

**NEONATOLOGIA**

# Salute a lungo termine del prematuro: il ruolo del latte materno

LA NASCITA PREMATURA È DA CONSIDERARE UN'EMERGENZA NUTRIZIONALE, CON IL PATTERN DI CRESCITA E LO SVILUPPO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA CHE GIOCANO UN RUOLO CRUCIALE NEGLI OUTCOME DI SALUTE IMMEDIATI E IN QUELLI PROIETTATI NEL FUTURO. QUESTO ARTICOLO DI APPROFONDIMENTO ANALIZZA I FATTORI DI RISCHIO E LE VARIABILI IN GIOCO, SOTTOLINEANDO I BENEFICI DEL LATTE MATERNO.

**Federica Ceroni, Jacopo Cerasani, Alessandra Consales, Giulia Vizzari, Daniela Morniroli, Maria Lorella Gianni, Fabio Mosca**

*UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano*



Ogni anno nel mondo nascono circa 15 milioni di prematuri, con un rapporto di una nascita pretermine ogni 10. Numerose evidenze sottolineano che i neonati prematuri presentano un

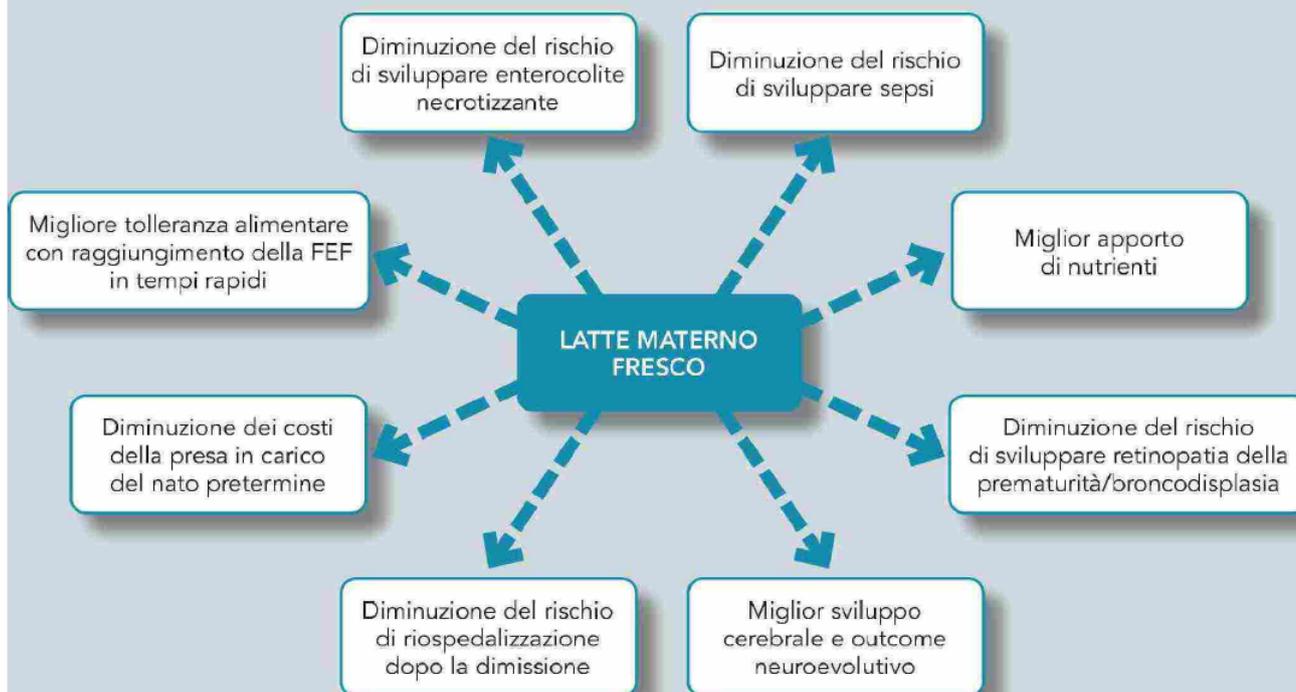
maggior rischio di mortalità e morbidità, non solo a breve ma anche a lungo termine: completano infatti l'organogenesi mentre sono esposti a stimoli ambientali non fisiologici, come per esempio l'illuminazione, rumori eccessivi e procedure stressanti e dolorose durante il ricovero in terapia intensiva neonatale. Il loro organismo, di conseguenza, deve mettere in atto una serie di meccanismi adattivi al nuovo ambiente extra-uterino, cui si aggiungono le comorbidità che spesso si associano alla prematurità.

