

**Doktori (PhD) - értekezés**

**A hosszú szénláncú, telítetlen zsírsavak  
szerepe a csecsemőtáplálásban**

Marosvölgyi Tamás

Témavezető:

Prof. Dr. Decsi Tamás

Bizonyítékokon alapuló orvoslás B-2/2008

(Dr. Decsi Tamás, DSc)

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola D93

(Dr. Ifj. Gallyas Ferenc, DSc)

Pécsi Tudományegyetem,  
Általános Orvostudományi Kar,

Pécs

2024

# Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék .....	2
Ábrajegyzék.....	5
Táblázatjegyzék .....	6
Rövidítések jegyzéke.....	7
1 Bevezetés.....	9
1.1 A zsírsavak felépítése.....	10
1.2 A lipidek felépítése.....	12
1.3 A zsírsavak metabolizmusa.....	12
1.4 A zsírsavak élettani jelentősége .....	20
2 Célkitűzés .....	21
3 Módszerek .....	22
3.1 Zsírsavanalitikai módszerek.....	22
3.1.1 Anyatejek lipidtartalmának és teljes zsírsavösszetételének meghatározása .....	22
3.1.1.1 Anyatejminták lipidtartalmának meghatározása gravimetriai úton .....	22
3.1.1.2 Anyatejek zsírsavösszetételének meghatározása .....	23
3.2 Statisztikai analízis .....	26
3.2.1 Az anyatej zsírsavösszetételének változása a laktáció folyamán.....	26
3.2.2 Időre született és koraszülött újszülötteket szült nők tejének összehasonlítása.....	26
3.2.3 A hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak időbeni változása az anyatejben.....	26
4 Az anyatej zsírsavösszetételének vizsgálata .....	27
4.1 Bevezetés.....	27
4.1.1 A többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak szerepe.....	27

4.1.2 Az egyszeresen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak szerepe.....	28
4.2 Az anyatej zsírsav-összetételének változásai a szoptatás első hónapjában: napi adatok az első héten <sup>41, 81</sup> .....	30
4.2.1 Vizsgált személyek.....	30
4.2.2 Kísérleti eredmények.....	30
4.2.3 Az eredmények értékelése.....	36
4.3 Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyákban a szoptatás első három hetében <sup>43, 95</sup> ... ..	39
4.3.1 Mintagyűjtés.....	39
4.3.2 Kísérleti eredmények.....	40
4.3.2.1 Az anyatej lipidtartalmának változása .....	40
4.3.2.2 A zsírsavösszetétel változása a szoptatás korai szakaszában .....	40
4.3.2.2.1 Telített zsírsavak .....	40
4.3.2.2.2 Cisz egyszeresen telítetlen és transz izomer zsírsavak.....	40
4.3.2.2.3 N-3 Többszörösen telítetlen zsírsavak .....	43
4.3.2.2.4 N-6 többszörösen telítetlen zsírsavak .....	45
4.3.2.2.5 Az időre született újszülötteket és a koraszülötteket szült nők tejének összehasonlítása .....	47
4.3.3 Az eredmények értékelése.....	48
4.4 A hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak időbeni változása az anyatejben <sup>106</sup> .....	51
4.4.1 Háttér.....	51
4.4.2 Vizsgált adatbázisok.....	54
4.4.3 Kísérleti eredmények.....	55
4.4.4 Eredmények értékelése.....	58

4.5 A dokozahexénsav szerepe a csecsemőtápszerekben: áttekintő közlemény <sup>132</sup> .....	63
4.5.1 Dokozahexénsav: az anyatej-helyettesítő tápszerek új kötelező összetevője Európában .....	63
4.5.2 Irodalomkutatás a dokozahexénsavról a csecsemőtáplálással kapcsolatban.....	63
4.5.3 A dokozahexénsav a tápszerekben.....	65
4.5.3.1 Az anyatej-helyettesítő tápszer hozzájárulása az időre született csecsemők táplálásához .....	65
4.5.3.2 A dokozahexénsav hatása a csecsemőtápszerekben ..	68
4.5.4 A dokozahexénsavval kapcsolatos jelenlegi megfontolások a csecsemőtápszerekben .....	72
5 Összegzés .....	74
6 Vizsgálataink új eredményei .....	76
7 Tudománymetria.....	78
7.1 A dolgozat alapjául felhasznált angol nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények .....	82
7.2 A dolgozat alapjául felhasznált magyar nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények .....	82
7.3 A dolgozat alapjául szolgáló előadások, poszterek.....	83
7.4 A dolgozat alapjául fel nem felhasznált, angol nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények .....	84
7.5 A dolgozat alapjául fel nem felhasznált magyar nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények .....	90
8 Irodalomjegyzék.....	92

## Ábrajegyzék

- 1. ábra:** Az élettani szempontból legfontosabb telítetlen zsírsavak szerkezeti felépítése .....11
- 2. ábra:** Az emberi plazmában és az anyatejben előforduló legfontosabb lipidosztályok egy-egy tagjának szerkezeti modellje olajsavval alkotott észterükként.....12
- 3. ábra:** A telítetlen hosszú szénláncú zsírsavak képződésének egyszerűsített folyamatábrája <sup>9-12</sup>, kiegészítve. ....14
- 4. ábra:** Egy anyatejminta zsírsavkromatogramja.....25
- 5. ábra:** Az összes n-3 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak (n-3 LCPUFA) (C20:3n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3) összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.....43
- 6. ábra:** Az összes n-6 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak (n-6 LCPUFA) (C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 +C22:4n-6 + C22:5n-6) összehasonlítása az érett újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.....45
- 7. ábra:** Az összesített összes hosszú láncú egyszeresen telítetlen zsírsav (LCMUFA) hozzájárulása az érett (n = 10) és a koraszülött (n = 8) csecsemőket szült anyákból származó emberi tej zsírsavösszetételéhez .....56
- 8. ábra:** Az (a) eikozénav (C20:1n-9), (b) erukasav (C22:1n-9) és (c) nervonsav (C24:1n-9) hozzájárulása az érett (n = 10) és koraszülött (n = 8) újszülötteket szült anyákból származó emberi tej zsírsavösszetételéhez [18].....57
- 9. ábra:** A randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT-k) száma és a PubMed adatbázisban a dokozahexénsavval kapcsolatos összes közlemény száma a csecsemőtáplálással kapcsolatban.....64

## Táblázatjegyzék

- 1. táblázat:** Az anyatej telített-, cisz egyszeresen telítetlen- és transz izomér zsírsavösszetétele a laktáció első hónapjában (n = 18) .....32
- 2. táblázat:** Az anyatej n-6 többszörösen telítetlen zsírsavösszetétele a laktáció első hónapjában (n = 18).....33
- 3. táblázat:** Az anyatej n-3 többszörösen telítetlen zsírsavösszetétele a laktáció első hónapjában (n = 18).....34
- 4. táblázat:** Spearman  $\rho$  korrelációs együtthatók az n-3 és n-6 esszenciális és hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között 18 egészséges nő anyatejei között a laktáció első hónapjában.....35
- 5. táblázat:** Telített zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és a koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében ....41
- 6. táblázat:** Cisz egyszeresen telítetlen és a transz izomer zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és a koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.....42
- 7. táblázat:** n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.....44
- 8. táblázat:** N-6 többszörösen telítetlen zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.....46
- 9. táblázat:** Egyedi LCMUFA (C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9) értékek emberi tejmintákban különböző laktációs szakaszokban koraszülés (PT) és nem koraszülés (FT) után a korábbi vizsgálatokban. ....53
- 10. táblázat:** A vizsgálatokba bevont édesanyák és újszülöttjeik jellemzése. ....55
- 11. táblázat:** Az egyes hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak (LCMUFA) súlyozott legkisebb négyzetek szerinti átlagos értékei az emberi tejben a laktációs szakaszok szerint az eredeti közlemény 2. és 3. táblázata alapján <sup>115</sup> .....59

**12. táblázat:** Befolyásoló tényezők a FT csecsemőknek szánt tápszerek dokozahexénsavval (C22:6n-3) történő kiegészítésének fejlődési hatásaival foglalkozó RCT vizsgálatokban. ....70

## Rövidítések jegyzéke

C18:2n-6: linolsav, cisz-9,12-Oktadekadiénsav, CID: 5280450

C18:3n-3:  $\alpha$ -linolénsav cisz-9,12,15-Oktadekatriénsav, CID: 5280934

C20:4n-6: arachidonsav cisz-5,8,11,14-Ikozatetraénsav, CID: 444899

C22:6n-3: dokozahexénsav, cisz-4,7,10,13,16,19-Dokozahexénsav,  
CID: 445580

C18:1n-9: olajsav, cisz-9-oktadecénsav, CID: 445639

C20:1n-9: eikozénsav, cisz-11-ikozénsav, CID: 5282768

C22:1n-9: erukasav, cisz-13-dokozénsav, CID: 5281116

C24:1n-9: nervonsav, cis-15-tetrakozénsav, CID: 5281120

C: kolosztrum (*colostrum*)

Chol: koleszterin (*cholesterol*)

CID: komponensazonosító (*compound identifier*), PubChem-adatbázis

EFA: esszenciális zsírsav (*essential fatty acid*)

EFSA: Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (*European Food Safety Authority*)

FADS: zsírsav-deszaturáz enzim (*fatty acid desaturase*)

FFA: szabad zsírsav frakció (*free fatty acids*)

FFQ: élelmiszerfogyasztás gyakorisági kérdőív (*food frequency questionnaire*)

FT: teljes terminusú (*full term*)

GA: terhességi kor (*gestational age*)

HM: anyatej (*human milk*)

IFF: csecsemőtápszer (*infant feeding formula*)

IQR: interkvartilis tartomány (*interquartile range*)

k: a vizsgálatba bevont közlemények száma

LCMUFA: hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak (*long chain monounsaturated fatty acids*)

LCPUFA: hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (*long chain polyunsaturated fatty acids*)

MED: medián, középső érték (*median*)

MHM: érett anyatej (*mature human milk*)

MUFA: összes egyszeresen telítetlen cisz zsírsav (*monounsaturated fatty acids*)

N: a vizsgálatba bevont édesanyák száma

PE: foszfoetanolamin frakció (*phosphatidylethanolamine*)

PL: foszfolipid frakció (*phospholipids*)

PT: koraszülött (*preterm*)

PUFA: összes többszörösen telítetlen cisz zsírsav (*polyunsaturated fatty acids*)

RCT: randomizált, kontrollált vizsgálat (*randomized controlled trial*)

SAT: összes telített zsírsav mennyisége (*saturated fatty acids*)

SD: szórás (*standard deviation*)

STE: koleszterinészter frakció (*cholesteryl esters*)

TG: triacilglicerol frakció (*triacylglycerols*)

TM: átmeneti anyatej (*transitional milk*)

Transz: transz konfigurációjú kettős kötést tartalmazó zsírsavak (*trans fatty acids*)

VLC-MUFA: nagyon hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak (*very long chain monounsaturated fatty acids*)

VPT: nagyon korán született (*very preterm*)



# 1 Bevezetés

A zsírsavak, mint vegyületek élettani és élelmiszerkémiai kutatásának a régmúltba nyúló története van. 1848-ban Görgey Artúr a kókuszszír zsírsavkomponenseit azonosította <sup>1</sup>, sőt 1908-ban Hefter kézikönyvében növényi- és állati olajok és zsírok zsírsavainak minőségi zsírsavösszetételét gyűjtötte össze 4 és 20 szénatomszám között <sup>2</sup>. A Burr házaspár 1929-ben kisállatkísérletben bizonyította be az étkezési zsírok esszencialitását <sup>3</sup>, egy olyan új, farokelhalással járó hiánybetegséget idézve elő patkányokban a zsírok néhány hónapnyi teljes kizárásával az étrendjükből, amely könnyen megelőzhető vagy gyógyítható volt 2 százaléknyi (3 csepp) disznózsír hozzáadásával a táplálékukhoz. A következő évben sikerült bebizonyítaniuk egy adott zsírsav, a n-6 linolsav (C18:2n-6) az élethez való szükségességét is <sup>4</sup>.

A múlt század közepén különböző típusú zsírokat tartalmazó csecsemőtápszerrel (IFF) táplált csecsemőknél esszenciális zsírsav (EFA)-hiányos betegségről számoltak be. A legalacsonyabb zsírtartalmú (0,1% vajzsír) és legalacsonyabb C18:2n-6-tartalmú (0,07 kalória%) IFF-rel tápláltaknál bőrgyulladás alakult ki, amelyet C18:2n-6-pótlással (2 kalória%) visszafordítottak <sup>5</sup>. Az intravénás zsírmentes táplálás is az orális tápláláshoz hasonló biokémiai változásokat okozott újszülöttekben, amelyeket a C18:2n-6-t és  $\alpha$ -linolénsavat (C18:3n-3) -t is tartalmazó standard IFF visszafordított <sup>6</sup>, ami azt a nézetet támasztja alá, hogy az C18:3n-3 elegendő n-3 PUFA forrásként a csecsemők számára, amit nem cáfol az a felvetés, hogy a dokozahexénsav (C22:6n-3) feltételesen nélkülözhetetlen lehet a nagyon alacsony születési súlyú koraszülöttek esetében.

A '90-es évek végére megállapították <sup>7</sup>, hogy milyen e lipidek egymáshoz viszonyított aránya az anyatejben (HM, human milk) pl: triacilglicerin (TG, 98,76%), foszfolipidek (PL, 0,81%), koleszterin (Chol, 0,34%) és szabad zsírsavak (FFA, 0,08%). Vizsgálták az HM vizes fázisában emulgeált zsírgömböcskék felépítését, és megállapították, hogy a nem poláris lipidek, (pl. TG, koleszteril-észterek (STE) és retinil-észterek) e gömböcskék magjában találhatóak.

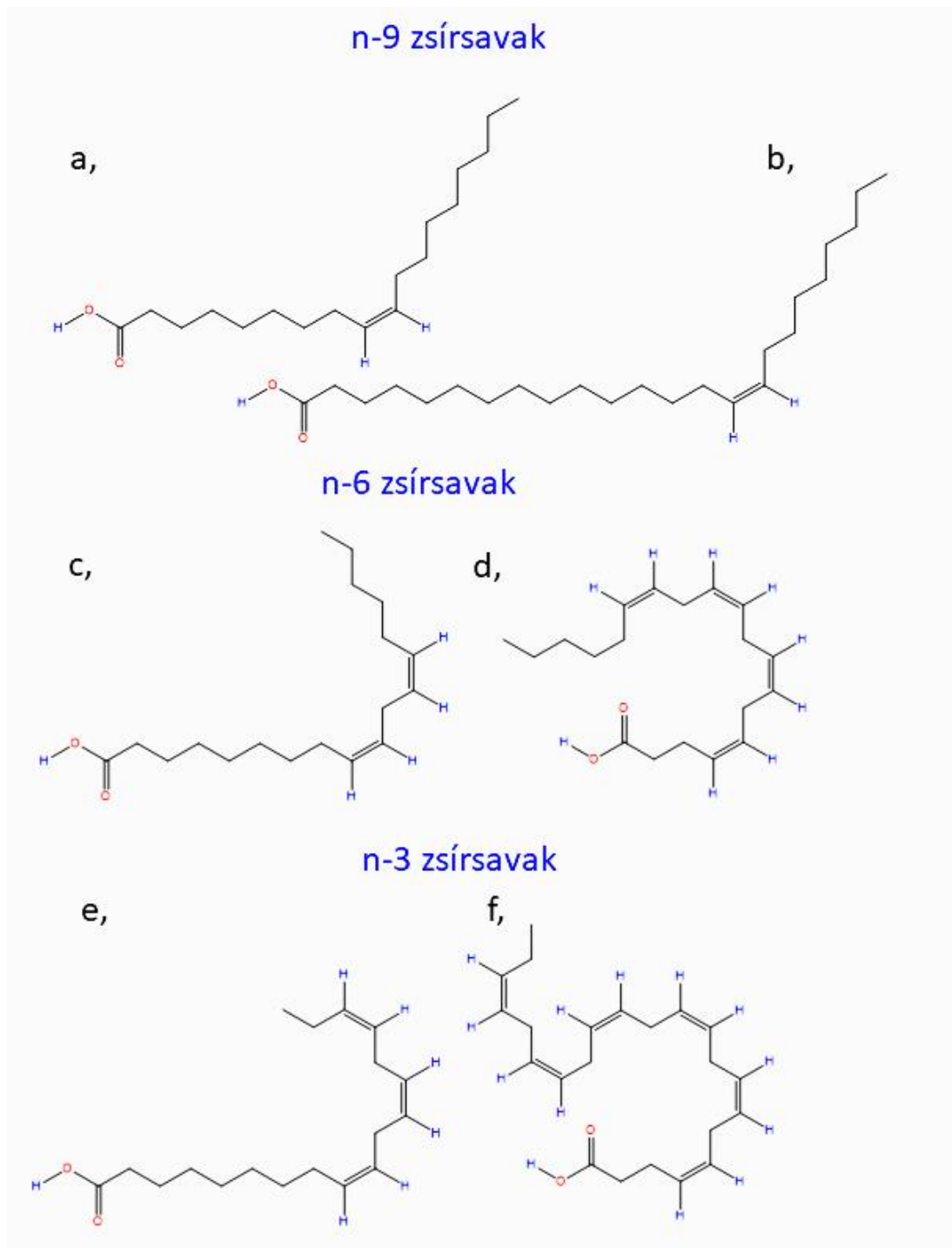
A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal (LCPUFA) foglalkozó intervenciós vizsgálatok 2000 előtt többnyire azt vizsgálták, hogy az LCPUFA-t nem tartalmazó tápszereket ki kell-e egészíteni a C22:6n-3-val és más LCPUFA vegyületekkel <sup>6</sup>.

A zsírsavak kimutatásában és detektálásában az ebben az időben elterjedő, és a klasszikus ún. töltetes oszlopokat nagyon gyorsan kiszorító, sokkal jobb elválasztással és nagyobb érzékenységgel rendelkező ún. kapillárisoszlopok adtak új perspektívát az kémiai analitikai oldalnak is.

### 1.1 A zsírsavak felépítése

Az állati lipidekből izolált FA-k túlnyomó többsége egy karboxilcsoportot tartalmazó és alifás szénláncú molekula. Ciklikus szerkezetű FA-k csak néhány mikroorganizmus és magvak lipidjeiben találhatóak, míg az elágazó láncú FA-k leggyakrabban viaszokban és baktériumokban vannak jelen. Az állati zsírsavak általában páros számú szénatomot tartalmaznak (4 és 26 szénatom között), és csak nagyon kevés páratlan számú szénatomot tartalmazó FA-t izoláltak. Az FA-k lehetnek telítettek, az általános kémiai képlet szerint  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , vagy telítetlenek, kettős kötésekkel a szénhidrogén-láncban. A telítetlen FA-k egy vagy több kettős kötéssel rendelkezhetnek. Ha az FA-k egynél több kettős kötéssel rendelkeznek, akkor azok általában nem konjugáltak:  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , hanem egymástól egy metilcsoporttal ( $-\text{CH}_2-$ ) vannak elválasztva:  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  <sup>8</sup>.

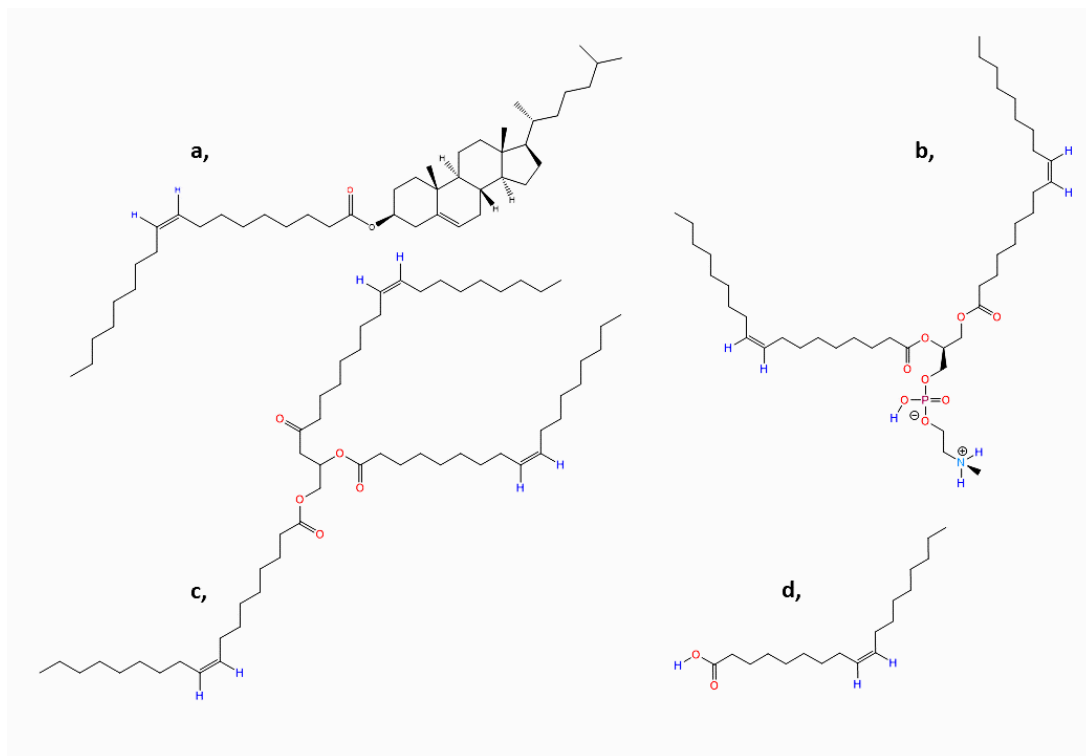
A molekula metil végén elhelyezkedő szénatomot omega szénatomnak nevezzük. Az első kettős kötésnek az omega szénatomtól való távolsága alapján megkülönböztetünk omega-3, omega-6 és omega-9 csoportba tartozó zsírsavakat. A zsírsavak rövid képletében a C betű után a szénatomszámot tüntetjük fel, majd a kettőspont után a kettős kötések számát, végül az  $\omega$ -x vagy n-x formulával a metilcsoporthoz legközelebb eső kettős kötés helyét. Például a C22:6n-3, ami azt jelenti, hogy 22 szénatomot és 6 kettős kötetést tartalmaz, valamint az n-3 csoportba tartozik, tehát a 3-4 szénatomok között található az első kettős kötés a metilcsoporttól számítva (**1.f ábra**) Az élettanilag legfontosabb telítetlen zsírsavak az 1 - 6 kettős kötetést tartalmazó 18, 20, 22 vagy 24 szénatomot tartalmazó zsírsavak (**1. ábra**).



**1. ábra:** Az élettani szempontból legfontosabb telítetlen zsírsavak szerkezeti felépítése (a, olajsav (C18:1n-9, CID: 445639); b, nervonsav (C24:1n-9, CID:5281120; c, linolsav (C18:2n-6, CID: 5280450); d, arachidonsav (C20:4n-6: CID: 444899), e,  $\alpha$ -linolénsav (C18:3n-3, CID: 5280934), f, dokozahexénsav (C22:6n-3, CID: 445580))

## 1.2 A lipidek felépítése

Az HM-ben megtalálható zsírsavak túlnyomó többsége nem egyszerű zsírsavként, hanem valamilyen alkoholhoz észterként (pl: tri-, di- vagy monoacilglicerid) kapcsolódva vagy a zsírsavaknak alkohollal alkotott észterén kívül egyéb csoportot is tartalmazó vegyületek formájában fordul elő (2. ábra).



**2. ábra:** Az emberi plazmában és az anyatejben előforduló legfontosabb lipidosztályok egy-egy tagjának szerkezeti modellje olajsavval alkotott észterükként (a, koleszteril-oleát (CID:5283632); b, dioleil-foszfatidiletanolamin CID: 6437392); c, triolein (CID:5497163); d, olajsav (C18:1n-9, CID: 445639)

## 1.3 A zsírsavak metabolizmusa

Az állatokban a lipidanyagcsere elsődleges helyszíne a máj, és nem a zsírszövet. A zsírszövet azonban az egyik fő szervrendszer, amelyben a zsírsavsintézis zajlik. A zsírszövet az emberben kevésbé aktív, mint sok más állatfajban, emiatt az állatkísérletes tanulmányok eredményeit nem lehet egy az egyben humán szervezetre átültetni.

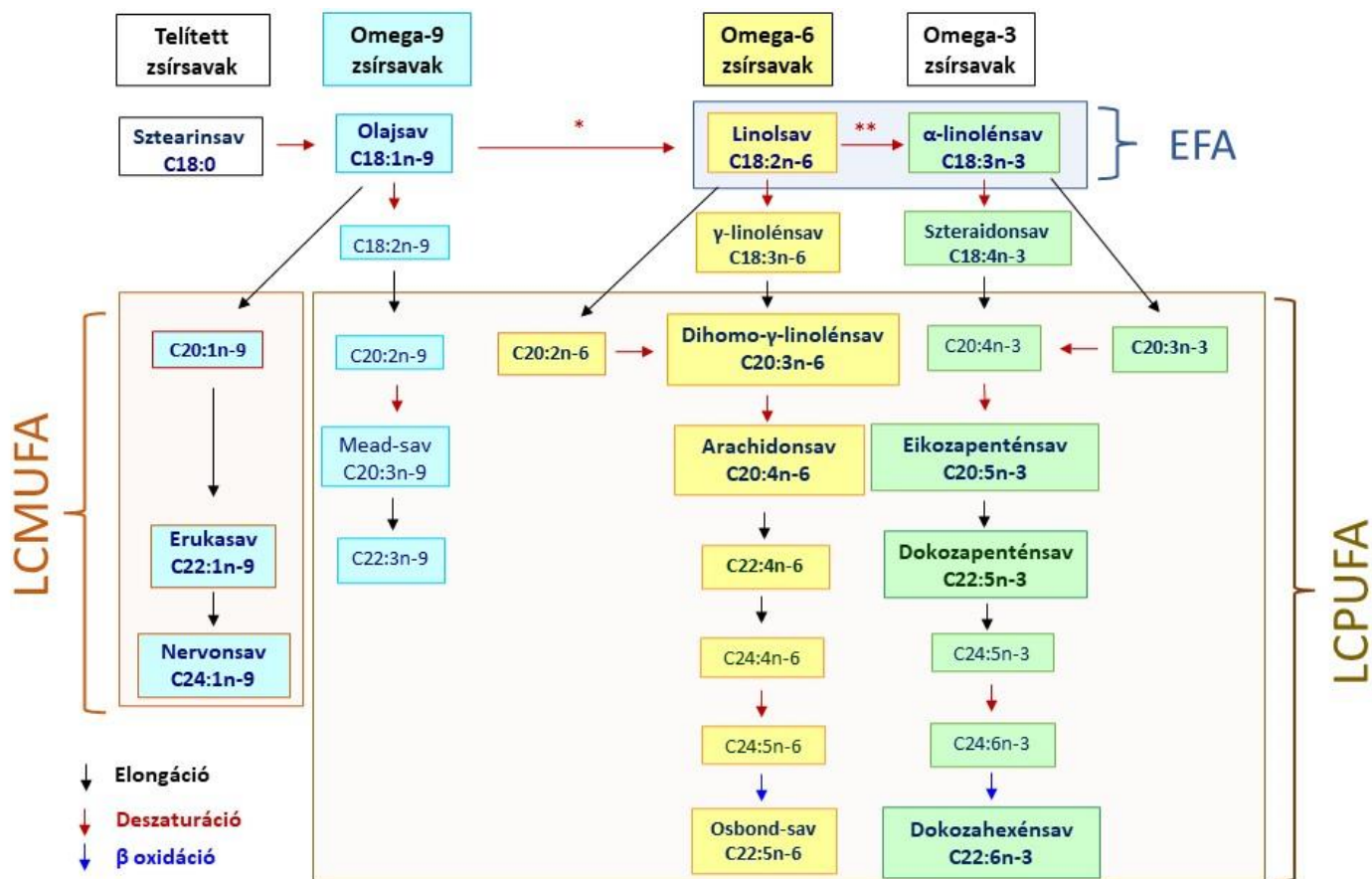
A lipidanyagcsere során laurinsav (C12:0) és mirisztinsav (C14:0) is keletkezhet, az állatokban és növényekben e reakciók fő terméke általában a palmitinsav (C16:0) és sztearinsav (C18:0).

A zsírsavak metabolizmusának az összetettségét a telített C18:0 -ból eredeztethető különböző szénlánc-hosszúságú és telítetlenségi fokú zsírsavak metabolizmusának egyszerűsített folyamatábráján érzékeltetjük (**3. ábra**). A metabolizmus során az elongáció gyorsan végbemegy, míg a deszaturációs lépések lassabban, így ezek a lépések határozzák meg a metabolizmus gyorsaságát (sebességmeghatározó lépés) (**3. ábra**).

A telített C18:0 további átalakulására két különböző út létezik. Az elsőben deszaturációval olajsav (C18:1n-9), a másikban lánchosszabodással C20:0 (3. ábrán nincs feltüntetve) képződhet. A képződő C18:1n-9 számára szintén két út lehetséges: az elsőben deszaturációval, lánchosszabbodással, majd egy újabb deszaturációval Mead-sav (C20:3n-9) képződhet, vagy a másik útvonalon ismétlődő lánchosszabodási lépésekkel erukasavon (C22:1n-9) keresztül nervonsav (C24:1n-9) keletkezik.

Az n-6 esszenciális C18:2n-6 számára az átalakulás első lépésére szintén két lehetőség van a szervezetben. Az első úton deszaturáció, majd lánchosszabbodás után,  $\gamma$ -linolénsav (C18:3n-6) közbülső terméken keresztül, vagy a második úton először lánchosszabodással, majd deszaturációval, C20:2n-6 közbülső terméken keresztül, dihomó- $\gamma$ -linolénsav (C20:3n-6) keletkezik, amely egy további deszaturációs lépéssel arachidonsavvá (C20:4n-6) alakul át (**3. ábra**).

Az n-3 esszenciális C18:3n-3 metabolizmusa kissé bonyolultabb, itt már nem csak lánchosszabbodás és telítetlen kötések kialakulása zajlik, hanem  $\beta$ -oxidáció is (**3. ábra**). A C18:3n-3 átalakulásának első lépése a korábban bemutatott zsírsavcsoportokhoz hasonlóan alternatív útvonalakon lehetséges. Az egyikben lánchosszabbodással, majd deszaturációs lépéssel, eikozatriénsavon (C20:3n-3) keresztül, a másikban a deszaturációs lépést követő lánchosszabodás után C18:4n-3-on keresztül C20:4n-3 képződik. Ez egy újabb deszaturációs lépéssel tovább alakul eikozapenténsavvá (C20:5n-3), majd abból n-3 dokozapenténsavvá (C22:5n-3), amely további elongáció, deszaturáció és  $\beta$ -oxidáció után dokozahexénsavvá (C22:6n-3) alakul.



3. ábra: A telítetlen hosszú szénláncú zsírsavak képződésének egyszerűsített folyamatábrája<sup>9-12</sup>, kiegészítve.

(A vastagított betűvel szereplő zsírsavak szerepelnek a dolgozatban. LCMUFA: hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak; LCPUFA: hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak; EFA: esszenciális zsírsavak; \*:  $\Delta 12$ -deszaturáz enzim, \*\*:  $\Delta 15$ -deszaturáz enzim, emlősökben nincsenek)

Mindhárom általam tárgyalt csoport (n-9, n-6 és n-3) metabolizmusában ugyanazok az enzimek vesznek részt, így ezek egymással versengve, párhuzamosan metabolizálódnak. Emlősökben (és így az emberben) azonban a  $\Delta 12$ - és  $\Delta 15$ -deszaturáz enzimek hiányában a különböző zsírsavcsoportok tagjai nem tudnak átalakulni egymásba <sup>12, 13</sup>. Az n-6 és n-3 LCPUFA-k közötti átalakulás viszont algákban <sup>14, 15</sup>, szárazföldi növényekben <sup>16</sup>, egyszerűbb állati szervezetekben (ecetmuslica és kecses fonalféreg) <sup>9</sup> végbemegy, ezeknek a potenciálisan élelmiszer-technológiai jelentőségű folyamatoknak a kutatása jelenleg is intenzíven zajlik.

Az EFA-k eltérő szerepet töltenek be a táplálkozásban. Míg az C18:2n-6 a legtöbb emlős szervezetében felhalmozódik, addig az C18:3n-3 ritkán található meg a szöveti lipidekben az C18:2n-6-hoz hasonló mennyiségben. Egy állatkísérletben a magas és alacsony C18:3n-3-tartalmú étrend hatását vizsgálták az C18:3n-3 és más n-3 PUFA-k szöveti eloszlására számos szövettípusban. A tengerimalacokat az elválasztástól számított 3 hétig két meghatározott étrend egyikével etették: mindkét étrend zsírtartalmának 18 %-a C18:2n-6 volt és 1,7 % vagy 0,03 % C18:3n-3-t tartalmaztak. A magas C18:3n-3-tartalmú étrend az agy kivételével minden szövetben szignifikánsan megnövekedett C18:3n-3-szintet, valamint a belek, az agy, a belsőségek és a bőr kivételével minden szövetben szignifikánsan megnövekedett n-3 LCPUFA-szintet eredményezett. Az egész test n-3 LCPUFA-tartalma mindkét táplálkozási csoportban kevesebb mint 5%-a volt az C18:3n-3-tartalmaknak, és a szervezetben a fő n-3 LCPUFA (az összes n-3 LCPUFA több, mint 66%-a n-3 dokozapenténsav (C22:5n-3)) volt. Az agy volt az egyetlen szövet, amelyben a C22:6n-3-tartalom meghaladta a C22:5n-3-tartalmat. Az alacsony C18:3n-3-tartalmú diéta esetében a szövetek C18:2n-6 és az C18:3n-3 arányának összehasonlítása alapján az C18:3n-3 mennyisége nem változott az étrend hatására. Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a tengerimalac alacsony szöveti C18:3n-3-szintje valószínűleg inkább a  $\beta$ -oxidáció vagy a bőrön és a szőrön keresztüli kiválasztódás eredménye, mint a C22:6n-3-vá történő átalakulás <sup>17</sup>.

Az élő szervezetekben “in vivo” lezajló biokémiai folyamatok megértésében nagy segítségünkre vannak az izotóppal dúsított zsírsavakat felhasználó kísérletek. A stabil izotópos vizsgálatok általában a vizsgált szövetek eltávolításával járnak, esetleg a bevitt izotópok élettanilag, spontán ürülnek a szervezetből tej, nyál vagy szőrzet zsírtartalmaként, vagy a kilélegzett  $^{13}\text{CO}_2$  formájában.

