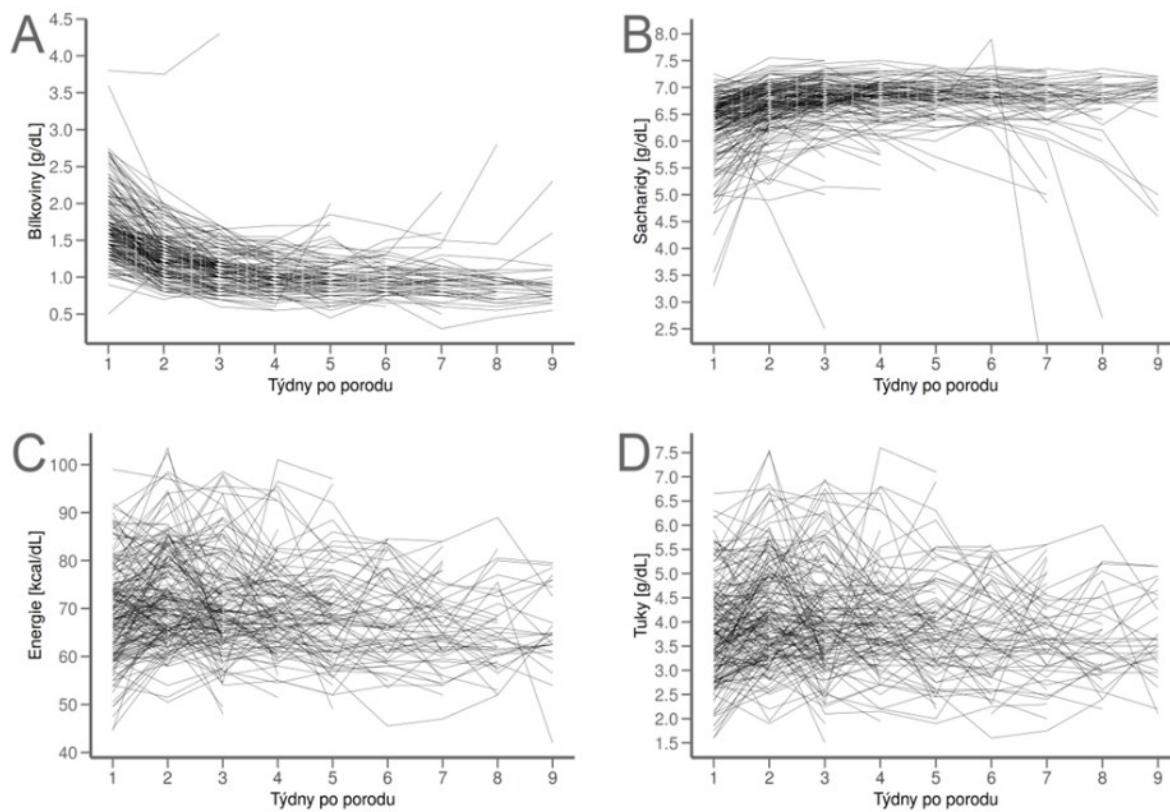
Tabulka č. 3 Obsah makronutrientů a energie v mateřském mléce v celém souboru (A+B) po předčasném porodu v průběhu 9 postnatálních týdnů.

Týden	vzorek	Energie (kcal/100ml)	Bílkovina (g/100ml)	Sacharidy (g/100ml)	Tuk (g/100ml)
		Medián (IQR)	Medián (IQR)	Medián (IQR)	Medián (IQR)
1	1	65 (57-74)	1,7 (1,4-2,1)	6,4 (5,9-6,7)	3,2 (2,5-4,3)
	2	70 (62-82)	1,5 (1,3-1,7)	6,5 (6,1-6,8)	3,8 (3-4,9)
2	1	71 (65-82)	1,3 (1,1-1,5)	6,6 (6,35-6,9)	4 (3,4-5,1)
	2	71 (64-80)	1,2 (1-1,5)	6,7 (6,5-7)	4 (3,3-4,95)
3	1	70 (64-78)	1,1 (0,9-1,3)	6,8 (6,6-7)	4 (3,4-4,8)
	2	68 (62-76)	1,1 (0,9-1,2)	6,9 (6,7-7,1)	3,85 (3,1-4,8)
4	1	68 (63,5-76,5)	1 (0,9-1,2)	6,9 (6,7-7)	3,8 (3,3-4,7)
	2	70 (63-78)	1 (0,8-1,2)	6,8 (6,6-7)	4 (3,3-4,9)
5	1	70 (61,5-76,5)	1 (0,8-1,1)	6,9 (6,6-7)	4 (3,1-4,7)
	2	68 (61-74)	1 (0,9-1,1)	6,9 (6,6-7)	3,7 (3,1-4,5)
6	1	68 (59-75)	0,9 (0,8-1,2)	6,9 (6,6-7,1)	3,65 (2,8-4,5)
	2	66 (62-74)	0,9 (0,8-1,1)	6,8 (6,6-7,1)	3,6 (3,1-4,4)
7	1	66 (61-72)	0,9 (0,8-1,1)	6,9 (6,6-7,1)	3,7 (3,1-4,4)
	2	64 (58-71)	0,9 (0,8-1,1)	6,8 (6,5-7)	3,4 (2,9-4,4)
8	1	64 (57,5-73)	0,9 (0,75-1)	6,8 (6,7-7,1)	3,5 (2,85-4,3)
	2	65 (61-75)	0,9 (0,7-1)	6,8 (6,7-7,1)	3,6 (3,1-4,6)
9	1	66 (58-71,5)	0,9 (0,75-0,9)	7 (6,8-7,1)	3,5 (2,9-4,2)
	2	66,5 (65-73)	0,8 (0,7-1)	7 (6,8-7,1)	3,8 (3,5-4,3)

Hodnoty jsou prezentovány jako hodnoty mediánu s mezikvartilovým rozpětím.

Zkratky: IQR – interquartile range.

Graf č. 3 Bílkoviny (A), sacharidy (B), energie (C) a tuky (D) v mateřském mléce po předčasném porodu během 9 postnatálních týdnů



Projekt č. 2

V období od května 2014 do května 2017 bylo analyzováno 1558 vzorků MM; počet vzorků se v průběhu dalších postnatálních týdnů snižoval. Mateřské charakteristiky jsou uvedeny v tabulkách č. 4, č. 5.