## **Il ruolo della nutrizione e della composizione corporea**

In tale contesto i dati della letteratura più recente dimostrano come, attraverso il proces-

so noto come programming, la nutrizione e il pattern di crescita e di sviluppo della composizione corporea giocano un ruolo cruciale nella modulazione degli outcome di salute. Il deficit di crescita, secondario a uno stato di malnutrizione, anche di breve durata, durante un periodo che avrebbe dovuto invece andare incontro a un rapido sviluppo, può infatti

*I dati della letteratura più recente attestano che, attraverso il processo noto come programming, la nutrizione e il pattern di crescita e di sviluppo della composizione corporea giocano un ruolo cruciale nella modulazione degli outcome di salute.*

**Allattamento materno**
**MONDO PEDIATRICO**
**FIGURA 1. I BENEFICI – IN MAGGIOR PARTE DOSE-DIPENDENTI – DEL LATTE MATERNO NEL NEONATO PREMATURO**


FEF = Full Enteral Feeding, nutrizione enterale completa, alla quantità di 150 ml/kg/die

non essere più recuperabile, causando danni irreparabili. Il deficit nutrizionale può alterare la traiettoria di sviluppo del SNC – in particolare in relazione a eventi organizzativi precoci come neurogenesi, migrazione e differenziazione cellulare – e alterare lo sviluppo cognitivo, motorio o socio-emotivo.

### Il rischio di sviluppare malattie croniche non trasmissibili

Nelle prime epoche della vita, la nutrizione riveste inoltre un ruolo cruciale nella modulazione del rischio di sviluppare malattie croniche non trasmissibili, quali obesità, diabete, malattie cardiovascolari, attraverso l'induzione di modificazioni epigenetiche a carico di numerose funzioni metaboliche. L'alterato sviluppo della composizione corporea contribuisce anch'esso al rischio di sindrome metabolica; recenti evidenze indicano, inoltre, che un deficit di massa magra si accompagna a un ritardo nei tempi di processazione visiva dello stimolo a livello centrale e a un outcome cognitivo

negativo. Alla luce di queste conoscenze, una adeguata nutrizione rappresenta una importante strategia da implementare il più precocemente possibile per ridurre lo sviluppo di morbidità durante la degenza, limitare il ritardo di crescita postnatale e promuovere lo sviluppo neuroevolutivo dei prematuri.

### Gli effetti del latte materno sugli outcome di salute

Come ampiamente riconosciuto, il latte materno rappresenta l'alimento di scelta per la nutrizione del neonato non solo a termine ma anche pretermine, in considerazione dei numerosi benefici associati al suo utilizzo. E' stata infatti dimostrata una riduzione dose-dipendente del rischio di sviluppare numerose comorbidità che si associano alla prematurità quali l'enterocolite necrotizzante, la sepsi tardiva, la retinopatia del prematuro e la broncodisplasia. L'assunzione di latte materno, inoltre, promuove la tolleranza alimentare, riducendo il numero dei giorni necessari per il raggiungi-

**NEONATOLOGIA**

mento dell'alimentazione enterale completa. Tra i benefici a lungo termine si ricordano la riduzione del rischio di riospedalizzazione a causa di patologie infettive – specialmente a carico dell'apparato respiratorio – e l'ottimizzazione dell'outcome cognitivo (Figura 1).

Nel caso in cui il latte materno non sia disponibile, o sia quantitativamente insufficiente a coprire i fabbisogni nutritivi del lattante, il latte umano donato rappresenta l'alternativa più sicura ed efficace, poiché nonostante i processi di pastorizzazione e conservazione mantiene proprietà nutritive importanti per gli outcomes a breve e lungo termine del neonato, promuovendo importanti benefici rispetto all'uso di latte tipo formula per prematuri.