A gázkromatográfiás izotóparányos tömegspektrometria nagy pontossága lehetővé tette, hogy a táplálékkal bevitt zsírokból képződő metabolitokban, a szervezet anyagcserefolyamatai által létrehozott  $^{13}\text{C}$ -dúsulás kis különbségeit kihasználva, az emberi szervezet zsírsavforgalmát vizsgálják akár időre született csecsemőknél is. A stabil izotópok biztonságos felhasználhatósága rendkívül fontos a fejlődő szervezeteket érintő vizsgálatokban. A nehezebb stabil izotópok, mint a  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  vagy  $^{18}\text{O}$  még a legnagyobb dúsítás mellett sem okoznak káros mellékhatásokat, biztonságosak és lehetővé teszik például a közepes és hosszú láncú trigliceridek felszívódásának és oxidációjának becslését <sup>18, 19</sup>.

A radioaktív nyomjelzéssel az egyes vegyületek lokalizációja, dúsulása akár neminvaszív módon is detektálható, de humán anyagcserevizsgálatokban csak gyógyászati indikációval alkalmazzák őket. A radiofarmakológusok különböző radioizotópokat tudnak biológiailag aktív anyagokhoz kötni. Amint ezen anyagok valamelyikének radioaktív formája bejut a szervezetbe, beépül a normál biológiai folyamatokba, és a szokásos módon kiválasztódik. A diagnosztikai radiológyszerek felhasználhatóak az agy vérellátásának, a máj, a tüdő, a szív vagy a vesék működésének vizsgálatára, a csontok növekedésének felmérésére és egyéb diagnosztikai eljárások eredményeinek igazolására <sup>20</sup>.

Frissen elválasztott tengerimalacokban a szénlánc egyes pozíciójában  $^{14}\text{C}$  izotóppal jelölt C18:3n-3 (1- $^{14}\text{C}$ -C18:3n-3) orális adagolását követően 48 órával a szőrzetben volt a legmagasabb a mért béta-sugárzás. A tengerimalacokat elválasztásuk után 3 hétig az előző kísérletben <sup>17</sup> ismertetett tápokkal etették, majd minden állatnak  $^{14}\text{C}$ -C18:2n-6-at adtak szájon át 48 órával a leölésük előtt. A legmagasabb radioaktivitást mutató



szövet (dpm/mg C18:2n-6) a máj volt, amelyet az agy, a tüdő és a lép, a szív, a vese, a mellékvese és a belek követtek mindkét táplálékcsoportban. A máj majdnem háromszor nagyobb specifikus aktivitást mutatott, mint a bőr és a szőrzet, amelyekben a jelölt zsírsav jobban feldúsult, mint a zsírban és a belsősegekben. A szőrös bőrben a dúsulás körülbelül kétharmada a szőrzetben volt megtalálható, ami a szőrzet alacsony lipidtartalma miatt arra utal, hogy a szőrzet nagymértékben jelölt volt. Az alacsony C18:3n-3-tartalmú étrenden tartott állatokból származó valamennyi szövet jelentősen, 1,5-3-szor nagyobb mértékben tartalmazott jelölést, mint a magas C18:3n-3-tartalmú étrenden tartott állatokból származó szövetek. A PL-frakció volt a legintenzívebben megjelölt a májban, a FFA-frakciók voltak a leginkább dúsult frakciók a bőrben és a szőrzetben, míg a TG-frakciók a leginkább megjelöltek a belsősegekben és a zsírszövetben. Ezekben a szövetekben a jelölés több mint 90%-a a szöveti lipidekben lévő két kettős kötéssel rendelkező zsírsavakban (gyakorlatilag a C18:2n-6-ban) volt kimutatható. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a tengerimalacok szöveteiben 48 órával az adagolás után talált jelölés többsége még mindig a két kettős kötéssel rendelkező zsírsavhoz kapcsolódott, tehát ebben az időszakban a C18:2n-6 kevésbé metabolizálódott kettőnél több kettős kötéssel tartalmazó telítetlen zsírsavakká. Ebben a vizsgálatban a tengerimalacok szöveteinek C18:2n-6-val történő jelölése 48 órával az adagolás után teljesen különbözött az C18:3n-3-val történő jelölésétől. A beadott  $^{14}\text{C}$ -C18:2n-6 radioaktivitásának visszatartása a teljes test lipidjeiben 1,6-szor nagyobb volt az alacsony C18:3n-3 tartalmú étrenddel etetett csoportban (az étrend összesen 1,8 g PUFA/100 g takarmányt tartalmazott), mint a magas C18:3n-3 tartalmú étrenddel etetett csoportban (az étrend 3,6 g PUFA/100 g takarmányt tartalmazott). A  $^{14}\text{C}$ -jelölt lipidek visszatartásának hiánya az egész szervezetben összhangban van a jelzett zsírsav  $\beta$ -oxidációjának megnövekedett sebességével a PUFA-ban gazdag étrend mellett <sup>21</sup>.

Nem csak a táplálék minősége, de annak elérhetősége is kritikus a növekedésben lévő fiatal állatok számára. A természetben az odúfecskék (*Tachycineta bicolor*) és más légi rovarévők egyaránt táplálkoznak vízi

rovarokkal, amelyek gazdagok n-3 LCPUFA-kban, és szárazföldi rovarokkal, amelyek azonban lényegesen kisebb mennyiségben tartalmaznak n-3 LCPUFA-kat. A húsevő emlősöknek és halaknak az n-3 PUFA-kat a táplálékukból kell beszerezniük, mivel elvesztették a képességüket, hogy az C18:3n-3 prekursorát n-3 PUFA-kká alakítsák (3. ábra). Így a vízi- és szárazföldi rovarok relatív értéke nemcsak a zsákmány zsírsavösszetételétől függ, hanem attól is, hogy a fogyasztók képesek-e az C18:3n-3-t n-3 LCPUFA-kká alakítani. Stabil izotópokkal jelölt zsírsav-nyomjelzők kombinációját használták arra a kérdésre keresve a választ, hogy e madarak képesek-e és ha igen, akkor milyen hatékonysággal képesek az újonnan, általuk szintetizált n-3 PUFA-kat a szöveteikbe beépíteni. Megállapították, hogy az odúfecskek képesek az C18:3n-3-t n-3 LCPUFA-kká alakítani, amelyek a májban és a vázizomzatban rakódnak le. Az C18:3n-3 átalakulása C20:5n-3-má azonban csak 0,26 és 4,47 % átlagos hatásfokok között, míg az C18:3n-3 átalakulása C22:6n-3-má csak 0,27 és 4,9 % átlagos hatásfok között ment végbe, a fogyasztott rovarokfajtától függően. Azonban a fejlődésben lévő fiókák n-3 LCPUFA-k iránti nagy igénye az C18:3n-3 természetes szárazföldi táplálékban való alacsony elérhetőségével kombinálva megterhelheti szerény átalakítási képességüket. Ez azt sugallja, hogy bár az odúfecskek képesek az n-3 PUFA-kat de novo szintetizálni, de az n-3 PUFA-k ökológiailag esszenciális tápanyagok a természetes rendszerekben e fecskek és valószínűleg más, hasonló biológiai fülkékben élő légi rovarrevők számára is <sup>22</sup>.

Az emberi csecsemőkhöz hasonlóan, a fészkaljak is teljesen a szülőtől származó táplálékra vannak utalva. A fecskek továbbá szinte a teljes szomatikus növekedést, beleértve az agy, a szem és más idegszövetek növekedését, körülbelül 3 héten belül befejezik. Ez azt jelenti, hogy a fiókáknak az összes n-3 LCPUFA-t nagyon rövid időn belül kell felvenniük, ami nagy szelekciós nyomást gyakorol a C18:3n-3-ból n-3 LCPUFA-vá történő átalakulás hatékonyságára és a szöveti beépülésre a fészkalji időszakban. Az emberhez hasonlóan, a kifejlett fecskéken végzett további

vizsgálatokra is szükség van az C18:3n-3 és az n-3 LCPUFA-k közötti átalakulás jobb megértéséhez az életciklus során <sup>22</sup>.

Biotechnológiai úton előállított, <sup>13</sup>C-C18:2n-6-ot és <sup>13</sup>C-C18:3n-3-ot is alkalmazva kimutatták ezeknek az EFA-aknak LCPUFA-kká történő átalakulását, az átalakulási aktivitás nyilvánvaló változásával az életkorral, mert 48 órával a jelzett zsírsav alkalmazása után a 2 hetes csecsemőnél négyszer több endogén módon szintetizált C20:4n-6 és 15-ször több C22:6n-3 volt a plazma PL-pooljában, mint az idősebb csecsemőnél <sup>18</sup>.

Mivel a szoptatott csecsemők kizárólagos természetes táplálékforrása az anyatej, felmerült a kérdés, hogy az édesanyák szervezete milyen mértékben közvetíti az orálisan szupplementált <sup>13</sup>C-C18:3n-3-ot az anyatejbe. Egy német kutatócsoport 12 órával a szupplementáció után a nyomjelzett zsírsav 4,44%-át (és a belőle képződött C20:5n-3, C22:5n-3 és C22:6n-3 (0,01%, n.d. és 0,01%)-nyi mennyiségét), míg 108 órával 7,33% (0,1%, 0,1% és 0,04%) összegzett mennyiségét tudta kimutatni. Az C18:3n-3 konvertálódásából és a teljes C18:3n-3-bevitelből kiszámították az emberi tejben lévő n-3-zsírsavak közvetlenül a táplálékból származó arányát is, miszerint a tej C18:3n-3-tartalmának 65%-a, C20:5n-3-tartalmának 10,9 %-a, C22:5n-3-tartalmának 4,4 %-a, míg C22:6n-3- tartalmának csak 1,1 %-a származik közvetlenül a szájon át bevitt <sup>13</sup>C-C18:3n-3-ből. Az összes kilélegzett <sup>13</sup>C-CO<sub>2</sub> mennyisége a bevitt dózis 18,5%-a (12 óra) és 37,5%-a volt (108 óra) <sup>23</sup>.

Tehát az emberi szervezet minden életkorban, beleértve a koraszülötteket és nagy valószínűséggel a magzatokat is, a 18:3n-3-at 22:6n-3-ra alakítja át, de a rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy önmagában a 18:3n-3 20:5n-3-vá, 22:5n-3-vá és 22:6n-3-vá átalakulása nem túl hatékony. A teljes oxidáció és a szén újra hasznosításával járó részleges oxidáció tűnik a domináns mechanizmusnak, és önmagukban is fontos folyamatok lehetnek.

A 18:3n-3 átalakulása n-3 LCPUFA-vá fokozatosan kevésbé hatékony a 22:6n-3-hoz vezető klasszikusan elfogadott útvonalban az n-3 PUFA-k képződési sorrendjének megfelelően, így a 22:6n-3 a legkevésbé hatékonyan képződő n-3 LCPUFA az emberben <sup>24</sup>.

Úgy tűnik, hogy a konverzió hatékonysága a csecsemők életkorának növekedésével csökken, és még kevésbé hatékony a felnőtteknél. Egy amerikai kutatócsoport 1 grammnyi szájon át bevitt nyomjelzett d5-18:3n-3 metabolitjait vizsgálta egészséges, nemdohányzó felnőttekben. A nyomjelzett 18:3n-3, 20:5n-3, 22:5n-3 és 22:6n-3 zsírsavak felezési ideje 1, 67, 58 és 20 óra voltak. A 18:3n-3 20:5n-3-vá történő átalakulásának hatékonysága mindössze 0,2% volt, míg a 20:5n-3 63%-a 22:5n-3-vá, és ennek 37%-a 22:6n-3-vá alakult át, tehát az 18:3n-3 22:6n-3-vá történő átalakulás teljes határfoka, e számok szorzataként 0,047%-nak adódott. Figyelemreméltó, hogy az 20:5n-3 23%-a azonban 22:6n-3-vá alakult át, ami azt mutatja, hogy a konverzió korlátja, legalábbis a plazmamérések alapján, a 18:3n-3 és a 20:5n-3 közötti átalakulás <sup>25</sup>.

#### **1.4 A zsírsavak élettani jelentősége**

A zsírsavak a különféle lipidek alkotóelemeiként részt vesznek a sejtmembránok felépítésében, valamint a sejtmembránok fluiditásának befolyásolásában: a sok telített zsírsavat tartalmazó membránok rigidebbek, míg a telítetlen zsírsavak megnövelik a sejtmembránok fluiditását, és ezen keresztül a receptorok mennyiségét, valamint a receptoroknak a szubsztrátokhoz (hormonok, növekedési faktorok, egyéb fehérjék) való affinitását is, továbbá a zsírsavak számos másodlagos hírvivő molekula előanyagai is lehetnek <sup>26</sup>.

A C18:2n-6 fontos szerepet tölt be az epidermális vízáteresztőképesség szabályozásában <sup>27</sup>, megakadályozva az epidermisz károsodását <sup>3</sup> és a túlzott vízvesztést <sup>28</sup>, csökkenti a szérum összes koleszterin- és az LDL-koleszterinszintjeit is <sup>29</sup>, valamint feltételezhető az érlelmeszesedéssel szembeni protektív hatása <sup>30</sup>.

Az LCPUFA metabolitok szerepét még fontosabbá teszi az, hogy a C20:3n-6-ból különféle prosztaglandinok, leukotriének; az C20:4n-6-ból endokannabinoidok, hidrox-, dihidrox- és epoxiszármazékok, lipoxinok, és gyulladáskeltő prosztaglandinok és tromboxánok; míg az n-3 LCPUFA-kból resolvinek, marezinek, és egyéb gyulladáscsökkentő prosztaglandinok, tromboxánok és leukotriének keletkezhetnek <sup>11</sup>.

## 2 Célkitűzés

- Mivel az irodalmi kutatásunk során nem találtunk napi adatokat a HM zsírsavösszetételéről a laktáció nagyon korai szakaszában, ezért a kolosztrum (C) és az érett HM (MHM) zsírsavösszetételének vizsgálatát tűztük ki célul a laktáció első hónapjában. Ezért HM mintákat nyertünk a laktáció első hetének minden napján, majd a laktáció 14. és 28. napján egészséges, időre született újszülötteket szült édesanyáktól.
- Vizsgálataink során továbbá választ kerestünk az újszülöttek táplálásának egyik klasszikus kérdésére is, hogy vajon az időre született újszülötteket és a koraszülötteket szült nők HM-ének zsírsavösszetétele különbözik-e egymástól.
- Sok évvel az eredeti megfigyeléseinkről szóló beszámolókat követően újraelemeztük a rendelkezésre álló adatainkat a hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak (LCMUFA) metabolitok (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) FA-összetételének változásáról a korai HM-ben. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk ezeknek az elmúlt években önálló élettani jelentőséget szerzett FA-k változását a PT és FT HM mintákban a laktáció során, és meghatározzuk, hogy vannak-e különbségek a PT és FT HM között.
- A C22:6n-3 az anyatejpotló tápszerek új, kötelező összetevője Európában. Az új, európai kötelező étrendi ajánlásnak a háttérében álló adatok összefoglalása volt narratív áttekintésünk célja, amelyek alapján a csecsemőtápszerhez legalább 20 mg/100 kcal (4,8 mg/100 kJ) C22:6n-3 -t kell adni.

## 3 Módszerek

### 3.1 Zsírsvanalitikai módszerek

A zsírsvanalízist a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának kromatográfiai laboratóriumában végeztem, legtöbbször sajátkezüleg, időnként TDK- vagy PhD-hallgató segítségével, néha laboratóriumi asszisztens munkatárs támogatásával.

#### 3.1.1 Anyatejek lipidtartalmának és teljes zsírsvösszetételének meghatározása

Bár a lipidek kivonására minden élelmiszercsoportra vannak ajánlott analitikai módszerek, ezek folyamatos technikai értékelés alatt állnak, mivel figyelembe kell venni a költségeket, a kivonás hatékonyságát, a toxicitást, a hozzáférhetőséget és a végtermék minőségét. A HM-mintában lévő összes lipid teljes minőségi analízise a minta összetettsége miatt több mint egy műszert igényel, így a műszer kiválasztása a vizsgálat céljaitól függ<sup>31</sup>.

A klasszikus szerves oldószer(keverék)es extrakciót (pl. Soxhlet<sup>32</sup>-, Folch<sup>33</sup>-, Bligh&Dyer<sup>34</sup>- módszerek) követő gravimetriás lipidtartalom-meghatározások mellett az évek folyamán megjelentek a berendezés-támogatott módszerek (ultrahangos- és mikrohullámú feltárás, kromatokrit módszer<sup>35</sup>) és nagyműszeres (spektrofotometriás meghatározás, szuperkritikus folyadék extrakció (SFE)) módszerek és ezek kombinációi is.

A különböző lipidek nagyon eltérő kémiai szerkezetűek, a több lipidfrakciót egymás mellett tartalmazó komplex biológiai mátrixoknál (tej, húspép, stb) nemcsak eltérő lipidtartalmat<sup>36-38</sup>, eltérő lipidarányokat<sup>37</sup>, de eltérő zsírsvösszetételt<sup>31, 37</sup> is kapunk az eltérő lipidtartalom-meghatározási módszerekkel, amely nagyban megnehezíti a különböző közlemények összehasonlítását.

##### 3.1.1.1 Anyatejminták lipidtartalmának meghatározása gravimetriai úton

A laboratóriumban minden HM - mintát mélyhűtőben tároltunk (hőmérséklet: -25 °C), és csak egyszer, közvetlenül az elemzés előtt olvasztottuk fel.

Az anyatejiek lipidtartalmának meghatározása kissé módosított Folch-extrakcióval történt. Röviden összefoglalva: a fagyasztóból kivett, 37 °C-os fűtőblokkban felengedett anyatejmintákból kivett 400 µl tejhez 700 µl metanolt, majd 3 ml kloroformot adagoltunk. Vortexelés után az elegyet 15 percet a 37 °C-os fűtőblokkban állni hagytuk, majd szobahőmérsékletűre visszahűtöttük és 1 ml desztillált vizet adtunk hozzá és újra vortexeltünk. A mintát tartalmazó csövet 4000 RPM-en, 4 °C-on 15 percig centrifugáltuk. A centrifugálás után 3 egymástól jól elkülönülő fázist kaptunk, a legfelső, vizes-metanolos fázist, a tejből kicsapódó fehérjék fehér, túros csapadékra hasonlító, a két folyadékfázist elválasztó réteget és a lipideket tartalmazó kloroformréteget az alsó fázisban. Eme alsó fázist egy analitikai mérlegen előre lemért tömegű kémcsőbe pipettáztuk át, majd nitrogénáram alatt szárazra pároltuk. A kémcső alsó részén a falon maradt lipidek maradék víztartalmát 400 µl piridinről való ismételt nitrogénes bepárlással távolítottuk el. A lipideket tartalmazó kémcsöveket analitikai mérlegen újra megmértük, majd a mért tömeg alapján kiszámoltuk a minta kloroformban oldható lipidtartalmát.

### **3.1.1.2 Anyatejiek zsírsavösszetételének meghatározása**

Az zsírsavanalízishez a lipideket 100 µl HM-ből 3 ml kloroform és 1 ml metanol keverékével intenzív keveréssel vontuk ki a felolvasztást követően, a belső standard (pentadekánsav, C15:0, 378,5 µmol/liter, 100 µl, kloroformban oldva) hozzáadása után. Az így kapott elegyet 10 percig 4000 RPM-en centrifugáltuk, majd az alsó kloroformos fázist a fázishatárig leszívtuk, 4 ml-es üvegcsébe tettük és a szerves oldószert nitrogéngáz alatt elpárologtattuk.

A transzészterifikálás során a zsírsavakat leválasztottuk az észterpartnerről és az összes zsírsavból metil-észtert képeztünk savkatalizátor mellett. A szárazra fűjt lipidekhez 800 µl 3N sósavas metanol keveréket adtunk, majd az üvegcséket lezártuk és 45 percre 84 °C-os termosztátba tettük. 20-25 °C-ra hűlés után 700 µl hexánt mértünk rá, majd a mintát elipsziszráción intenzíven összekevertük, a felső fázist leszívtuk, majd nitrogéngázzal

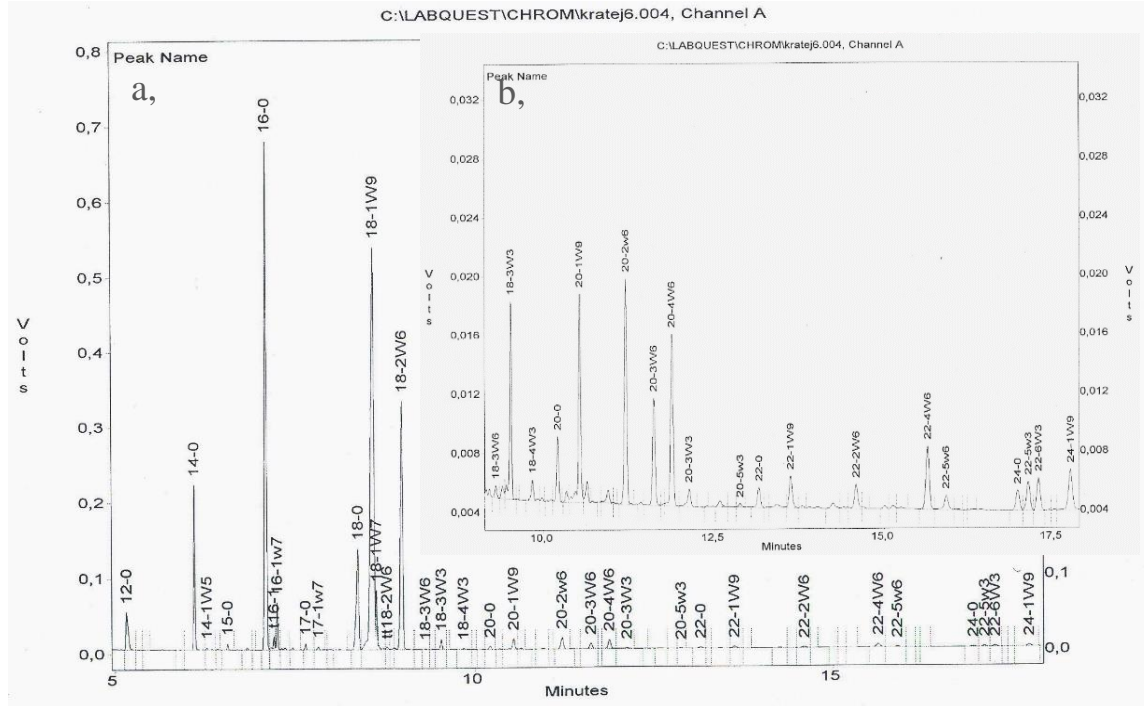
bepároltuk. Ezután a szárazra párolt mintákat 800 µl hexánnal 2 ml-es mintatartó üvegcsékbe lempulláztuk.

A zsírsav-metilészterek nagy felbontású kapilláris oszloppal ellátott gáz-folyadék kromatográf berendezéssel (Finnigen 9001, Finnigan/Tremetrics Inc., Tex., USA) határoztuk meg split injektálással (arány 1:15) és lángionizációs detektorral, mely a legelterjedtebb gázkromatográfiai detektortípus, mert megfelelő érzékenységű ( $10^{-8} - 10^{-5}$  g anyag/sec), stabil, reprodukálható, 6-7 nagyságrenden keresztül lineáris választ ad és megbízhatóan, egyszerűen kezelhető. Hátránya, hogy a lángjába megérkező minta elég, megsemmisül (miközben a detektorral érzékelhető ionizált részecskéket is létrehoz), és a vizsgált molekula szerkezetéről nem ad információt.

A mérések során 40 m hosszúságú (50%-cianopropil)-metilpolisziloxán állófázisú, 0,25 mm falvastagságú és 0,25 µm rétegvastagságú kapilláris oszlopot (DB-23, J&W Scientific, Calif., USA) használtunk. A hőmérsékleti program a következő volt: kezdeti hőmérséklet 100°C 0,1 percig, hőmérsékletemelés 40°C/min-cel 180°C-ig, 1 perces izotermikus periódus, hőmérsékletemelés 2°C/min-cel 200°C-ig, 1 perces izotermikus periódus, hőmérsékletemelés 10°C/min-cel 240°C-ig, 9,9 perces izotermikus periódus. A H<sub>2</sub> vivőgáz állandó áramlási sebessége 0,3 m/s volt (100°C-ra vonatkoztatva). A kromatogramokon a csúcsok minőségi azonosítása gyári standardkeverékek alapján történt (Supelco FAME 37, Alles). Mennyiségi meghatározásra az ún. „relative response factor” módszert alkalmaztuk<sup>39</sup>.

A zsírsav-metilészterek gázkromatográfiai elválasztását egy anyatej-minta kromatogramján (**4. ábra**) mutatom be.





**4. ábra:** Egy anyajeminta zsírsavkromatogramja.

(a, a teljes meghatározott zsírsavspektrum b, a meghatározott hosszúségláncú zsírsavak C18:3n-6 és C24:1n-9 között)

## **3.2 Statisztikai analízis**

Az adatokat az IBM (Windows) SPSS (SPSS Inc., Chicago, AL) statisztikai programcsomag különböző verziószámú változatai (7.5-28) segítségével elemeztük.

### **3.2.1 Az anyatej zsírsavösszetételének változása a laktáció folyamán**

A vizsgált teljes HM-minták zsírsavösszetételeit a 12 és 24 szénatom közötti lánchosszúságú zsírsavak tömegszázalékában (m/m%) fejeztük ki. Az adatokat medián és interkvartilis tartományban (az első és harmadik negyedelőpont közötti távolsággal) fejeztük ki, mivel az eloszlások nem feleltek meg a normális eloszlásnak, különösen az alacsony koncentrációban jelen lévő zsírsavak esetében. Az eredményeket Mann-Whitney-tesztel hasonlítottuk össze, a választott szignifikancia szint  $p < 0,05$  volt.

### **3.2.2 Időre született és koraszülött újszülötteket szült nők tejének összehasonlítása**

Kétirányú varianciaanalízist végeztünk, melybe a szülés időpontja és a laktáció napja volt a két faktor. Ha ez a vizsgálat jelentős eltérést jelzett, a laktációs napok közötti adatok összehasonlítását nem parametrikus Wilcoxon előjeles rangsor teszttel, míg a teljes és a koraszülött tej közötti különbségeket az egyes időpontokban Mann-Whitney U teszttel értékeltük.

### **3.2.3 A hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak időbeni változása az anyatejben**

A HM-vizsgálataink <sup>40-43</sup> adatbázisaiban újra elemeztük a korábban külön-külön nem publikált LCMUFA metabolitokra vonatkozó (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) adatokat. A Mann-Whitney U-tesztet a csoportok közötti különbség értékelésére, a Wilcoxon előjeles rangsor pedig a csoportokon belüli különbségek ellenőrzésére használtuk. Az FA-összetétel változásainak jobb áttekintése érdekében e három LCMUFA adatait matematikailag egy úgynevezett becsült "összesített LCMUFA-értékké" aggregáltuk. Logaritmikus (Ln) trendvonalat illesztettünk mind a PT HM, mind az FT HM adatokra az összes LCMUFA-metabolit és az összesített LCMUFA-értékek esetében is.

## 4 Az anyatej zsírsavösszetételének vizsgálata

### 4.1 Bevezetés

#### 4.1.1 A többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak szerepe

Mivel az LCPUFA mennyisége kisgyermekek plazmalipidjeiben <sup>44</sup>, vörösvérest membránjában <sup>45</sup> és agyszövetében <sup>46</sup> az étrendi LCPUFA bevitel által erősen meghatározott, ezért az HM zsírsavösszetétele is az érdeklődés középpontjába került.

Régóta ismert, hogy a LCPUFA-kal való ellátottság jelentősen befolyásolja a csecsemők vizuális és kognitív fejlődését <sup>7, 47-50</sup>, valamint az HM LCPUFA tartalmát összefüggésbe hozták a csecsemők atópiás érintettségével is <sup>51</sup>.

Az HM zsírsavösszetétele számos tényezőtől függ, például a terhességi kor (GA), a laktáció időtartama, az anya terhességeinek száma, anyai diabetes és sok egyéb, a vizsgálataink időpontjában még csak részben azonosított tényező is befolyásolja a zsírsavösszetételt <sup>7, 52, 53</sup>. Ráadásul az LCPUFA hozzájárulása a HM zsírsavösszetételéhez nemcsak a különböző helyen élő és különböző étrendet követő populációk között <sup>7, 54, 55</sup>, hanem ugyanabban az anyában a laktáció különböző periódusaiban is jelentős változékonyságot mutat <sup>7, 55, 56</sup>.

A HM zsírsavösszetételének a laktáció előrehaladtával történő változásainak egyértelmű körvonalazása hozzájárulhat az emberi laktáció fiziológiájának jobb megértéséhez. A HM zsírsavösszetételének korai posztnatális változásai különös érdeklődésre tartanak számot <sup>57</sup>, mivel az LCPUFA-k in utero ellátásának módosítási kísérleteit <sup>58, 59</sup> nyilvánvalóan össze kell hangolni a szoptató nők étrendjének módosításával <sup>60, 61</sup>.

Az újszülöttek fejlődéséhez szükséges LCPUFA-k elérhetősége függ a szüléskor az anyai szövetekben tárolt LCPUFA mennyiségtől, a táplálkozással bevitt LCPUFA mennyiségétől és az újszülött szervezetének LCPUFA szintetizáló képességétől, amely azok rövidebb szénláncú prekursoraiból képez hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen metabolitokat <sup>49</sup>. Miközben folyamatos vita folyik arról, hogy az

C18:3n-3-ból kiinduló szintézis önmagában elegendő lehet-e az emberi szervezet n-3 LCPUFA szükségletének fedezésére <sup>62</sup>, a terhesség, szoptatás és csecsemőkor idején végzett n-3 LCPUFA-pótlási kísérletek legnagyobb többsége preformált C22:6n-3-t is tartalmazott <sup>63</sup>.

Míg a HM a legfontosabb LCPUFA-kat, az C20:4n-6-t és a C22:6n-3-t <sup>7, 54, 55</sup> tartalmazza, a vizsgálataink kezdetének időpontjában kapható IFF-ek közül sokban ezek a zsírsavak egyáltalán nem voltak megtalálhatóak <sup>64-66</sup>.

Az LCPUFA-kal kiegészített HM-helyettesítő tápszerek számos országban elérhetőek voltak ugyan, azonban az időre született csecsemőknek az étrendi LCPUFA bevitel iránti igényét nem fogadták el általánosan <sup>47, 48</sup>. Az LCPUFA-val kiegészített HM-pótló IFF-ek különlegességnek számítottak, amit a jelentősen magasabb ár és a társadalombiztosítási támogatás hiánya is jelzett.

#### **4.1.2 Az egyszeresen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak szerepe**

Nemcsak az C20:4n-6 és a C22:6n-3, hanem az LCMUFA-k egyike, a nervonsav (C24:1n-9) is a központi idegrendszer legfontosabb szerkezeti építőkövei közé tartozik <sup>67</sup>.

Bár a fent említett LCPUFA metabolitok jelentősen hozzájárulnak a neuronmembránok szerkezetének kialakításához, az agy szárazanyag-tartalmának mintegy 20%-át teszik ki; ugyanakkor a C24:n-9 fontosságára utal az a megfigyelés, hogy a kisagy fehérállományának összes lipidjeiben a C24:1n-9-tartalom több mint kétszeresére nő a szoptatott csecsemőkben az élet első 20 hete alatt <sup>68</sup>.

Míg az C20:4n-6 és a C22:6n-3 domináns szerepet játszik mind a koraszülött (PT) -, mind az időre született (FT) humán placentamembránok foszfogliceridjeiben, a szfingomielin frakció telítetlen zsírsavainak több mint a fele C24:1n-9 mindkét csoportban, ezért a C24:1n-9-t a mielinmembrán szfingolipidjei kulcsfontosságú építőelemének tekinthetjük <sup>69</sup>.

Úttörő tanulmányukban Babin és munkatársai azt javasolták, hogy a szfingomielin-frakcióban a vörösvértetek C24:1n-9-szintje az agyi érettség indikátoraként használható <sup>70</sup>. Arról számoltak be, hogy a csecsemőtáplálás

típusától függetlenül a PT csecsemők (32 hetes terhesség) vörösvértest szfingomielin-lipidjeinek C24:1n-9-értékei folyamatosan emelkedtek a számított terminusig (37. hét), ami arra utal, hogy a C24:1n-9 hatékonyan metabolizálódik az C18:1n-9-ből és beépül a membrán szfingomielin-lipidekbe <sup>70</sup>. Hasonlóképpen, az időre született, egészséges csecsemőknél is szignifikánsan emelkedett a szérum PL C24:1n-9-szintje a 2. nap és a 4. hónapos kor között, miközben az HM-ben a C24:1n-9-szint jelentősen csökkent <sup>71</sup>.

A fejlődő agyban a különböző zsírsavak koncentrációját vizsgálva kimutatták, hogy míg a fő LCPUFA-k, az C20:4n-6 és a C22:6n-3 gyors növekedést mutattak a foszfatidil-etanolamin (PE) frakcióban, addig az első nyolc életév során a C24:1n-9 is nagyon gyorsan növekedett az szfingomielin-lipidekben, amely megfigyelés tovább erősíti a C24:1n-9 fontos szerepét a mielinizációban <sup>72</sup>.

Egy nemrégiben végzett állatkísérletben az LCMUFA-metabolitokban gazdag (teljes C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9 tartalom kb. 35%) növényi alapú olaj (*Acer truncatum*, Bunge magolaj) hathetes Sprague-Dawley patkányoknak történő adása javuló kognitív funkciókat és agyi remodellinget eredményezett <sup>73</sup>. Ezek a kísérleti adatok alátámasztják az C24:1n-9 és/vagy előanyagainak szerepét az agy strukturális fejlődésében és az agyi funkciók, például a tanulás és a memória érésében.

A HM összetételének vizsgálataiban nemcsak az n-3 és n-6 LCPUFA-k, hanem az n-9 MUFA-k lehetséges fejlődési szerepével is foglalkoztak. Amikor a szülés utáni 3. és 30. nap között naponta gyűjtöttek HM-mintákat nyolc egészséges kínai anyától, nemcsak a C24:1n-9, hanem az n-9 metabolitok, a C20:1n-9, és az C22:1n-9 értékei is a C-ban voltak a legmagasabbak, a laktáció előrehaladtával jelentősen csökkent a hozzájárulásuk az HM zsírsavösszetételéhez <sup>74</sup>.

Mindössze hat olyan, a PT és FT újszülöttek anyáitól származó HM-et a laktáció első hónapjában összehasonlító tanulmányt találtunk, ahol az C18:1n-9-nél hosszabb n-9 FA-metabolitokról is beszámoltak <sup>75-80</sup>, azonban nem találtunk a HM-mintavétel napi szintű megközelítését.