Tabulka č 4 Charakteristiky matek, spojité proměnné (N = 192)

	Všechny 24+0 až 35+6 g.t.		Skupina A (N = 71) 24+0 až 30+6 g.t.		Skupina B (N = 121) 31+0 až 35+6 g.t.		P
	medián (IQR)	Rozsah	medián (IQR)	Rozsah	medián (IQR)	Rozsah	
Věk matky (roky)	31,0 (7,0)	22 - 44	31,0 (7,0)	22 - 41	31,0 (8,0)	21 - 44	0,464
Výška (cm)	168,0 (8,0)	148 - 184	168,0 (7,0)	153 - 184	168,0 (8,0)	148 - 183	0,577
Hmotnost před těhotenstvím (kg)	63,0 (1,5)	40 - 115	63,0 (16,5)	49 - 111	62,0 (13,0)	40 - 115	0,559
BMI před těhotenstvím (kg/m ²)	22,1 (4,8)	17,9 - 39,3	22,1 (4,2)	18,2 - 39,3	22,1 (4,8)	17,9 - 36,7	0,901
Počet vzorků od jedné matky	8,0 (7,2)	3 - 18	12,0 (7,0)	3 - 18	6,0 (4,0)	4 - 18	<0,0001
Počet vzorků (9 týdnů/ 6 týdnů)	1789 / 1561		862 / 694		927 / 867		

Zkratky: g.t. = gestační věk, IQR = interkvartilový rozsah, BMI = body mass index. Skupiny A vs. B se porovnávají pomocí testu Wilcoxon, p-hodnota-významnost mezi skupinami

Tabulka č. 5 Charakteristiky matek, kategorické proměnné (N = 192)

	Všechny 24+0 až 35+6 g.t.	Skupina A (N = 71) 24+0 až 30+6 g.t.	Skupina B (N =121) 31+0 až 35+6 g.t.	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
BMI < 18,5	8 (4,2)	2 (2,8)	6 (5,0)	
18,5 – 24,99	135 (70,3)	53 (74,7)	82 (67,8)	0,057
25 – 29,99	25 (13,0)	4 (5,6)	21 (17,3)	
> 30	24 (12,5)	12 (16,9)	12 (9,9)	
Parita 1.	108 (56,2)	39 (54,9)	69 (57)	
2.	61 (31,8)	23 (32,4)	38 (31,4)	0,931
3. a více	23 (12,0)	9 (12,7)	14 (11,6)	
In vitro fertilizace	13 (6,8)	4 (5,6)	9 (7,5)	0,062
Vaginální porod / SC	68 (35,4) / 124 (64,6)	19 (73,2) / 52 (26,8)	49 (40,5) / 72 (59,5)	0,786
Kouření	13 (6,8)	5 (7,0)	8 (6,6)	0,935

Zkratky: BMI = body mass index, SC = císařský řez. Skupiny A vs. B jsou porovnávány pomocí Fisherova testu. P-hodnota udává významnost rozdílu mezi skupinou A a B.

Vztah mezi mateřskými charakteristikami a složením MM

Po statistickém zpracování výsledků zůstaly parita, způsob porodu, kouření a BMI před těhotenstvím jedinými faktory, které byly asociovány s obsahem makronutrientů jak kolostra, tak i zralého MM v různém rozsahu. Věk matky vykazoval statisticky významnou souvislost s některými složkami MM, postupně se vliv věku na složení MM minimalizoval.

Kolostrum

Výsledky vícenásobné regresní analýzy hodnot kolostra a mateřských charakteristik jsou uvedeny v tabulce č. 6.

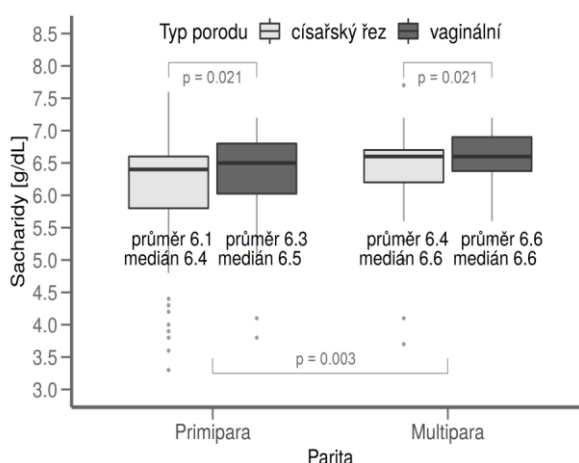
Tabulka č. 6 Vícenásobná regresní analýza faktorů spojených s obsahem makronutrientů v kolostru (regresní koeficienty).

	Parita	Způsob porodu	Kouření	BMI
	Multipara vs. primipara	Vaginální vs. císařský	Kuřák vs. nekuřák	Více 30 vs. pod 30
Bílkovina	-0.115**	Ns	Ns	Ns
Sacharidy	0.260**	0.199*	Ns	Ns
Tuky	Ns	Ns	Ns	Ns
Energie	Ns	Ns	Ns	Ns

Zkratky: Hodnoty p označují významné rozdíly. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$
 NS: nevýznamné. BMI = body mass index.

Obsah bílkovin byl vyšší u matek primipar ($p=0,001$). V průměru měl vzorek kolostru primipary o 0,19 g/dl více bílkoviny než vzorek kolostru multipary. Obsah sacharidů v kolostru pozitivně koreloval s paritou. Matky multipary měly vyšší obsah sacharidů než primipary (v průměru o 0,26 g/dl, $p = 0,003$). V modelu, který již zahrnoval paritu, měl způsob porodu statisticky významnou roli: vaginální porod byl spojen se zvýšeným obsahem sacharidů o 0,20 g/dl, $p = 0,021$ (graf č. 7). Obsah tuku a energie v nebyl ovlivněn žádnými mateřskými charakteristikami

Graf č.4.Sacharidy v kolostru (g/100ml) podle parity a způsobu porodu



Zkratky: IQR = interkvartilový rozsah. Graf zobrazuje medián (střední čára), IQR (box limity) a odlehlé hodnoty, $p < 0,05$ statisticky signifikantní rozdíl.

Zralé mléko

Výsledky vícenásobné regresní analýzy hodnot zralého MM a mateřských charakteristik jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7 Vícenásobná regresní analýza faktorů spojených s obsahem makronutrientů ve zralém MM (regresní koeficienty).

	Parity	Způsob porodu	Kouření	BMI	BMI * časová interakce
	Multipara vs. Primipara	Vaginální vs císařský	Kuřák vs. nekuřák	nad 30 vs. pod 30	
Bílkovina	-0,117***	-0,064*	Ns	Ns	Ns
Sacharidy	0,123*	0,150**	Ns	Ns	Ns
Tuky	Ns	Ns	-0,564**	-0,312 #	0,135 *
Energie	-0,034*	Ns	-0,065**	-0,041 #	0,020 **

Zkratky: Ns = nevýznamné. BMI = Index tělesné hmotnosti, $p < 0,05$ statisticky signifikatní rozdíl, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, # nevýznamné, ale prokázaná interakce s časem