**La prematurità non è solo un'emergenza nutrizionale**

La nascita prematura è da considerare una vera e propria emergenza nutrizionale, in quanto determina una brusca interruzione del trasferimento transplacentare di nutrienti e del processo di crescita intrauterino. Nonostante i notevoli progressi in ambito nutrizionale, il ritardo di crescita postnatale del nato pretermine rappresenta ancora oggi un problema particolarmente frequente nei neonati di più basso peso ed età gestazionale. I fattori che contribuiscono all'instaurarsi del deficit cumulativo nutrizionale e del secondario ritardo di crescita postnatale sono numerosi. È importante anche ricordare che la spesa energetica dei nati pretermine è condizionata dai processi metabolici di adattamento che hanno luogo nel passaggio dalla vita intrauterina a quella postnatale, come per esempio la respirazione e l'assorbimento e digestione dei nutrienti. Il tipo e la severità delle malattie intercorrenti influenzano anch'esse i fabbisogni e lo stato nutrizionale: più grave è quindi la malattia, maggiore sarà il deficit nutrizionale acquisito. La necessità di somministrare farmaci può ulteriormente contribuire alla variabilità dei fabbisogni energetici.

**Come cambia il rapporto massa grassa/massa magra**

Il ritardo di crescita postnatale si accompagna ad un alterato sviluppo anche della composizione corporea. In particolare, i nati pretermine, al raggiungimento del presunto termine, presentano un peso inferiore ma una percentuale di massa grassa superiore a quella del nato a termine. Tuttavia, considerando il valore assoluto sia della massa grassa sia della massa

magra emerge come, in realtà, il nato pretermine presenti un contenuto di massa grassa solo di poco differente rispetto a quella del nato a termine, ma con un contenuto di massa magra significativamente inferiore.

**Il rischio di sviluppare la sindrome metabolica**

È stato ipotizzato che la necessità di recuperare il ritardo di crescita postnatale, promuovendo una rapida crescita postnatale attraverso la somministrazione di elevati apporti energetici proteici necessari per soddisfare i significativi fabbisogni nutrizionali del nato prematuro, possa contribuire all'aumentato rischio di sviluppare la sindrome metabolica in questa popolazione. Un altro meccanismo implicato sembra quello mediato dall'effetto programming che la nutrizione nelle prime epoche della vita sembra esercitare sia a breve sia a lungo termine. In accordo alla teoria del programming, infatti, se viene esposto a malnutrizione in utero il feto mette in atto una serie di meccanismi metabolici compensatori nell'intento di promuovere la sopravvivenza a scapito della crescita. Quando l'apporto nutrizionale non è più deficitario e si promuove il recupero di crescita, tali modificazioni metaboliche persistono ma diventano "maladattative", causando un potenziale aumento del rischio di insulino-resistenza, diabete e malattie cardiovascolari.

**Il nesso tra pattern di crescita e outcome metabolico**

Queste conoscenze, partendo dall'osservazione che la prematurità si associa al basso peso alla nascita, sono state negli ultimi anni estrapolate al nato pretermine, mettendo in discussione l'opportunità di promuovere il recupero del ritardo di crescita che si instaura nel perio-



*Il ritardo di crescita postnatale si accompagna a un alterato sviluppo anche della composizione corporea: raggiunto il presunto termine, i nati pretermine presentano un peso inferiore ma una percentuale di massa grassa superiore a quella del nato a termine.*

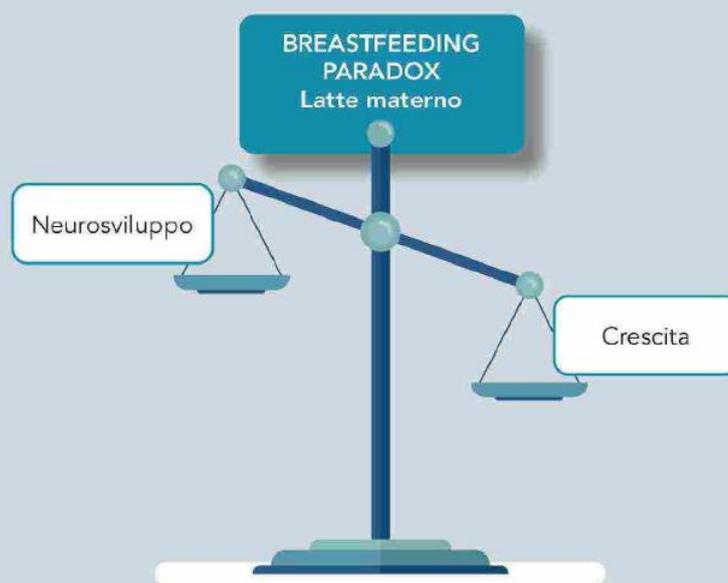
do postnatale. Va tuttavia tenuto presente che il basso peso alla nascita del nato pretermine non deriva necessariamente da un ritardo di crescita intrauterino, che è presente solo nel 40 per cento dei casi. A ciò si aggiunga che le evidenze scientifiche indicano che non sembra esserci evidenza di un aumento del rischio di sviluppare la sindrome metabolica in età giovane adulta se il recupero della crescita avviene entro i primi 18 mesi di età corretta, mentre una ridotta crescita antropometrica nelle prime epoche della vita influisce negativamente sull'outcome. Al contrario, il pattern di crescita instauratosi durante l'infanzia e l'adolescenza sembra uno dei fattori maggiormente responsabili dell'outcome metabolico.