## **4.2 Az anyatej zsírsav-összetételének változásai a szoptatás első hónapjában: napi adatok az első héten<sup>41, 81</sup>**

### **4.2.1 Vizsgált személyek**

HM mintákat nyertünk 18 egészséges szoptató nőtől, akik Pécssett éltek. Csak egészséges, nem iker, időre született csecsemők anyáit vontuk be a vizsgálatba.

A vizsgálati protokollt a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Karának Etikai Bizottsága jóváhagyta, minden nő a részletes tájékoztatást követően írásban beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe. Az anyai étrendeket ételmiszer-fogyasztási gyakorisági kérdőívvel (FFQ) értékeltük (a fő hangsúly húsfélék, tejtermékek, állati zsírok- és növényi olajok bevitelének minél pontosabb megítélésén volt).

A HM mintákat gyűjtését az első héten napról napra, majd a szülés utáni 14. és 28. napon végeztük. Az anyák kézzel lefejték az utótejmintákat a szülészetén a laktáció első 5 napjában, majd a HM mintákat naponta gyűjtöttük össze a család otthonában. A mintákat 08:00 és 10:00 óra között vették, és 4-8 °C-on, 4 óránál rövidebb ideig tároltuk a laboratóriumba történő átvitelig.

### **4.2.2 Kísérleti eredmények**

Az édesanyák életkora ( $29,4 \pm 4,0$  év, átlag  $\pm$  SD), terhességük hossza ( $39,1 \pm 1,6$  hét), a csecsemők születési hossza ( $51,3 \pm 2,8$  cm) és súlya ( $3537 \pm 528$  g), valamint a csecsemők korai pszichoszomatikus fejlődése megfelelt az élettani értékeknek. Hat anya szült első alkalommal, míg 12 már nem első alkalommal. Az FFQ adatai nem mutatták egyetlen esetben sem valamiféle önkorlátozó étrend követését. A hal vagy a haltermékek hozzájárulása az anyai étrendhez alacsony volt: 3 anya teljesen elkerülte a halat vagy a hal eredetű termékeket az étrendjében, 4 anya fogyasztott halat legalább hetente egyszer, míg 11 anya ritkán, havonta 1-3 alkalommal fogyasztott halat.

Az élettanilag legfontosabb telített zsírsav, a palmitinsav (C16:0) értékei időfüggő csökkenést mutattak a vizsgálati időszak alatt (**1. táblázat**). A mirisztinsav (C14:0), a sztearinsav (C18:0) és a telített zsírsavak összege

nem mutatott következetes változásokat a laktáció első hónapjában. A születés utáni első napokban a C14:0 értékek szignifikánsan növekedtek, míg a C18:0 értékek szignifikánsan csökkentek; a C14:0 és a C18:0 értékek ezután nem változtak. A telített zsírsavak összesített értéke jelentősen megnőtt a laktáció 7. napjára.

Az egyszeresen telítetlen cisz-zsírsavak értéke (MUFA) jelentősen csökkent a laktáció első 2 hetében (**1. táblázat**). A transz-izomér zsírsavak összesített értéke jelentősen csökkent a laktáció 1. és 3. napja között (**1. táblázat**).

Az n-6 esszenciális zsírsav, a C18:2n-6 értékei állandók voltak a HM zsírsavösszetételben az egész vizsgált időszak alatt. Ezzel szemben az C20:2n-6, a C20:3n-6, az C20:4n-6, a dokozadiénsav (C22:2n-6), a dokozatetraénsav (C22:4n-6) és az n-6 dokozapenténsav (C22:5n-6) értékei szinte napról napra szignifikáns csökkenést mutattak (**2. táblázat**). Ennek következtében az n-6 többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) összesített értéke az 1. és a 4. nap között szignifikánsan csökkent és az n-6 LCPUFA összesített értéke is egyre alacsonyabb lett a laktáció időtartamának növekedésével (**2. táblázat**).

Az n-3 esszenciális zsírsav, az C18:3n-3 értékei jelentős növekedést mutattak a laktáció első 2 hetében (**3. táblázat**). Ezzel szemben szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az C20:3n-3 és az C22:5n-3 értékeiben (**3. táblázat**). A C22:6n-3 értékek csökkenő tendenciát mutattak az első 3 nap során, a 3. és 14. nap között statisztikailag szignifikáns növekedés, míg a 14. és 28. nap között pedig statisztikailag szignifikáns csökkenés volt tapasztalható. A 28. napon mért C22:6n-3-értékek nem tértek el a laktáció első hetében mért értékektől. Az n-3 LCPUFA összesített értékei szignifikáns csökkenést mutattak a vizsgált időszak alatt (**3. táblázat**). Ezzel szemben az n-3 PUFA összesített értéke jelentősen növekedett az 1. és 14. nap között.

**1. táblázat:** Az anyatej telített-, cisz egyszerűen telítetlen- és transz izomér zsírsavösszetétele a laktáció első hónapjában (n = 18)

	<b>1. nap</b>	<b>2. nap</b>	<b>3. nap</b>	<b>4. nap</b>	<b>5. nap</b>	<b>6. nap</b>	<b>7. nap</b>	<b>14. nap</b>	<b>28. nap</b>
<b>C14:0</b>	<b>5,16<sup>a</sup></b> (2,06)	<b>5,63<sup>a,e</sup></b> (3,16)	<b>8,01<sup>e</sup></b> (4,22)	<b>6,95</b> (3,22)	<b>7,04</b> (1,86)	<b>7,35</b> (3,61)	<b>7,56</b> (3,91)	<b>6,77</b> (4,13)	<b>6,25</b> (3,11)
<b>C16:0</b>	<b>25,73<sup>a</sup></b> (2,20)	<b>25,32<sup>b</sup></b> (2,11)	<b>25,28<sup>c</sup></b> (3,39)	<b>24,50<sup>a,b,d,e</sup></b> (2,77)	<b>23,67<sup>c</sup></b> (2,19)	<b>22,96</b> (3,02)	<b>22,49<sup>d</sup></b> (2,24)	<b>23,17</b> (2,49)	<b>22,33<sup>e</sup></b> (4,37)
<b>C18:0</b>	<b>6,96<sup>a,f,g</sup></b> (2,03)	<b>6,68<sup>b</sup></b> (1,13)	<b>6,01<sup>f</sup></b> (0,65)	<b>6,13<sup>b,g</sup></b> (1,38)	<b>6,01</b> (1,42)	<b>6,02<sup>a</sup></b> (1,01)	<b>6,24</b> (1,13)	<b>6,53</b> (1,31)	<b>7,04</b> (1,66)
<b>SAT</b>	<b>41,04<sup>a,g</sup></b> (5,30)	<b>41,41<sup>b,f</sup></b> (4,99)	<b>44,25</b> (6,22)	<b>42,49</b> (4,64)	<b>44,02</b> (4,50)	<b>42,69</b> (5,32)	<b>44,44<sup>a,b</sup></b> (11,00)	<b>44,14<sup>f,g</sup></b> (6,72)	<b>42,72</b> (8,78)
<b>MUFA</b>	<b>36,79<sup>a</sup></b> (4,72)	<b>37,46<sup>b,c</sup></b> (4,66)	<b>34,82</b> (4,41)	<b>37,12</b> (3,79)	<b>36,00</b> (4,51)	<b>35,99</b> (7,44)	<b>35,93<sup>a,b</sup></b> (6,64)	<b>34,78<sup>c</sup></b> (6,35)	<b>35,75</b> (6,84)
<b>TRANSZ</b>	<b>1,69<sup>a</sup></b> (1,48)	<b>1,59</b> (1,22)	<b>1,57<sup>a</sup></b> (1,07)	<b>1,41</b> (0,91)	<b>1,70</b> (0,75)	<b>1,32</b> (0,87)	<b>1,38</b> (1,04)	<b>1,50</b> (0,65)	<b>2,06</b> (1,27)

A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelőpont távolsága, IQR) formában adtuk meg.

<sup>a,b,c,d,e</sup>:  $0,05 > p \geq 0,01$ ; <sup>f</sup>:  $0,01 > p \geq 0,001$ ; <sup>g</sup>:  $p > 0,001$  az értékek között az adott sorban. Az aláhúzott betűk azt jelzik, hogy a különbségek szignifikánsak voltak az első érték és a második értéket követő bármelyik érték között is.

Összes telített zsírsav (SAT): C12:0 + C14:0 + C16:0 + C17:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0.

Összes cisz, egyszerűen telítetlen zsírsav (MUFA): C16:1n-7 + C17:1n-7 + C18:1n-7 + C18:1n-9 + C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9.

Összes transz zsírsav (TRANSZ): C16:1t + C18:1t + C18:2t.



**2. táblázat:** Az anyatej n-6 többszörösen telítetlen zsírsavösszetétele a laktáció első hónapjában (n = 18)

	<b>1. nap</b>	<b>2. nap</b>	<b>3. nap</b>	<b>4. nap</b>	<b>5. nap</b>	<b>6. nap</b>	<b>7. nap</b>	<b>14. nap</b>	<b>28. nap</b>
<b>C18:2n-6</b>	<b>15,00</b> (3,49)	<b>14,51</b> (4,03)	<b>13,49</b> (4,82)	<b>13,46</b> (3,14)	<b>15,12</b> (4,20)	<b>15,71</b> (3,71)	<b>16,54</b> (5,16)	<b>17,05</b> (5,64)	<b>17,24</b> (5,06)
<b>C20:2n-6</b>	<b>1,09<sup>e</sup></b> (0,26)	<b>0,96<sup>f</sup></b> (0,42)	<b>0,78<sup>e,f,n</sup></b> (0,27)	<b>0,81<sup>g</sup></b> (0,27)	<b>0,67<sup>a,g,n</sup></b> (0,18)	<b>0,60<sup>a,m</sup></b> (0,18)	<b>0,55<sup>l</sup></b> (0,13)	<b>0,46<sup>l,m</sup></b> (0,11)	<b>0,41</b> (0,09)
<b>C20:3n-6</b>	<b>0,69<sup>a</sup></b> (0,22)	<b>0,70<sup>e</sup></b> (0,49)	<b>0,69<sup>b,h</sup></b> (0,51)	<b>0,62<sup>a,f,l</sup></b> (0,28)	<b>0,59<sup>c,g,e</sup></b> (0,35)	<b>0,51<sup>d</sup></b> (0,33)	<b>0,49<sup>b,c,f</sup></b> (0,17)	<b>0,48<sup>d,g,h,l</sup></b> (0,12)	<b>0,47</b> (0,15)
<b>C20:4n-6</b>	<b>1,00<sup>e</sup></b> (0,30)	<b>0,88<sup>a</sup></b> (0,29)	<b>0,78<sup>a,e,f</sup></b> (0,38)	<b>0,71<sup>g,h</sup></b> (0,25)	<b>0,68<sup>b,f</sup></b> (0,29)	<b>0,62<sup>e,g</sup></b> (0,21)	<b>0,67<sup>d</sup></b> (0,11)	<b>0,64<sup>b,c,d,h</sup></b> (0,16)	<b>0,59</b> (0,23)
<b>C22:2n-6</b>	<b>0,17<sup>e</sup></b> (0,09)	<b>0,16<sup>i</sup></b> (0,11)	<b>0,15<sup>m</sup></b> (0,08)	<b>0,16<sup>l</sup></b> (0,07)	<b>0,13<sup>f</sup></b> (0,05)	<b>0,12<sup>k</sup></b> (0,05)	<b>0,11<sup>g</sup></b> (0,03)	<b>0,07<sup>e,f,g,j,k,l,m</sup></b> (0,05)	<b>0,06</b> (0,04)
<b>C22:4n-6</b>	<b>0,61<sup>e</sup></b> (0,30)	<b>0,48<sup>f</sup></b> (0,33)	<b>0,37<sup>a,e,f</sup></b> (0,27)	<b>0,31<sup>a,i</sup></b> (0,14)	<b>0,25<sup>i,g</sup></b> (0,11)	<b>0,22<sup>g,j</sup></b> (0,11)	<b>0,20<sup>h</sup></b> (0,07)	<b>0,16<sup>b,j,h</sup></b> (0,05)	<b>0,15<sup>b</sup></b> (0,05)
<b>C22:5n-6</b>	<b>0,16<sup>e</sup></b> (0,09)	<b>0,14<sup>f</sup></b> (0,08)	<b>0,11<sup>e,f,c</sup></b> (0,06)	<b>0,11<sup>b</sup></b> (0,08)	<b>0,09<sup>a</sup></b> (0,04)	<b>0,08<sup>a,b,c,d</sup></b> (0,05)	<b>0,08</b> (0,05)	<b>0,07<sup>d</sup></b> (0,03)	<b>0,06</b> (0,03)
<b>n-6 LCPUFA</b>	<b>3,71<sup>a</sup></b> (1,15)	<b>3,33<sup>i</sup></b> (1,31)	<b>3,24<sup>a,i,l</sup></b> (1,27)	<b>2,82<sup>j</sup></b> (0,91)	<b>2,55<sup>b,j,l</sup></b> (0,88)	<b>2,32<sup>e</sup></b> (0,98)	<b>2,08<sup>b,k</sup></b> (0,43)	<b>1,94<sup>e,k</sup></b> (0,35)	<b>1,87</b> (0,52)
<b>n-6 PUFA</b>	<b>18,55<sup>a</sup></b> (3,40)	<b>18,37</b> (4,38)	<b>17,04</b> (4,35)	<b>17,11<sup>a</sup></b> (2,59)	<b>17,23</b> (4,67)	<b>18,25</b> (2,90)	<b>18,70</b> (5,25)	<b>19,00</b> (5,64)	<b>19,02</b> (7,10)

*a,b,c,d: 0,05 > p ≥ 0,01; e,f,g,h,i: 0,01 > p ≥ 0,001; j,k,l: p > 0,001; m,n: p > 0,0001 az értékek között az adott sorban. Az aláhúzott betűk azt jelzik, hogy a különbségek szignifikánsak voltak az első érték és a második értéket követő bármelyik érték között is.*

*A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelőpont távolsága, IQR) formában adtuk meg.*

*Az összes, n-6 többszörösen telítetlen zsírsav értékei (N-6 PUFA): C18:2n-6 + C18:3n-6 + N-6 LCPUFA*

*Az összes, n-6 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsav értékei (N-6 LCPUFA): C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6.*

**3. táblázat:** Az anyatej n-3 többszörösen telítetlen zsírsavösszetétele a laktáció első hónapjában (n = 18)

	<b>1. nap</b>	<b>2. nap</b>	<b>3. nap</b>	<b>4. nap</b>	<b>5. nap</b>	<b>6. nap</b>	<b>7. nap</b>	<b>14. nap</b>	<b>28. nap</b>
<b>C18:3n-3</b>	<b>0,49<sup>a</sup></b> (0,12)	<b>0,52<sup>b</sup></b> (0,18)	<b>0,54<sup>c</sup></b> (0,20)	<b>0,53<sup>a</sup></b> (0,28)	<b>0,56</b> (0,32)	<b>0,57</b> (0,21)	<b>0,64</b> (0,40)	<b>0,69<sup>b,c</sup></b> (0,31)	<b>0,67</b> (0,36)
<b>C20:3n-3</b>	<b>0,08<sup>a</sup></b> (0,03)	<b>0,08<sup>i</sup></b> (0,04)	<b>0,07<sup>b</sup></b> (0,04)	<b>0,07<sup>d</sup></b> (0,04)	<b>0,05<sup>c</sup></b> (0,05)	<b>0,06<sup>a,b,f,i</sup></b> (0,03)	<b>0,06</b> (0,04)	<b>0,05<sup>d</sup></b> (0,03)	<b>0,04<sup>c,f</sup></b> (0,02)
<b>C22:5n-3</b>	<b>0,16<sup>a</sup></b> (0,12)	<b>0,16<sup>e</sup></b> (0,09)	<b>0,13<sup>a,e,f</sup></b> (0,07)	<b>0,13<sup>g</sup></b> (0,09)	<b>0,11<sup>f,g</sup></b> (0,02)	<b>0,10</b> (0,03)	<b>0,10</b> (0,03)	<b>0,10</b> (0,03)	<b>0,11</b> (0,03)
<b>C22:6n-3</b>	<b>0,22</b> (0,22)	<b>0,19</b> (0,14)	<b>0,15<sup>a</sup></b> (0,13)	<b>0,19</b> (0,10)	<b>0,22</b> (0,19)	<b>0,24</b> (0,24)	<b>0,27</b> (0,13)	<b>0,28<sup>a,f</sup></b> (0,11)	<b>0,19<sup>f</sup></b> (0,12)
<b>n-3 LCPUFA</b>	<b>0,46<sup>a,b,c</sup></b> (0,40)	<b>0,42<sup>f,d</sup></b> (0,19)	<b>0,33<sup>a,f</sup></b> (0,23)	<b>0,38</b> (0,28)	<b>0,40<sup>b</sup></b> (0,25)	<b>0,40</b> (0,25)	<b>0,40</b> (0,16)	<b>0,43</b> (0,12)	<b>0,34<sup>c,d</sup></b> (0,10)
<b>n-3 PUFA</b>	<b>1,02</b> (0,36)	<b>0,97</b> (0,30)	<b>0,86<sup>a</sup></b> (0,30)	<b>0,90</b> (0,55)	<b>1,05</b> (0,35)	<b>0,99</b> (0,26)	<b>1,04</b> (0,36)	<b>1,12<sup>a</sup></b> (0,28)	<b>0,98</b> (0,42)

A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelőpont távolsága, IQR) formában adtuk meg.

<sup>a,b,c,d,e</sup>:  $0,05 > p \geq 0,01$ ; <sup>f,g,i</sup>:  $0,01 > p$  az értékek között az adott sorban. Az aláhúzott betűk azt jelzik, hogy a különbségek szignifikánsak voltak az első érték és a második értéket követő bármelyik érték között is.

Az összes n-3 többszörösen telítetlen zsírsav értékei (N-3 PUFA): C18:3n-3 + C18:4n-3 + N-3 LCPUFA

Az összes, n-3 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsav értékei (N-3 LCPUFA): C20:3n-3 + C20:5n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3.

**4. táblázat:** Spearman  $\rho$  korrelációs együtthatók az n-3 és n-6 esszenciális és hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között 18 egészséges nő anyatejei között a laktáció első hónapjában

	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	14. nap	28. nap
<b>C18:2n-6 vs. C18:3n-3</b>	-0,04	-0,30	-0,30	0,113	0,20	-0,28	0,04	0,03	-0,17
<b>C18:2n-6 vs. C20:4n-6</b>	-0,18	-0,20	0,18	-0,01	0,23	0,16	0,26	0,29	0,01
<b>C18:3n-3 vs. C22:6n-3</b>	-0,29	-0,10	-0,04	<b>0,54*</b>	-0,00	-0,25	<b>-0,53*</b>	<b>-0,58*</b>	0,11
<b>C20:4n-6 vs. C22:6n-3</b>	<b>0,67*</b>	0,37	0,32	0,03	<b>0,56*</b>	<b>0,53*</b>	0,36	0,13	0,40

*C18:2n-6: linolsav; C18:3n-3:  $\alpha$ -linolénsav; C20:4n-6: arachidonsav; C22:6n-3: dokozahexénsav. \*:p < 0,05.*

A lineáris korrelációs elemzés szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az C18:3n-3 és a C22:6n-3 értékek között a 4. napon, de szignifikáns negatív korrelációkat mutatott a laktáció 7. és 14. napján (**4. táblázat**). A vizsgálati időszak alatt nem volt szignifikáns összefüggés az C18:2n-6 és az C18:3n-3, illetve az C18:2n-6 és az C20:4n-6 értékek között. Jelentős és pozitív összefüggést tapasztaltunk az C20:4n-6 és C22:6n-3 értékek között a laktáció 1., 5. és 6. napján (**4. táblázat**).

### 4.2.3 Az eredmények értékelése

A C22:6n-3 elengedhetetlen a korai emberi idegfejlődéshez <sup>48</sup>. Szignifikáns pozitív összefüggéseket írtak le a HM C22:6n-3 értékek és a súlynövekedés között azokban a 3 hónapos, koraszülött csecsemőkben, akiknek édesanyja vegán étrendet követett <sup>82</sup>. Az anyai étrend mind a laktáció előtt, mind a szoptatás alatt meghatározó szerepet játszik a HM zsírsavösszetételének meghatározásában. A HM lipidösszetételét azonban különféle nem étrendi tényezők is befolyásolják. Ezen tényezők közül több vizsgálatban foglalkoztak a laktáció időtartamának a HM zsírsavösszetételére gyakorolt hatásával <sup>52, 53, 56, 82-89</sup>.

A vizsgálatok többsége egyértelműen kimutatta, hogy az C20:4n-6 és a C22:6n-3 hozzájárulása a HM zsírsavösszetételhez a laktáció időtartamának növekedésével jelentősen csökkent, míg a HM C18:2n-6 és C18:3n-3 értékek változása a laktáció alatt sokkal kevésbé volt egyértelmű.

A klinikai tanulmányok közül Gibson és mtsai. <sup>60</sup> és Harzer és mtsai. <sup>53</sup> mind a C18:2n-6, mind az C18:3n-3 értékek esetében növekedést mutattak a C és az MHM között, míg számos más tanulmányban nem számoltak be időfüggő eltérésről a C18:2n-6 és az C18:3n-3 a HM zsírsavösszetételében <sup>52, 82, 85, 87, 88</sup>. Határozottan ellentmondásos megállapításokról is beszámoltak, pl. Boersma és mtsai. <sup>84</sup> a C és az MHM között az C18:3n-3 - de nem C18:2n-6 - értékek jelentős növekedését állapította meg, míg Jackson és mtsai. <sup>86</sup> a HM lipidekben a C18:2n-6 - de nem az C18:3n-3 - jelentős növekedését írták le a laktáció 14. és 84. napja között. Kutatócsoportunk egy korábbi vizsgálatában szignifikánsan alacsonyabb C18:2n-6 és C18:3n-3 értékek, valamint szignifikánsan magasabb C20:4n-6 és C22:6n-3 értékeket találtunk a HM-ben a 4 hónapos laktáció medián időtartamát követően, mint a szülés utáni 5. napon gyűjtött mintákban <sup>89</sup>.

A fent vázolt ellentmondások egy része származhat a mintagyűjtés idejének különbségeiből is, mivel a vizsgálatok többségében a HM lipidösszetételét mindössze a laktáció néhány időpontjában vizsgálták. A C lipidösszetételét számos klasszikus vizsgálatban összehasonlították az átmeneti és az MHM tejével <sup>69, 90, 91</sup>; a C-minták zsírsav-összetételének

változásaira, vagyis a laktáció első hetében kapott HM-re vonatkozó adatok azonban meglehetősen korlátozottan állnak rendelkezésre.

Jelen vizsgálatunkban a HM zsírsav-összetételének napi változását elemeztük a laktáció első hetében. Az n-6 esszenciális zsírsav, az C18:2n-6 értéke nem változott, míg az n-3 esszenciális zsírsav, az C18:3n-3 értéke folyamatosan emelkedett a laktáció első hónapjában. Ezek az eredmények teljes összhangban vannak Boersma és mtsai adataival <sup>91</sup>, akik a C és az MHM között az C18:3n-3 jelentős növekedését tapasztalták, de az C18:2n-6 értéke nem változott.

Ebben a vizsgálatunkban az C20:4n-6 értékek szignifikánsan magasabbak voltak a laktáció kezdeti napjaiban gyűjtött HM-ben, mint az első hetet követően. Sőt, nemcsak maga az C20:4n-6, hanem annak különböző prekursorai is szignifikánsan magasabbak voltak a C-ban, mint az érett HM-ben. Ezzel szemben a C22:6n-3-értékek nem mutattak szignifikáns különbséget az első laktációs héten kapott minták között, annak ellenére, hogy a C22:6n-3 prekursorai (C20:3n-3 és C22:5n-3) a laktáció korai szakaszában jelentős csökkenést mutattak. Ez a megállapítás rávilágít az előformált C22:6n-3 potenciális táplálkozási jelentőségére az anyai étrendben.

Az EFA-k és a belőlük képződő LCPUFA metabolitok kapcsolata HM-ben kissé ellentmondásos eredményeket mutat a korábbi tanulmányok alapján. Jelen vizsgálatunkban szignifikáns pozitív összefüggéseket figyeltünk meg az C18:3n-3 és a C22:6n-3 között a 4. napon, és a szignifikáns negatív korrelációkat a 7. és a 14. napon, míg az C18:2n-6 és C20:4n-6 értékek nem korreláltak sem a C-ban, sem az érett HM-ben. Közel négy évtizeddel ezelőtt Gibson és Kneebone <sup>83</sup> hangsúlyozták, hogy a C-ban és az érett HM-ben nincs korreláció C18:2n-6 és C20:4n-6 között. Az C18:2n-6 és az C20:4n-6 - valamint az C18:3n-3 és a C22:6n-3 - közötti összefüggés hiányát az érett HM-ben később Koletzko és mtsai. <sup>92</sup> és újabban Hayat és mtsai. <sup>65</sup> is megerősítették. Martin és mtsai. <sup>85</sup> szignifikáns és pozitív korrelációról számolt be C18:2n-6 és C20:4n-6 között érett HM-ben, de a C-ban nem. A C és az MHM közötti termék/prekursor aránybeli

különbségeket befolyásolhatja a máj LCPUFA tartalékának nagysága a laktáció kezdetekor, mivel a máj LCPUFA készleteinek viszonylag gyors kiürülését a laktáció korai szakaszában patkánymodellben már leírták <sup>93</sup>. Ha a máj LCPUFA készletei/tartalékai jelentősek, a májból származó LCPUFA bőséges mennyisége elfedheti a termékek és az LCPUFA szintézis prekursorainak kapcsolatát.

Jelen tanulmányban szignifikáns és pozitív összefüggéseket figyeltünk meg C20:4n-6 és C22:6n-3 között a laktáció 1., 5. és 6. napján. Ez a megállapítás összhangban van a korábbi megfigyelésekkel (C <sup>85</sup>, MHM <sup>92</sup>, mind a C, mind az MHM <sup>52</sup>). Az C18:3n-3 és a C22:6n-3 viszonyában tapasztalt ellentmondásos eredmények azonban azt mutatják, hogy nagy óvatosságra van szükség a HM zsírsav-összetételére vonatkozó korrelációs elemzések eredményeinek értelmezésében. Ma a stabilizotóp-technikák ígéretes eszközt kínálnak a HM zsírsavösszetételének szabályozásával kapcsolatos vizsgálatokhoz <sup>94</sup>.

Összefoglalva, a laktáció nagyon korai szakaszában kapott HM-minták zsírsavösszetételének viszonylag alacsony változékonyságáról számolunk be. A HM zsírsavösszetételét nemcsak a szoptató anya aktuális étrendje, hanem az anya hosszú távú LCPUFA státusza is befolyásolja. A korai HM zsírsavösszetétel viszonylag alacsony változékonysága arra utal, hogy ezek az összetételi adatok további mutatóként szolgálhatnak az anyai LCPUFA státusz terhesség alatti hatékony módosításának tanulmányozásához.

### **4.3 Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyákban a szoptatás első három hetében** <sup>43, 95</sup>

Az HM-minták 18 Pécssett élő szoptató édesanyától származtak. Egészséges, egyes terhességből született újszülöttek édesanyáit vontuk be a vizsgálatunkba. Egyetemünk etikai bizottsága engedélyezte a vizsgálati protokollt és minden édesanyát írásban tájékoztattunk a vizsgálatokról. Az anyai táplálkozást egy, a táplálkozási és főzési szokásokra rákérdező, FFQ-vel mértük fel, melyben kitértünk a hús, állati és növényi zsiradék, valamint a tejtermékek bevitelére is. A kérdőívet validáltuk és más vizsgálatokban is használtuk <sup>41, 45</sup>.

Az időre született újszülöttek közül kettő elsősülött volt és nyolc nem, míg a koraszülöttek közül csak egy volt elsősülött, hét pedig nem.

Az anyai étkezési szokások tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A mindkét csoportban egy-egy disznózsírt használó anyán kívül a családok növényi olajokat használtak a főzéshez. Sem a tojás, sem a marhahús fogyasztás nem különbözött a két csoport között. A halfogyasztás általában alacsony volt, mindkét csoport anyáinak többsége havi 1-3 alkalommal fogyasztott halat. Egyetlen anya sem fogyasztott halat legalább heti rendszerességgel. Egyéb tengeri eredetű élelmiszerek fogyasztása elhanyagolható volt mindkét csoportban.

#### **4.3.1 Mintagyűjtés**

Az édesanyáktól kézzel fejt utótejet gyűjtöttük a szüléstől számított első héten naponta, majd a 14., 21. és 28. napon. A mintákat az esti szoptatásból nyerték és 4-8 °C-on tárolták a következő nap kora reggelén történő begyűjtésig és a laboratóriumba szállításig. Időre született újszülöttek édesanyáitól a mintagyűjtés az első 5 napon a gyermekágyas kórtermekben, majd otthonukban történt. A koraszülöttek édesanyáitól minden mintát a gyermekágyas kórtermekben gyűjtöttünk.

## 4.3.2 Kísérleti eredmények

### 4.3.2.1 Az anyatej lipidtartalmának változása

A zsírtartalom (g/L) nem különbözött az időre született újszülöttet és a koraszülöttet szült anyák tejmintáiban (1. nap: 2,81 [1,32] vs. 2,94 [0,61], 4: 2,56 [2,37] vs. 2,04 [1,09], 7. nap: 2,52 [1,72] vs. 1,81 [0,45], 14. nap: 2,59 [1,55] vs 1,71 [0,79], 21. nap: 2,20 [1,16] vs. 2,55 [2,14]; g/L, medián [tartomány az 1. és a 3. kvartilis között], időre született szemben koraszülött, nem szignifikáns).

Mindkét vizsgált csoport újszülöttjeinek és édesanyáik klinikai és antropometriai adatai a **10. táblázatban** megtekinthetőek

### 4.3.2.2 A zsírsavösszetétel változása a szoptatás korai szakaszában

Az HM zsírsavösszetételváltozásait bemutató adatok megjelenítéseikor csak a laktációs időszak 1., 4., 7., 14. és 21. napjáról származó adatokat ábráztuk, mivel az összes (10 időpont) adatai megjelenítése szinte áttekinthetetlenül nagy táblázatokat és zsúfolt ábrákat eredményezett volna.

#### 4.3.2.2.1 Telített zsírsavak

Az időre született újszülötteket szült nők tejében a C12:0 értékei megnövekedtek, a C16:0 értékei jelentősen lecsökkentek a szoptatás első napjáról a 14. napjára, míg a C14:0 és C18:0 értékei nem változtak. A koraszülöttet szült nők tejében a C12:0 értéke a 4. napra, a C14:0 értéke a 14. napra növekedett meg, ezzel szemben a C16:0 értékei szignifikánsan csökkentek ugyanezen időszakban, míg a C18:0 értékei nem változtak. Az összes telített zsírsav mennyisége csak a koraszülöttet szült anyák tejében növekedett, míg az érett újszülöttet szült anyák tejében nem változott (**5. táblázat**).

#### 4.3.2.2.2 Cisz egyszeresen telítetlen és transz izomer zsírsavak

Érett HM-ben az C18:1n-9 értékei szignifikánsan emelkedtek, míg a C20:1n-9 értékei szignifikánsan csökkentek a 21. napra, az összes cisz egyszeresen telítetlen zsírsavak értékei nem változtak jelentősen a vizsgált időszakban. Ezzel szemben, a koraszülötteket szült anyák tejének a C18:1n-9 és C20:1n-9 értékei csökkentek a napról napra követés során (**6. táblázat**).



**5. táblázat:** Telített zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és a koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében

Zsírsavak		1. nap	4. nap	7. nap	14. nap	21. nap
<b>C12:0</b>	Érett tej	<b>1,60<sup>a</sup></b> (1,46)	<b>3,61</b> (1,72)	<b>3,58</b> (2,59)	<b>4,42<sup>a</sup></b> (3,00)	<b>4,11</b> (5,34)
	Koratej	<b>3,21<sup>a</sup></b> (4,09)	<b>4,83</b> (5,97)	<b>6,74<sup>*</sup></b> (3,75)	<b>6,11<sup>*,a</sup></b> (4,19)	<b>5,41</b> (3,04)
<b>C14:0</b>	Érett tej	<b>5,46</b> (1,99)	<b>5,69</b> (1,87)	<b>5,43</b> (2,29)	<b>5,47</b> (2,62)	<b>6,33</b> (4,76)
	Koratej	<b>5,82<sup>a</sup></b> (2,38)	<b>9,10<sup>a</sup></b> (9,49)	<b>9,96</b> (7,50)	<b>8,38<sup>*</sup></b> (6,86)	<b>7,83</b> (6,43)
<b>C16:0</b>	Érett tej	<b>27,59<sup>a,b</sup></b> (3,00)	<b>25,37</b> (5,31)	<b>25,58</b> (4,42)	<b>22,95<sup>a</sup></b> (1,71)	<b>24,01<sup>b</sup></b> (4,50)
	Koratej	<b>23,82<sup>*,a</sup></b> (6,28)	<b>23,87</b> (4,06)	<b>24,85</b> (4,00)	<b>22,0<sup>a</sup></b> (6,40)	<b>25,00</b> (7,63)
<b>C18:0</b>	Érett tej	<b>5,22</b> (1,53)	<b>5,24</b> (2,24)	<b>5,29</b> (1,77)	<b>5,29</b> (0,93)	<b>5,81</b> (2,09)
	Koratej	<b>5,02</b> (1,40)	<b>5,15</b> (1,38)	<b>5,17</b> (2,87)	<b>5,41</b> (0,80)	<b>5,39</b> (0,99)
<b>SAT</b>	Érett tej	<b>39,7</b> (3,44)	<b>39,89</b> (5,70)	<b>38,76</b> (7,54)	<b>38,99</b> (7,48)	<b>42,61</b> (9,02)
	Koratej	<b>38,27<sup>a</sup></b> (9,75)	<b>46,3</b> (16,24)	<b>46,48<sup>a</sup></b> (12,31)	<b>43,51</b> (15,08)	<b>42,69</b> (15,92)

A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelőpont távolsága, IQR) formában adtuk meg.

Összes telített zsírsav (SAT): C12:0 + C14:0 + C16:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0.