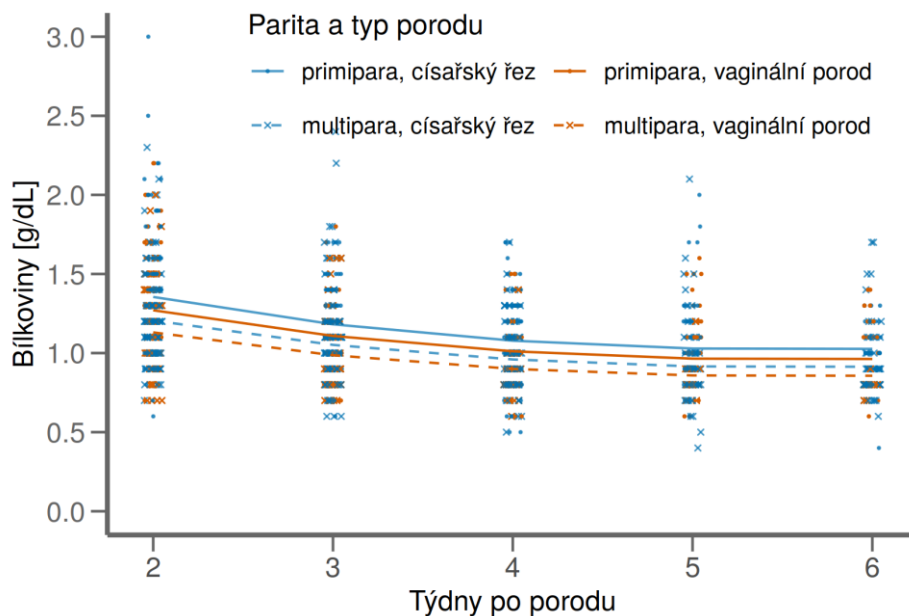
1.1. Bílkovina

Podobně jako v kolostru měly primipary po celou dobu studie vyšší hladinu bílkovin než multipary ($p < 0,001$). Způsob porodu byl dalším faktorem spojeným s hladinami bílkovin ($p=0,036$). U daného způsobu porodu byl obsah bílkovin ve zralém mléce u multipary v průměru o 0,12 g/dl nižší než u primipary. Pro danou paritu měly matky s vaginálním porodem nižší obsah bílkovin, v průměru o 0,07 g/dl nižší než u matek, které rodily císařským řezem, viz graf č 5.

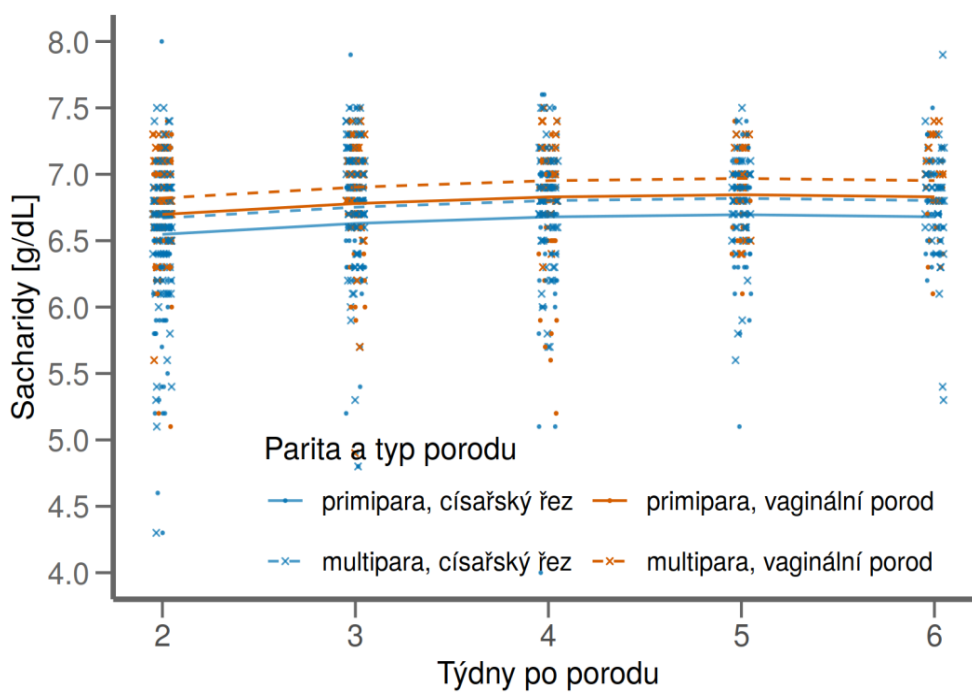
1.1. Sacharidy

Parita ($p = 0,022$) a způsob porodu ($p=0,003$) vykazovaly asociaci s obsahem sacharidů. Podobně jako u kolostra byl obsah sacharidů v mléce primipary nižší než u multipary (o 0,12 g/dl). Po vaginálním porodu byl obsah sacharidů vyšší než po císařském řezu, ale rozdíl (o 0,15 g/dl) byl méně výrazný při srovnání s kolostrem (graf č.6).

Graf č. 5 Vztah mezi paritou, způsobem porodu a obsahem bílkoviny v MM



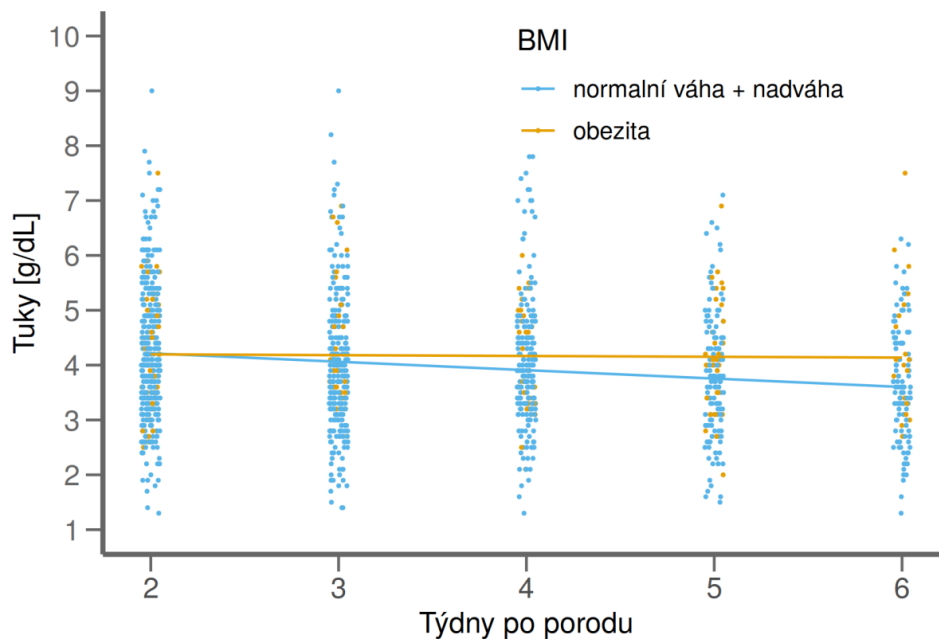
Graf č. 6 Vztah mezi paritou a způsobem porodu na obsah sacharidů v MM