In questo contesto è importante anche sottolineare che, in chiave epigenetica, esistono potenziali interrelazioni causali tra la condizione di prematurità, che implica l'esposizione a fattori ambientali "non fisiologici" e la parziale immaturità di alcuni organi, il potenziale genetico del singolo individuo, la funzionalità del sistema endocrino e l'eventuale presenza di comorbidità nel determinare il rischio di sindrome metabolica in età giovane adulta.

### L'apparente paradosso dell'allattamento al seno

Nonostante i numerosi benefici descritti, le più recenti evidenze in letteratura sottolineano come la nutrizione del neonato prematuro con latte umano sembri associarsi a una velocità di crescita subottimale. E' stato, infatti, osservato che i neonati alimentati con latte materno presentano un peso, una lunghezza e una circonferenza cranica alla dimissione inferiori dei neonati nutriti con allattamento complementare o artificiale esclusivo. Alla luce della stretta relazione tra crescita e sviluppo neurologico, la maggior parte degli autori è concorde nell'affermare che, nonostante i neonati alimentati con latte materno mostrino una crescita meno veloce, mostrano uno sviluppo neurocognitivo migliore: questo concetto è oggi conosciuto come il "paradosso dell'allattamento al seno" (Figura 2). Si tratta tuttavia di un paradosso soltanto apparente, poiché la valutazione della crescita ponderale non tiene conto delle modificazioni della composizione corporea che, come sottolineato dalle più recenti acquisizioni scientifiche, contribuisce alla modulazione degli outcome di salute nel lungo termine. In questo contesto è, quindi, di particolare importanza il ruolo di promozione svolto dal

**FIGURA 2. IL PARADOSSO DELL'ALLATTAMENTO AL SENO**



latte materno nel recupero del deficit di massa magra che caratterizza il nato prematuro alla dimissione dalla terapia intensiva neonatale e nella conseguente normalizzazione della composizione corporea.

### Gli effetti del latte materno sull'apposizione di massa magra

Al latte materno, in particolare, è stato riportato un effetto dose-dipendente sulla deposizione di massa magra nei neonati prematuri: questa associazione è tanto più forte quanto maggiori sono la quantità di latte materno assunta e la durata dell'allattamento. Le più recenti evidenze sottolineano che la normalizzazione della composizione corporea dei neonati prematuri grazie alla promozione dell'apposizione di massa magra potrebbe rappresentare uno dei meccanismi coinvolti nell'effetto protettivo esercitato dal latte materno nei confronti di patologie che possono insorgere successivamente e nell'ottimizzazione dello sviluppo neuroevolutivo di questi bambini. E' stato infatti dimostrato come la deposizione di massa magra – in particolar modo nei primi quattro mesi di vita – sia associata ad un miglior sviluppo neurocognitivo, rappresentato sia da una maggiore velocità di processamento delle informazioni a livello del sistema nervoso centrale, sia da livelli più ele-

**Allattamento materno**
**NEONATOLOGIA**
**FIGURA 3. RELAZIONE TRA LATTE MATERNO E COMPOSIZIONE CORPOREA**


vati di quoziente intellettivo a quattro anni di vita. Una quota maggiore di massa grassa nelle epoche più precoci della vita risulta invece associata a capacità mnestiche inferiori e a livelli di pressione arteriosa più elevati nel bambino.