<sup>a,b</sup>: 0,05 > p ≥ 0,01 időpontok közötti eltérések; <sup>\*</sup>: 0,05 > p ≥ 0,01, <sup>†</sup>: 0,01 > p kora és érett tejek közötti eltérések

Az összes transz izomér zsírsav mennyisége nem mutatott változást az érett tejek esetében a laktáció első három hetében, de szignifikánsan csökkent a koraszülötteket szült nők tejében az első és negyedik nap között (

**6. táblázat).**

**6. táblázat:** Cisz egyszeresen telítetlen és a transz izomer zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és a koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében

Zsírsavak		1. nap	4. nap	7. nap	14. nap	21. nap
C16:1n-7	Érett tej	<b>1,51</b> (0,41)	<b>1,92</b> (0,97)	<b>1,71</b> (0,75)	<b>1,80</b> (0,73)	<b>1,86</b> (0,99)
	Koratej	<b>1,85</b> (0,97)	<b>1,8</b> (1,15)	<b>1,61</b> (1,09)	<b>1,43</b> (0,75)	<b>1,33</b> (0,84)
C18:1n-7	Érett tej	<b>1,75</b> (1,30)	<b>1,28</b> (1,38)	<b>1,21</b> (0,81)	<b>1,18</b> (1,10)	<b>1,23</b> (1,03)
	Koratej	<b>1,96<sup>a</sup></b> (1,02)	<b>1,88</b> (0,85)	<b>1,65<sup>†</sup></b> (0,94)	<b>1,32</b> (0,91)	<b>1,17<sup>a</sup></b> (0,88)
C18:1n-9	Érett tej	<b>35,43<sup>a</sup></b> (3,36)	<b>35,54</b> (3,50)	<b>35,82</b> (3,16)	<b>35,29</b> (4,24)	<b>35,60<sup>a</sup></b> (6,79)
	Koratej	<b>34,59<sup>a,b</sup></b> (4,47)	<b>32,24</b> (8,73)	<b>31,50<sup>†</sup></b> (8,12)	<b>32,18<sup>a</sup></b> (7,57)	<b>32,00<sup>*,b</sup></b> (5,10)
C20:1n-9	Érett tej	<b>0,32<sup>d,e,f</sup></b> (0,38)	<b>0,22<sup>a,b</sup></b> (0,19)	<b>0,19<sup>d</sup></b> (0,13)	<b>0,17<sup>a,e</sup></b> (0,11)	<b>0,14<sup>b,f</sup></b> (0,093)
	Koratej	<b>0,66<sup>a,b,c</sup></b> (0,46)	<b>0,42</b> (0,19)	<b>0,27<sup>a</sup></b> (0,31)	<b>0,26<sup>b</sup></b> (0,30)	<b>0,27<sup>†,c</sup></b> (0,26)
MUFA	Érett tej	<b>37,35</b> (4,85)	<b>37,81</b> (3,21)	<b>37,86</b> (2,84)	<b>37,36</b> (4,10)	<b>36,97</b> (7,28)
	Koratej	<b>38,13<sup>a</sup></b> (5,50)	<b>34,61</b> (9,40)	<b>33,24<sup>b</sup></b> (8,83)	<b>33,85<sup>b</sup></b> (8,52)	<b>33,37<sup>a</sup></b> (5,84)
TRANSZ	Érett tej	<b>0,66</b> (0,43)	<b>0,49</b> (0,64)	<b>0,63</b> (0,77)	<b>0,55</b> (0,23)	<b>0,49</b> (0,50)
	Koratej	<b>1,2<sup>†,a</sup></b> (0,54)	<b>0,87<sup>a</sup></b> (0,26)	<b>0,67</b> (0,60)	<b>0,80</b> (1,39)	<b>0,93</b> (1,29)

A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelőpont távolsága, IQR) formában adtuk meg.

Összes egyszeresen telítetlen zsírsav (MUFA): C14:1n-5 + C16:1n-7 + C18:1n-7 + C18:1n-9 + C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9.

Összes transz zsírsav (TRANSZ): C16:1t + C18:1t + C18:2t.

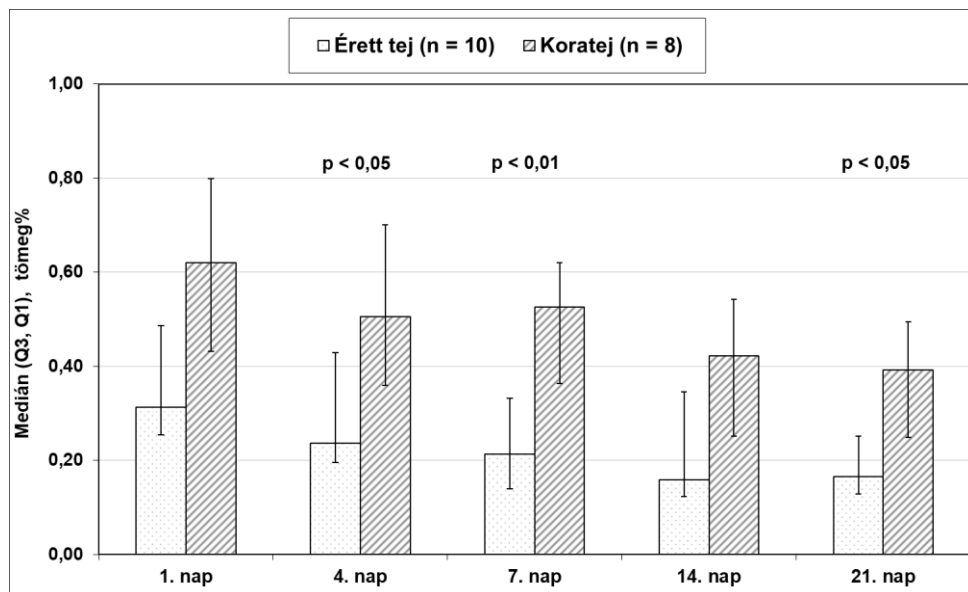
<sup>a,b,c</sup>: 0,05 > p ≥ 0,01; <sup>d,e,f</sup>: 0,01 > p időpontok közötti eltérések; <sup>\*</sup>: 0,05 > p ≥ 0,01, <sup>†</sup>: 0,01 > p kora és érett tejek közötti eltérések

#### 4.3.2.2.3 N-3 Többszörösen telítetlen zsírsavak

Az időre született újszülöttet szült nők tejében az esszenciális C18:3n-3 értékei nem változtak. Ezzel szemben metabolitjai: a C20:3n-3, a 22:5n-3 valamint a C22:6n-3 értékei is szignifikánsan csökkentek a laktáció első 3 hetében (7. táblázat).

Az összes n-3 PUFA lényegében változatlan maradt a vizsgálat időtartama alatt (7. táblázat), míg az összes LCPUFA értéke csökkent az első és negyedik nap között és ez a csökkenés folytatódott a tejelválasztás 21. napjáig (5. ábra).

A koraszülötteket szült nők tejében az C18:3n-3 értékei szignifikánsan csökkentek az első és 21. nap között, viszont szignifikánsan emelkedtek a 4. és 7. nap között (7. táblázat). A C18:4n-3 és az összes n-3 PUFA értékei nem változtak a vizsgálat első hónapjában. A C20:3n-3 értékei szignifikánsan csökkentek az első napról a hetedik napra és a 21. napra tovább csökkentek. Mind a C22:6n-3 (7. táblázat), mind az összes n-3 LCPUFA (5. ábra) értéke folyamatos csökkenést mutatott a laktáció első 3 hetében.



**5. ábra:** Az összes n-3 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak (n-3 LCPUFA) (C20:3n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3) összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.

**7. táblázat:** n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében

Zsírsavak		1. nap	4. nap	7. nap	14. nap	21. nap
<b>C18:3n-3</b>	Érett tej	<b>0,24</b> (0,18)	<b>0,26</b> (0,27)	<b>0,32</b> (0,39)	<b>0,39</b> (0,25)	<b>0,39</b> (0,22)
	Koratej	<b>0,37<sup>a</sup></b> (0,42)	<b>0,39<sup>b</sup></b> (0,34)	<b>0,42<sup>b</sup></b> (0,53)	<b>0,37<sup>c</sup></b> (0,46)	<b>0,34<sup>a,c</sup></b> (0,36)
<b>C18:4n-3</b>	Érett tej	<b>0,04</b> (0,04)	<b>0,04</b> (0,04)	<b>0,04</b> (0,04)	<b>0,04</b> (0,04)	<b>0,05</b> (0,04)
	Koratej	<b>0,08</b> (0,09)	<b>0,08<sup>*</sup></b> (0,08)	<b>0,10<sup>*</sup></b> (0,10)	<b>0,08</b> (0,09)	<b>0,10</b> (0,14)
<b>C20:3n-3</b>	Érett tej	<b>0,04<sup>a</sup></b> (0,05)	<b>0,04</b> (0,03)	<b>0,03</b> (0,03)	<b>0,03</b> (0,02)	<b>0,03<sup>a</sup></b> (0,02)
	Koratej	<b>0,07<sup>a,b</sup></b> (0,02)	<b>0,07<sup>†</sup></b> (0,05)	<b>0,05<sup>a</sup></b> (0,07)	<b>0,05<sup>*</sup></b> (0,06)	<b>0,03<sup>b</sup></b> (0,04)
<b>C22:5n-3</b>	Érett tej	<b>0,06<sup>a,b,f</sup></b> (0,06)	<b>0,05<sup>g</sup></b> (0,07)	<b>0,05<sup>a,c</sup></b> (0,07)	<b>0,05<sup>b</sup></b> (0,04)	<b>0,03<sup>c,f,g</sup></b> (0,04)
	Koratej	<b>0,17<sup>a,b</sup></b> (0,16)	<b>0,14<sup>c</sup></b> (0,11)	<b>0,11<sup>*,a</sup></b> (0,11)	<b>0,08<sup>b,c</sup></b> (0,16)	<b>0,12<sup>*</sup></b> (0,17)
<b>C22:6n-3</b>	Érett tej	<b>0,18<sup>a,b</sup></b> (0,17)	<b>0,15<sup>c,d</sup></b> (0,14)	<b>0,13</b> (0,15)	<b>0,09<sup>a,c</sup></b> (0,14)	<b>0,11<sup>b,d</sup></b> (0,08)
	Koratej	<b>0,36<sup>*,a</sup></b> (0,20)	<b>0,33<sup>*,b</sup></b> (0,23)	<b>0,26<sup>†</sup></b> (0,16)	<b>0,21<sup>*</sup></b> (0,18)	<b>0,21<sup>*,a,b</sup></b> (0,17)
<b>n-3 PUFA</b>	Érett tej	<b>0,61</b> (0,38)	<b>0,54</b> (0,34)	<b>0,54</b> (0,45)	<b>0,70</b> (0,36)	<b>0,57</b> (0,19)
	Koratej	<b>1,16</b> (0,85)	<b>1,1</b> (0,68)	<b>0,96</b> (0,91)	<b>0,84</b> (0,87)	<b>0,77</b> (0,75)

A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelő-pont távolsága, IQR) formában adtuk meg.

*a,b,c,d:*  $0,05 > p \geq 0,01$ ; *f, g:*  $0,01 > p$  időpontok közötti eltérések;

*\**:  $0,05 > p \geq 0,01$ ; *†*:  $0,01 > p$  kora és érett tejek közötti eltérések

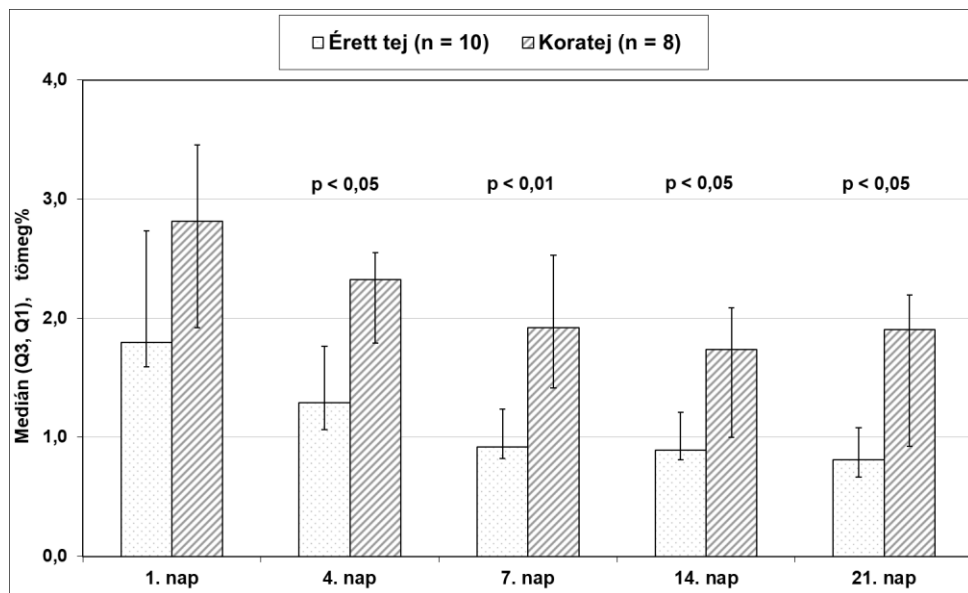
Az összes n-3 többszörösen telítetlen zsírsav (n-3 PUFA): C18:3n-3 + C18:4n-3 + C20:3n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3

#### 4.3.2.2.4 N-6 többszörösen telítetlen zsírsavak

Az esszenciális C18:2n-6 szignifikánsan csökkent a 14. napra az időre született újszülötteket szült nők tejében és a 21. napra a koraszülötteket szültekében (**8. táblázat**), bár ugyanakkor a C18:3n-6 nem változott egyik csoportban sem.

A legjelentősebb n-6 LCPUFA, a C20:4n-6 értékei, hasonlóan a képződésében szerepet játszó közbülső zsírsavmetabolitok (C20:2n-6 és C20:3n-6) értékeihez szignifikánsan csökkentek a vizsgált időszakban mind a koraszülötteket-, mind pedig az időre született újszülötteket szült nők tejében. Az C20:4n-6-ból képződő C22:4n-6 és C22:5n-6 zsírsavak értékei is szignifikánsan csökkentek a vizsgált időszakban mindkét csoportban (**8. táblázat**).

Következtetésképpen, az összes n-6 LCPUFA értékei szignifikánsan csökkentek a vizsgált időszakban mind a koraszülötteket-, mind az időre született újszülötteket szült nők tejében (**6. ábra**).



**6. ábra:** Az összes n-6 többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak (n-6 LCPUFA) (C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6) összehasonlítása az érett újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében.

**8. táblázat:** N-6 többszörösen telítetlen zsírsavak összehasonlítása az időre született újszülötteket (n = 10) és koraszülötteket (n = 8) szült nők tejében

Zsírsavak		1. nap	4. nap	7. nap	14. nap	21. nap
C18:2n-6	Érett tej	<b>16,38</b> <sup>a</sup> (2,62)	<b>16,18</b> (4,26)	<b>16,69</b> (10,69)	<b>19,45</b> <sup>a</sup> (5,67)	<b>16,27</b> (8,31)
	Koratej	<b>13,99</b> (7,78)	<b>13,90</b> <sup>a</sup> (5,62)	<b>13,27</b> <sup>b</sup> (8,59)	<b>16,66</b> (5,80)	<b>17,98</b> <sup>a,b</sup> (10,97)
C18:3n-6	Érett tej	<b>0,03</b> (0,02)	<b>0,04</b> (0,05)	<b>0,05</b> (0,10)	<b>0,05</b> (0,05)	<b>0,09</b> (0,12)
	Koratej	<b>0,07</b> <sup>†</sup> (0,11)	<b>0,07</b> (0,05)	<b>0,07</b> (0,06)	<b>0,08</b> (0,07)	<b>0,08</b> (0,06)
C20:2n-6	Érett tej	<b>0,47</b> <sup>h,i,j,k</sup> (0,48)	<b>0,32</b> <sup>h,l,m,n</sup> (0,18)	<b>0,24</b> <sup>i,l</sup> (0,11)	<b>0,20</b> <sup>j,m</sup> (0,10)	<b>0,18</b> <sup>k,n</sup> (0,14)
	Koratej	<b>0,76</b> <sup>h,i,j,k</sup> (0,63)	<b>0,52</b> <sup>*,h</sup> (0,20)	<b>0,29</b> <sup>*,i</sup> (0,30)	<b>0,36</b> <sup>*,j</sup> (0,33)	<b>0,31</b> <sup>*,k</sup> (0,26)
C20:3n-6	Érett tej	<b>0,44</b> <sup>a,h,i</sup> (0,32)	<b>0,28</b> <sup>b,c</sup> (0,11)	<b>0,23</b> <sup>a,b</sup> (0,14)	<b>0,26</b> <sup>h</sup> (0,13)	<b>0,22</b> <sup>i,c</sup> (0,11)
	Koratej	<b>0,66</b> <sup>a,b,c</sup> (0,27)	<b>0,58</b> <sup>†</sup> (0,23)	<b>0,44</b> <sup>†,a</sup> (0,18)	<b>0,43</b> <sup>*,b</sup> (0,33)	<b>0,41</b> <sup>*,c</sup> (0,42)
C20:4n-6	Érett tej	<b>0,65</b> <sup>i,j,k</sup> (0,43)	<b>0,44</b> <sup>a,l</sup> (0,28)	<b>0,34</b> <sup>a,b,i</sup> (0,25)	<b>0,39</b> <sup>j,m</sup> (0,25)	<b>0,33</b> <sup>b,k,l,m</sup> (0,18)
	Koratej	<b>0,96</b> <sup>*,a,b,c</sup> (0,47)	<b>0,82</b> <sup>*</sup> (0,40)	<b>0,61</b> <sup>†,a</sup> (0,25)	<b>0,47</b> <sup>b</sup> (0,43)	<b>0,44</b> <sup>*,c</sup> (0,41)
C22:4n-6	Érett tej	<b>0,25</b> <sup>h,i,j,k</sup> (0,12)	<b>0,12</b> <sup>a,b,h</sup> (0,07)	<b>0,07</b> <sup>i</sup> (0,07)	<b>0,06</b> <sup>a,j</sup> (0,03)	<b>0,06</b> <sup>b,k</sup> (0,05)
	Koratej	<b>0,36</b> <sup>a,b,c,d</sup> (0,23)	<b>0,25</b> <sup>†,a,c,f</sup> (0,10)	<b>0,15</b> <sup>†,b</sup> (0,07)	<b>0,11</b> <sup>*,c,e</sup> (0,07)	<b>0,11</b> <sup>*,d,f</sup> (0,12)
C22:5n-6	Érett tej	<b>0,06</b> <sup>a,b,h</sup> (0,04)	<b>0,05</b> <sup>c,d</sup> (0,04)	<b>0,03</b> <sup>a</sup> (0,04)	<b>0,03</b> <sup>c,h</sup> (0,03)	<b>0,02</b> <sup>b,d</sup> (0,04)
	Koratej	<b>0,10</b> <sup>*,a,b,c,d</sup> (0,06)	<b>0,07</b> <sup>*,a</sup> (0,06)	<b>0,03</b> <sup>b</sup> (0,08)	<b>0,03</b> <sup>c</sup> (0,06)	<b>0,07</b> <sup>d</sup> (0,11)
n-6 PUFA	Érett tej	18,6 (4,29)	18,03 (3,84)	17,89 (9,89)	20,36 (5,97)	17,32 (7,90)
	Koratej	16,37 (7,71)	15,66 <sup>a</sup> (5,30)	14,99 <sup>b</sup> (9,27)	18,76 (6,06)	19,72 <sup>a,b</sup> (10,70)

A zsírsavak értékeit a zsírsavak tömegszázalékában, medián (első- és harmadik negyedelőpont távolsága, IQR) formában adtuk meg.

*a,b,c,d,e,f*:  $0,05 > p \geq 0,01$ ; *h,i,j,k,l,m,n*:  $0,01 > p$  eltérések az időpontok között;

\*:  $0,05 > p \geq 0,01$ ; †:  $0,01 > p$  kora és érett tejek közötti eltérések

az összes, n-6 többszörösen telítetlen zsírsavak értékei (n-6 PUFA): C18:2n-6 + C18:3n-6 + C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6.

**4.3.2.2.5 Az időre született újszülötteket és a koraszülötteket szült nők tejének összehasonlítása**

Az összes telített (**5. táblázat**) és cisz egyszeresen telítetlen (**6. táblázat**) zsírsavak mennyisége nem különbözött a vizsgálat időtartama alatt.

Az összes transz kettős kötést tartalmazó zsírsavak összesített mennyisége szignifikánsan magasabb volt a laktáció első napján a koraszülötteket szült nők tejében, mint az érett újszülöttekében, de a későbbi időpontokban nem láttunk különbséget (



## **6. táblázat).**

Az esszenciális C18:2n-6 (**8. táblázat**) és C18:3n-3 (**7. táblázat**) értékei a vizsgálat során nem különböztek a két csoport között.

Ezzel szemben a legfontosabb LCPUFA-k, az C20:4n-6 (**8. táblázat**) és C22:6n-3 (**7. táblázat**) értéke szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülötteket szült nők tejében, mint az időre született újszülöttek esetében.

Ezenkívül az C20:4n-6 és C22:6n-3 szintézisében szerepet játszó közbenső metabolitok, a C20:3n-6 (**8. táblázat**) és a C22:5n-3 (**7. táblázat**) értékei szintén szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülött anyáktól kapott tejmintákban, mint azokban, amelyek időre született újszülötteket szült anyáktól származnak.

Mind az összes n-3 LCPUFA (**5. ábra**) és mind az összes n-6 LCPUFA (**6. ábra**) értékek szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülött újszülötteket szült anyák tejmintáiban, mint az érett újszülötteket szült anyáktól származókban a 4., a 7., 14. (csak az összes n-3 LCPUFA) és a 21. napon.

### 4.3.3 Az eredmények értékelése

Annak érdekében, hogy konkrét adatokkal segítsük eldönteni a koraszülötteket szült és az időre született újszülötteket szült nők HM-e LCPUFA-tartalmának összehasonlításában felmerült kérdéseket, a fentiekben bemutatuk az HM zsírsavösszetételének változását az laktáció első hónapjában és összehasonlítottuk az időre született újszülöttet- és a koraszülöttet szült édesanyák tejmintáit.

Az újszülöttek és a különösen alacsony születési súlyú koraszülöttek testének PUFA- és LCPUFA-tartalma ugyan nagyon korlátozott mennyiségű, mégis viszonylag nagy mennyiségben szükségesek ezek az építőkövek a gyorsan növekvő szövetekben történő nagyütemű beépüléshez <sup>96-98</sup>. Az HM-et egyértelműen a fiatal csecsemők optimális táplálkozási formájának tekintik, az HM viszonylag nagy mennyiségű LCPUFA-t tartalmaz <sup>54, 99-101</sup>.

Az HM zsírtartalma és zsírsavösszetétele azonban jelentős eltéréseket mutat a populációk között <sup>102</sup>, valamint az anyai test zsírsavraktárainak nagysága <sup>85</sup>, a tápláltsági állapot <sup>103</sup>, a paritás <sup>104</sup>, valamint számos egyéb tényező <sup>7</sup> szerepet játszik az HM zsírsavösszetételének változékonyságában.

A laktáció szakasza szintén fontos az HM zsírsavösszetételének meghatározásában. Például a C és az érett anyatej (MHM) zsírsavösszetételére vonatkozó, az időre született csecsemők anyáinál végzett korábbi vizsgálataink során az C20:4n-6 és C22:6n-3 értékek jelentős csökkenését tapasztaltuk a laktáció első hónapjában <sup>41, 89</sup>.

Az újszülöttek zsírsavellátásának egyik legnagyobb kihívást jelentő kérdése az időre született és a koraszülöttet szült anyák HM-e zsírsavösszetétele közötti különbség.

Három olyan kutatócsoportról tudunk, melyek vizsgálatai a várandósság hosszának az HM zsírsavösszetételéhez való viszonyával foglalkoztak. Bitman és mtsai. <sup>90</sup> nem találtak különbséget az HM zsírsavösszetételének összehasonlításában a laktáció 42. napján olyan nőknél, akik jelentősen

koraszülött (GA: 26-30 hét), koraszülött (GA: 31-36 hét) és időre született (GA: 37-40 hét) csecsemőknek adtak életet.

Hasonlóképpen Genczel-Boroviczény és mtsai.<sup>56</sup> nem találtak különbséget a laktáció 5., 10., 20. és 30. napján koraszülött- (átlagos GA: 29 hét) és az időre született (átlagos GA: 40 hét) csecsemők természetes táplálékában. Ezzel szemben Luukkainen et al.<sup>87</sup> adatai alapján a koraszülöttet szült (átlagos GA: 30 hét) anyák esetében az C20:4n-6 és a C22:6n-3 jelentősen nagyobb mértékben járulnak hozzá az HM zsírsavösszetételéhez, mint a teljesen kihordott időtartamú (GA: 37 hét) csecsemők édesanyjától származó HM-ek esetében.

Saját vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az C20:4n-6 és a C22:6n-3 jelentősen nagyobb mértékben járul hozzá a koraszülöttet szült anyáknál az HM zsírsavösszetételéhez, mint az időre született csecsemőknél. A különbségek már a laktáció második vagy harmadik napján kimutathatók voltak, és a vizsgálati periódus alatt (azaz a laktáció 28. napjáig) fennmaradtak. Ezenkívül a perinatális legfontosabb LCPUFA, a C22:6n-3 értékei nem csak valamivel magasabbak voltak a koraszülöttet szült anyák tejében, mint az időre születettekében, hanem legalább kétszeres különbség volt kimutatható az egész vizsgálati időszak alatt.

Mivel az anyák életkora, testtömeg-indexe, paritása és érendje nem különbözött a két csoport között, a zsírsavösszetétel-beli különbségek a jelek szerint összefüggnek a koraszüléssel.

A lényegesen rövidebb terhesség után kevésbé kimerült anyai LCPUFA-raktárak magyarázhatják az LCPUFA-k nagyobb mértékű hozzájárulását az HM zsírsavösszetételéhez koraszülés után, mint terminusra történő szülés után, hiszen az HM LCPUFA-tartalma szorosan összefügg az anyai LCPUFA raktárak feltöltöttségével a szoptatás alatt<sup>85, 105</sup>.

Csábító lenne elmélkedni valamilyen olyan adaptív mechanizmusról is, amely az evolúció során alakult ki annak érdekében, hogy biztosítsa a koraszülöttek magasabb LCPUFA-igényét az időre született csecsemőkhöz képest. Azonban az alacsony születési súlyú koraszülöttek nagyarányú túlélése nagyon új fejlemény az emberiség történetében; ezért evolúciós

változások nem magyarázhatják a vizsgálatunkban megfigyelt különbségeket.

Melyek lehetnek az itt közölt adatok gyakorlati üzenetei? Először is, a koraszülöttek édesanyáitól származó tej magasabb LCPUFA-tartalma az időre született újszülöttet szült anya tejéhez képest újabb szemponttal támasztja alá annak a fontosságát, hogy a koraszülötteknek lehetőleg saját anyjuk tejét adják.

Másodsor, ha a koraszülöttet szült anya teje nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségben, felmerülhet az igény a tejbanki tej LCPUFA-tartalmának növelésére.

## 4.4 A hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak időbeni változása az anyatejben<sup>106</sup>

### 4.4.1 Háttér

Az LCMUFA metabolitoknak nincs általánosan elfogadott osztályozása a szakirodalomban, egyes szerzők a 20 és 22 szénatomszámú MUFA izomereket az LCMUFA-k közé sorolják <sup>107-109</sup>, míg mások a 20, 22 és 24 közötti szénatomszámú MUFA izomereket " $\Sigma$  20:1n-9, 22:1n-9, 24:1n-9" vagy „VLC-MUFA”-ként <sup>110</sup> adják meg. Ebben a tanulmányban az LCMUFA-t a C18:1n-9-nél hosszabb szénláncú metabolitok, nevezetesen a C20:1n-9, az C22:1n-9 és az 24:1n-9 teljes mennyiségének jellemzésére használtuk.

A legfontosabb LCPUFA-k, az C20:4n-6 és a C22:6n-3 beépülése a neuronális szövetekbe főként a terhesség utolsó trimeszterében és a születés utáni első hónapokban történik. A szoptatott csecsemők számára ezen FA-k kizárólagos táplálékforrása a HM; korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a HM lipidtartalma, lipidösszetétele és a különböző lipidosztályok FA-összetétele a laktáció során változik <sup>111, 112</sup>. Sőt, jelentős különbségeket találtak ezekben a paraméterekben a nagyon korán született koraszülött (VPT), PT és FT újszülöttek anyái között <sup>90, 113</sup>. Ami az LCMUFA-t illeti, egy nemrégiben végzett vizsgálat pozitív korrelációt talált a VPT újszülötteknél a születéskori GA és a HM C20:1n-9 és C22:1n-9 tartalma között, míg a laktációs szakasz szignifikáns negatív korrelációt mutatott a C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9 értékekkel <sup>114</sup>.

A szakirodalom áttekintése során nem találtunk olyan napi nyomon követési tanulmányt, amely a PT és FT HM FA-összetételét vizsgálta volna. A legtöbb tanulmány rövidebb időszakon belül vett mintát, de a különböző szerzők a laktációs szakaszok (C, TM, MHM) különböző definícióit is használták. Egyes tanulmányok **(9. táblázat)** viszonylag széles mintavételi időszakot alkalmaznak, a laktációs időszakok eloszlása nem egyenletes, ugyanakkor a publikációk között jelentős átfedések vannak, pl. a Bobinski et al. <sup>76</sup> TM (4-7 nap) mintavételi időszaka találkozik a Thakkar et al. <sup>80</sup> C

( $\leq 7$  nap) mintavételi időszakával. Néhány <sup>75, 76, 78-80</sup>, de nem mindegyik <sup>77</sup> tanulmány ugyanazokat az anyákat követte a szoptatás alatt.

Az eddig megjelent szakirodalmat áttekintve összesen négy olyan tanulmányt találtunk, amelyekben PT és FT újszülötteket világra hozó anyák HM-mintáit hasonlították össze mindhárom időpontban (C, TM, MHM), és mindhárom LCMUFA-t (**9. táblázat**).

Egy török kutatócsoport <sup>75</sup> nem talált statisztikailag szignifikáns különbségeket a hosszú láncú n-9 metabolitokban sem az FT és PT tejminták között, sem a laktáció előrehaladtával. Egy spanyol vizsgálatban viszonylag rövid mintavételi tartományokat alkalmaztak jól elkülönített időszakokkal <sup>78</sup>, és a kis csoportlétszám ellenére (VPT, n = 10, GA = 26,74  $\pm$  1,12 hét; PT, n = 10, GA = 33,49  $\pm$  1,86 hét és FT, n = 23, GA = 40,50  $\pm$  1,11 hét) mindhárom csoport esetében statisztikailag szignifikáns csökkenést találtak az LCMUFA-k (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) egyedi értékeiben C-től MHM-ig. Saját vizsgálati eredményeinkkel ellentétben, a PT és FT csoportok között a vizsgált időpontokban nem találtak statisztikailag szignifikáns különbségeket.

Egy másik spanyol kutatócsoport publikálta a legkorábbi tanulmányt, amelyet találtunk <sup>79</sup>, amelyben hat PT újszülöttet- és 16 FT újszülöttet szült anyá HM-mintái közötti zsírsavösszetétel-beli eltéréseket vizsgálta. Valószínűleg a PT csoport nagyon kis létszáma miatt sem a szoptatás előrehaladtával, sem a PT és FT csoportok között nem találtak különbséget az egyéni zsírsavértékekben.

Bár a laktációs szakaszok között nem voltak szignifikáns különbségek, mindkét csoportban a legmagasabb C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9 értékeket a C mintavételeknél (1-5 nap) mértük. Napról-napra történő vizsgálatainkban az egyes LCPUFA-értékek jelentős csökkenését tapasztaltuk a laktációs idő előrehaladtával, így nagy eltérés adódhat ebből a nagy mintavételi időszakból. Korábbi vizsgálatainkban mind az C22:1n-9,

**9. táblázat:** Egyedi LCMUFA (C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9) értékek emberi tejmintákban különböző laktációs szakaszokban koraszülés (PT) és nem koraszülés (FT) után a korábbi vizsgálatokban.

Tömeg%		C20:1n-9		C22:1n-9		C24:1n-9	
Vizsgálat	Laktációs szakasz (nap)	PT	FT	PT	FT	PT	FT
Thakkar et al, * 2018 <sup>80</sup>	C (≤7)	<b>0,76</b> (0,23)	<b>0,99</b> (0,20)	<b>0,19</b> (0,06)	<b>0,25</b> (0,06)	<b>0,30</b> (0,09)	<b>0,39</b> (0,14)
	TM (8 - 14)	<b>0,60</b> (0,17)	<b>0,54</b> (0,09)	<b>0,12</b> (0,06)	<b>0,12</b> (0,02)	<b>0,13</b> (0,09)	<b>0,13</b> (0,03)
	MHM (15 - 112)	<b>0,47</b> (0,14)	<b>0,45</b> (0,12)	<b>0,09</b> (0,03)	<b>0,08</b> (0,03)	<b>0,07</b> (0,04)	<b>0,07</b> (0,03)
Rueda et al, 1998 <sup>79</sup>	C (1 - 5)	<b>0,92 ± 0,18</b>	<b>0,80 ± 0,29</b>	<b>0,20 ± 0,05</b>	<b>0,32 ± 0,40</b>	<b>0,37 ± 0,06</b>	<b>0,44 ± 0,10</b>
	TM (6 - 15)	<b>0,69 ± 0,13</b>	<b>0,69 ± 0,17</b>	<b>0,18 ± 0,02</b>	<b>0,18 ± 0,20</b>	<b>0,27 ± 0,03</b>	<b>0,18 ± 0,07</b>
	MHM (16 - 35)	<b>0,57 ± 0,12</b>	<b>0,54 ± 0,09</b>	<b>n.d.</b>	<b>0,09 ± 0,02</b>	<b>n.d.</b>	<b>0,08 ± 0,03</b>
Moltó-Puigmartí et al, 2011 <sup>78</sup>	C (2 - 4)	<b>0,96 ± 0,11</b>	<b>0,96 ± 0,15</b>	<b>0,28 ± 0,03</b>	<b>0,27 ± 0,06</b>	<b>0,30 ± 0,09</b>	<b>0,32 ± 0,12</b>
	TM (8 - 12)	<b>0,58 ± 0,07</b>	<b>0,52 ± 0,09</b>	<b>0,14 ± 0,02</b>	0,12 ± 0,02	<b>0,11 ± 0,04</b>	<b>0,08 ± 0,02</b>
	MHM (28 - 32)	<b>0,48 ± 0,10</b>	<b>0,47 ± 0,11</b>	<b>0,10 ± 0,01</b>	<b>0,10 ± 0,03</b>	<b>0,05 ± 0,01</b>	<b>0,05 ± 0,02</b>
Aydin et al, 2014 <sup>75</sup>	C (3.)	<b>1,39 ± 0,41</b>	<b>1,21 ± 0,92</b>	<b>0,34 ± 0,1</b>	<b>0,33 ± 0,25</b>	<b>0,72 ± 0,26</b>	<b>0,78 ± 0,51</b>
	TM (7.)	<b>1,23 ± 0,55</b>	<b>1,05 ± 0,58</b>	<b>0,3 ± 0,12</b>	<b>0,25 ± 0,15</b>	<b>0,77 ± 0,39</b>	<b>0,74 ± 0,53</b>
	MHM (28.)	<b>1,00 ± 0,41</b>	<b>0,86 ± 0,35</b>	<b>0,2 ± 0,12</b>	<b>0,17 ± 0,08</b>	<b>0,64 ± 0,41</b>	<b>0,37 ± 0,13</b>

A zsírsavértékek átlag ± szórás formában vannak megadva, kivéve a \* esetében, amely a medián (IQR) formátumot jelenti.