1.3.Tuk

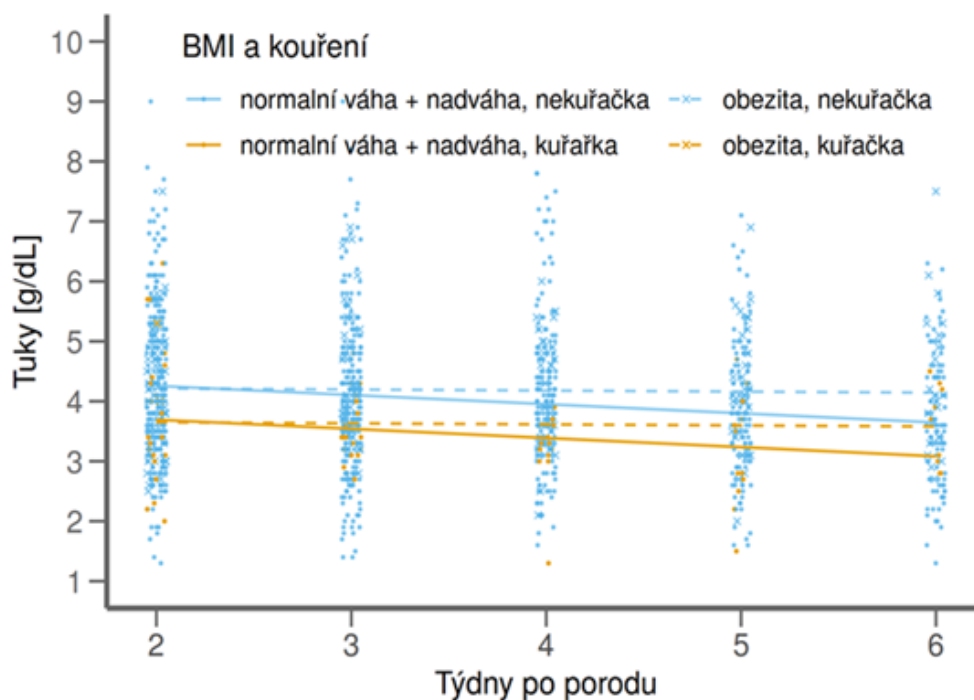
V průměru se obsah tuku v průběhu jednotlivých postnatálních týdnů snižoval. V našich údajích to však platilo pro matky s normální váhou a lehkou nadváhou; obsah tuku u obézních matek zůstal v průběhu studie stejný (statisticky významná interakce BMI před těhotenstvím s časem, $p=0,030$). Do 6. týdne byl průměrný rozdíl v obsahu tuku MM mezi obézními a normálními matkami s nadváhou 0,50 g/dl (graf č. 7). Obsah tuku byl nižší v MM u matek kuřaček ($p=0,026$) o 0,56 g/dl ve srovnání s nekuřačkami (graf č. 8).

Graf č.7 Vztah mezi BMI matky a obsahem tuků ve zralém MM po předčasném porodu během 6 postnatálních týdnů.



Zkratky: BMI = body mass index

Graf č.8 Obsah tuku ve zralém MM podle BMI před těhotenstvím a kouření během 6 postnatálních týdnů.

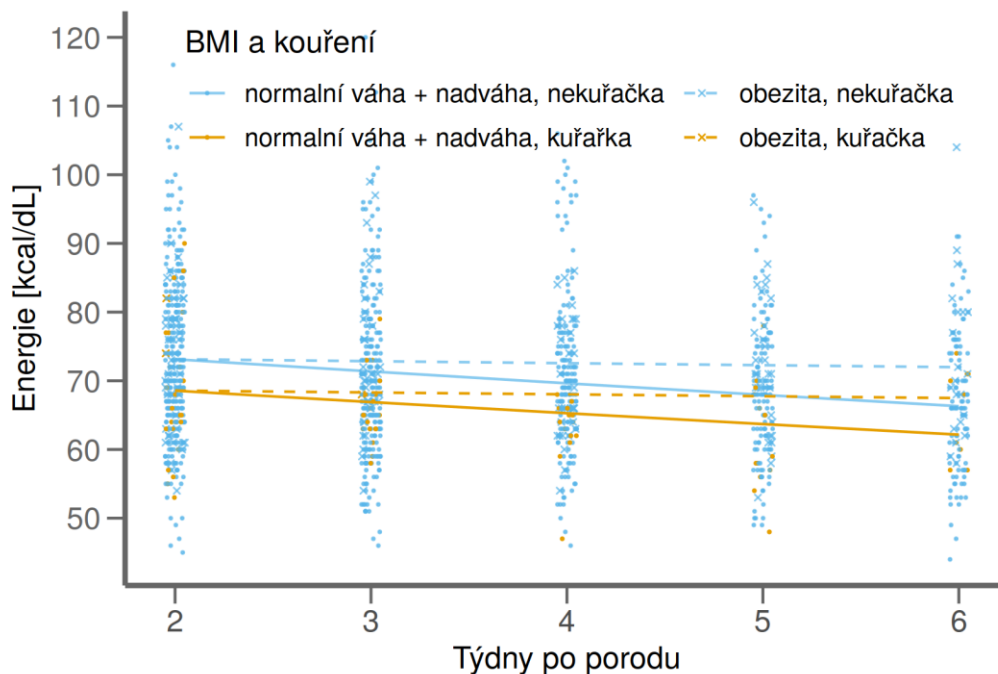


Zkratky: BMI = Index tělesné hmotnosti

2.4. Energie

Dynamika změn v energii MM vykazovala podobný trend jako u tuku. Obsah energie v mléce byl asociován s BMI před těhotenstvím ($p=0,020$ v interakci s časem). U obézních matek zůstal energetický obsah podobný v celém období od 2. do 6. týdne. U skupiny matek s normální hmotností a s lehkou nadváhou se obsah energie MM postupně snižoval během 6 týdnů o 6,5 kcal/dl, zatímco u obézních matek se snížil pouze o 1,1 kcal/dl, viz graf č. 9. Multipary měly o 2,3 kcal/dl nižší obsah energie ve srovnání s prvoroďičkami ($p = 0,030$). Zralé MM matek kuřaček mělo o 4,4 kcal/dl nižší obsah energie než MM nekuřaček ($p=0,007$).

Graf č. 9 Energetický obsah ve zralém mléce (kcal/dl) podle BMI a parity během 6 postnatálních týdnů.



Zkratky: BMI = Index tělesné hmotnosti

6. DISKUSE

V minulosti autoři ve svých studiích popisovali MM po předčasném porodu jako mléko s vyšší koncentrací bílkovin a natria a s nižším obsahem kalcia a fosfátu v porovnání s MM po termínovém porodu (Gross, 1981; Lemons, 1982; Nutrition Review, 1983). S novými analytickými metodami MM začaly objevovat práce, které se věnovaly obsahu MM po předčasném porodu. Bauerová a kol. detekovali vyšší koncentrace bílkoviny v MM po předčasném porodu než u termínových porodů (Bauer, 2011). Další studie nález vyšší bílkoviny po předčasném porodu již nepotvrdily (Faerk, 2001; Zachariassen, 2013). V roce 2014 byla publikovaná metaanalýza zahrnující 26 studií, jednalo se o průřezové studie publikované od roku 1983 do roku 2005 (Gidrewicz, 2014). Závěr metaanalýzy byl ve shodě s naším

pozorováním, naše naměřené koncentrace bílkoviny klesaly v prvních 3 týdnech na hodnotu 1,1 g/100 ml (medián) u obou skupin, dále se hodnoty pohybovaly mezi 0,9-1,0 g/100 ml. Koncentrace sacharidů měla opačnou dynamiku, byly zaznamenány lehce se zvyšující hodnoty během prvního postnatálního týdne, dále koncentrace zůstávala stabilní do konce 9. týdne. Na rozdíl od ostatních makronutrientů je koncentrace sacharidů v mléce různých matek poměrně konzistentní s malou variabilitou 2–4 % (Butte, 1981; Narang 2006). Obsah tuku v MM po předčasném porodu se v našem sledování během prvního a druhého týdne zvyšoval, v rámci sledování obsahu byla zřetelná interindividuální variabilita. Tyto nálezy byly ve shodě s předchozími analýzami (Zachariassen, 2013; Gidrewicz, 2014). Koncentrace tuků se mezi skupinami se střední a těžkou nezralostí nelišila. Interindividuální variabilita v tucích byla důvodem, proč byly pozorovány velké rozdíly v obsahu energie. Energie MM se pohybovala v rozmezí od 51 - 99 kcal/100ml ve skupině A a 46 - 105 kcal/100ml ve skupině B na konci třetího týdne, 58-71 kcal/100ml na konci 9. týdne.