**Le strategie di fortificazione del latte materno**

L'American Academy of Pediatrics raccomanda la fortificazione del latte materno – in termini di supplementazione di proteine, lipidi, carboidrati e micronutrienti – al fine di soddisfare le elevate richieste nutrizionali del neonato pretermine, promuoverne l'adeguata velocità di crescita e deposizione di massa magra, con conseguente riduzione del ritardo di crescita extrauterino. La fortificazione è raccomandata durante la

degenza in terapia intensiva neonatale nei nati pretermine con peso neonatale < 1500 grammi, malnutrizione o comorbidità, e viene in genere iniziata quando il neonato ha raggiunto un apporto enterale di circa 80-100 ml/kg/die. Le strategie con cui il latte umano si può fortificare sono attualmente tre: metodo standard, approccio adjustable e fortificazione targeted.

**Metodo standard** Consiste nell'aggiungere una quantità fissa di fortificante in accordo alle indicazioni della ditta produttrice; questo approccio, tuttavia, non tiene conto delle fisiologiche variazioni della composizione del latte materno nei vari periodi della lattazione e delle necessità del singolo neonato, con possibile sottostima o sovrastima degli effettivi fabbisogni nutrizionali.

Vogel, J.P.; Chawanpaiboon, S.; Moller, A.B.; Watananirun, K.; Bonet, M.; Lumbiganon, P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018, 52, 3–12

Harrison, M.S.; Goldenberg, R.L. Global burden of prematurity. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2016, 21, 74–79

Boquien, C.Y. Human Milk: An Ideal Food for Nutrition of Preterm Newborn. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 295

Mosca, F.; Gianni, M.L. Human Milk: Composition and Health Benefits. *Pediatr. Med. Chir.* 2017, 39, 155

Bardanzellu, F.; Peroni, D.G.; Fanos, V. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. *Curr. Nutr. Rep.* 2020, 9, 1–13

Msall, M.E.; Sobotka, S.A.; Dmowska, A.; Hogan, D.; Sullivan, M. Life Course Health Development Outcomes After Prematurity: Developing a Community, Clinical, and Translational Research Agenda to Optimize Health, Behavior, and Fun-

ctioning. In *Handbook of Life Course Health Development* [Internet]; Halfon, N., Forrest, C.B., Lerner, R.M., Faustman, E.M., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018

Gianni, M.L.; Roggero, P.; Liotto, N.; Amato, O.; Piemontese, P.; Momioli, D.; Bracco, B.; Mosca, F. Postnatal catch-Up fat after late preterm birth. *Pediatr. Res.* 2012, 72, 637–640

Parlapani, E.; Agakidis, C.; Karagiozoglou-Lampoudi, T. Anthropometry and Body Composition of Preterm Neonates in the Light of Metabolic Programming. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018, 37, 350–359

Bonnar, K.; Fraser, D. Extrauterine Growth Restriction in Low Birth Weight Infants. *Neonatal Netw.* 2019, 38, 27–33

Gianni, M.L.; Roggero, P.; Mosca, F. Human milk protein vs. formula protein and their use in preterm infants. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2019, 22, 76–81

Colaizy, T.T.; Carlson, S.; Saftlas, A.F.; Morriss, F.H., Jr. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and

**Approccio adjustable** In questo caso la quantità di fortificante viene modulata valutando i livelli di azotemia proteica.

**Fortificazione targeted** Viene eseguita sulla base dell'analisi della composizione dei macronutrienti del latte materno. Il vantaggio è di permettere un approccio individualizzato, commisurato alla valutazione dei fabbisogni nutrizionali del neonato.

### Il latte materno fortificato in casi selezionati

L'opportunità di proseguire la fortificazione del latte materno anche dopo la dimissione è ancora oggetto di discussione. In accordo a una meta-analisi del 2013, infatti, l'utilizzo di latte materno fortificato dopo la dimissione non sembra associarsi a una migliore crescita ponderale o ad un miglior outcome cognitivo rispetto al latte materno non fortificato. Viene riportato, invece, un aumento del contenuto minerale osseo. Poiché la pratica della fortificazione può potenzialmente interferire negativamente con l'attacco diretto del bambino al seno e quindi con la promozione a lungo termine dell'allattamento, si suggerisce di valutare l'opportunità di fortificare il latte materno in casi selezionati, come i bambini che non hanno ancora recuperato il ritardo di crescita o che presentano fabbisogni nutrizionali più elevati dovuti alla presenza di comorbidità, come per esempio la broncodisplasia.