C: kolosztrum, TM: átmeneti tej, MHM: érett emberi tej, FT: teljes terminus, PT: koraszülött. A szülés és a tejmintavétel időrendi besorolásánál az eredeti cikkeket követtük, így átfedések lehetnek a csoportok között.

mind az C24:1n-9 az MHM-ben kimutatható volt (0,01-0,06 m/m% között), de ez a spanyol kutatócsoport <sup>79</sup> nem tudta meghatározni ezeket a zsírsavakat a PT csoport MHM-mintáiban, mert értékük a meghatározási határérték alá csökkent (**9. táblázat**). Egy újabb vizsgálatban <sup>80</sup> Svájcban élő PT (n = 27) és FT (n = 34) anyák HM zsírsavösszetételét elemezték a laktáció előrehaladtával (**9. táblázat**). A C és TM minták gyűjtési időszakuk jól elkülönült egymástól, de a MHM mintavételének időintervalluma (a laktáció 2-16 hete) rendkívül széles volt.

#### 4.4.2 Vizsgált adatbázisok

E kevésbé közismert zsírsavcsalád mennyiségi változásait az HM-ben a laktáció előrehaladtával kutatócsoportunk korábbi adatbázisai <sup>40-43</sup> alapján értékeltük újra. A koraszülöttet szült anyák újszülöttjei a koraszülöttséghez szokásosan társuló állapotokon kívül más betegségekben (pl. veleszületett fejlődési rendellenesség, anyagcserebetegség stb.) nem szenvedtek <sup>43</sup>. Minden vizsgálatban az anyák életkora 30 év körül volt, és az átlagos anyai BMI a normális tartományban volt (**10. táblázat**).

Az első vizsgálatban az anyai testsúly és BMI szignifikánsan magasabb volt a C csoportban (n = 18, „csecsemő születésétől számított 5. napon”), mint a MHM csoportban (n = 12, „a laktáció átlagosan 4. hónapjában (szélsőértékek: 1-14. hónap)”) <sup>40</sup>. A PT HM vizsgálatban a PT csecsemőknél szignifikánsan alacsonyabb volt a GA, a születési súly és a születési hossz az FT csoporthoz képest, de az anyai jellemzők nem különböztek szignifikánsan <sup>43</sup>. A PT csoport kivételével az újszülöttek születési súlya, születési hossza és GA-a normális volt. A bevont tanulmányokban több anya volt multipara, mint primipara.

Egy korábbi tanulmányunkban <sup>40</sup> a laktáció két időpontjában vett HM minták FA-összetételét publikáltuk: C (a laktáció 5. napja) és MHM (átlagos mintavételi időpont: a laktáció 4. hónapja). Minden LCMUFA (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) értéke magasabb volt a C-ben, mint az MHM-ben (medián [IQR] 0,39 [0,24] vs. 0,35 [0,12], 0,11 [0,09] vs. 0,05 [0,02] (p < 0,01) és 0,15 [0,10] vs. 0,05 [0,02] (p < 0,0001)). Egy másik, magyar szoptató anyákon végzett vizsgálatunkban <sup>42</sup> a HM FA-összetételét



hasonlítottuk össze három időpontban: A szoptatás 1. napján (C), a 6. héten és a 6. hónapban (mindkettő MHM). Minden LCMUFA (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) szignifikánsan magasabb értékeket mutatott a C-ben, mint az MHM-ben <sup>42</sup>.

**10. táblázat:** A vizsgálatokba bevont édesanyák és újszülöttjeik jellemzése.

	<b>Molnár S, 2002 <sup>40</sup></b>		<b>Minda H, 2004 <sup>41</sup></b>	<b>Kovács A, 2005 <sup>43</sup></b>		<b>Mihályi K, 2015 <sup>42</sup></b>
<b>Édesanyák száma (fő)</b>	<b>18 <sup>+</sup></b>	<b>15 <sup>++</sup></b>	<b>18</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>46</b>
<b>Anyai életkor (év)</b>	n.a.	n.a.	<b>29,4</b> ± 4,0	<b>28,0</b> (4,5)	<b>30,5</b> (4,2)	<b>32,9</b>
<b>Anyai súly (kg)</b>	<b>68,4</b> ± 12,0 <sup>a</sup>	<b>60,2</b> ± 6,2 <sup>a</sup>	<b>60,5</b> (23,6)	<b>64,75</b> (8,7)	<b>60,0</b> (7,0)	n.a.
<b>Anyai BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>24,7</b> ± 3,2 <sup>a</sup>	<b>22,2</b> ± 3,3 <sup>a</sup>	<b>22,2</b> (6,8)	<b>24,3</b> (5,4)	<b>22,0</b> (3,5)	n.a.
<b>Terhességi kor (hét)</b>	*	*	<b>39,1</b> ± 1,6	<b>38,5</b> (2,7) <sup>b</sup>	<b>28,0</b> (4,2) <sup>b</sup>	<b>&gt;37</b>
<b>Születési súly (g)</b>	*	*	<b>3537</b> ± 528	<b>3375</b> (282) <sup>b</sup>	<b>1235</b> (420) <sup>b</sup>	<b>3535</b> ± 517
<b>Születési hossz (cm)</b>	*	*	<b>51,3</b> ± 2,8	<b>50,5</b> (2,5) <sup>b</sup>	<b>36,0</b> (4,7) <sup>b</sup>	<b>50,7</b> ± 2.3
<b>Paritás (primipara / multipara)</b>	n.a.	n.a.	<b>6 / 12</b>	<b>2 / 8</b>	<b>1 / 7</b>	<b>21 / 26</b>

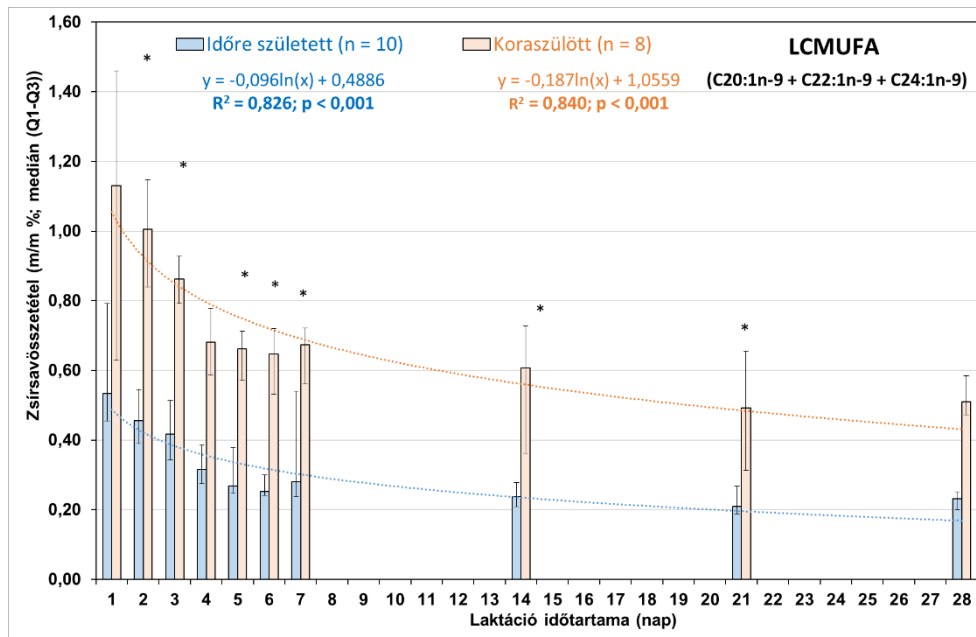
*Az adatokat vagy átlag ± SD vagy medián (negyedelőpontok távolsága, IQR) formában adtam meg. \*: „normális időre született, normális testsúlyú, egészséges újszülöttet szült pécsi anyáktól”; <sup>+</sup>: „colostrum”; <sup>++</sup>: „érett női tej”; n.a.: az eredeti közleményekben nem publikált adatok; <sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p < 0,001$*

#### 4.4.3 Kísérleti eredmények

A HM FA-összetételének a laktáció első hónapja során bekövetkező változásairól szóló korábbi közleményünkben <sup>41</sup> a telített és többszörösen telítetlen FA-k változásaira összpontosítottunk, de nem közöltünk minden adatot a MUFA izomerekre vonatkozóan.

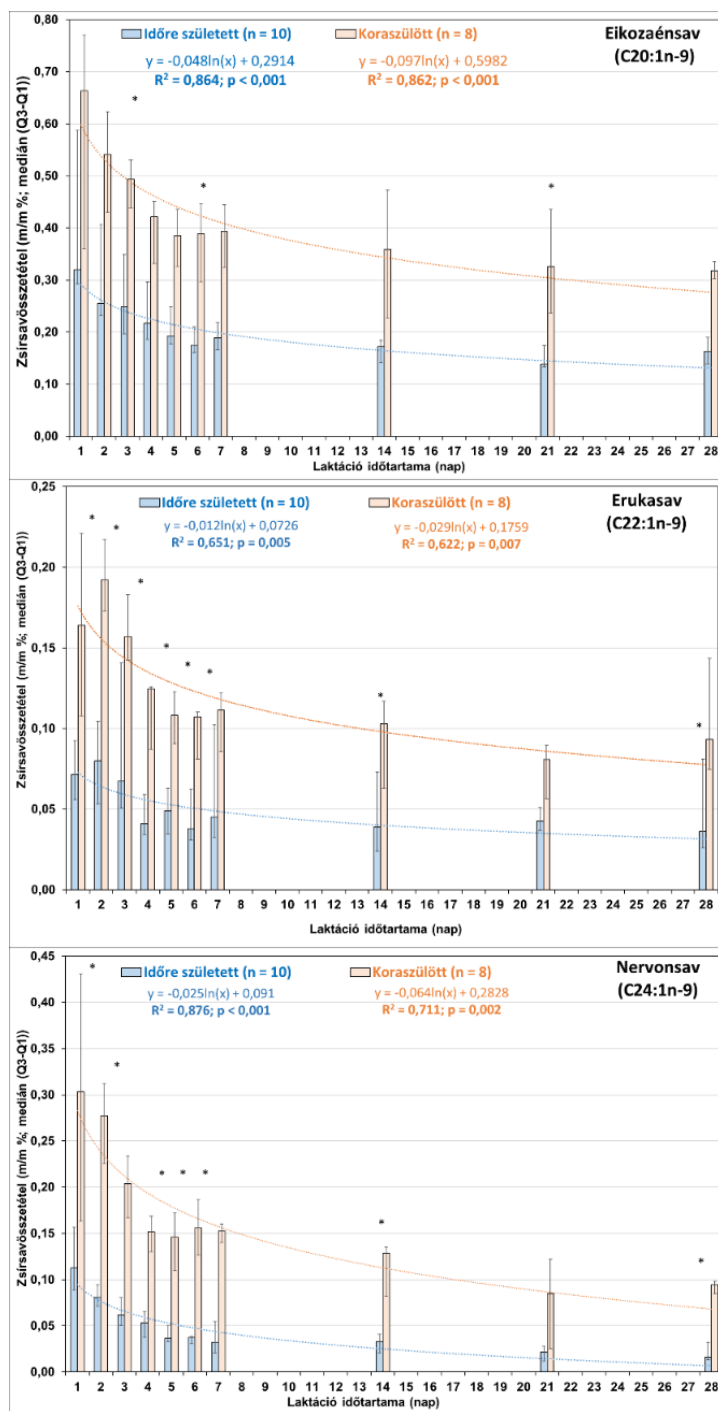
Nemcsak a három egyedi LCMUFA-metabolitra (**8. ábra**) vonatkozóan, hanem a számított összesített LCMUFA-értékek (**7. ábra**) tekintetében is

szignifikáns csökkenést találtunk a laktáció időtartamának növekedésével. Az egyes egyszeresen telítetlen zsírsavak (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) esetében a legmagasabb értékeket a C-ben találtuk, majd csökkenő értékeket az átmeneti tejben (TM) és az MHM-ben.



**7. ábra:** Az összesített összes hosszú láncú egyszeresen telítetlen zsírsav (LCMUFA) hozzájárulása az érett (n = 10) és a koraszülött (n = 8) csecsemőket szült anyákból származó emberi tej zsírsavösszetételéhez

(\*: csillag jelzi a terminális és a koraszülött tej közötti szignifikáns különbséget, Mann-Whitney U teszt,  $p < 0,05$ )



**8. ábra:** Az (a) eikozénsv (C20:1n-9), (b) erukasav (C22:1n-9) és (c) nervonsav (C24:1n-9) hozzájárulása az érett (n = 10) és koraszülött (n = 8) újszülötteket szült anyákból származó emberi tej zsírösszetételéhez [18]

(\*: a csillag a terminális és a koraszülött tej közötti jelentős különbségeket jelzi, Mann-Whitney U teszt,  $p < 0,05$ ).

#### 4.4.4 Eredmények értékelése

A fentiekben összefoglaltuk a négy korábbi vizsgálatban részt vevő magyar anyák HM-mintáinak eddig még csak részben publikált LCMUFA-adatait. Mindezen vizsgálatokban a C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9 és összegzett LCMUFA értékek a C-ben, a laktáció első napján voltak a legmagasabbak, és a laktáció folyamán szignifikánsan csökkentek. Fontos megfigyelésnek tartjuk továbbá, hogy az LCMUFA-értékek két-háromszor magasabbak voltak a PT tejben, mint az FT tejben.

Ötvenöt angol nyelvű közlemény meglehetősen friss összesített adatelemzése <sup>115</sup> beszámolt a HM FA-profiljáról a PT és FT szülést követő laktációs szakaszok során. Hét közlemény hasonlította össze a HM FA-összetételét PT és FT mintákban; azonban ezek közül csak három közlemény <sup>77-79</sup> tartalmazott két vagy több LCMUFA-t (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) leíró adatot. A bevont tanulmányok eltérő módszerei ellenére (pl. különböző GA, a mintavétel időpontja, a résztvevők száma) mindhárom LCMUFA idővel csökkent mind a PT, mind az FT újszülöttek anyáinak HM-ében (**11. táblázat**).

Saját eredményeinkkel ellentétben, az FT csoportban a PT csoporthoz képest szignifikánsan magasabb értékeket találtak az C22:1n-9 és C24:1n-9 értékekben, míg a C20:1n-9 értékek a mi eredményeinkhez hasonlóan szignifikánsan magasabbak voltak a TM-ben a PT csoportban. Saját eredményeinkhez hasonlóan, ebben a vizsgálatban is az összes LCMUFA (20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9) csökkenő tendenciát mutatott a laktáció során mind a PT, mind az FT csoportban, ugyanakkor statisztikailag szignifikáns eltérést nem találtak a laktáció során.

**11. táblázat:** Az egyes hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak (LCMUFA) súlyozott legkisebb négyzetek szerinti átlagos értékei az emberi tejben a laktációs szakaszok szerint az eredeti közlemény 2. és 3. táblázata alapján <sup>115</sup>

Szoptatási időszak (nap)		C20:1n-9		C22:1n-9		C24:1n-9		Becsült LCMUFA
átlag ± SEM		k (N)	m/m%	k (N)	m/m%	k (N)	m/m%	m/m%
<b>C</b> (0 - ≤5)	<b>PT</b> (≤37 hét)	<b>4</b> (50)	<b>0,66</b> ± 0,02	<b>5</b> (282)	<b>0,16</b> ± 0,00	<b>7</b> (328)	<b>0,29</b> ± 0,01	<b>1,11</b>
	<b>FT</b> (≥37 - ≤42 hét)	<b>13</b> (470)	<b>0,88</b> ± 0,07	<b>9</b> (374)	<b>0,22</b> ± 0,02	<b>12</b> (502)	<b>0,28</b> ± 0,04	<b>1,38</b>
<b>TM</b> (6 - ≤15)	<b>PT</b> (≤37 hét)	<b>4</b> (70)	<b>0,50</b> ± 0,01	<b>6</b> (360)	<b>0,12</b> ± 0,02	<b>6</b> (318)	<b>0,14</b> ± 0,00	<b>0,76</b>
	<b>FT</b> (≥37 - ≤42 hét)	<b>12</b> (553)	<b>0,60</b> ± 0,05	<b>11</b> (513)	<b>0,21</b> ± 0,07	<b>9</b> (415)	<b>0,27</b> ± 0,12	<b>1,08</b>
<b>MHM</b> (16 - ≤60)	<b>PT</b> (≤37 hét)	<b>2</b> (26)	<b>0,44</b> ± 0,06	<b>5</b> (298)	<b>0,08</b> ± 0,00	<b>5</b> (305)	<b>0,04</b> ± 0,00	<b>0,56</b>
	<b>FT</b> (≥37 - ≤42 hét)	<b>24</b> (1768)	<b>0,45</b> ± 0,03	<b>20</b> (1697)	<b>0,11</b> ± 0,01	<b>20</b> (1532)	<b>0,07</b> ± 0,01	<b>0,63</b>

A zsírsavértékeket átlag ± SEM formában adtam meg.

rövidítések: C: kolosztrum, k: Az elemzésbe bevont vizsgálatok száma, MHM: Érett tej, N: résztvevő anyák száma, TM: átmeneti tej FT: teljes terminus, PT: koraszülött

Jelen vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9 és összesített LCMUFA értékeket találtunk a PT, mint az FT HM mintákban minden vizsgált időpontban. A PT és FT HM közötti LCMUFA-értékek közötti különbségekre vonatkozó szakirodalom azonban korántsem egyértelmű. A TM-ben <sup>80</sup> vagy az MHM-ben <sup>116</sup> magasabb C20:1n-9 értékekről számoltak be, mint a PT-ben. Moltó-Puigmartí és munkatársai <sup>78</sup> szignifikánsan magasabb LCMUFA értékeket találtak a VPT TM mintákban, de szignifikánsan alacsonyabbakat a C mintákban az FT HM mintákhoz képest, míg a PT és FT csoportok között nem találtak különbséget. Másrészt számos vizsgálat szignifikánsan alacsonyabb C20:1n-9 értékekről számolt be C <sup>77, 116</sup> PT vagy MHM <sup>76, 117</sup> PT mintákban az FT csoporthoz képest. Egy svájci vizsgálatban <sup>80</sup> az C22:1n-9 és C24:1n-9 értékek szintén szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PT mintákban, mint az FT mintákban. Más vizsgálatokban a C <sup>75, 79</sup>, TM <sup>75, 79, 80</sup> és MHM <sup>75, 78-80</sup> minták esetében nem találtak különbséget a C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9 értékekben a PT és FT csoportok között.

A C20:1n-9, az C22:1n-9, az C24:1n-9 és az összesített LCMUFA értékek jelentős csökkenését figyeltük meg a laktáció során mind a PT, mind az FT csoportban. Ez a csökkenés egyértelműbben összhangban van a korábbi vizsgálatok eredményeivel. A VPT <sup>78, 114</sup> vagy PT tejmintákat vizsgáló tanulmányokban a C20:1n-9 <sup>77, 78</sup>, C22:1n-9 <sup>77, 78</sup> és C24:1n-9 értékek <sup>78, 79, 118</sup> jelentős csökkenéséről számoltak be a laktáció során. Hasonló csökkenést tapasztaltak a C20:1n-9 <sup>74, 77, 78, 80, 112, 119-122</sup>, C22:1n-9 <sup>74, 77, 78, 80, 119, 120, 122</sup> és C24:1n-9 értékekben <sup>74, 78, 80, 112, 119, 120, 122</sup> az FT mintákban is a laktáció előrehaladtával. Viszont néhány beszámoló szerint a C20:1n-9 <sup>123, 124</sup>, C22:1n-9 <sup>112</sup> és C24:1n-9 <sup>111, 124, 125</sup> értékek nem változtak a szoptatás folytatásával. Mind a vegyes donor HM <sup>126</sup>, mind a HM-helyettesítő tápszer <sup>74, 121</sup> szignifikánsan alacsonyabb C20:1n-9 és C24:1n-9-tartalommal rendelkezik, mint a PT vagy FT C és TM minták.

Koraszülötteknél a plazma PL-ekben alacsonyabb C24:1n-9-értékeket találtak az első élethéten a PT újszülötteknél, mint a FT újszülötteknél, és a GA szignifikánsan korrelált a C24:1n-9 plazmaszintekkel. Továbbá az

egészséges PT-eknél az első élethéten szignifikánsan magasabb volt a C24:1n-9 plazmaszintje, és az egy hónapos korban korrigált C24:1n-9-koncentráció pozitívan korrelált néhány pszichomotoros és mentális fejlődési mutatóval <sup>127</sup>. A C24:1n-9 és a többi LCMUFA szerepét az idegrendszeri fejlődésben azonban sokkal kevésbé vizsgálták, mint az n-3 és n-6 zsírsavak szerepét, egyértelműen további vizsgálatokra van szükség ezen FA-k lehetséges jelentőségének tisztázására a perinatális időszakban.

Nemcsak a GA vagy a laktációs szakasz, hanem a mintavétel földrajzi helye is befolyásolhatja a C20:1n-9 és az C22:1n-9 elérhetőségének értékeit <sup>128, 129</sup>: a legalacsonyabb értékeket a Fülöp-szigetektől, a legmagasabbakat pedig Kínából jelentették <sup>129</sup>. Ugyanazon ország különböző régiói között is jelentős eltérésekről számoltak be <sup>128</sup>, ami arra utal, hogy az LCMUFA-k elérhetőségét befolyásolhatja az anyai étrend. Például Chongqing tartomány hagyományos kínai étrendje tojásban, csirkében és sertéshúsban gazdag, ami más kínai (pl. Hongkong) vagy nemzetközi (pl. Kanada) HM mintákhoz képest jelentősen magasabb C20:1n-9 és C22:1n-9 értékeket eredményezett <sup>128</sup>. Érdekes módon a Chongqingban élő nők HM-mintáiban az LCMUFA-értékek nem csökkentek a szoptatás időtartamának előrehaladtával, hanem jelentősen emelkedtek, és a szoptatás 8. hetére érték el a legmagasabb értékeket <sup>128</sup>.

Ami a C24:1n-9 enzimrendszerünk segítségével történő képződését illeti, Fulco és munkatársai <sup>130</sup> úttörő állatkísérletükben, kéthetes patkányokon <sup>14</sup>C-jelzett izotópos vizsgálata során megállapították, hogy bár a lignocerinsav (C24:0) is teljes egészében acetátból szintetizálódik, a C24:1n-9 nem a C24:0-ból származik egy egyszerű deszaturációs lépéssel, hanem az C18:1n-9-ből, többszörös lánchosszabodási lépések után (**3. ábra**). Egy másik állatkísérlet azt mutatta, hogy az anya étrendjének C24:1n-9-tartalmú repceolajjal való kiegészítése nem csak a tejminták, hanem a patkánykölykök szív- és májszövetmintáinak C24:1n-9-tartalmának növekedését eredményezte, kéthetes szoptatás után <sup>131</sup>. Azonban még mindig nem világos, hogy az emberi csecsemőben a C24:1n-9 fő forrása a HM, vagy

az C18:1n-9-ből történő endogén szintézis hozzájárulhat-e a megfelelő LCMUFA-ellátáshoz a korai posztnatális életszakaszban.

Vizsgálatunknak több erőssége is van. Molnár és munkatársai <sup>40</sup> kivételével minden vizsgálatban ugyanazokat az anyákat követtük a szoptatás alatt, így az anyák közötti interindividuális eltérés hatása az anyák FA-státuszára minimálisra csökkenthető volt. A napról-napra történő megközelítéssel érzékenyebben tudtuk nyomon követni az egyes LCMUFA-k változását, mint több korábbi tanulmányban a ritkább mintavételi gyakorisággal. További erősségünk, hogy minden n-9 hosszú láncú metabolitot (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) meghatároztunk, és képesek voltunk összesített LCMUFA-értékeket (a C20-C24 MUFA-k összege) kiszámítani minden mintára és időpontra.

Vizsgálatunknak több korlátja is van. A bevont anyák száma általában alacsony volt (8-18 anya), kivéve Mihályi és munkatársai tanulmányában (n = 46) <sup>42</sup>. Az újraértékelésbe bevont tanulmányok hosszabb időintervallumban készültek (2002 és 2015 között), így a résztvevők között táplálkozási vagy életmódbeli különbségek lehetnek. Továbbá az időben egymástól viszonylag távol eső analitikai meghatározások értékei csak bizonyos óvatossággal hasonlíthatók össze, bár a változások tendenciája nagyon hasonló volt valamennyi vizsgálatban.



## **4.5 A dokozahexénsav szerepe a csecsemőtápszerekben: áttekintő közlemény<sup>132</sup>**

### **4.5.1 Dokozahexénsav: az anyatej-helyettesítő tápszerek új kötelező összetevője Európában**

A C22:6n-3-pótlás egészséges csecsemők táplálkozására vonatkozó, talán legszélesebb körben megvitatott ajánlását az Európai Unió (EU) kötelező érvényű élelmiszerösszetételi rendelkezés formájában szabályozta, és ezek az új előírások 2021. február 22-én hatályba léptek. Ez a szabályozási intézkedés azt jelenti, hogy minden, az EU-ban kapható és megvásárolható HM-helyettesítő és HM-kiegészítő tápszernek legalább 20 mg/100 kcal (4,8 mg/100 kJ) és legfeljebb 50 mg/100 kcal (12,8 mg/100 kJ) C22:6n-3-t kell tartalmaznia <sup>133</sup>. Ezzel a döntéssel a C22:6n-3 az HM-helyettesítő tápszerek olyan tápanyag-összetevőjévé vált, amely csecsemőtápszerben való alkalmazása a vitaminokhoz, nyomelemekhez, esszenciális aminosavakhoz és EFA-khoz hasonlóan kötelező követelmény.

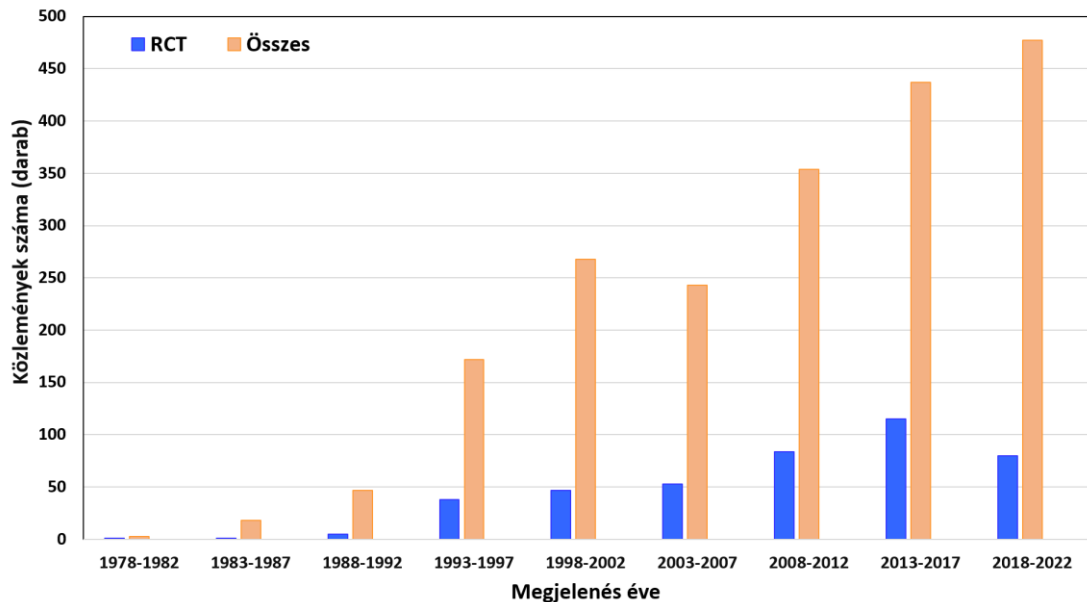
Míg a tápszereknek több mint 30 kötelező tápanyag-összetevője van <sup>134</sup>, <sup>135</sup>, számos azokon túlmutató biológiailag aktív anyagot is összefüggésbe hoztak a csecsemők növekedésére <sup>136</sup> és egészségére gyakorolt potenciális kedvező hatásokkal <sup>137</sup>. A C22:6n-3-nak a csecsemőtáplálással kapcsolatban történő, valószínűleg első említésétől <sup>138</sup> a tápszerbe való kötelező beépítéséig vezető út bemutatása újabb ötleteket adhat a tápszerek tápanyagösszetételének további javításához. Jelen narratív áttekintésben a csecsemőtáplálásban a C22:6n-3-val kapcsolatos kutatások olyan aspektusait igyekszünk kiemelni, amelyek a nem szoptatott csecsemők táplálásának javítása kapcsán hasznosíthatók.

### **4.5.2 Irodalomkutatás a dokozahexénsavról a csecsemőtáplálással kapcsolatban**

A C22:6n-3 első említése a PubMed és az Embase adatbázisokban 1957-re <sup>139</sup> és 1938-ra <sup>140</sup> nyúlik vissza.

Napjainkra (2023. január 19.) a PubMed adatbázisban több mint 18 000 cikk található a C22:6n-3-ról, köztük több mint 1800 randomizált, kontrollált

vizsgálat (RCT). Ha a keresést a csecsemőtáplálással potenciálisan összefüggő cikkekre korlátozzuk - keresés-kifejezés: “docosahexaenoic acid with (infant or human milk or formula)” -, közel 2000 cikket, köztük több mint 400 RCT-t lehet azonosítani (**9. ábra**).



**9. ábra:** A randomizált, kontrollált vizsgálatok (RCT-k) száma és a PubMed adatbázisban a dokozahexénsavval kapcsolatos összes közlemény száma a csecsemőtáplálással kapcsolatban. Az adatbázisban 2023. január 19-én a következő keresőkifejezéssel történt keresés “docosahexaenoic acid with (infant or human milk or formula)”

A **9. ábrán** látható adatok a csecsemőtáplálással összefüggésben a C22:6n-3-val kapcsolatos nagyon aktív klinikai kutatásokat jelzik. A publikációk abszolút száma, azaz az elmúlt 30 év során évente körülbelül 40-80 publikáció, köztük körülbelül 8-20 RCT évente, valószínűleg önmagában nem sokat mondhat a kutatási tevékenységről. Meg kell azonban jegyezni, hogy a PubMed adatbázisban a csecsemőtáplálással kapcsolatban a C22:6n-3-ról szóló publikációk mintegy 20%-a RCT, míg az általános C22:6n-3-kutatásban a megfelelő arány kb. 10%, az általános csecsemőtáplálási kutatásban kb. 5%, a PubMed humán adatbázis egészében pedig kb. 3%. Ezért joggal következtethetünk arra, hogy a C22:6n-3

csecsemőtáplálásban betöltött szerepét nemcsak aktívan vitatják, hanem kivételesen aktívan vizsgálják klinikai vizsgálatokban is.

### **4.5.3 A dokozahexénsav a tápszerekben**

A csecsemőtáplálásban a legfontosabb orvosi prioritás a szoptatás védelme, támogatása és elősegítése. A IFF összetételének módosítására fordított erőfeszítések csak akkor indokoltak, ha (a) elkerülhetetlenül szükség van a IFF használatára, és (b) a módosítás a IFF-rel táplált csecsemőknél pozitívan befolyásolja a csecsemők növekedését és fejlődését, vagy valamilyen kedvezőtlen egészségügyi következmény megelőzését szolgálja.

#### **4.5.3.1 Az anyatej-helyettesítő tápszer hozzájárulása az időre született csecsemők táplálásához**

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és az ENSZ Gyermekalapja azt ajánlotta, hogy a gyermekeket a születést követő első órában kezdjék el szoptatni, és az élet első 6 hónapjában kizárólag szoptatni kell őket - ami azt jelenti, hogy lehetőleg semmilyen más ételt vagy folyadékot ne kapjanak, még vizet sem <sup>141</sup>. Ennek az ajánlásnak az optimális végrehajtása nagyon kevés igényt hagyna az HM-pótló tápszerekkel kapcsolatos kutatásokra. A WHO jelenlegi hivatalos nyilvános adatbázisa szerint azonban világszerte a 0-5 hónapos csecsemők csupán 48%-át táplálják kizárólag szoptatással <sup>142</sup>.

Európában a közelmúltban 11 nemzeti szoptatási bizottság és egy adott nemzetet képviselő adatszolgáltató részvételével végzett felmérés <sup>143</sup> azt mutatta, hogy az összes országban a csecsemőknek csak 56-97%-a kapott bármilyen HM-et, 4 hónapos korban csak 42-56%-a, míg 6 hónapos korban a csecsemőknek csak 13-39%-a részesült kizárólag szoptatásban. Az egyáltalán nem szoptatott csecsemők aránya 4 hónapos korban 19% és 42% között volt, 6 hónapos korban pedig 29% és 62% között <sup>143</sup>.

A szoptatási mutatókat szintén nemrégiben foglalták össze a világ 82 magas jövedelmű országából 51-ből 51-ben rendelkezésre álló összes adatforrás (pl. csecsemőfelmérés, szoptatási felmérés, elsődleges egészségügyi adatok, szülészeti kórházi adatok) felhasználásával <sup>144</sup>. Az

adatpontok által lefedett időszak 1986-tól 2019-ig terjedt, és az országok 71%-a 2015 óta frissítette mutatóit. A mindenkori szoptatásra vonatkozó adatokat 46 országból jelentették, a medián 91% volt; az európai országok (n = 26) között ez az érték 99% (Finnország) és 60% (Észak-Írország és az Ír Köztársaság) között változott. A 6 hónapos kizárólagos szoptatásra vonatkozó adatok 30 országból álltak rendelkezésre 18%-os mediánnal; az európai országok (n = 16) között ez a paraméter 39% (Hollandia és Spanyolország) és 0,8% (Görögország) között változott <sup>144</sup>. Bármilyen módon (teljes vagy részleges), de 6 hónapig tartó szoptatásról 20 országból számoltak be, 45%-os mediánnal; az európai országok (n = 17) között a számok 78% (Norvégia) és 4% (Észak-Írország) között változtak <sup>144</sup>. A 12 hónap körüli szoptatás folytatására vonatkozó adatokat 25 országból jelentették, 29%-os mediánnal; az európai országok (n = 14) 62% (Finnország, 9-11 hónap) és 0% (Svájc, >10-12 hónap) közötti értékeket mutattak <sup>144</sup>.