Vztah mezi mateřskými charakteristikami a obsahem základních nutrientů

Vztah mateřských charakteristik ke složení mléka byl prezentován v několika studiích zahrnujících hlavně matky po termínovém porodu, studie nebyly longitudinální a soubory byly většinou malé. Za jeden z podstatných faktorů podílejících se na hladině tuků a energie MM se považoval nutriční stav matky. Studie analyzující vztah mezi BMI matky a složením kolostra popsaly protichůdné údaje (Mangel, 2017; Fujimory, 2015). Naopak ve zralém MM byl vyšší BMI nebo velký přírůstek hmotnosti během těhotenství asociován s vyšší hladinou tuku již ve 3 studiích (Bachour, 2012; Zaidan, 2013; Bzikowska-Jura, 2018). Důvodem vyššího obsahu tuku v MM u matek s nadváhou by mohly být vyšší hladiny triglyceridů v krvi u obézních. Méně informací máme o vlivu nutričního stavu na složení mléka po předčasném porodu (Dritsakou, 2017; Zachariassen 2013; Hascoet 2019). Naše výsledky ukázaly na spojitost BMI s obsahem tuků v MM, matky s BMI \geq 30 před těhotenstvím vykazovaly vyšší obsah tuku a

energie v MM, průměrný rozdíl mezi matkami s BMI <30 vs. BMI ≥30 v obsahu tuku byl 0,5 g/dl, což při kalkulaci průměrného příjmu MM 150ml/kg/den a velké variabilitě mezi matkami může znamenat kumulativní deficit tuku už v prvních týdnech života. Dříve se předpokládalo, že parita neovlivňuje složení MM, ačkoli k tomuto tvrzení neexistovala žádná jasná data. Pouze několik prací sledovalo vliv parity na složení MM, byly v nich zahrnuty pouze termínové gravidity. Mangel a kol. popsal v kolostru trend ke snížení obsahu proteinů se zvyšujícím se počtem porodů (Mangel, 2017). U zralého MM libanonská studie poukázala na statisticky nevýznamnou asociaci s obsahem sacharidů (Bachour, 2012). V našem souboru byly nalezena asociaci mezi paritou a obsahem sacharidů (vyšší parita byla asociována s vyšším obsahem sacharidů) a mezi paritou a obsahem bílkoviny (vyšší parita byla spojována s nižším obsahem bílkoviny). Rozsah, v jakém dochází ke změnám v mléčné žláze po opakovaném porodu je zatím nejasný. Pokud posuzujeme spojitost změn MM s paritou, nabízí se tuto asociaci korelovat s věkem matky. Obecně se věk matek při prvním porodu v posledních 20 letech ve většině rozvinutých zemí zvýšil. V České republice v roce 2001 představoval průměrný věk primipary 25,3 let, v roce 2017 28,9 let (SZÚ, 2018). Je třeba opět zmínit, že studie zaměřené na vztah věku matek ke složení MM byly prezentovány většinou na souborech matek s termínovou graviditou (Bachour, 2012; Lubetzky, 2015; Hausman, 2013). Lubetzky hodnotil makronutrienty v MM v interakci s věkem u 72 matek. Koncentrace sacharidů ve zralém MM pozitivně korelovala s věkem matky po celou dobu pozorování. Podobný trend jsme zaznamenali i v naší studii, kde byl naznačen zvyšující se obsah sacharidů u starších matek, nález nebyl statisticky významný a při interakci s paritou byl statisticky významnější počet porodů. Další dvě práce ukázaly, že vzorky MM mladších matek obsahovaly i vyšší hladinu bílkovin než vzorky od starších (Dizdar, 2014; Brasil, 1991). Tato zjištění jsou pouze částečně v souladu s našimi výsledky. U mladších matek jsme pozorovali pouze trend k vyšším koncentracím proteinů, postupně se asociace mezi věkem a složením MM minimalizovala. Do

jaké míry se uplatňuje způsob porodu na změně koncentrace makronutrientů MM je také nejasné (Boutsikou, 2011; Signore 2010). Porod císařským řezem (SC) má stoupající incidenci, a to nejenom u termínových (frekvence v zemích střední Evropy je 28-38 %), ale i u předčasných gravidit. Naše výsledky týkající se kolostra i zralého mléka ukázaly určitou asociaci mezi způsobem porodu a obsahem sacharidů. Vyšší obsah sacharidů byl přítomen po vaginálním porodu, rozdíl v obsahu sacharidů byl 0,15 g /100ml, což je z hlediska kliniky nevýznamné. Na rozdíl od naší studie popsal Dizdar v kolostru nižší hladinu bílkoviny u SC, ale je třeba poznamenat, že hmotnost matky a BMI byly významně vyšší ve skupině SC (Dizdar, 2014). Zatím nebylo vysvětleno, jak by hormonální faktory spojené s vaginálním porodem ovlivňovaly proces syntézy určitých nutrientů v mléčné žláze. Dalším sledovaným faktorem byl nikotinismus, který může ovlivnit kvalitu MM. Obecně je výskyt nikotinismu v graviditě různý, např. v USA je frekvence kuřáček mezi gravidními ženami 10 %, ve Švédsku 3 % (Nordhagen, 2020). V naší práci bylo zastoupení kuřáček 6,8 %. Patofyziologické mechanismy ovlivnění obsahu MM nejsou podrobně vysvětleny. Nikotin se přenáší do mateřského mléka (Napierala, 2016), kde může snížit produkci mléka supresí receptorů pro prolaktin (Banderali, 2015). U kuřáček byl popsán snížený přenos polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (PUFA) do MM, zejména omega-3 mastných kyselin, které jsou důležité pro vývoj zraku a CNS kojeneckých dětí (Agostoni a kol., 2003). Při analýze MM naše data ukázala na nižší obsah tuku a energie ve vzorcích od matek – kuřáček. Tento náález je ve shodě se studiiemi, které sledovaly matky po termínovém porodu (Bachour, 2012), i předčasném porodu (Hascoet, 2019; Hopkinson 1992).

Přínos projektu č.1 a klinická aplikace výsledků

Naše práce zahrnuje dosud největší soubor matek a analyzovaných vzorků MM (celkem 1917 vzorků) s velkým zastoupením skupiny s těžkou nezralostí (969 vzorků, 50,5%). Současně jako první longitudinální analýza MM objasnila vztah mezi stupněm nezralosti a složením MM.