### TAKE-HOME MESSAGES

- La nutrizione con latte materno deve essere considerata una priorità nel processo di cura del neonato prematuro
- Nonostante il latte materno sembri associarsi a una velocità di crescita ridotta, contribuisce alla normalizzazione della composizione corporea attraverso la deposizione di massa magra, che a sua volta può contribuire ad una migliore prognosi in termini di prevenzione di complicanze metaboliche e promozione dello sviluppo neuro-cognitivo.
- La fortificazione del latte materno durante la degenza favorisce il mantenimento di un'adeguata velocità di crescita
- La scelta di proseguire la fortificazione dopo la dimissione deve essere individualizzata alla luce dei fabbisogni nutrizionali del singolo, del pattern di crescita e dell'eventuale presenza di comorbidità.
- E' importante monitorare regolarmente la crescita del bambino per non incorrere in squilibri nutrizionali in eccesso o in difetto

### BIBLIOGRAFIA

donor human milk diets: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2012, 12, 124

Verd, S.; Porta, R.; Botet, F.; Gutiérrez, A.; Ginovart, G.; Barbero, A.H.; Ciurana, A.; Plata, I.I. Hospital outcomes of extremely low birth weight infants after introduction of donor milk to supplement mother's milk. *Breastfeed. Med.* 2015, 10, 150–155

Brownell, E.A.; Matson, A.P.; Smith, K.C.; Moore, J.E.; Espósito, P.A.; Lussier, M.M.; Lerer, T.J.; Hagadorn, I.J. Dose-Response Relationship Between Donor Human Milk, Mother's Own Milk, Preterm Formula, and Neonatal Growth Outcomes. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2018, 67, 90–96

Gianni, M.L.; Consolani, D.; Liotto, N.; Roggero, P.; Morlacchi, L.; Piemontese, P.; Menis, C.; Mosca, F. Does Human Milk Modulate Body Composition in Late Preterm Infants at Term-Corrected Age? *Nutrients* 2016, 8, 664

Piemontese, P.; Liotto, N.; Mallardi, D.; Roggero,

P.; Puricelli, V.; Gianni, M.L.; Morniroli, D.; Tabasso, C.; Perrone, M.; Menis, C.; et al. The Effect of Human Milk on Modulating the Quality of Growth in Preterm Infants. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 291

Morlacchi, L.; Roggero, P.; Gianni, M.L.; Bracco, B.; Porri, D.; Battiato, E.; Menis, C.; Liotto, N.; Mallardi, D.; Mosca, F. Protein use and weight-Gain quality in very-Low-Birth-Weight preterm infants fed human milk or formula. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 107, 195–200

Mól, N.; Zasada, M.; Kwinta, P. Does type of feeding affect body composition in very low birth weight infants? A prospective cohort study. *Pediatr. Neonatol.* 2019, 60, 135–140

Beliaeva, I.A.; Namazova-Baranova, L.S.; Tarzian, É.O.; Skvortsova, V.A.; Boldakova, I.A. Peculiarities of physical growth and body composition of preterm infants, received different types of feeding, at the discharge from hospital. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2014, 69, 71–80