A fent felsorolt adatok egyértelműen azt mutatják, hogy a WHO szoptatásra vonatkozó ajánlásait Európában csak részben tartják be. Következésképpen azok a csecsemők, akiket részben szoptatnak, mind kapnak valamilyen mennyiségű IFF-t, míg azok, akiknek teljesen elmarad a szoptatás, fő táplálékforrásként az IFF-re szorulnak. A kérdés egyértelmű gyakorlati jelentősége ellenére az IFF-fogyasztásra vonatkozó információk meglepően kevésbé jelennek meg a lektorált orvosi folyóiratokban. (Itt meg kell jegyezni, hogy sajnálatos módon, a kérdéssel kapcsolatos bőséges internetes adatforrások különböző érdekek - köztük kereskedelmi érdekek - által befolyásoltak lehetnek).

A kereskedelmi IFF-forgalom meghatározó tényezőit és dinamikáját a világ 77 országára, köztük 24 európai országra vonatkozóan újból felvázolták <sup>145</sup>. 2005 és 2019 között az összes standard tejkészítmény (elsősorban a 0-6 hónapos csecsemők számára forgalmazott IFF-ek, bár vannak 0-12 hónapos korúak számára forgalmazott termékek is) kiskereskedelmi forgalma 54,5%-kal 10,8 kg/gyermekre nőtt minden országban, míg Európában a megfelelő érték 17,8%-os növekedést jelentett

29 kg/gyermekre <sup>145</sup>. 2019-ben a gyermekekénti standard tápszereladások 29 kg-ot tettek ki a magas jövedelmű országokban (n = 37), 15,6 kg-ot a felső-közepes jövedelmű országokban (n = 25) és 3,6 kg-ot az alsó-közepes jövedelmű országokban (n = 15) <sup>145</sup>.

A standard IFF használatának a magasabb jövedelemmel növekvő tendenciáját alátámasztották az alacsony és közepes jövedelmű országokban (n = 87-90, az elemzett paramétertől függően) a csecsemőtáplálás különböző paraméterei és a jólét közötti korrelációs elemzések <sup>146</sup>. Az országok bruttó hazai termékének logaritmus szignifikáns fordított korrelációt mutatott a 6 hónap alatti kizárólagos szoptatással ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,001$ ) és az 1 éves korban folyamatos szoptatással ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,0001$ ), valamint szignifikáns pozitív korrelációt a 6 hónap alatti IFF-fogyasztással ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,0001$ ) <sup>146</sup>. Az országon belüli elemzések azt mutatták, hogy a szoptatás folytatása 1 éves korban 40 országban a háztartások legszegényebb 20%-ához tartozó gyermekek esetében jelentősen magasabb volt a szoptatás folytatódása a leggazdagabb 20%-hoz képest (átlagosan mintegy 30 százalékponttal) <sup>146</sup>.

A 126 ország nemzeti adatainak közelmúltbeli elemzése azt találta, hogy a standard IFF-ek eladása (gyermekeként kg) szignifikánsan fordítottan arányos a 12 hónapos nemzeti szoptatási rátával ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,0001$ ): minden egyes további, gyermekeként évente eladott kilogramm standard tápszer után a szoptatás 1,9%-kal volt alacsonyabb (95%-os konfidenciaintervallum, 1,5% és 2,2%) <sup>147</sup>.

A fent vázolt megfontolások egyértelműen azt mutatják, hogy az HM-helyettesítő tápszerek sajnálatos módon világszerte, de különösen Európában, az egészséges, teljesen kifejlett korú csecsemők számára gyakori táplálékforrást jelentenek. A szoptatás védelmének, támogatásának és elősegítésének elsődleges célja mellett az HM-helyettesítő tápszerek tápanyag-összetételének javítása másodlagos, kiegészítő célként szolgálhat a csecsemőkori növekedés és fejlődés támogatásában.

Már a fent idézett kevés adat is egyértelműen jelzi, hogy az HM-helyettesítő tápszerek fontos tápanyagforrást jelentenek az egészséges, teljes

korú csecsemők számára, ezért indokolt lehet az HM-helyettesítő tápszerek tápanyag-összetételének javítását célzó kutatása.

#### **4.5.3.2 A dokozahexénsav hatása a csecsemőtápszerekben**

Az 1990-es évek elején jelentek meg az első RCT-k, amelyek a tápszer C22:6n-3-kiegészítésének a csecsemők zsírsavstátuszára gyakorolt hatásával foglalkoztak <sup>148, 149</sup>, valamint a témával foglalkozó első áttekintő közlemények <sup>150, 151</sup>.

Nem könnyű feladat körülhatárolni, hogy mely RCT-eket kell figyelembe venni a IFF C22:6n-3-ellátásának lehetséges hatásainak értékelésénél. Számos RCT bizonyította a látásfunkciókra és bizonyos kognitív területekre gyakorolt kedvező hatásokat; a korai módszertani megközelítések azonban nem feltétlenül tükrözik a jelenlegi gondolkodásmódot, és ez aláássa a bizonyítékok erejét <sup>152</sup>. A Cochrane adatbázisban található egy rendszerezett áttekintés, amely az HM-pótló tápszerek LCPUFA-val (C22:6n-3 + C20:4n-6 vagy csak C22:6n-3) történő kiegészítésének biztonságosságát és előnyösségét vizsgálja a teljes korú csecsemők számára <sup>153</sup>. A szerzők 31 RCT-t azonosítottak, és ezek közül 15-öt vontak be az áttekintésbe (összesen 1889 csecsemő); a csak biokémiai eredményekről beszámoló vizsgálatok nem kaptak helyet ebben az áttekintésben. A látásélességet vizsgáló 9 tanulmány közül 4 tanulmány kedvező hatásokról számolt be, míg a fennmaradó 5 nem. Három RCT metaanalízise szignifikáns előnyt mutatott a 12 hónapos korban a vizuális kiváltott potenciál éleslátás tekintetében <sup>153</sup>.

Az idegrendszeri fejlődési eredményeket vizsgáló 11 tanulmány közül 4 számolt be kedvező hatásokról, míg a fennmaradó 7 nem. A kilenc vizsgálatból kettő, amely a Bayley csecsemőkori fejlődési skálát használta, kedvező hatásokról számolt be; a metaanalízisek azonban nem mutattak ki jelentős különbségeket az n-3 LCPUFA- és a placebo csoportok között 18 hónapos korban. Egy-egy vizsgálatban jobb újdonságpreferenciáról számoltak be a Fagan csecsemőteszttel mérve 9 hónapos korban és jobb problémamegoldásról 10 hónapos korban <sup>153</sup>. A fizikai növekedést mérő 13 vizsgálat közül nem számoltak be a táplálékkiegészítés előnyös- vagy káros hatásairól. Öt RCT metaanalízise azt mutatta, hogy a táplálékkiegészítővel

táplált csoportban 12 hónapos korban alacsonyabb volt a testsúly, de nem a testmagasság vagy a fejkörfogat, míg 18 hónapos korban nem volt különbség <sup>153</sup>. Az eredmények GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) elemzése azonban azt mutatta, hogy a bizonyítékok minősége alacsony volt. A Cochrane-áttekintés szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy "A bevont RCT-k többsége nem számolt be előnyös hatásokról vagy ártalmakról...", és "A MHM-helyettesítő tápszerek rutinszerű kiegészítése LCPUFA-val ezúttal nem ajánlható" <sup>153</sup>.

A Cochrane-áttekintésekben kifejtett véleményeknek általában döntő jelentőséget tulajdonítanak, ezért úgy tűnik, hogy a Cochrane-vélemény és a IFF C22:6n-3-val való kötelező kiegészítésére vonatkozó, már létező európai ajánlás között ellentmondás van <sup>133</sup>. Ez az ellentmondás legalábbis részben az RCT-kben vizsgálandó kérdés rendkívüli összetettségével magyarázható. Genetikai tényezők, beleértve a csecsemő nemét, környezeti tényezők, beleértve az anya terhesség alatti táplálkozását, a C22:6n-3-kiegészítés különböző dózisaival és formáival, valamint a különböző kimeneti paraméterek értékelésére szolgáló, igen eltérő módszerek mind hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a IFF LCPUFA-val való kiegészítésének fejlődési hatásaira vonatkozó kutatások zavarosak legyenek (**12. táblázat**).

A zsírsav-deszaturáz (FADS) genotípusának az anyai és a gyermeki PUFA és LCPUFA státuszra gyakorolt hatásával egy 45, többnyire megfigyeléses vizsgálatot tartalmazó, nemrégiben készült szisztematikus áttekintés foglalkozott <sup>154</sup>. Nyolc cikk vizsgálta a FADS genotípusának és a terhesség alatti PUFA-státuszának a kapcsolatát; ezek a tanulmányok mindegyike az C18:2n-6 és C18:3n-3 megnövekedett hozzájárulását jelentette a minor allél hordozóinál, többnyire csökkent termék-szubsztrát arányokkal együtt, ami a FADS csökkent funkcionalitására utal.

A FADS minor alléllal rendelkező anyai genotípus a köldökzsinórvér C22:6n-3-koncentrációjának csökkenésével és csökkent C22:6n-3-szintézis-kapacitással járt együtt, amit az alacsonyabb C20:5n-3/C18:3n-3 arányok mutattak <sup>154</sup>.

**12. táblázat:** Befolyásoló tényezők a FT csecsemőknek szánt tápszerek dokozahexénsavval (C22:6n-3) történő kiegészítésének fejlődési hatásaival foglalkozó RCT vizsgálatokban.

<b>Kategória</b>	<b>Felismert faktorok</b>
Genetikai	FADS enzimek genotípusainak polimorfizmusa A leány- és fiú-csecsemők enzimrendszerei közötti különbségek
Környezeti	Az anyai C22:6n-3-ellátottság a terhesség alatt A család társadalmi-gazdasági helyzete
Étrendi	A kiegészítés időtartama A C22:6n-3 adagolása A C22:6n-3 eredete A tápszer zsírsavmátrixa A tápszer egyéb tápanyagmátrixa
Módszertani	Az értékelés időzítése Különböző növekedési mérések a tanulmányok között A látásélesség eltérő értékelése a tanulmányok között Az idegrendszeri fejlődés eltérő értékelése a tanulmányok között

Az EFA és LCPUFA státusz nemspecifikus különbségeit témavezetőm is leírta korábban <sup>155</sup>; sőt 51 publikáció szisztematikus áttekintéséből kimutatták, hogy az C20:4n-6 és a C22:6n-3 szignifikánsan kisebb mértékben járul hozzá a plazma összes lipidjeihez és PL-jeihez a férfiaknál, mint a nőknél <sup>156</sup>. Ez a megállapítás összhangban van a C22:6n-3-pótlással kapcsolatos vizsgálatok egyes eredményeiben mutatkozó nemspecifikus különbségekkel, pl. az anyai C22:6n-3-pótlás szignifikánsan jobb problémamegoldást eredményezett a lányoknál, de a fiúknál nem, ezzel párhuzamosan a szignifikánsan rosszabb szókinccsértés a fiúknál, de a lányoknál nem <sup>157</sup>.

Ezek a lányok és fiúk közötti jelentős különbségek a C22:6n-3-t tartalmazó HM-helyettesítő tápszer ugyanarra a C22:6n-3-kiegészítésre adott fejlettségi válaszban felvetik a kérdést, hogy a nemek szerinti kiegyensúlyozott randomizáció elegendő-e a torzítás kizárásához, vagy az RCT-k teljesítményszámítását külön kell-e végezni a lányokra és a fiúkra.



A terhesség alatti eltérő anyai C22:6n-3-állapot eltérő C22:6n-3-állapotot eredményezhet a csecsemőben a csecsemő C22:6n-3-pótlásának megkezdésekor. Valóban, a vénás köldökzsinórvér PL-ek FA-összetételének szisztematikus áttekintése során 13 különböző európai országban a C22:6n-3 hozzájárulása 3,6% és 8,6% között mozgott, azaz több mint kétszeres különbségek voltak a születés kori C22:6n-3-státuszban <sup>158</sup>. Joggal feltételezhető, hogy az eltérő kiindulási C22:6n-3-státuszon hasonló C22:6n-3-pótlás eltérő fejlődési hatást válthat ki. Másrészt a tápszer tápanyag-összetétele eltérő szerepet játszhat a csecsemő fejlődését eltérő módon befolyásoló társadalmi-gazdasági környezetben.

A IFF C22:6n-3-kiegészítésének dózisa döntő szerepet játszhat a fejlődési hatások kimutathatóságában. Amikor a C22:6n-3-pótlás különböző dózisait (0,32%, 0,64% és 0,96% az összes FA-ból) vizsgálták egyazon vizsgálat keretében, a különböző fejlődési tesztek szignifikáns dóziszfüggő különbségeket mutattak a pótlási csoportok között <sup>159</sup>. Bonyolítja a helyzetet, hogy az egyik tesztben a 0,64% és 0,96% C22:6n-3-t kapott csecsemők szignifikánsan jobban teljesítettek, mint a kontrollok, míg egy másik tesztben 0,32% és 0,64% C22:6n-3 esetén szignifikáns különbséget tapasztaltak a kontrollokhoz képest, de 0,96% C22:6n-3 esetén nem <sup>159</sup>.

Ezenkívül a C22:6n-3 forrása is befolyásolhatja a pótlás hatékonyságát. A fent tárgyalt Cochrane-áttekintésben <sup>153</sup> szereplő 15 vizsgálatban tojássárgája PL-eket vagy TG-kat, különböző halolajokat, esti kankalinolajat, valamint egysejtű olajokat használtak, ami felveti a kérdést, hogy a különböző forrásokból származó azonos C22:6n-3-dózis bio-hasznosulása potenciálisan eltérő lehet. Továbbá az HM-helyettesítő tápszerek komplex élelmiszer-mátrixot képviselnek, mivel más FA-k (pl. C20:5n-3) vagy lipidben oldódó antioxidánsok (pl. alfa-tokoferol, béta-karotin) eltérő jelenléte szintén befolyásolhatja a C22:6n-3-pótlás hatékonyságát.

Összefoglalva, a csecsemőkori C22:6n-3-pótlással kapcsolatos RCT-kben a potenciálisan jelentős zavaró változók hosszú listája (**12. táblázat**) érthetővé teszi, hogy eddig miért nem mutattak be magas szintű bizonyítékokat, és

némileg valószínűtlenné teszi, hogy a közeljövőben ilyen bizonyítékokat mutassanak be.

#### **4.5.4 A dokozahexénsavval kapcsolatos jelenlegi megfontolások a csecsemőtápszerekben**

A C22:6n-3-nak az HM-helyettesítő tápszerek FA-összetételébe való szabályozási jellegű felvételét Európában az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) három tudományos véleménye előzte meg <sup>160-162</sup>. Az első véleményében az EFSA a C22:6n-3-t a csecsemők számára feltételesen nélkülözhetetlen FA-nak tekintette, és a 7-24 hónapos csecsemők számára napi 100 mg megfelelő bevitt állapotot állapított meg <sup>160</sup>. Másodikban figyelembe vették a HM-ből származó C22:6n-3 megfigyelt bevittét is, és a 0-6 hónapos csecsemők többsége számára is megfelelőnek ítélte a napi 100 mg C22:6n-3 bevittét <sup>161</sup>. Harmadik véleményükben megvitatták a C22:6n-3 HM-helyettesítő tápszerhez való hozzáadásának a különböző egészségügyi eredményekre gyakorolt hatásáról rendelkezésre álló adatokat, és úgy ítélték meg, hogy a C22:6n-3-t hozzá kell adni az HM-helyettesítő tápszerhez, annak ellenére, hogy nem áll rendelkezésre meggyőző bizonyíték a csecsemőkoron túli egészségügyi eredményekre gyakorolt hatásra <sup>162</sup>.

A C22:6n-3 HM-helyettesítő tápszerekhez való hozzáadására vonatkozó javaslat indokainak összefoglalásakor az EFSA véleménye a hagyományos megfontolások mellett kiemelte a) a C22:6n-3 idegszövetekben és a retinában betöltött szerkezeti szerepét, b) a C22:6n-3 felhalmozódását a fejlődő agyban, és c) a vörösvértetek C22:6n-3-státusát, amely közelebb áll a szoptatott csecsemőkéhez a C22:6n-3-pótlással, mint a csak C18:3n-3-pótlással, továbbá d) a megfelelő RCT-k hiányát, amelyek bizonyítanák, hogy a biológiailag valószínűsíthető hatásokat is figyelembe kell venni <sup>162</sup>.

A magas színvonalú tanulmányok hiányának felhasználása egy étrendi döntés alátámasztására furcsán hangozhat, vagy akár hamisnak is tűnhet a bizonyítékokon alapuló egészségügyi ellátás szempontjából. A bizonyítékokon alapuló gondolkodásnak azonban mindig figyelembe kell vennie a bizonyítékok előállításának gyakorlati korlátait is. A túlságosan gyakori "további vizsgálatokra van szükség" következtetést néha

szembesíteni kell azzal a szkeptikus kérdéssel, hogy vajon az ésszerű további erőfeszítések belátható időn belül fognak-e döntő információt szolgáltatni a határozott következtetések levonásához. Mind a C22:6n-3 IFF-ekben betöltött szerepével kapcsolatos eddigi közlemények (**9. ábra**), mind a további vizsgálatok akadályainak (**12. táblázat**) nagy száma azt jelzik, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékokat nem lehet egyhamar jelentősen felülmúlni. A káros hatásokra vonatkozó bizonyítékok hiánya <sup>153</sup> tovább támogathatja az ajánlást.

A C22:6n-3 kötelező tápszerbe való beillesztésére vonatkozó ajánlás Európában jelenleg a tudományos figyelem középpontjában áll, főként azért, mert nincs egyértelmű vélemény a biológiailag legfontosabb n-6 LCPUFA, az C20:4n-6 tápszerbe való beillesztéséről, ahogyan azt a rendelet megfogalmazza: "Más (20 és 22 szénatomos) LCPUFA-k is adhatók" <sup>133</sup>. Mivel úgy tűnik, hogy az C20:4n-6 is szükséges az optimális idegrendszeri fejlődéshez <sup>163</sup>, jelenleg vita tárgyát képezi, hogy az időre született csecsemőknek szánt tápszereknek a C22:6n-3 mellett az C20:4n-6 -at is kell-e tartalmazniuk <sup>164, 165</sup>. A C22:6n-3 kötelezővé tétele a IFF-ekben felvetette a klasszikus n-6 EFA, a C18:2n-6 optimális beviteli szintjének kérdését is a IFF-ekben <sup>166</sup>. Az C20:4n-6 önmagában hatékonyabb az EFA-hiány klinikai tüneteinek megelőzésében, mint a C18:2n-6 <sup>167</sup>. Az C20:4n-6-nak a C22:6n-3 -hoz képest nagyon eltérő biológiai funkciói vannak, és a vizsgálatok túlnyomó többsége mind a C22:6n-3-t, mind az C20:4n-6-t tartalmazza, és a C22:6n-3 -ra specifikus fejlesztést teszti <sup>168</sup>, de a táplálékkiegészítő optimális összetételét még meg kell találni <sup>169</sup>.

## 5 Összegzés

A FT HM zsírsavösszetételének a laktáció nagyon korai szakaszában bekövetkező változásairól korábban nem voltak napra lebontott adatok, valamint szegényesek voltak a laktáció első néhány hetén átnyúló adatsorok. Vizsgálatunkban beszámolhattunk az n-3 és n-6 LCPUFA metabolitok csökkenő arányáról C MHM-jé való átalakulásának folyamatában. Megállapíthattuk továbbá, hogy a két legfontosabb LCPUFA, a C20:4n-6 és C22:3n-6 értékei között szignifikáns pozitív korreláció is van a laktáció kezdeti időszakában. A táplálkozási ajánlások számára ezek a megfigyelések újabb bizonyítékot szolgáltathatnak az LCPUFA vegyületek, különösen a C22:6n-3 fontosságára a szoptató anya étrendjében.

Vizsgálataink alapján az időre született újszülötteket és a koraszülötteket szült nők tejének zsírsavösszetétele markánsan különbözik egymástól nemcsak számos n-6 és n-3 LCPUFA metabolit egyedi értékeiben, hanem az n-3 és n-6 LCPUFA összesített értékeiben is a laktáció különböző időpontjaiban. Az LCPUFA értékek a laktáció előrehaladtával a koraszülöttet szült anyák tejében is megfigyelhető csökkenése a gyakorlat számára újabb adalékot szolgáltat a várandós anya megfelelő LCPUFA ellátottsága mellett.

Bár a hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak, mint a C24:1n-9 a perinatális időszakban sokkal kevésbé egyértelmű szerepet játszanak, mint az C20:4n-6 és a C22:6n-3, eredményeink ennek a vegyületcsoportnak a lehetséges jelentőségére utalnak a korai posztnatális időszakban. Vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9 és összesített LCMUFA értékeket találtunk a koraszülöttet szült, mint az időre született újszülöttet szült anyák tejmintáiban szinte minden vizsgált időpontban. A C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9 és összesített LCMUFA értékek a laktáció során jelentősen csökkentek. Tudomásunk szerint ennek a csökkenésnek egzakt leírása korábban nem történt meg az irodalomban.

Az értekezés témájának egészét érintő áttekintő közleményünkben bemutattuk a C22:6n-3 szerepét a csecsemőtáplálásban és a

csecsemőtápszerekben. Felvázoltuk továbbá azt a fejlődési folyamatot, ami ahhoz vezetett, hogy jelenleg Európában a csecsemőtápszerekhez kötelezően hozzáadandó a legfontosabb n-3 LCPUFA vegyület, a C22:6n-3.

## 6 Vizsgálataink új eredményei

- Az anyatej zsírsavösszetételének változását a szoptatás első hetében mi vizsgáltuk először az irodalomban.
- Az n-6 esszenciális zsírsav, az C18:2n-6 értéke nem változott, míg az n-3 esszenciális zsírsav, az C18:3n-3 értéke folyamatosan emelkedett a laktáció első hónapjában.
- Az C20:4n-6 értékei szignifikánsan magasabbak voltak a szoptatás első napjaiban, mint az első hetet követően, azonban a C22:6n-3-értékeiben nem találtunk szignifikáns változást.
- Az irodalomban elsőként vizsgáltuk a koraszülötteket szült édesanyák anyatejmintái zsírsavösszetételének napi szintű változását a szoptatás első hetében.
- Bár az esszenciális zsírsavak értékeiben nem találtunk különbséget a két vizsgált csoport között, a legfontosabb LCPUFA-k értéke magasabb volt a koraszülöttet szült csoportban.
- Mind a C22:6n-3, mind az összes n-3 LCPUFA értéke folyamatosan csökkent a laktáció első 3 hetében mindkét vizsgált csoportban.
- Ehhez hasonlóan az C20:4n-6 és az összes n-6 LCPUFA értéke is folyamatosan csökkent a laktáció első 3 hetében mindkét vizsgált csoportban.
- Egy kevésbé vizsgált zsírsavcsoport, az n-9 LCMUFA változását elsőként írtuk le az irodalomban koraszülöttet szült édesanyák anyatejmintáiban.
- Az általunk vizsgált n-9 LCMUFA metabolitok értékei szinte minden időpontban szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülötteket szült édesanyák tejében, mint az érett újszülötteket szültekében.

Mindhárom vizsgált LCMUFA metabolit és az összesített LCMUFA értéke szignifikánsan csökkent mindkét csoportban a szoptatás előrehaladtával.

## Köszönetnyilvánítás

Különleges köszönet illeti témavezetőmet, Dr. Decsi Tamás egyetemi tanárt, aki folyamatosan támogatott és hasznos tanácsokkal látott el, valamint lehetőséget biztosított a tudásom gyarapítására kongresszusokon és továbbképzéseken.

Köszönet illeti feleségemet, Dr. Szabó Éva habilitált egyetemi adjunktust, akivel az elmúlt több, mint húsz évben együtt fedeztük fel a zsírsavak hatalmas világát és családként, együtt neveljük három leányunkat.

Köszönöm Dr. Verzár Zsófia professzornak a sok évre visszanyúló széleskörű támogatását.

Köszönöm Dr. Felinger Attila professzornak, hogy meghívott intézetébe, amikor kutatócsoportunk financiális háttere megrendült.

Köszönöm dr. Burus István laboratóriumi szakorvosnak, hogy bevezetett a kutatócsoportban folyó laboratóriumi munkába. Külön köszönöm a kromatogramok értékelésében nyújtott segítségét is, bármennyi konfliktusunk is adódott belőle.

Köszönöm Dr. Figler Mária professzornak a sok évre visszanyúló támogatását.

Köszönöm a Bioanalitikai Intézet munkatársainak, hogy befogadtak.

Köszönöm minden jelenlegi és volt kollégámnak a segítségét, támogatását és azt, hogy türelemmel viselnek engem.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak is támogatásukért és türelmükért, amivel nagyban segítettek az értekezésem elkészítésében.

## 7 Tudománymetria

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat				
Marosvölgyi Tamás adatai (2024.04.11)				
Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	<a href="#">52</a>	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	<a href="#">40</a>	<a href="#">690</a>	<a href="#">775</a>
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	<a href="#">12</a>	<a href="#">10</a>	<a href="#">10</a>
II. Könyvek	0	---	---	---
a) Könyv, szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
b) Könyv, szerkesztőként <sup>2</sup>	0	---	---	---



idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	<u>3</u>	---	---	---
idegen nyelvű	---	<u>2</u>	0	0
magyar nyelvű	---	<u>1</u>	0	0
IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben	<u>6</u>	---	---	---
idegen nyelvű	---	<u>3</u>	0	0
magyar nyelvű	---	<u>3</u>	0	0
Közlemények összesen (I.-IV.)	<u>61</u>	---	<u>700</u>	<u>785</u>
Absztrakt <sup>3</sup>	<u>55</u>	---	<u>1</u>	<u>1</u>
Kutatási adat	0		0	0
További tudományos művek <sup>4</sup>	<u>17</u>	---	0	<u>1</u>
Összes tudományos közlemény	<u>133</u>	---	<u>701</u>	<u>787</u>
Hirsch index <sup>5</sup>	<u>15</u>	---	---	---
Oktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0

Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	0	---	0	0
Oltalmi formák	0	---	0	0
Alkotás	0	---	0	0
Ismeretterjesztő művek	0	---	---	---
Folyóiratcikk		0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
Közérdekű vagy nem besorolt művek <sup>6</sup>	0	---	0	0
További közlemények <sup>7</sup>	0		0	0
Egyéb szerzőség <sup>8</sup>	0	---	0	0
Idézők szerkesztett művekre	---	---	0	0

Idézők disszertációban, egyéb típusban	---	---	<u>2</u>	<u>2</u>
Összes közlemény és összes idézőik	<u>133</u>	---	<u>703</u>	<u>789</u>
Megjegyzések				
A táblázat számai hivatkozások is. A számra kattintva a program listázza azokat a műveket, amelyeket a cellában összeszámlált.				
--- : Nem kitölthető cella				
<sup>1</sup> A hivatkozások a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A disszertáció és egyéb típusú idézők összesítve a táblázat végén található.				
<sup>2</sup> Szerkesztőként nem részesedik a könyv idézéséből				
<sup>3</sup> Csak a tudományos jellegű absztraktok.				
<sup>4</sup> Minden további még el nem számolt tudományos mű (kivéve alkotás vagy oltalmi forma), ahol a szerző: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.				
<sup>5</sup> A disszertációk és egyéb típusú idézők nélkül számolva. A sor értéke az "Összes tudományos közlemény" sor idézettségi adatait veszi alapul.				
<sup>6</sup> Minden Közérdekű, Nem besorolt jellegű közlemény, ahol a szerző nem egyéb szerzőségű szerző.				
<sup>7</sup> Ide értve minden olyan művet, mely a táblázat más, nevesített soraiban nem került összeszámlálásra.				
<sup>8</sup> Minden olyan egyéb szerzőségű mű, ahol a szerző nem: szerző, szerkesztő, kritikai vagy forráskiadás készítője szerzőségű.				

2024. ápr. 11. 10.18.

A 7.1-7.5 fejezetekben levő adatok az MTMT adatbázis 2024. március 24-ei állapotát tükrözik az alábbi formában: (Impakt faktor (IF); Kvantilisbeosztás (Q1...Q4); Összes hivatkozás (ÖH), Független hivatkozás (FH))

## **7.1A dolgozat alapjául felhasznált angol nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények**

1. **Marosvölgyi T.**, Dergez T., Szentpéteri J. L., Szabó É. and Decsi T. (2023) Higher availability of long-chain monounsaturated fatty acids in preterm than in full-term human milk *Life* 13, 1326. DOI: 10.3390/life13061326 (**IF: 3,20; Q2; ÖH: 0, FH: 0**)
2. Decsi T., **Marosvölgyi T.**, and Szabó É. (2023) Docosahexaenoic Acid in Formulas for Term Infants: The Way from Pioneer Idea to Mandatory Dietary Recommendation *Life* 13, 1205. DOI: 10.3390/life13051205 (**IF: 3,20; Q2; ÖH: 0, FH: 0**)
3. Kovacs A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, Burus I., and Decsi T. (2005) Fatty acids in early human milk after preterm, and full-term delivery *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 454; DOI: 10.1097/01.mpg.0000176181.66390.54 (**IF: 2,08; Q1; ÖH: 69, FH: 63**)
4. Minda H., Kovács A., Funke S., Szász M., Burus I., **Marosvölgyi T.**, and Decsi T. (2004) Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach on the first week. *Ann Nutr Metab*, 48 202-9; DOI: 10.1159/000079821 (**IF: 1,067; Q2; ÖH: 44, FH: 35**)

## **7.2A dolgozat alapjául felhasznált magyar nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények**

1. **Marosvölgyi T.**, Kovács A., Lohner Sz., Funke S., Burus I. és Decsi T. (2006) Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szülő anyákban a szoptatás első három hetében. *Orvosi Hetilap* 147, 1459. (**IF: -; Q3; ÖH: 6, FH: 6**)
2. Kovács A., Minda H., Funke S., Szász M., Burus I., **Marosvölgyi T.** és Decsi T. (2004) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában. *Gyermekgyógyászat*, 55, 460-466. (**IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0**)

### 7.3A dolgozat alapjául szolgáló előadások, poszterek

1. Szabó É., **Marosvölgyi T.**, Dergez T. és Decsi T. (2022). A nervonsav magasabb aránya a koraszülöttet szült anyák anyatejmintáiban az érett tejhez képest. *Gyermekgyógyászat* 73, 378 Magyar Gyermekorvosok Társasága 2022. évi Nagygyűlése
2. **Marosvölgyi T.**, Dergez T., Szabó É., and Decsi T. (2022) Contribution of nervonic acid to the fatty acid composition is substantially higher in preterm than in term human milk. *J Ped Gastroenterol Nutr* 74:S2 pp. 996-996., 54<sup>th</sup> Annual Meeting of ESPGHAN
3. Decsi T., Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, and Burus I. (2003) Fatty acids in early human milk following preterm and full-term delivery. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, Bilbao, Spanyolország
4. Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, Burus I. és Decsi T. (2003) Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szült anyákban. Magyar Gyermekorvos Társaság Évi Nagygyűlése, Szeged
5. **Marosvölgyi T.**, Funke S., Kovács A., Burus I., és Decsi T. (2003) Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szült anyákban. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XX. Tudományos Ülése, Szolnok
6. Decsi T., Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, and Burus I. (2003) Daily comparison of fatty acid composition of early human milk following preterm and full-term delivery. (poszterprezentáció) *J Ped Gastroenterol Nutr* 36, 520-583 The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of ESPGHAN, Prága, Cseh Köztársaság
7. Decsi T., Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.** és Burus I. (2003) Fatty acids in early human milk following preterm and full-term delivery *Pediatr Res* 54 600 Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, Bilbao, Spain

8. **Marosvölgyi T.**, Kovács A., Funke S., Burus I. és Decsi T. (2002) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a laktáció első hónapjában. Magyar Táplálkozástudományi Társaság XXVII. Vándorgyűlése, Eger
9. Minda H., Kovács A., Funke S., Szász M., Burus I., **Marosvölgyi T.**, and Decsi T. (2002) Fatty acids in human milk during the first month of lactation. *Pediatr Res* 52, 781 Annual meeting of European Societys for Pediatric Research, Utrecht, Belgium
10. **Marosvölgyi T.**, Kovács A., Funke S., Burus I., Minda H. és Decsi T. (2002) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában. Magyar Gyermekorvos Társaság Évi Nagygyűlése, Tatabánya,

#### **7.4A dolgozat alapjául fel nem felhasznált, angol nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények**

1. **Marosvölgyi T.\***, Mintál K.\*, Farkas N., Sipos Z., Makszin L., Szabó É., Tóth A., Kocsis B., Kovács K., Hormay E., Lénárd L., Karádi Z. and Bufa A. (2024) Antibiotics and probiotics-induced effects on the total fatty acid composition of feces in a rat model *Sci Rep* DOI: 10.1038/s41598-024-57046-6 (IF: 4,600; D1; ÖH: 0, FH: 0)
2. Hatem O.\*, Kaçar Ö. F.\*, Kaçar H. K., Szentpéteri J. L., **Marosvölgyi T.** and Szabó É. (2024) Trans isomeric fatty acids in human milk and their role in infant health and development, *Front Nutr* 11:1379772. DOI: 10.3389/fnut.2024.1379772 (IF: 5,000; Q1; ÖH: 0, FH: 0)
3. Balogh-Hartmann F., Páger C., Bufa A., Madarászné-Horváth I., Verzár Z., **Marosvölgyi T.** and Makszin L. (2023) Microfluidic analysis for the Determination of Protein Content in Different Types of Plant-Based Drinks, *Molecules* 28, 6684; DOI: 10.3390/molecules28186684 (IF: 4,60; Q1; ÖH: 0, FH: 0)
4. Ordnung, M., Mank, M., Stahl, B., Kurz, D., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., Genuneit, J. and Siziba, L. P. (2023) Potential sex differences in human milk fatty acids and their association with atopic