Důležitým nálezem byl fakt, že obsah bílkoviny byl u téměř 79 % vzorků nižší než 1,5 g/100 ml a 48 % vzorků mělo energetický obsah nižší než 67 kcal/dl, což byla původní referenční hodnota, kterou jsme očekávali a se kterou kalkulují nejen neonatologové, ale i výrobci fortifikátorů. Naše konstruované percentilové grafy mohou sloužit jako základ pro nutriční strategii v prvních postnatálních týdnech nezralého dítěte. Výsledky byly již použity v recentní prospektivní studii, která zkusila nový model tzn. korigované fortifikace (Pillai, 2020).

Přínos projektu č.2 a klinická aplikace výsledků

Získaná data z projektu č 2 mají klinické uplatnění v nutriční strategii z pohledu energetického obsahu MM u matek s BMI pod 30 a matek kuřaček, kde je možné očekávat nižší kalorický obsah MM. Současně při fortifikaci MM bílkovinou lze očekávat u matek multipar nižší obsah. V praxi by znalost změn složení MM při přítomnosti těchto charakteristik pomohla neonatologům upravit fortifikaci výživy dětí z kategorie ELBW, VLBW, nezralých a hypotrofických dětí nebo dětí s nutnou restrikcí tekutin.

6. Limitace studie

Limitace tohoto projektu spočívá v tom, že nebyl měřen denní objem odstříkaného mléka. Metodika byla navržena tak, aby minimalizovala dopad na kojení a výživu čerstvým odstříkaným mlékem, které má důležitý protektivní efekt na onemocnění nezralých novorozenců s vysokou úmrtností (sepse, NEC) (Neu, 2014). 24hodinový sběr se považuje za přesnou metodu i vzhledem k diurnálním změnám nutrientů, které se týkají zejména tuků (Moran-Lev, 2015). Velká část kolísání koncentrací tuku u matky je způsobena také rozdílem mezi přední a zadní frakcí MM (Dror, 2018). Z tohoto důvodu byly vzorky odebírány během konstantního časového okna, po jednorázovém kompletním odsátí MM, proto by toto omezení nemělo ovlivnit výsledky analýz.

7. Závěr

V našem projektu jsme prokázali:

- 1) Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v obsahu MM matek EBWL a VLBW, což je zásadní údaj pro jejich strategii výživy.
- 2) Koncentrace bílkoviny v prvních 3 týdnech po porodu postupně klesá, ve 4.-9. týdnu zůstává již relativně stabilní. Toto pozorování koreluje se současnými studii.
- 3) Více než polovina z 1512 analyzovaných vzorků (78,9 %) měla koncentraci bílkoviny nižší než 1,5 g/100 ml (původní referenční hodnota pro MM po předčasném porodu). Tyto skutečnosti upozorňují na potřebu vyšší a individuální fortifikace MM, současně se nabízí možnosti inovovat složení současných fortifikátorů.
- 4) Změny koncentrace makronutrientů MM po předčasném porodu jsou asociovány s určitými charakteristikami matky. Vyšší bílkovina a nižší obsah sacharidů byl zjištěn u žen-primipar ve srovnání s MM multipar. Způsob porodu je dalším možným faktorem, který má vztah k hladině sacharidů. Obezita před těhotenstvím je spojena se zvýšeným obsahem tuku a s vyšším energetickým obsahem v MM. Naopak, kouření je asociováno s nižším obsahem tuku a energie. Uvedené faktory matek by měly být zohledněny v určitých specifických situacích (nedonošené dítě, hypotrofické dítě, neprospívající dítě nebo dítě s BPD), kdy není možné zvyšovat objem MM a je nutné přizpůsobit nutriční strategii pro konkrétní dítě.
- 5) Naše výsledky mohou sloužit jako základ pro nutriční strategii již v prvních týdnech života nezralého dítěte. Neonatologové dosud nemají možnost pravidelné analýzy MM z technických nebo finančních důvodů. Průměrné hodnoty a percentilový graf mohou poskytnout odhad obsahu bílkoviny a energie a jsou vodítkem pro adekvátní suplementaci výživy např. ve formě tzn. korigované fortifikace.

9. Použitá literatura

AAP - American Academy of Pediatrics. Breast feeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129:e827-841.

Agostini C, Buonocore G, Carnielli V, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:1-9.

Agostoni C, Marangoni F, Grandi F, et al. Earlier smoking habits are associated with higher serum lipids and lower milk fat and polyunsaturated fatty acid content in the first 6 months of lactation. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Nov;57(11):1466-72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601711. PubMed PMID: 14576760

Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, Bertino E, Gaya A, Gebauer C, Grovslie A, Moro GE, Weaver G, Wesolowska AM and Picaud J-C (2019) Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front. Pediatr.* 7:76. doi: 10.3389/fped.2019.00076

Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2013) 57:535–42. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a

Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The WAPM Working Group On Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med.* (2010) 38:233–8. doi: 10.1515/jpm.2010.064

Bachour P, Yafawi R, Jaber F, et al. Effects of smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeed Med.* 2012 Jun;7(3):179-88. doi: 10.1089/bfm.2011.0038. PubMed PMID: 22166069.

Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med.* 2015;13:327.

Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011; 30:215-220.

Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016 Nov;36(11):913-920. doi: 10.1038/jp.2016.98. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27416321.

Boutsikou T, Malamitsi-Puchner A. Caesarean section: impact on mother and child. *Acta Paediatr.* 2011 Dec;100(12):1518-22. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02477.x. PubMed PMID: 21950660.

Brasil ALV, M.R. Fat and protein composition of mature milk in adolescents. *J Adolesc Health* 1991; 12:365-71.

Butte NF, Calloway DH. Evaluation of lactational performance of Navajo women. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2210–5.

Bzikowska-Jura A, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Olędzka G, Szostak-Węgierek D, Weker H, Wesołowska A. Maternal Nutrition and Body Composition During Breastfeeding: Association with Human Milk Composition. *Nutrients*. 2018 Sep 27;10(10):1379. doi: 10.3390/nu10101379. PMID: 30262786

Coviello C., Keunen K., Kersbergen K.J., Groenendaal F., et al. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr. Res.* 2017 doi: 10.1038/pr.2017.227.

Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, et al. EPIPAGE 2 Nutrition Study Group; EPINUTRI Study Group. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2017 May;106(5):755-762. doi: 10.1111/apa.13757. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28128874

Dizdar EA, Sari FN, Degirmencioglu H, et al. Effect of mode of delivery on macronutrient content of breast milk. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jul;27(11):1099-102. doi: 10.3109/14767058.2013.850486. PubMed PMID: 24107128

Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, et al. The impact of maternal- and neonatal-associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun;30(11):1302-1308. doi: 10.1080/14767058.2016.1212329. PubMed PMID: 27405688.

Dror, D. K., & Allen, L. H. (2018). Overview of Nutrients in Human Milk. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(suppl_1),278S–294S.

Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeeding Med.* (2012) 7:323e4. doi: 10.1089/bfm.2012.0067 20.

Faerk J, Skafte L, Petersen S, et al. Macronutrients in milk from mothers delivering preterm. *Adv Exp Med Biol.* 2001;501:409-13. PubMed PMID: 11787710.