**NEONATOLOGIA**

- Visuthranukul, C.; Abrams, S.A.; Hawthorne, K.M.; Hagan, J.L.; Hair, A.B. Premature small for gestational age infants fed an exclusive human milk-based diet achieve catch-up growth without metabolic consequences at 2 years of age. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Edition* 2019, 104, F242–F247
- Li, Y.; Liu, X.; Modi, N.; Uthaya, S. Impact of breast milk intake on body composition at term in very preterm babies: Secondary analysis of the Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Edition* 2019, 104, F306–F312
- Arslanoglu, S.; Boquien, C.Y.; King, C.; Lamireau, D.; Tonnetto, P.; Barnett, D.; Bertino, E.; Gaya, A.; Gebauer, C.; Grovlien, A.; et al. 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.* 2019, 7, 76
- Piemontese, P.; Mallardi, D.; Liotto, L.; Tabasso, C.; Menis, C.; Perrone, M.; Roggero, P.; Mosca, F. Macronutrient content of pooled donor human milk before and after Holder pasteurization. *BMC Pediatr.* 2019, 19, 58
- Fengler, J.; Heckmann, M.; Lange, A.; Kramer, A.; Flessa, S. Cost analysis showed that feeding preterm infants with donor human milk was significantly more expensive than mother's milk or formula. *Acta Paediatr.* 2019
- American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012, 129, e827–e841
- Aceti, A.; Cavallarin, L.; Martini, S.; Giribaldi, M.; Vitali, F.; Ambretti, S.; Zambirini, V.; Corvaglia, L. Effect of Alternative Pasteurization Techniques on Human Milk's Bioactive Proteins. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020, 70, 508–512
- Taine, M.; Charles, M.A.; Beltrand, J.; Rozé, J.C.; Léger, J.; Botton, J.; Heude, B. Early postnatal growth and neurodevelopment in children born moderately preterm or small for gestational age at term: A systematic review. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2018, 32, 268–280
- Haschke, F.; Binder, C.; Huber-Dangl, M.; Haiden, N. Early-Life Nutrition, Growth Trajectories, and Long-Term Outcome. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2019, 90, 107–120
- Rozé, J.C.; Darmaun, D.; Boquien, C.Y.; Flamant, C.; Picaud, J.C.; Savagner, C.; Claris, O.; Lapillonne, A.; Mitanchez, D.; Branger, B.; 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, 2, e000834
- Nuyt, A.M.; Lavoie, J.C.; Mohamed, I.; Paquette, K.; Luu, T.M. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin. Perinatol.* 2017, 44, 315–332
- Mericq, V.; Martinez-Aguayo, A.; Uauy, R.; Iñiguez, G.; Van der Steen, M.; Hokken-Koelega, A. Long-Term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 50–62
- Chehade, H.; Simeoni, U.; Guignard, J.P.; Boubred, F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr. Pediatr. Rev.* 2018, 14, 219–226
- Ramel, S.E.; Haapala, J.; Super, J.; Boys, C.; Demerath, E.W. Nutrition, Illness and Body Composition in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Implications for Nutritional Management and Neurocognitive Outcomes. *Nutrients* 2020, 12, 145
- Pfister, K.M.; Zhang, L.; Miller, N.C.; Ingolfssland, E.C.; Demerath, E.W.; Ramel, S.E. Early body composition changes are associated with neurodevelopmental and metabolic outcomes at 4 years of age in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2018 Nov;84(5):713-718
- Scheurer, J. M.; Zhang, L.; Plummer, E. A.; Hultgren, S. A.; Demerath, E. W.; Ramel, S. E. Body Composition Changes from Infancy to 4 Years and Associations with Early Childhood Cognition in Preterm and Full-Term Children. *Neonatology* 2018; 114(2), 169–176
- Cerasani, J.; Ceroni, F.; De Cosmi, V.; Mazzocchi, A.; Morniroli, D.; Roggero, P.; Mosca, F.; Agostoni, C.; Gianni, M.L. Human Milk Feeding and Preterm Infants' Growth and Body Composition: A Literature Review. *Nutrients.* 2020 Apr 21; 12(4):1155
- Manuale di Nutrizione Enterale del Neonato e del Lattante. A Cura del Gruppo di Nutrizione Parenterale ed Enterale Neonatale SIN, coordinato da V. Bozzetti. Settembre 2018**
- Fusch, S.; Fusch, G.; Yousuf, E. I.; Rochow, M.; Hon Yiu So; Fusch, C.; Rochow, N. Individualized Target Fortification of Breast Milk: Optimizing Macronutrient Content Using Different Fortifiers and Approaches. *Front Nutr.* 2021; 8: 652641
- Mosca, F.; Gianni, M.L. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr. Med. Chir.* 2017; Jun 28;39(2):155
- Mangili, G.; Garzoli, E. Feeding of preterm infant and fortification of breast milk. *Pediatr. Med. Chir.* 2017; Jun 28;39(2):158
- McCormick, K.; King, C.; Clarke, S.; Jarvis, C.; Johnson, M.; Parretti, H.M.; Greene, N.; Males, J. The role of breast milk fortifier in the post-discharge nutrition of preterm infants. *British Journal of Hospital Medicine* Vol 2021 Mar 2;82(3):42-48
- Crippa, B.L.; Morniroli, D.; Baldassarre, M.E.; Consales, A.; Vizzari, G.; Colombo, L.; Mosca, F.; Gianni, M.L. Preterm's Nutrition from Hospital to Solid Foods: Are We Still Navigating by Sight? *Nutrients* 2020, 12, 3646