- dermatitis: Results of the Ulm SPATZ health study, *Pediatr Allergy Immun* 34, e13992; DOI: 10.1111/pai.13992 (IF: 4,54; Q1; ÖH: 1, FH: 1)
5. Kőrösi, L., Molnár, S., Teszlák, P., Dörnyei, Á., Maul, E., Töpfer, R., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., and Röckel F. (2022) Comparative study on grape berry anthocyanins of various teinturier varieties, *Foods* 11, 3668; DOI: 10.3390/foods11223668 (IF: 5,561; Q1; ÖH: 1, FH: 1)
  6. Mező, E., Hartmann-Balogh, F., Madarászné Horváth, I., Bufa, A., **Marosvölgyi, T.**, Kocsis, B., and Makszin L. (2022) Effect of culture conditions on fatty acid profiles of bacteria and lipopolysaccharides of the genus *Pseudomonas* – GC-MS analysis on ionic liquid-based column, *Molecules* 27, 6930; DOI: 10.3390/molecules27206930 (IF: 4,927; Q1; ÖH: 2, FH: 2)
  7. Decsi, T., **Marosvölgyi, T.**, Muszil, E., Bódy, B., and Szabó, É. (2022) Long-chain polyunsaturated fatty acid status at birth and development of allergy: a systematic review *Life*, 12, 526. DOI: 10.3390/life12040526 (IF: 3,251; Q2; ÖH: 1, FH: 1)
  8. Mintál, K., Tóth, A., Hormay, E., Kovács, A., László, K., Bufa, A., **Marosvölgyi, T.**, Kocsis, B., Varga, A., Vizvári, Z., Cserjési, R., Péczely, L., Ollmann, T., Lénárd, L., and Karádi Z. (2022) Novel probiotic treatment of autism spectrum disorder associated social behavioral symptoms in two rodent models, *Sci Rep* 12, 5399 DOI: 10.1038/s41598-022-09350-2 (IF: 4,996; D1; ÖH: 14, FH: 13)
  9. Szabó, Z. \*; **Marosvölgyi, T.\***; Szabó, É., Koczka, V., Verzár, Z., Figler, M., and Decsi, T. (2022) Effects of repeated heating on fatty acid composition of plant-based cooking oils, *Foods* 11, 192. DOI: 10.3390/foods11020192 (IF: 5,561; Q1; ÖH:16, FH:16)
  10. Szabó, Z., Koczka, V., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Frank, E., Polyák, É., Fekete, K., Erdélyi, A., Verzár, Z., and Figler M. (2021) Possible Biochemical Processes Underlying the Positive Health Effects of Plant-Based Diets - A Narrative Review, *Nutrients* 28, 2593. DOI: 10.3390/nu13082593. (IF: 6,706; D1; ÖH: 13, FH: 13)

11. Szabó, É., Marosvölgyi T., Szilágyi, G., Kőrösi, L., Schmidt, J., Csepregi, K., Márk, L., and Bóna, Á. (2021) Correlations between total antioxidant capacity, polyphenol and fatty acid content of native grape seed and pomace of four different grape varieties in Hungary, *Antioxidants* 9, 1101. DOI: 10.3390/antiox10071101. (IF: 7,675; Q1; ÖH: 20, FH: 19)
12. Mező, E., Bufa, A., Páger, C., Poór, V., **Marosvölgyi, T.**, Kilar, F., and Makszin, L. (2021) The Role of Ionic Liquid Interaction in the Separation of Fatty Acid Methyl Esters – Polyunsaturated Geometric Isomers in GC-MS, *Separations* 8, 38. DOI: 10.3390/separations8040038 (IF: 3,344; Q3; ÖH: 1, FH: 0)
13. Siziba, L. P., Lorenz, L., Brenner, H., Carr, P., Stahl, B., Mank, M., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Szabó, É., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2021) Changes in human milk fatty acid composition and maternal lifestyle-related factors over a decade: a comparison between the two Ulm Birth Cohort Studies, *Br J Nutr* 12, 1. DOI: 10.1017/S0007114520004006. (IF: 4,125; Q2; ÖH: 8, FH: 4)
14. Szabó, Z., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Bai, P., Figler, M., and Verzár Z.: (2020) The potential beneficial effect of EPA and DHA supplementation managing cytokine storm in COVID-19, *Front Physiol* 19, 752. DOI: 10.3389/fphys.2020.00752. (IF: 4,566; Q2; ÖH: 41, FH: 39)
15. Siziba, L. P., Lorenz, L., Stahl, B., Mank, M., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2020) Human milk fatty acid composition of allergic and non-allergic mothers: The Ulm SPATZ Health Study, *Nutrients* 12, 1740; DOI:10.3390/nu12061740. (IF: 5.719; D1; ÖH: 3, FH: 2)
16. Weiss-Hersh, K., Garcia, A. L., **Marosvölgyi, T.**, Szklenár, M., Decsi, T., and Rühl, R. (2020) Saturated and monounsaturated fatty acids in membranes are determined by the gene expression of their metabolizing enzymes SCD1 and ELOVL6 regulated by the intake of dietary fat, *Eur*



- J Nutr* 59, 2759-2769, DOI: 10.1007/s00394-019-02121-2. (IF: 5,619; Q1; ÖH: 18, FH: 18)
17. Siziba, L. P., Lorenz, L., Stahl, B., Mank, M., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2019) Changes in Human Milk Fatty Acid Composition During Lactation: The Ulm SPATZ Health Study, *Nutrients* 20, E2842. DOI: 10.3390/nu11122842. (IF: 4,546; D1; ÖH: 17, FH: 11)
18. Logan, C. A., Brandt, S., Wabitsch, M., Brenner, H., Wiens, F., Stahl, B., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2017) New approach shows no association between maternal milk fatty acid composition and childhood wheeze or asthma, *Allergy* 72, 1374-1383. DOI: 10.1111/all.13161 (IF: 6,048; Q1; ÖH: 17, FH: 11)
19. Kiss, B., Szántó, M., Szklenár, M., Brunyánszki, A., **Marosvölgyi, T.**, Sárosi, E., Remenyik, É., Gergely, P., Virág, L., Decsi, T., Rühl, R., and Bai, P. (2015) Poly(ADP) ribose polymerase-1 ablation alters eicosanoid and docosanoid signaling and metabolism in a murine model of contact hypersensitivity, *Mol Med Rep* 11, 2861-2867. DOI: 10.3892/mmr.2014.3044 (IF: 1,559; Q3; ÖH: 14 FH: 6)
20. Mihályi, K., Györei, E., Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, Lohner, Sz., and Decsi, T. (2015) Contribution of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to human milk is still low in Hungarian mothers, *Eur J Pediatr* 174, 393-398. DOI: 10.1007/s00431-014-2411-6 (IF: 1,791; Q1; ÖH: 16, FH: 14)
21. Tárnok, A., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Györei, E., and Decsi, T. (2014) Low n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Newly Diagnosed Celiac Children With Preexisting Type-1 Diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 60, 255-258. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000561 (IF: 2,4; Q1; ÖH: 7 FH: 7)
22. Lohner, Sz., Vágási, J., **Marosvölgyi, T.**, Tényi, T., and Decsi, T. (2014) Inverse association between 18-carbon trans fatty acids and intelligence quotients in smoking schizophrenia patients *Psychiatry Res*, 215:1 pp. 9-13., DOI: 10.1016/j.psychres.2013.10.011 (IF: 2,467; Q1; ÖH: 2 FH: 2)

23. Mihály, J., **Marosvölgyi, T.**, Szegedi, A., Köröskényi, K., Lucas, R., Törőcsik, D., Garcia, L. A; Decsi, T., and Rühl, R. (2014) Increased FADS2-derived n6-PUFAs and reduced n3-PUFAs in plasma of atopic dermatitis patients, *Skin Pharmacol Physiol* 27, 242-248. DOI: 10.1159/000358290 (IF: 2,366; Q1; ÖH: 9, FH: 5)
24. Weiss, K., Mihaly, J., Liebisch, G., **Marosvölgyi, T.**, Garcia, A. L., Schmitz, G., Decsi, T., and Ruhl, R. (2014) Effect of high versus low doses of fat and vitamin A dietary supplementation on fatty acid composition of phospholipids in mice, *Genes Nutr* 9, 368. DOI: 10.1007/s12263-013-0368-0 (IF: 2,794; Q1; ÖH: 11, FH: 9)
25. Lohner, Sz., Fekete, K., **Marosvölgyi, T.**, and Decsi, T. (2013) Gender differences in the long-chain polyunsaturated fatty acid status: systematic review of 51 publications *Ann Nutr Metab* 62, 98-112. DOI: 10.1159/000345599 (IF: 2,744; Q1; ÖH: 146 FH: 144)
26. Decsi, T., Campoy, C., Demmelair, H., Szabó, E., **Marosvölgyi, T.**, Escolano, M., Marchal, G., Krauss-Etschmann, S., Cruz, M., and Koletzko, B. (2011) Inverse Association between trans Isomeric and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnant Women and Their Newborns: Data from Three European Countries, *Ann Nutr Metab* 59, 107-116. DOI: 10.1159/000332912 (IF: 2,257; Q1; ÖH: 15, FH: 13)
27. Weiss, K., Mihály, J., Liebisch, G., **Marosvölgyi, T.**, Schmitz, G., Decsi, T., and Rühl, R. (2011) Effect of synthetic ligands of PPAR  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ , RAR, RXR and LXR on the fatty acid composition of phospholipids in mice *Lipids* 46, 1013-1020., DOI: 10.1007/s11745-011-3593-6 (IF: 2,129; Q2; ÖH: 18, FH: 16)
28. **Marosvölgyi, T.**, Horváth, G., Dittrich, A., Cseh, J., Lelovics, Z., Szabó, É., Decsi, T., and Figler, M. (2010) Fatty acid composition of plasma lipid classes in chronic alcoholic pancreatitis, *Pancreatology* 10, 580-585. DOI: 10.1159/000289466 (IF: 2,128; Q1; ÖH: 9, FH: 8)
29. Fekete, K., **Marosvölgyi, T.**, Jakobik, V., and Decsi, T. (2009) Methods of assessment of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in

- humans: a systematic review, *Am J Clin Nutr* 89, 2070S-2084S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230I (**IF: 6,307; D1; ÖH: 103 FH: 97**)
30. **Marosvölgyi, T.**, Campoy, C., Koletzko, B., Szabó, É., Jakobik, V., Jimenez, M., Demmelmair, H., and Decsi, T. (2009) Trans isomeric and LCPUFA are inversely correlated in erythrocyte membrane lipids at mid-gestation, *Adv Exp Med Biol* 646, 159-163., DOI: 10.1007/978-1-4020-99173-5\_18 (**IF: 2,02; Q1; ÖH: 1 FH: 0**)
31. Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, Kozári, A., Erhardt, É., Soltész, G., and Decsi, T. (2009) Long-chain polyunsaturated fatty acids in a diabetic teenager during and after nine repeated episodes of diabetic ketoacidosis *Pediatr Diabetes* 10, 209-212. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00487.x (**IF: 2,628; D1; ÖH: 4 FH: 3**)
32. Ruhl, R., Koch, C., **Marosvölgyi, T.**, Mihály, J., Schweigert, F. J., Worm, M., and Decsi, T. (2008) Fatty acid composition of serum lipid classes in mice following allergic sensitisation with or without dietary docosahexaenoic acid-enriched fish oil substitution, *Brit J Nutr* 99, 1239-1246. DOI: 10.1017/S0007114507862374 (**IF: 2,764; Q1; ÖH: 14 FH: 8**)
33. Decsi, T., Szabó, É., Burus, I., **Marosvölgyi, T.**, Kozári, A., Erhardt, É., and Soltész, G. (2007) Low contribution of n-3 polyunsaturated fatty acids to plasma and erythrocyte membrane lipids in diabetic young adults. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 76, 159-164., DOI: 10.1016/j.plefa.2006.12.003 (**IF: 2,000; Q2; ÖH: 26 FH: 19**)
34. Decsi, T; Szabó, É; Kozári, A; Erhardt, É; **Marosvölgyi, T;** and Soltész, G (2005) Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of diabetic children during and after diabetic ketoacidosis, *Acta Paediatr* 94, 850-855., DOI: 10.1080/08035250510028254 (**IF: 1,277; Q2; ÖH: 12, FH: 9**)
35. Lasztity, N., Hamvas, J., Biró, L., Németh, E., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Pap, A., and Antal, M. (2005) Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis - a prospective randomized clinical trial, *Clin Nutr* 24, 198-205. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.12.008 (**IF: 2,296; Q1; ÖH: 82, FH: 81**)

36. Horváth, O., **Marosvölgyi, T.**, and Vörös, J. (2004) Microenvironmental effects on equilibrium and photoredox chemistry of bromo complexes in reverse micelles, *Prog Colloid Polym Sci* 125, 17-23. DOI: 10.1007/b13488 (IF: 1,11; Q2; ÖH: 1, FH: 1)

### **7.5A dolgozat alapjául fel nem használt magyar nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények**

1. Decsi, T., **Marosvölgyi, T.** és Szabó, É. (2022) A metabolikus szindróma összefüggése a zsírban oldódó tápanyagokkal való ellátottsággal *Gyermekorv továbbképz* 21, 315-319 (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)
2. **Marosvölgyi, T.**, Szabó, Z., Sebestyén, A. B., Verzár, Z. és Decsi, T. (2021) Növényi italok mikro- és makrotápanyag-tartalmának vizsgálata, *Tápl Tud Diet Szemle* 1, 25-32 (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)
3. Szabó, Z., Polyák, É., Frank, E., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Koczka, V., Verzár, Zs. és Figler, M. (2021) A növényi alapú étrend pozitív egészségügyi hatásairól *Tápl Tud Diet Szemle* 1, 10-20 (IF:-; Q-; ÖH:1, FH:0)
4. Szabó, Z., **Marosvölgyi, T.**, Raposa, L. B. és Figler, M. (2013) Az Omega-3 típusú hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak szerepe a humán táplálkozásban, *Egészség-Akadémia* 4, 252-258 (IF:-; Q-; ÖH:0, FH:0)
5. Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, Campoy C., Koletzko B. és Decsi, T. (2010) Várandós anyák étrendjének kiegészítése halolaj eredetű n-3 zsírsavakkal: a "NUHEAL" nemzetközi vizsgálat *Gyógyszerészet* 54, 137-142 (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)
6. Györei, E., Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, és Decsi, T. (2008) A plazmalipidek zsírsavösszetétele várandós anyákban: szisztematikus irodalmi áttekintés *Gyerm gyógy* 59, 300-304 (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)
7. Lohner, S., **Marosvölgyi, T.**, Burus, I., Schmidt, J., Molnár, D. és Decsi, T. (2007) Elhízott gyermekek étrendjének kiegészítése napi 1000 mg

- alfa-linolénsavval: placebóval kontrollált, kettősen vakvizsgálat *Orv Hetil* 148, 1499-1503 (IF: -; Q3; ÖH: 3, FH: 3)
8. Szabó, É., Jakobik, V., **Marosvölgyi, T.** és Decsi, T. (2007) A méhen belüli tápanyag-ellátottság a gyermekkorra áthúzódó kognitív hatásai *Gyermekorv továbbképz* 6, 48-53 (IF:-; Q-; ÖH:0, FH:0)
  9. Bokor, Sz., Csernus, K., Erhardt, É., Burus, I., **Marosvölgyi, T.**, Molnár, D. és Decsi, T. (2006) A béta-3 adrenoreceptor gén Trp64Arg polimorfizmusának összefüggése a zsírsavellátottsággal elhízott gyermekekben *Gyerm gyógy* 57, 125-129 (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)
  10. Lásztity, N., Hamvas, J., Bíró, L., Németh, É., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Pap, Á., és Antal, M. (2006) Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak enterális adása akut pancreatitisben — előzetes eredmények *LEGE ARTIS MED* 16, 848-854 (IF: -; Q4; ÖH: 1, FH: 1)
  11. Lohner, Sz., **Marosvölgyi, T.**, Schmidt, J., Molnár, D. és Decsi, T. (2006) Az alfa-linolénsav jelentősége a gyermekkori elhízáshoz társuló fokozott kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében *Gyerm gyógy* 57, 345-350 (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)
  12. Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, Kozári, A., Erhardt, É., Soltész, Gy. és Decsi, T. (2006) A plazma zsírsavösszetételének változása diabeteses ketoacidosis ismétlődése során *Gyerm gyógy* 57:2 pp. 131-135 (IF:-; Q-; ÖH:0, FH:0)

## 8 Irodalomjegyzék

- [1] Görgey, A. (1848) Ueber die festen, flüchtigen, fetten Säuren des Cocosnussöles, *Justus Liebig's Ann Chem Pharm* 66, 290-314, Doi: 10.1002/jlac.18480660306.
- [2] Hefter, G. (1908) *Technologie der Fette und Öle*.
- [3] Burr, G. O., and Burr, M. M. (1929) A New Deficiency Disease Produced by the Rigid Exclusion of Fat from the Diet, *J Biol Chem* 82, 345-367, Doi: 10.1016/s0021-9258(20)78281-5.
- [4] Burr, G. O., and Burr, M. M. (1930) On the Nature and Role of the Fatty Acids Essential in Nutrition, *J Biol Chem* 86, 587-621, Doi: 10.1016/s0021-9258(20)78929-5.
- [5] Hansen, A. E., Wiese, H. F., Boelsche, A. N., Haggard, M. E., Adam, D. J. D., and Davis, H. (1963) Role of Linoleic Acid in Infant Nutrition: Clinical and Chemical Study of 428 Infants Fed on Milk Mixtures Varying in Kind and Amount of Fat, *Pediatrics* 31, 21, Doi: 10.1542/peds.31.1.171.
- [6] Paulsrud, J. R., Pensler, L., Whitten, C. F., Stewart, S., and Holman, R. T. (1972) Essential fatty acid deficiency in infants induced by fat-free intravenous feeding, *Am J Clin Nutr* 25, 897-904, Doi: 10.1093/ajcn/25.9.897.
- [7] Jensen, R. G. (1999) Lipids in human milk, *Lipids* 34, 1243-1271, Doi: 10.1007/s11745-999-0477-2.
- [8] Blanco, A., and Blanco, G. (2017) Lipids, In *Med Biochem*, pp 99-119.
- [9] Vrablik, T. L., and Watts, J. L. (2013) Polyunsaturated fatty acid derived signaling in reproduction and development: insights from *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster*, *Mol Reprod Dev* 80, 244-259, Doi: 10.1002/mrd.22167.
- [10] Decsi, T., Molnar, D., and Koletzko, B. (1998) The effect of under- and overnutrition on essential fatty acid metabolism in childhood, *Eur J Clin Nutr* 52, 541-548, Doi: 10.1038/sj.ejcn.1600607.
- [11] Chilton, F., Dutta, R., Reynolds, L., Sergeant, S., Mathias, R., and Seeds, M. (2017) Precision Nutrition and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Case for Personalized Supplementation Approaches for the Prevention and Management of Human Diseases, *Nutrients* 9, Doi: 10.3390/nu9111165.
- [12] Pereira, S. L., Leonard, A. E., and Mukerji, P. (2003) Recent advances in the study of fatty acid desaturases from animals and lower eukaryotes, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 68, 97-106, Doi: 10.1016/s0952-3278(02)00259-4.
- [13] Nakamura, M. T., and Nara, T. Y. (2003) Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 68, 145-150, Doi: 10.1016/s0952-3278(02)00264-8.
- [14] Thiyagarajan, S., Arumugam, M., and Kathiresan, S. (2019) Identification and Functional Characterization of Two Novel Fatty Acid Genes from Marine Microalgae for Eicosapentaenoic Acid Production, *Appl Biochem Biotechnol* 190, 1371-1384, Doi: 10.1007/s12010-019-03176-x.

- [15] Han, X., Wang, S., Zheng, L., and Liu, W. (2019) Identification and characterization of a delta-12 fatty acid desaturase gene from marine microalgae *Isochrysis galbana*, *Acta Oceanologica Sinica* 38, 107-113, Doi: 10.1007/s13131-019-1354-1.
- [16] Rajwade, A. V., Kadoo, N. Y., Borikar, S. P., Harsulkar, A. M., Ghorpade, P. B., and Gupta, V. S. (2014) Differential transcriptional activity of SAD, FAD2 and FAD3 desaturase genes in developing seeds of linseed contributes to varietal variation in alpha-linolenic acid content, *Phytochemistry* 98, 41-53, Doi: 10.1016/j.phytochem.2013.12.002.
- [17] Fu, Z., and Sinclair, A. J. (2000) Increased alpha-linolenic acid intake increases tissue alpha-linolenic acid content and apparent oxidation with little effect on tissue docosahexaenoic acid in the guinea pig, *Lipids* 35, 395-400, Doi: 10.1007/s11745-000-537-7.
- [18] Koletzko, B., Demmelmair, H., Hartl, W., Angelika, K., Koletzko, S., Sauerwald, T., and Sztitanyi, P. (1998) The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics, *Early Hum Dev* 53, S77-S97, Doi: 10.1016/s0378-3782(98)00067-x.
- [19] Owino, V. O., Slater, C., and Loechl, C. U. (2017) Using stable isotope techniques in nutrition assessments and tracking of global targets post-2015, *Proceedings of the Nutrition Society* 76, 495-503, Doi: 10.1017/s0029665117000295.
- [20] (2023) Radioisotopes in Medicine, World Nuclear Association, United Kingdom.
- [21] Fu, Z., Attar-Bashi, N. M., and Sinclair, A. J. (2001) 1-14C-Linoleic acid distribution in various tissue lipids of guinea pigs following an oral dose, *Lipids* 36, 255-260, Doi: 10.1007/s11745-001-0715-7.
- [22] Twining, C. W., Lawrence, P., Winkler, D. W., Flecker, A. S., and Brenna, J. T. (2018) Conversion efficiency of alpha-linolenic acid to omega-3 highly unsaturated fatty acids in aerial insectivore chicks, *J Exp Biol* 221, Doi: 10.1242/jeb.165373.
- [23] Demmelmair, H., Kuhn, A., Dokoupil, K., Hegele, V., Sauerwald, T., and Koletzko, B. (2015) Human lactation: oxidation and maternal transfer of dietary<sup>13</sup>C-labelled $\alpha$ -linolenic acid into human milk, *Isotopes Environ Health Stud* 52, 270-280, Doi: 10.1080/10256016.2015.1071362.
- [24] Brenna, J. T. (2002) Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5, 127-132, Doi: 10.1097/00075197-200203000-00002.
- [25] Pawlosky, R. J., Hibbeln, J. R., Novotny, J. A., and Salem, N. (2001) Physiological compartmental analysis of  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in adult humans, *J Lipid Res* 42, 1257-1265, Doi: 10.1016/s0022-2275(20)31576-5.
- [26] Das, U. N. (2006) Essential Fatty acids - a review, *Curr Pharm Biotechnol* 7, 467-482, Doi: 10.2174/138920106779116856.
- [27] Koletzko, B., and Rodriguez-Palmero, M. (1999) *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 4, 269-284, Doi: 10.1023/a:1018749913421.
- [28] Yen, C.-H., Dai, Y.-S., Yang, Y.-H., Wang, L.-C., Lee, J.-H., and Chiang, B.-L. (2008) Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis,

*Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 100, 66-73,  
Doi: 10.1016/s1081-1206(10)60407-3.

- [29] Nikkari, T., Rasanen, L., Viikari, J., Akerblom, H. K., Vuori, I., Pyorala, K., Uhari, M., Dahl, M., Lahde, P. L., Pesonen, E., and Suoninen, P. (1983) Serum fatty acids in 8-year-old Finnish boys: correlations with qualitative dietary data and other serum lipids, *Am J Clin Nutr* 37, 848-854, Doi: 10.1093/ajcn/37.5.848.
- [30] Landgraf-Leurs, M. M., Drummer, C., Froschl, H., Steinhuber, R., Von Schacky, C., and Landgraf, R. (1990) Pilot study on omega-3 fatty acids in type I diabetes mellitus, *Diabetes* 39, 369-375, Doi: 10.2337/diab.39.3.369.
- [31] Soares, E. S. M., Ferreira Itavo, C. C. B., Itavo, L. C. V., Dos Santos, G. T., Nazario, C. E. D., Soares, I. S. S., and Cavalheiro, L. F. (2022) Comparison of analytical methods for the fatty acid profile in ewes' milk, *PLoS One* 17, e0263071, Doi: 10.1371/journal.pone.0263071.
- [32] Soxhlet, F. (1879) Die gewichtsanalytische Bestimmung des Milchfettes, *Polytechnisches J.* 232.
- [33] Folch, J., Lees, M., and Stanley, G. H. S. (1957) A Simple Method for the Isolation and Purification of Total Lipides from Animal Tissues, *J Biol Chem* 226, 497-509, Doi: 10.1016/s0021-9258(18)64849-5.
- [34] Bligh, E. G., and Dyer, W. J. (1959) A Rapid Method of Total Lipid Extraction and Purification, *Can J Biochem Physiol* 37, 911-917, Doi: 10.1139/o59-099.
- [35] Lucas, A., Gibbs, J. A., Lyster, R. L., and Baum, J. D. (1978) Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk, *BMJ* 1, 1018-1020, Doi: 10.1136/bmj.1.6119.1018.
- [36] Onay, M., Sonmez, C., Oktem, H. A., and Yucel, M. (2016) Evaluation of Various Extraction Techniques for Efficient Lipid Recovery from Thermo-Resistant Microalgae, *Hindakia, Scenedesmus and Micractinium Species —Comparison of Lipid Extraction Methods from Microalgae*, *Am J Analyt Chem* 07, 141-150, Doi: 10.4236/ajac.2016.72012.
- [37] Xie, D., Jin, J., Sun, J., Liang, L., Wang, X., Zhang, W., Wang, X., and Jin, Q. (2017) Comparison of solvents for extraction of krill oil from krill meal: Lipid yield, phospholipids content, fatty acids composition and minor components, *Food Chem* 233, 434-441, Doi: 10.1016/j.foodchem.2017.04.138.
- [38] Hundrieser, K. E., Clark, R. M., Jensen, R. G., and Ferris, A. M. (1984) A comparison of methods for determination of total lipids in human milk, *Nutr Res* 4, 21-26, Doi: 10.1016/s0271-5317(84)80129-3.
- [39] Rome, K., and McIntyre, A. (2012) Intelligent use of Relative Response Factors in Gas Chromatography-Flame Ionisation Detection, *Chromatography Today*, 5.
- [40] Molnar, S., Olah, S., Burus, I., and Decsi, T. (2002) [Fatty acid composition of colostrum and mature human milk in Hungary], *Orv Hetil* 143, 1015-1020.
- [41] Minda, H., Kovacs, A., Funke, S., Szasz, M., Burus, I., Molnar, S., Marosvolgyi, T., and Decsi, T. (2004) Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week, *Ann Nutr Metab* 48, 202-209, Doi: 10.1159/000079821.



- [42] Mihalyi, K., Gyorei, E., Szabo, E., Marosvolgyi, T., Lohner, S., and Decsi, T. (2015) Contribution of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to human milk is still low in Hungarian mothers, *Eur J Pediatr* 174, 393-398, Doi: 10.1007/s00431-014-2411-6.
- [43] Kovacs, A., Funke, S., Marosvolgyi, T., Burus, I., and Decsi, T. (2005) Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 454-459, Doi: 10.1097/01.mpg.0000176181.66390.54.
- [44] Decsi, T., Thiel, I., and Koletzko, B. (1995) Essential Fatty-Acids in Full-Term Infants Fed Breast-Milk or Formula, *Arch Dis Child* 72, F23-F28, Doi: 10.1136/Fn.72.1.F23.
- [45] Decsi, T., Kelemen, B., Minda, H., Burus, I., and Kohn, G. (2000) Effect of type of early infant feeding on fatty acid composition of plasma lipid classes in full-term infants during the second 6 months of life, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30, 547-551, Doi: 10.1097/00005176-200005000-00015.
- [46] Farquharson, J., Cockburn, F., Patrick, W. A., Jamieson, E. C., and Logan, R. W. (1992) Infant Cerebral-Cortex Phospholipid Fatty-Acid Composition and Diet, *Lancet* 340, 810-813, Doi: 10.1016/0140-6736(92)92684-8.
- [47] Carlson, S. E., and Neuringer, M. (1999) Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: A summary and critical analysis of the literature, *Lipids* 34, 171-178, Doi: 10.1007/s11745-999-0351-2.
- [48] Decsi, T., and Koletzko, B. (2000) Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment, *Nutr Neurosci* 3, 293-306, Doi: 10.1080/1028415x.2000.11747327.
- [49] Innis, S. M. (1991) Essential Fatty-Acids in Growth and Development, *Prog Lipid Res* 30, 39-103, Doi: 10.1016/0163-7827(91)90006-Q.
- [50] Uauy, R., Hoffman, D. R., Mena, P., Llanos, A., and Birch, E. E. (2003) Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: Results of randomized controlled trials, *J Pediatr* 143, S17-S25, Doi: 10.1067/S0022-3476(03)00398-6.
- [51] Duchen, K., Gu, Y., and Bjorksten, B. (1998) Atopic sensitization during the first year of life in relation to long chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk, *Ped Res* 44, 478-484, Doi: 10.1203/00006450-199810000-00003.
- [52] Guesnet, P., Antoine, J. M., Rochette de Lempdes, J. B., Galent, A., and Durand, G. (1993) Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences, *Eur J Clin Nutr* 47, 700-710.
- [53] Harzer, G., Haug, M., Dieterich, I., and Gentner, P. R. (1983) Changing Patterns of Human-Milk Lipids in the Course of the Lactation and during the Day, *Am J Clin Nutr* 37, 612-621, Doi: 10.1093/ajcn/37.4.612.
- [54] Koletzko, B., Thiel, I., and Abiodun, P. O. (1992) The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa, *J Pediatr* 120, S62-70, Doi: 10.1016/s0022-3476(05)81238-7.
- [55] Jensen, R. G. (1996) The lipids in human milk, *Prog Lipid Res* 35, 53-92, Doi: 10.1016/0163-7827(95)00010-0.
- [56] Genzel-Boroviczeny, O., Wahle, J., and Koletzko, B. (1997) Fatty acid composition of human milk during the 1st month after term and preterm delivery, *Eur J Pediatr* 156, 142-147, Doi: 10.1007/s004310050573.

- [57] Fidler, N., and Koletzko, B. (2000) The fatty acid composition of human colostrum, *Eur J Clin Nutr* 39, 31-37, Doi: 10.1007/s003940050073.
- [58] Olsen, S. F., Sorensen, J. D., Secher, N. J., Hedegaard, M., Henriksen, T. B., Hansen, H. S., and Grant, A. (1992) Randomized Controlled Trial of Effect of Fish-Oil Supplementation on Pregnancy Duration, *Lancet* 339, 1003-1007, Doi: 10.1016/0140-6736(92)90533-9.
- [59] Connor, W. E., Lowensohn, R., and Hatcher, L. (1996) Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy, *Lipids* 31, S183-S187, Doi: 10.1007/bf02637073.
- [60] Gibson, R. A., Neumann, M. A., and Makrides, M. (1997) Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants, *Eur J Clin Nutr* 51, 578-584, Doi: 10.1038/sj.ejcn.1600446.
- [61] Helland, I. B., Saarem, K., Saugstad, O. D., and Drevon, C. A. (1998) Fatty acid composition in maternal milk and plasma during supplementation with cod liver oil, *Eur J Clin Nutr* 52, 839-845, Doi: 10.1038/sj.ejcn.1600656.
- [62] Burdge, G. C. (2022)  $\alpha$ -linolenic acid interconversion is sufficient as a source of longer chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in humans: An opinion, *Lipids* 57, 267-287, Doi: 10.1002/lipd.12355.
- [63] Firouzabadi, F. D., Shab-Bidar, S., and Jayedi, A. (2022) The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation, and infancy: An umbrella review of meta-analyses of randomized trials, *Pharm Res* 177, Doi: 10.1016/j.phrs.2022.106100.
- [64] Koletzko, B., and Bremer, H. J. (1989) Fat Content and Fatty Acid Composition of Infant Formulas, *Acta Paediatr Scand* 78, 513-521, Doi: 10.1111/j.1651-2227.1989.tb17929.x.
- [65] Hayat, L., Al-Sughayer, M., and Afzal, M. (1999) A comparative study of fatty acids in human breast milk and breast milk substitutes in Kuwait, *Nutr Res* 19, 827-841, Doi: 10.1016/S0271-5317(99)00044-5.
- [66] Decsi, T., Behrendt, E., and B., K. (1994 ) Fatty acid composition of Hungarian infant formulae revisited, *Acta Paediatr Hung* 34, 10.
- [67] Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Klier, C. M., Slavik, J. M., Holzer, I., Holub, M., Goldstone, S., Whitford, T. J., McGorry, P. D., and Berk, M. (2011) Decreased nervonic acid levels in erythrocyte membranes predict psychosis in help-seeking ultra-high-risk individuals, *Mol Psychiatry* 17, 1150-1152, Doi: 10.1038/mp.2011.167.
- [68] Jamieson, E. C., Farquharson, J., Logan, R. W., Howatson, A. G., Patrick, W. J. A., Weaver, L. T., and Cockburn, F. (1999) Infant cerebellar gray and white matter fatty acids in relation to age and diet, *Lipids* 34, 1065-1071, Doi: 10.1007/s11745-999-0458-5.
- [69] Bitsanis, D., Crawford, M. A., Moodley, T., Holmsen, H., Ghebremeskel, K., and Djahanbakhch, O. (2005) Arachidonic Acid Predominates in the Membrane Phosphoglycerides of the Early and Term Human Placenta, *J Nutr* 135, 2566-2571, Doi: 10.1093/jn/135.11.2566.