FDA permits marketing of a diagnostic test to aid in measuring nutrients in breast milk FDA 2018. Available from: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-diagnostic-test-aid-measuring-nutrients-breast-milk>.

Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, et al. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr* 2018; 196:77.

Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):499-504. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.089.

Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, de Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Aug 12;15:166. doi: 10.1186/s12884-015-0574-4. PMID: 26264971; PMCID: PMC4534120.

Fusch G, Rochow N, Choi A, et al. Rapid measurement of macronutrients in breast milk: how reliable are infrared milk analyzers? *Clin Nutr* 2015; 34: 465-476.

Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatrics* 2014; 14:216-229.

Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, eds. *Neonatology* : McGraw Hill Companies, Inc, 2009.

Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, et al. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2015. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101:F50-F55.

Gross S.J, Geller J. Composition of Breast Milk from Mothers of Preterm Infants *Pediatrics* October 1981, 68 (4) 490-493; (vyšší prto)

Hascoët JM, Chauvin M, Pierret C, Skweres S, Egroo LV, Rougé C, Franck P. Impact of Maternal Nutrition and Perinatal Factors on Breast Milk Composition after Premature Delivery. *Nutrients*. 2019 Feb 10;11(2):366. doi: 10.3390/nu11020366. PMID: 30744155; PMCID: PMC6413091.

Hausman Kedem M, Mandel D, Domani KA, et al. The effect of advanced maternal age upon human milk fat content. *Breastfeed Med*. 2013 Feb;8(1):116-9. doi: 10.1089/bfm.2012.0035. PubMed PMID: 23039398.

Hopkinson JM, Schanler RJ, Fraley JK, et al. Milk production by mothers of premature infants: influence of cigarette smoking. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):934-8. PubMed PMID: 1437437.

Institute of Health Information and Statistics tCR. 2014. Available from: <https://www.uzis.cz/search/node/porodnictvi>

Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res*. 2010 Apr;67(4):357-62. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d026da. PMID: 20035247; PMCID: PMC2939272.

Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr*. 2009 Aug;155(2):229-34. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.030. Epub 2009 May 15. PMID: 19446846.

Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr MeTabulka* (2016) 69(Suppl. 2):28–40. doi: 10.1159/000452819

Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017 Mar;44(1):69-83. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.004. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28159210.

Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatr Res*. 1982 Feb;16(2):113-7. doi: 10.1203/00006450-198202000-00007. PMID: 7058078.

Lönnerdal B. Bioactive proteins in human milk-potential benefits for preterm infants. *Clin Perinatol*. (2017) 44:179–91. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.013 22.

Lubetzky R, Sever O, Mimouni FB, et al. Human Milk Macronutrients Content: Effect of Advanced Maternal Age. *Breastfeed Med*. 2015 Nov;10(9):433-6. doi: 10.1089/bfm.2015.0072. PubMed PMID: 26171573.

Mangel L, Mimouni FB, Feinstein-Goren N, et al. The effect of maternal habitus on macronutrient content of human milk colostrum. *J Perinatol*. 2017 Jul;37(7):818-821. doi: 10.1038/jp.2017.51. PubMed PMID: 28406487.

Napierala M, Mazela J, Merritt TA, Florek E. Tobacco smoking and breastfeeding: effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. *Environ Res*. 2016;151:321-338.

Narang AP, Bains HS, Kansal S, Singh D. Serial composition of human milk in preterm and term mothers. *Indian J Clin Biochem*. 2006;21(1):89-94. doi:10.1007/BF02913072

Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:253-63. doi: 10.1159/000358474. PubMed PMID: 24751635.

Nordhagen LS, Kreyberg I, Eline S. Bains K, et al; On behalf of the PreventADALL study group. Maternal use of nicotine products and breastfeeding 3 months postpartum. *Acta Paediatr*. 2020; 00:1–10.

Nutrition Reviews, Biochemical Differences between Preterm and Term Milk, , Volume 41, Issue 3, March 1983, Pages 79–80, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1983.tb07706.x>

Perrin MT, Fogleman AD, Newburg DS, Allen JC. A longitudinal study of human milk composition in the second year postpartum: implications for human milk banking. *Matern Child Nutr* 2017;13(1). doi:10.1111/mcn.12239.

Perrin, M. T., Festival, J., Starks, S., Mondeaux, L., Brownell, E. A., & Vickers, A. (2019). Accuracy and Reliability of Infrared Analyzers for Measuring Human Milk Macronutrients in a Milk Bank Setting. *Current developments in nutrition*, 3(11), nzz116. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz116>

Pillai A, Albersheim SG, Berris K, Albert AY, Osiovich H, Elango R. Corrected fortification approach improves the protein and energy content of preterm human milk compared with standard fixed-dose fortification [published online ahead of print,]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; fetalneonatal-2019-317503. doi:10.1136/archdischild-2019-317503

Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 19;7(7):CD002971. doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub5. PMID: 31322731; PMCID: PMC6640412.

Rochow N, Fusch G, Zapanta B, et al. Target fortification of breast milk: how often should milk analysis be done? *Nutrients* 2015; 7:2297-2310.

Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open.* 2012 Apr 5;2(2):e000834. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000834. PMID: 22492388; PMCID: PMC3323805.

Sammallahti S., Pyhala R., Lahti M., Lahti J., Pesonen A.K., Heinonen K., Hovi P., Eriksson J.G., Strang-Karlsson S., Andersson S., et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J. Pediatr.* 2014;165:1109–1115.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.028.

Signore C, Spong CY. Vaginal birth after cesarean: new insights manuscripts from an NIH Consensus Development Conference, March 8-10, 2010. *Semin Perinatol.* 2010 Oct;34(5):309-10. doi: 10.1053/j.semperi.2010.05.002. PubMed PMID: 20869544; PubMed Central PMCID: PMC2953727.

Silvestre D, Fraga M, Gormaz M, et al. Comparison of mid-infrared transmission spectroscopy with biochemical methods for the determination of macronutrients in human milk. *Matern Child Nutr* 2014; 10:373-382.

Smilowitz JT, Gho DS, Mirmiran M, German JB, Underwood MA. Rapid measurement of human milk macronutrients in the neonatal intensive care unit: accuracy and precision of fourier transform mid-infrared spectroscopy. *J Hum Lact* 2014;30(2):180–9.

Stoltz Sjöstrom E., Ohlund I., Ahlsson F., Engstrom E., Fellman V., Hellstrom A., Kallen K., Norman M., Olhager E., Serenius F., et al. Nutrient intakes independently affect growth in extremely preterm infants: Results from a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102:1067–1074. doi: 10.1111/apa.12359.

SZU 2018 - <https://www.czso.cz/csu/czso/statistiky>

Team RC, A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing updated 2018. Available from: <https://www.R-project.org>.

Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):189-207. doi: 10.1016/j.pcl.2012.09.008. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23178065; PMCID: PMC3508468.

Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Lancet breastfeeding series group. breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. (2016) 387:475–90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7

Wojcik KY, Retchman DJ, Lee ML, et al. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc* 2009; 109:137-140.

World Health Organization. Body mass index – BMI 2018. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

Zachariassen G, Fenger-Gron J, Hviid MV, Halken S. The content of macronutrients in milk from mothers of very preterm infants is highly variable. *Dan Med J* 2013; 60(6): A4631.

Zaidan H, Terehi MA. Different factors effects in lactating mother's milk compositions. *Adv Life Sci Technol*. 2013;13:2224–7181.

Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 1:8-18. doi: 10.1159/000323381. PubMed PMID: 21701163.

10. Seznam publikací

10.1. Původní práce a přehledné články v časopisech s definovaným impakt faktorem

Duration of Surgery, Ventilation, and Length of Hospital Stay Do Not Affect Breastfeeding in Newborns After Early Cleft Lip Repair. Burianova I, Cerny M, Borsky J, Zilinska K, Dornakova J, Martin A, Janota J. *Cleft Palate Craniofac J*. 2021 Feb;58(2):146-152. doi: 10.1177/1055665620949114. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32799648. (IF 1,34)

Maternal body mass index, parity and smoking are associated with human milk macronutrient content after preterm delivery. Burianova I, Bronsky J, Pavlikova M, Janota J, Maly J. *Early Hum Dev*. 2019 Oct;137:104832. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104832. Epub 2019 Aug 15. (IF 1,96)

Preterm human milk macronutrient concentration is independent of gestational age at birth. Maly J, Burianova I, Vitkova V, Ticha E, Navratilova M, Cermakova E; PREMATURE MILK study group. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jan 20. pii: fetalneonatal-2016-312572. doi: 10.1136/archdischild-2016-312572. (IF 5,4)

Breastfeeding After Early Repair of Cleft Lip in Newborns With Cleft Lip or Cleft Lip and Palate in a Baby-Friendly Designated Hospital. Burianova I, Kulihova K, Vitkova V, Janota J. *J Hum Lact*. 2017 Aug;33(3):504-508. doi: 10.1177/0890334417706062. Epub 2017 Jun 11. (IF 2,3)

Group B streptococcus colonization of breast milk of group B streptococcus positive mothers. Burianová I, Paulová M, Cermák P, Janota J. J Hum Lact. 2013 Nov;29(4):586-90. doi: 10.1177/0890334413479448. Epub 2013 Mar 22. (IF 2,3)

Successful treatment of profound hypothermia of the newborn. Konopova P, Janota J, Termerova J, Burianova I, Paulova M, Zach J. Acta Paediatr. 2009 Jan;98(1):190-2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01052.x. Epub 2008 Nov 6 (IF 2,11)

10.2. Ostatní články, přednášky, spoluautorství a postery

Současný pohled na fortifikaci mateřského mléka po propuštění z porodnice. I. Burianová, Neonatologické listy 26/2020, str.16-17

Jaké jsou možnosti podpory kojení po časně plastice rozštěpu rtu v porodnici se statutem Baby-Friendly Hospital? I. Burianová; V. Halašková; J. Borský; J. Janota. Czecho-Slovak Pediatrics / Čes-slov Pediat 2019; 74 (6): 349-353.

Změny obsahu bílkoviny v mateřském mléce po předčasném porodu. Burianová, I.; Malý, J.; Navrátilová, M.; Tichá, E.; Vítková, Bronský, et al. J. Czecho-Slovak Pediatrics / Cesko-Slovenská Pediatrie 2017, Vol. 72 Issue 8, 472-477.

Změny obsahu makronutrientů v mateřském mléce po předčasném porodu. I. Burianová; J. Malý; M. Navratilová; Bronský et al. Neonatologické Listy, 24/2018, str. 3-7.

Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro výživu kojenců a batolat. MUDr. Simona Bělohávková, Doc.MUDr. Jiří Bronský, Ph.D., MUDr. Iva Burianová et al. Česko-slovenská Pediatrie. Číslo Suppl 1/2014

Výživa nedonošených novorozenců po propuštění. Burianová I. Medical Tribune 28/2011, strana C6

Pokroky ve výživě novorozenců. Burianová I. Časopis lékařů českých 2010: 149(8)

Péče o výživu nedonošeného novorozence po propuštění z nemocnice. I. Burianová, J. Janota Prakt. Lék. 2009; 89(1): 20-21

Individualizovaná proteinová fortifikace mateřského mléka u novorozenců s nízkou porodní hmotností: klíč ke snížení morbidity? I.Burianová, J. Janota. Czecho-Slovak Pediatrics / Čes-slov Pediat 2007; 62 (7-8): 447-450.

Dlouhodobé sledování nedonošených dětí. Peychl I., Liška K., Burianová I. Neonatologické Listy, číslo 2, 4/1998 str. 96

Pozdní morbidita nedonošených: Audit 4 ročníků dětí narozených v perinatologickém centru ve 3 letech. Peychl I., Krejčová V., I. Burianová, M. Prokop. Neonatologické Listy číslo 2, 5/1999 str. 61

Kongenitální erytroidní porfyrie. Dokoupilová M, Burianová I., Plavka R, Kopecký P. Neonatologické listy ročník 7/ 2001 číslo 3, str. 113

Hyperkalémie nedonošených novorozenců. I. Burianová, I. Peychl. Neonatologické Listy. 1997, Roč. 3, č. 3, s. 191-194. ISSN: 1211-1600.

Frekvence stavu selhání konvenční ventilace v perinatologickém centru. Ivan Peychl, Iva Burianová et al. Neonatologické Listy. 1996, Roč. 2, č. 1, s. 20-27. ISSN: 1211-1600.

Hodnoty indexu kalcium/kreatinin v moči u nedonošených novorozenců. Iva Burianová, J. Feber, J. Janda. Československá Pediatrie. 1995, Roč. 50, č. 5, s. 270-272. ISSN. 0069-2328; 1805-4501

Kongenitální plicní cysta. Burianová I, Šnajdauf J. Neonatologický zpravodaj 1995, č. 2, str.19. ISSN: 1211-1600

10. 3. Kapitoly v učebnicích

Neonatologie II. vydání. Straňák Z., Janota J., Mladá Fronta, 2016, ISBN 978-80-204-3861-4

Neonatologie I. vydání. Janota J., Straňák Z., Mladá Fronta, 2015, ISBN 978-80-204-3861-4

Enterální výživa nezralých novorozenců-podpora kojení. Frühauf P., Burianová, I. a kol., 1.vyd. [Konice]: Gylden, 2014. 40 s. ISBN 978-80-87290-05-

Farmakoterapie při kojení. Burianová I, Paulová M, Jirsová E, Brevíř 2011, Medical Tribune, Pediatrie/ Očkovací látky, 2. Vydání ISBN 978-80-87135-18-1

Mimořádné situace ve výživě novorozenců a kojenců. Burianová I., Frühauf P. a kol., 1.vyd. Gylden, 2010. 40 s. ISBN 978-80-87290-01-9.

Nové pohledy na výživu novorozenců a kojenců. Burianová I., Čierna I., a kol., 1. vyd. Solen Print, 2008, ISBN 978-80-903776-8-4

Lipidy ve výživě dětí. Bayer M., Burianová I. a kol. 1.vyd. Gylden, 2005. 40 s. ISBN 80-903507-2-0.

Přednášky, postery

72 přednášek, 10 posterů