- [70] Babin, F., Sarda, P., Limasset, B., Descomps, B., Rieu, D., Mendy, F., and Crastes de Paulet, A. (1993) Nervonic acid in red blood cell sphingomyelin in premature infants: An index of myelin maturation?, *Lipids* 28, 627-630, Doi: 10.1007/bf02536057.
- [71] Kjellberg, E., Roswall, J., Bergman, S., Strandvik, B., and Dahlgren, J. (2018) Serum n-6 and n-9 Fatty Acids Correlate With Serum IGF-1 and Growth Up to 4 Months of Age in Healthy Infants, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66, 141-146, Doi: 10.1097/mpg.0000000000001691.
- [72] Martínez, M., and Mougán, I. (2002) Fatty Acid Composition of Human Brain Phospholipids During Normal Development, *J Neurochem* 71, 2528-2533, Doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062528.x.
- [73] Song, W., Zhang, K., Xue, T., Han, J., Peng, F., Ding, C., Lin, F., Li, J., Sze, F. T. A., Gan, J., and Chen, X. (2022) Cognitive improvement effect of nervonic acid and essential fatty acids on rats ingesting *Acer truncatum* Bunge seed oil revealed by lipidomics approach, *Food Funct* 13, 2475-2490, Doi: 10.1039/d1fo03671h.
- [74] Yu, J., Yuan, T., Zhang, X., Jin, Q., Wei, W., and Wang, X. (2019) Quantification of Nervonic Acid in Human Milk in the First 30 Days of Lactation: Influence of Lactation Stages and Comparison with Infant Formulae, *Nutrients* 11, Doi: 10.3390/nu11081892.
- [75] Aydin, İ., Turan, Ö., Aydin, F. N., Koç, E., HİrfanoğLu, İ. M., Akyol, M., ÖZtosun, M., AkgÜL, E. Ö., DemİRİN, H., KiliÇ, S., ErbiL, M. K., and ÖZgÜRtaŞ, T. (2014) Comparing the fatty acid levels of preterm and term breast milk in Turkish women, *Turk J Med Sci* 44, 305-310, Doi: 10.3906/sag-1302-131.
- [76] Bobiński, R., Mikulska, M., Mojska, H., and Simon, M. (2013) Comparison of the fatty acid composition of transitional and mature milk of mothers who delivered healthy full-term babies, preterm babies and full-term small for gestational age infants, *Eur J Clin Nutr* 67, 966-971, Doi: 10.1038/ejcn.2013.96.
- [77] Kuipers, R. S., Luxwolda, M. F., Dijck-Brouwer, D. A. J., and Muskiet, F. A. J. (2012) Fatty acid compositions of preterm and term colostrum, transitional and mature milks in a sub-Saharan population with high fish intakes, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 86, 201-207, Doi: 10.1016/j.plefa.2012.02.006.
- [78] Moltó-Puigmartí, C., Castellote, A. I., Carbonell-Estrany, X., and López-Sabater, M. C. (2011) Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants, *Clin Nutr* 30, 116-123, Doi: 10.1016/j.clnu.2010.07.013.
- [79] Rueda, R., Ramírez, M., García-Salmerón, J. L., Maldonado, J., and Gil, A. (1998) Gestational Age and Origin of Human Milk Influence Total Lipid and Fatty Acid Contents, *Ann Nutr Metab* 42, 12-22, Doi: 10.1159/000012713.
- [80] Thakkar, S. K., De Castro, C. A., Beauport, L., Tolsa, J.-F., Fischer Fumeaux, C. J., Affolter, M., and Giuffrida, F. (2019) Temporal Progression of Fatty Acids in Preterm and Term Human Milk of Mothers from Switzerland, *Nutrients* 11, Doi: 10.3390/nu11010112.
- [81] Kovács, A., Minda, H., Funke, S., Szász, M., Burus, I., Marosvölgyi, T., and Decsi, T. (2004) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában, *Gyermekgyógyászat* 55, 7.

- [82] Xiang, M., Lei, S., Li, T., and Zetterstrom, R. (1999) Composition of long chain polyunsaturated fatty acids in human milk and growth of young infants in rural areas of northern China, *Acta Paediatr* 88, 126-131, Doi: 10.1080/08035259950170268.
- [83] Gibson, R. A., and Kneebone, G. M. (1981) Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk, *Am J Clin Nutr* 34, 252-257, Doi: 10.1093/ajcn/34.2.252.
- [84] Boersma, E. R., Offringa, P. J., Muskiet, F. A., Chase, W. M., and Simmons, I. J. (1991) Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk, and mature milk: an international comparative study, *Am J Clin Nutr* 53, 1197-1204, Doi: 10.1093/ajcn/53.5.1197.
- [85] Martin, J. C., Bognoux, P., Fignon, A., Theret, V., Antoine, J. M., Lamisse, F., and Couet, C. (1993) Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation, *Am J Clin Nutr* 58, 653-659, Doi: 10.1093/ajcn/58.5.653.
- [86] Jackson, M. B., Lammikeefe, C. J., Jensen, R. G., Couch, S. C., and Ferris, A. M. (1994) Total Lipid and Fatty-Acid Composition of Milk from Women with and without Insulin-Dependent Diabetes-Mellitus, *Am J Clin Nutr* 60, 353-361, Doi: 10.1093/ajcn/60.3.353.
- [87] Luukkainen, P., Salo, M. K., and Nikkari, T. (1994) Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 months of lactation, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18, 355-360, Doi: 10.1097/00005176-199404000-00018.
- [88] Serra, G., Marletta, A., Bonacci, W., Campone, F., Bertini, I., Lantieri, P. B., Risso, D., and Ciangherotti, S. (1997) Fatty acid composition of human milk in Italy, *Biol Neonate* 72, 1-8.
- [89] Decsi, T., Olah, S., Molnar, S., and Burus, I. (2000) Fatty acid composition of human milk in Hungary, *Acta Paediatr* 89, 1394-1395, Doi: 10.1080/080352500300002679.
- [90] Bitman, J., Wood, L., Hamosh, M., Hamosh, P., and Mehta, N. R. (1983) Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants, *Am J Clin Nutr* 38, 300-312, Doi: 10.1093/ajcn/38.2.300.
- [91] Bitman, J., Freed, L. M., Neville, M. C., Wood, D. L., Hamosh, P., and Hamosh, M. (1986) Lipid composition of prepartum human mammary secretion and postpartum milk, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5, 608-615, Doi: 10.1097/00005176-198607000-00018.
- [92] Koletzko, B., Mrotzek, M., and Bremer, H. J. (1988) Fatty acid composition of mature human milk in Germany, *Am J Clin Nutr* 47, 954-959, Doi: 10.1093/ajcn/47.6.954.
- [93] Cunnane, S. C., and Armstrong, J. K. (1990) Long-chain fatty acid composition of maternal liver lipids during pregnancy and lactation in the rat: comparison of triglyceride to phospholipid, *J Nutr* 120, 338-345, Doi: 10.1093/jn/120.4.338.
- [94] Demmelmair, H., Baumheuer, M., Koletzko, B., Dokoupil, K., and Kratl, G. (1998) Metabolism of U13C-labeled linoleic acid in lactating women, *J Lipid Res* 39, 1389-1396, Doi: 10.1016/S0022-2275(20)32519-0.
- [95] Marosvolgyi, T., Kovacs, A., Lohner, S., Funke, S., Burus, I., and Decsi, T. (2006) [Fatty acid composition of human milk in mothers of preterm and full-term infants in the first three weeks of lactation], *Orv Hetil* 147, 1459-1463.
- [96] Larque, E., Demmelmair, H., and Koletzko, B. (2002) Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the

nervous system, *Ann N Y Acad Sci* 967, 299-310, Doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04285.x.

- [97] Innis, S. M. (2003) Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids, *J Pediatr* 143, S1-8, Doi: 10.1067/s0022-3476(03)00396-2.
- [98] Crawford, M. A., Golfetto, I., Ghebremeskel, K., Min, Y., Moodley, T., Poston, L., Phylactos, A., Cunnane, S., and Schmidt, W. (2003) The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants, *Lipids* 38, 303-315, Doi: 10.1007/s11745-003-1065-1.
- [99] Hamosh, M., and Salem, N., Jr. (1998) Long-chain polyunsaturated fatty acids, *Biol Neonate* 74, 106-120, Doi: 10.1159/000014017.
- [100] Hamosh, M., Henderson, T. R., Kemper, M. A., Orr, N. M., Gil, A., and Hamosh, P. (2001) Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LC-PUFA) During Early Development, 501, 397-401, Doi: 10.1007/978-1-4615-1371-1\_49.
- [101] Jensen, C. L., and Heird, W. C. (2002) Lipids with an emphasis on long-chain polyunsaturated fatty acids, *Clin Perinatol* 29, 261-281, Doi: 10.1016/s0095-5108(02)00010-6.
- [102] Ruan, C., Liu, X., Man, H., Ma, X., Lu, G., Duan, G., DeFrancesco, C. A., and Connor, W. E. (1995) Milk composition in women from five different regions of China: the great diversity of milk fatty acids, *J Nutr* 125, 2993-2998, Doi: 10.1093/jn/125.12.2993.
- [103] Rocquelin, G., Tapsoba, S., Dop, M. C., Mbemba, F., Traissac, P., and Martin-Prével, Y. (1998) Lipid content and essential fatty acid (EFA) composition of mature Congolese breast milk are influenced by mothers' nutritional status: Impact on infants' EFA supply, *Eur J Clin Nutr* 52, 164-171, Doi: 10.1038/sj.ejcn.1600529.
- [104] Spear, M. L., Hamosh, M., Bitman, J., Spear, M. L., and Wood, D. L. (1992) Milk and blood fatty acid composition during two lactations in the same woman, *Am J Clin Nutr* 56, 65-70, Doi: 10.1093/ajcn/56.1.65.
- [105] Demmelmair, H., Sauerwald, T., Fidler, N., Baumheuer, M., and Koletzko, B. (2001) Polyunsaturated fatty acid metabolism during lactation, *World Rev Nutr Diet* 88, 184-189, Doi: 10.1159/000059752.
- [106] Marosvölgyi, T., Dergez, T., Szentpéteri, J. L., Szabó, É., and Decsi, T. (2023) Higher Availability of Long-Chain Monounsaturated Fatty Acids in Preterm than in Full-Term Human Milk, *Life* 13, Doi: 10.3390/life13051205.
- [107] Raclot, T., Leray, C., Bach, A. C., and Groscolas, R. (1995) The selective mobilization of fatty acids is not based on their positional distribution in white-fat-cell triacylglycerols, *Biochem J* 311, 911-916, Doi: 10.1042/bj3110911.
- [108] Tsutsumi, R., Yamasaki, Y., Takeo, J., Miyahara, H., Sebe, M., Bando, M., Tanba, Y., Mishima, Y., Takeji, K., Ueshima, N., Kuroda, M., Masumoto, S., Harada, N., Fukuda, D., Yoshimoto, R., Tsutsumi, Y. M., Aihara, K.-i., Sata, M., and Sakaue, H. (2021) Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora, *Transl Res* 237, 16-30, Doi: 10.1016/j.trsl.2021.03.016.
- [109] Yang, Z.-H., Bando, M., Sakurai, T., Chen, Y., Emma-Okon, B., Wilhite, B., Fukuda, D., Vaisman, B., Pryor, M., Wakabayashi, Y., Sampson, M., Yu, Z.-X., Sakurai, A., Zarzour, A.,

- Miyahara, H., Takeo, J., Sakaue, H., Sata, M., and Remaley, A. T. (2016) Long-chain monounsaturated fatty acid-rich fish oil attenuates the development of atherosclerosis in mouse models, *Mol Nutr Food Res* 60, 2208-2218, Doi: 10.1002/mnfr.201600142.
- [110] Li, Z., Zhang, Y., Su, D., Lv, X., Wang, M., Ding, D., Ma, J., Xia, M., Wang, D., Yang, Y., Qiu, J., Hu, G., and Ling, W. (2014) The opposite associations of long-chain versus very long-chain monounsaturated fatty acids with mortality among patients with coronary artery disease, *Heart* 100, 1597-1605, Doi: 10.1136/heartjnl-2014-305777.
- [111] Sala-Vila, A., Castellote, A. I., Rodriguez-Palmero, M., Campoy, C., and López-Sabater, M. C. (2005) Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): Changes during lactation, *Nutrition* 21, 467-473, Doi: 10.1016/j.nut.2004.08.020.
- [112] Giuffrida, F., Cruz-Hernandez, C., Bertschy, E., Fontannaz, P., Masserey Elmelegy, I., Tavazzi, I., Marmet, C., Sanchez-Bridge, B., Thakkar, S., De Castro, C., Vinyes-Pares, G., Zhang, Y., and Wang, P. (2016) Temporal Changes of Human Breast Milk Lipids of Chinese Mothers, *Nutrients* 8, Doi: 10.3390/nu8110715.
- [113] Bitman, J., Wood, D. L., Mehta, N. R., Hamosh, P., and Hamosh, M. (1984) Comparison of the phospholipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants during lactation, *Am J Clin Nutr* 40, 1103-1119, Doi: 10.1093/ajcn/40.5.1103.
- [114] Hopperton, K. E., Pitino, M. A., Chouinard-Watkins, R., Shama, S., Sammut, N., Bando, N., Williams, B. A., Walton, K., Kiss, A., Unger, S. L., Bazinet, R. P., and O'Connor, D. L. (2021) Determinants of fatty acid content and composition of human milk fed to infants born weighing <1250 g, *Am J Clin Nutr* 114, 1523-1534, Doi: 10.1093/ajcn/nqab222.
- [115] Floris, L. M., Stahl, B., Abrahamse-Berkeveld, M., and Teller, I. C. (2020) Human milk fatty acid profile across lactational stages after term and preterm delivery: A pooled data analysis, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 156, Doi: 10.1016/j.plefa.2019.102023.
- [116] Berenhauser, A. C., Pinheiro do Prado, A. C., da Silva, R. C., Gioielli, L. A., and Block, J. M. (2011) Fatty acid composition in preterm and term breast milk, *Int J Food Sci* 63, 318-325, Doi: 10.3109/09637486.2011.627843.
- [117] Marin, M. C., Sanjurjo, A. L., Sager, G., Margheritis, C., and de Alaniz, M. J. (2009) [Fatty acid composition of human milk from mothers of preterm and full-term infants], *Arch Argent Pediatr* 107, 315-320, Doi: 10.1590/S0325-00752009000400008.
- [118] Jang, S. H., Lee, B. S., Park, J. H., Chung, E. J., Um, Y. S., Lee-Kim, Y. C., and Kim, E. A. (2011) Serial changes of fatty acids in preterm breast milk of Korean women, *J Hum Lact* 27, 279-285, Doi: 10.1177/0890334411405059.
- [119] Nyuar, K. B., Min, Y., Ghebremeskel, K., Khalil, A. K. H., Elbashir, M. I., and Cawford, M. A. (2010) Milk of northern Sudanese mothers whose traditional diet is high in carbohydrate contains low docosahexaenoic acid, *Acta Paediatr* 99, 1824-1827, Doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01940.x.
- [120] Jiang, J., Wu, K., Yu, Z., Ren, Y., Zhao, Y., Jiang, Y., Xu, X., Li, W., Jin, Y., Yuan, J., and Li, D. (2016) Changes in fatty acid composition of human milk over lactation stages and relationship with dietary intake in Chinese women, *Food Funct* 7, 3154-3162, Doi: 10.1039/c6fo00304d.

- [121] Sánchez-Hernández, S., Esteban-Muñoz, A., Giménez-Martínez, R., Aguilar-Cordero, M. J., Miralles-Buraglia, B., and Olalla-Herrera, M. (2019) A Comparison of Changes in the Fatty Acid Profile of Human Milk of Spanish Lactating Women during the First Month of Lactation Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. A Comparison with Infant Formulas, *Nutrients* 11, Doi: 10.3390/nu11123055.
- [122] Wu, K., Gao, R., Tian, F., Mao, Y., Wang, B., Zhou, L., Shen, L., Guan, Y., and Cai, M. (2018) Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in Chinese breast milk from colostrum to mature stage, *Br J Nutr* 121, 65-73, Doi: 10.1017/s0007114518002994.
- [123] Dominguez Ortega, F., Santana Reyes, C., Reyes Suarez, D., Quinteiro Gonzalez, S., and Calvo Rosales, J. (1997) [Fatty acid concentration analysis in colostrum and transitional milk], *An Esp Pediatr* 46, 455-459.
- [124] Khor, G. L., Tan, S. S., Stoutjesdijk, E., Ng, K. W. T., Khouw, I., Bragt, M., Schaafsma, A., Dijck-Brouwer, D. A. J., and Muskiet, F. A. J. (2020) Temporal Changes in Breast Milk Fatty Acids Contents: A Case Study of Malay Breastfeeding Women, *Nutrients* 13, Doi: 10.3390/nu13010101.
- [125] Li, J., Fan, Y., Zhang, Z., Yu, H., An, Y., Kramer, J. K. G., and Deng, Z. (2009) Evaluating the trans Fatty Acid, CLA, PUFA and Erucic Acid Diversity in Human Milk from Five Regions in China, *Lipids* 44, 257-271, Doi: 10.1007/s11745-009-3282-x.
- [126] Ntoumani, E., Strandvik, B., and Sabel, K. G. (2013) Nervonic acid is much lower in donor milk than in milk from mothers delivering premature infants—Of neglected importance?, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 89, 241-244, Doi: 10.1016/j.plefa.2013.06.005.
- [127] Strandvik, B., Ntoumani, E., Lundqvist-Persson, C., and Sabel, K.-G. (2016) Long-chain saturated and monounsaturated fatty acids associate with development of premature infants up to 18 months of age, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 107, 43-49, Doi: 10.1016/j.plefa.2016.01.002.
- [128] Chen, Z. Y., Kwan, K. Y., Tong, K. K., Ratnayake, W. M. N., Li, H. Q., and Leung, S. S. F. (1997) Breast milk fatty acid composition: A comparative study between Hong Kong and Chongqing Chinese, *Lipids* 32, 1061-1067, Doi: 10.1007/s11745-997-0137-6.
- [129] Yuhas, R., Pramuk, K., and Lien, E. L. (2006) Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA, *Lipids* 41, 851-858, Doi: 10.1007/s11745-006-5040-7.
- [130] Fulco, A. J., and Mead, J. F. (1961) The Biosynthesis of Lignoceric, Cerebronic, and Nervonic Acids, *J Biol Chem* 236, 2416-2420, Doi: 10.1016/s0021-9258(18)64013-x.
- [131] Bettger, W. J., DiMichelle-Ranalli, E., Dillingham, B., and Blackadar, C. B. (2003) Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups, *J Nutr Biochem* 14, 160-165, Doi: 10.1016/s0955-2863(02)00280-2.
- [132] Decsi, T., Marosvölgyi, T., and Szabó, É. (2023) Docosahexaenoic Acid in Formulas for Term Infants: The Way from Pioneer Idea to Mandatory Dietary Recommendation, *Life* 13, Doi: 10.3390/life13061326.
- [133] (2016) COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the

Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding, *O J EU*.

- [134] Xavier, L., and Marian, B. (2022) INFANT FORMULA, p 38, International Special Dietary Foods Industries.
- [135] Food and Agriculture Organization of the United Nations, and Organization, W. H. (2020) Codex Alimentarius, International Food Standards, In *STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS CODEX STAN 72-1981*, Codex Alimentarius Commission.
- [136] Ma, J., Palmer, D. J., Geddes, D., Lai, C. T., and Stinson, L. (2022) Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth, *Nutrients* 14, Doi: 10.3390/nu14235148.
- [137] Chong, H.-Y., Tan, L. T.-H., Law, J. W.-F., Hong, K.-W., Ratnasingam, V., Ab Mutalib, N.-S., Lee, L.-H., and Letchumanan, V. (2022) Exploring the Potential of Human Milk and Formula Milk on Infants' Gut and Health, *Nutrients* 14, Doi: 10.3390/nu14173554.
- [138] Friedman, Z., Danon, A., Lamberth, E. L., and Mann, W. J. (1978) Cord blood fatty acid composition in infants and in their mothers during the third trimester, *J Pediatr* 92, 461-466, Doi: 10.1016/s0022-3476(78)80450-8.
- [139] Whitcutt, J. M. (1957) South African pilchard oil. 6. The isolation and structure of a docosahexaenoic acid from South African pilchard oil, *Biochem J* 67, 60-64, Doi: 10.1042/bj0670060.
- [140] Farmer, E. H., and Van den Heuvel, F. A. (1938) 84. Unsaturated acids of natural oils. Part VII. Docosahexaenoic acid, an abundant highly-unsaturated acid of cod-liver oil, *J Chem Soc*, Doi: 10.1039/jr9380000427.
- [141] (2018) Breastfeeding A Mother's Gift, for Every Child, United Nations Children's Fund.
- [142] Organization, W. H. (2021) Infant and young child feeding, World Health Organization.
- [143] Theurich, M. A., Davanzo, R., Busck-Rasmussen, M., Díaz-Gómez, N. M., Brennan, C., Kylberg, E., Bærug, A., McHugh, L., Weikert, C., Abraham, K., and Koletzko, B. (2019) Breastfeeding Rates and Programs in Europe: A Survey of 11 National Breastfeeding Committees and Representatives, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 68, 400-407, Doi: 10.1097/mpg.0000000000002234.
- [144] Vaz, J. S., Maia, M. F. S., Neves, P. A. R., Santos, T. M., Vidaletti, L. P., and Victora, C. (2021) Monitoring breastfeeding indicators in high-income countries: Levels, trends and challenges, *Maternal & Child Nutrition* 17, Doi: 10.1111/mcn.13137.
- [145] Baker, P., Santos, T., Neves, P. A., Machado, P., Smith, J., Piwoz, E., Barros, A. J. D., Victora, C. G., and McCoy, D. (2020) First-food systems transformations and the ultra-processing of infant and young child diets: The determinants, dynamics and consequences of the global rise in commercial milk formula consumption, *Maternal & Child Nutrition* 17, Doi: 10.1111/mcn.13097.
- [146] Neves, P. A. R., Gatica-Domínguez, G., Rollins, N. C., Piwoz, E., Baker, P., Barros, A. J. D., and Victora, C. G. (2020) Infant Formula Consumption Is Positively Correlated with



Wealth, Within and Between Countries: A Multi-Country Study, *J Nutr* 150, 910-917, Doi: 10.1093/jn/nxz327.

- [147] Rollins, N., Piwoz, E., Baker, P., Kingston, G., Mabaso, K. M., McCoy, D., Ribeiro Neves, P. A., Pérez-Escamilla, R., Richter, L., Russ, K., Sen, G., Tomori, C., Victora, C. G., Zambrano, P., and Hastings, G. (2023) Marketing of commercial milk formula: a system to capture parents, communities, science, and policy, *Lancet* 401, 486-502, Doi: 10.1016/s0140-6736(22)01931-6.
- [148] Carlson, S. E., Cooke, R. J., Rhodes, P. G., Peeples, J. M., Werkman, S. H., and Tolley, E. A. (1991) Long-Term Feeding of Formulas High in Linolenic Acid and Marine Oil to Very Low Birth Weight Infants: Phospholipid Fatty Acids, *Ped Res* 30, 404-412, Doi: 10.1203/00006450-199111000-00003.
- [149] Ponder, D. L., Innis, S. M., Benson, J. D., and Siegman, J. S. (1992) Docosahexaenoic Acid Status of Term Infants Fed Breast Milk or Infant Formula Containing Soy Oil or Corn Oil, *Ped Res* 32, 683-687, Doi: 10.1203/00006450-199212000-00012.
- [150] Innis, S. M. (1992) Plasma and red blood cell fatty acid values as indexes of essential fatty acids in the developing organs of infants fed with milk or formulas, *J Pediatr* 120, S78-S86, Doi: 10.1016/s0022-3476(05)81240-5.
- [151] Uauy, R., Birch, E., Birch, D., and Peirano, P. (1992) Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants, *J Pediatr* 120, S168-S180, Doi: 10.1016/s0022-3476(05)81252-1.
- [152] Forsyth, S., Calder, P. C., Zotor, F., Amuna, P., Meyer, B., and Holub, B. (2018) Dietary Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid in Early Life: What Is the Best Evidence for Policymakers?, *Ann Nutr Metab* 72, 210-222, Doi: 10.1159/000487271.
- [153] Jasani, B., Simmer, K., Patole, S. K., and Rao, S. C. (2017) Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term, *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Doi: 10.1002/14651858.CD000376.pub4.
- [154] Conway, M. C., McSorley, E. M., Mulhern, M. S., Strain, J. J., van Wijngaarden, E., and Yeates, A. J. (2020) Influence of fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review, *Nutr Rev* 78, 627-646, Doi: 10.1093/nutrit/nuz086.
- [155] Decsi, T., and Kennedy, K. (2011) Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism, *Am J Clin Nutr* 94, S1914-S1919, Doi: 10.3945/ajcn.110.000893.
- [156] Lohner, S., Fekete, K., Marosvolgyi, T., and Decsi, T. (2013) Gender differences in the long-chain polyunsaturated fatty acid status: systematic review of 51 publications, *Ann Nutr Metab* 62, 98-112, Doi: 10.1159/000345599.
- [157] Lauritzen, L., Jorgensen, M. H., Olsen, S. F., Straarup, E. M., and Michaelsen, K. F. (2005) Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on developmental outcome in breast-fed infants, *Reprod Nutr Dev* 45, 535-547, Doi: 10.1051/rnd:2005044.
- [158] Minda, H., Larque, E., Koletzko, B., and Decsi, T. (2014) Systematic review of fatty acid composition of plasma phospholipids of venous cord blood in full-term infants, *Eur J Clin Nutr* 41, 125-131, Doi: 10.1007/s00394-002-0366-2.

- [159] Colombo, J., Carlson, S. E., Cheatham, C. L., Shaddy, D. J., Kerling, E. H., Thodosoff, J. M., Gustafson, K. M., and Brez, C. (2013) Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes, *Am J Clin Nutr* 98, 403-412, Doi: 10.3945/ajcn.112.040766.
- [160] EFSA Panel on Dietetic Products, N. a. A. N. (2010) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol, *EFSA J* 8, 1461, Doi: 10.2903/j.efsa.2010.1461.
- [161] EFSA Panel on Dietetic Products, N. a. A. N. (2013) Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union, *EFSA J* 11, Doi: 10.2903/j.efsa.2013.3408.
- [162] EFSA Panel on Dietetic Products, N. a. A. N. (2014) Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae, *EFSA J* 12, Doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
- [163] Basak, S., Mallick, R., Banerjee, A., Pathak, S., and Duttaroy, A. K. (2021) Maternal Supply of Both Arachidonic and Docosahexaenoic Acids Is Required for Optimal Neurodevelopment, *Nutrients* 13, Doi: 10.3390/nu13062061.
- [164] Koletzko, B., Bergmann, K., Brenna, J. T., Calder, P. C., Campoy, C., Clandinin, M. T., Colombo, J., Daly, M., Decsi, T., Demmelmair, H., Domellöf, M., FidlerMis, N., Gonzalez-Casanova, I., van Goudoever, J. B., Hadjipanayis, A., Hernell, O., Lapillonne, A., Mader, S., Martin, C. R., Matthäus, V., Ramakrishan, U., Smuts, C. M., Strain, S. J. J., Tanjung, C., Tounian, P., and Carlson, S. E. (2020) Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation, *Am J Clin Nutr* 111, 10-16, Doi: 10.1093/ajcn/nqz252.
- [165] Tounian, P., Bellaïche, M., and Legrand, P. (2021) ARA or no ARA in infant formulae, that is the question, *Arch Pediatr* 28, 69-74, Doi: 10.1016/j.arcped.2020.10.001.
- [166] Carlson, S. E., Schipper, L., Brenna, J. T., Agostoni, C., Calder, P. C., Forsyth, S., Legrand, P., Abrahamse-Berkeveld, M., van de Heijning, B. J. M., van der Beek, E. M., Koletzko, B. V., and Muhlhausler, B. (2021) Perspective: Moving Toward Desirable Linoleic Acid Content in Infant Formula, *Adv Nutr* 12, 2085-2098, Doi: 10.1093/advances/nmab076.
- [167] Brenna, J. T. (2016) Arachidonic acid needed in infant formula when docosahexaenoic acid is present, *Nutr Rev* 74, 329-336, Doi: 10.1093/nutrit/nuw007.
- [168] Crawford, M. A., Wang, Y., Forsyth, S., and Brenna, J. T. (2015) The European Food Safety Authority recommendation for polyunsaturated fatty acid composition of infant formula overrules breast milk, puts infants at risk, and should be revised, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 102-103, 1-3, Doi: 10.1016/j.plefa.2015.07.005.
- [169] Almeida, C. C., Mendonça Pereira, B. F., Leandro, K. C., Costa, M. P., Spisso, B. F., Conte-Junior, C. A., and Spigno, G. (2021) Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review, *Int J Food Sci* 2021, 1-31, Doi: 10.1155/2021/8850080.

# Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában

Kovács Andrea dr.,<sup>(1)</sup> Minda Hajnalka dr.,<sup>(1)</sup> Funke Simone dr.,<sup>(2)</sup>  
Szász Mária dr.,<sup>(1)</sup> Burus István dr.,<sup>(1)</sup>  
Marosvölgyi Tamás okl. vegyész<sup>(1)</sup> és Decsi Tamás dr.<sup>(1)</sup>

(1) Pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika  
(igazgató: Soltész Gyula dr.)

(2) Pécsi Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika  
(igazgató: Szabó István dr.)

## Összefoglalás

Korábban munkacsoportunk alacsonyabb dokozahexénsav (C22:6n-3, DHA) -tartalmat mért az érett anyatejben, mint a colostrumban. Vizsgálatunk célja volt az anyatej zsírsavösszetételének nyomon követése a laktáció első heteiben. Egészséges (n=18, kor: 29,4 [3,9] év; átlag [SD]), érett újszülöttet szült nők anyatejét gyűjtöttük a szülés utáni hét minden napján, majd a laktáció 14. és 28. napján. A női tej zsírsavösszetételét nagy felbontóképességű kapilláris gáz-folyadék kromatográfiával határoztuk meg. Míg az esszenciális zsírsavak közül a linolsav nem mutatott szignifikáns változást a laktáció első hónapjában gyűjtött tejminták között, az alfa-linolénsav értékei szignifikánsan nagyobbá váltak a laktáció 5. napjára, majd további növekedést mutattak. A legfontosabb n-6 hosszú szénláncú zsírsav, az arachidonsav értékei folyamatos és szignifikáns csökkenést mutattak a laktáció előrehaladtával. A DHA-értékekben szignifikáns csökkenést a 14. és a 28. szoptatási nap között láttunk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a laktáció előrehaladtával az anyatej linolsavtartalma változatlan, azonban az alfa-linolénsav szignifikáns növekedést, az arachidonsav és a dokozahexénsav pedig szignifikáns csökkenést mutatnak. Fontos megfigyelésnek tartjuk továbbá, hogy a magyar női tej DHA-tartalma kisebb, mint számos más populációban mért érték.

## Kulcsszavak:

szoptatás, zsírsavak

## Bevezetés

Az időre született, egészséges csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. Az esetek egy jelentékeny részében azonban az anya nem szoptat(hat), így az újszülött tápszerrel való táplálására kényyszerülünk. A szoptatott vagy tápszerrel táplált csecsemőket összehasonlító fejlődésneurológiai vizsgálatok során általában azt észlelték, hogy az anyatejjel tápláltak kis mértékben ugyan, de statisztikailag szignifikánsan jobb eredményt értek el, mint a tápszerrel tápláltak. Felvetődött, hogy a jelenség magyarázatául a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavaknak a csecsemő szomatomentalis fejlődését serkentő hatása szolgálhat.

A legfontosabb hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (long-chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA), mint az arachidonsav (C20:4n-6, AA) és a dokozahexénsav (C22:6n-3, DHA) fontos szerepet játszanak a csecsemő szomatikus és neurológiai fejlődésében, így egyre nagyobb szerepet kapnak a gyermekgyógyászati táplálkozástudományban, és ezen belül a csecsemőtáplálásban is. A hosz-

Gyermekgyógyászat 2004. 4.



Dr. Kovács Andrea  
Pécs  
József A. u. 7.  
7623

szú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak beépülnek a membránokba, részt vesznek a membránstruktúrák fluiditásának és permeabilitásának fenntartásában, valamint receptorok és enzimek aktivitásának szabályozásában. Ezen túlmenően a prosztaglandinok, tromboxánok és leukotriének mint biológiailag aktív vegyületek szintézisének előanyagai.<sup>(2)</sup>

A DHA elsősorban az újszülöttek és csecsemők látásélességének alakulásában és központi idegrendszeri fejlődésében játszik fontos szerepet, míg az AA-t a testi növekedéssel hozzák összefüggésbe. Míg a DHA alkotja a retinában a fotoreceptor-sejtek zsírtartalmának több mint 90%-át, addig az AA nagy koncentrációban van jelen a frontális kéreg neuronjaiban.<sup>(12)</sup> Az idegsejtek gyors ütemű osztódásának, differenciálódásának és mielinizációjának perinatális időszakában a zsírsavkínálat mennyisége és minősége befolyásolja az idegrendszer fejlődését.

Az n-6 zsírsavak előanyaga a linolsav (C18:2n-6, LA), az n-3 zsírsavaké pedig az alfa-linolénsav (C18:3n-3, ALA). Az emberi szervezet az esszenciális zsírsavakat és hosszú szénláncú metabolitjait nem képes de novo szintetizálni. Az intrauterin növekedéshez a zsírsavakat a placenta biztosítja, szülés után pedig ideális esetben az anyatej. Az anyatej zsírtartalma és zsírsavösszetétele változó. Az anyatej zsírsavösszetételét több tényező is befolyásolja, köztük a terhességi kor, a laktáció aktuális szakasza, az anya paritása, egyes betegségek, mint az anyai diabetes, illetve genetikai és egyéb egyéni faktorok. Így szerepet játszhat a szoptató anya etnikai hovatartozása, kultúrája, szociális és gazdasági helyzete, ugyanis ezek a tényezők összefüggenek az anya étrendjével, azaz szervezetének esszenciális zsírsavakkal való ellátottságával. A női tej zsírsavtartalma a mobilizálható anyai zsírszövetből, az emlő zsírsavszintézisétől és nagymértékben az anyai táplálkozástól függ.

Ismerve a többszörösen telítetlen zsírsavak fiziológiás körülmények között, különösen az újszülöttekben és csecsemőkben betöltött jelentős szerepét, fontosnak tartjuk annak vizsgálatát, hogy az élet korai szakaszában milyen mennyiségben jut hozzá a szervezet ezekhez a

zsírsavakhoz. Az irodalmi adatok nem adnak világos képet az anyatej zsírsavösszetételének korai posztnatális változásáról, a vizsgálatok egyike sem követte napról napra az anyatej zsírsavösszetételének alakulását a laktáció korai szakaszában. Munkacsoportunkon belül felmerült az a kérdés is, hogy a korábban a colostrum és az érett női tej zsírsavösszetételében látott különbség a laktáció melyik szakaszában alakult ki.<sup>(5,14,15)</sup>

## Vizsgált személyek és módszerek

A jelen vizsgálatunkban egészséges, érett újszülöttet szült nők (összesen 18) anyatejét gyűjtöttük a szülés utáni héten minden nap, majd a laktáció 14. és 28. napján. A terhesség és a szülés szövődménymentes volt, az újszülöttek nem szenvedtek veleszületett fejlődési rendellenességben, cardiorespiratoricus és metabolikus adaptációjuk zavartalanul történt. Az újszülöttek közül 1 császármetszéssel, 17 pedig hüvelyi úton született. Az anyák közül 6 primipara és 12 multipara volt. A vizsgálatokat a Pécsi Orvostudományi Egyetem illetékes Etikai Bizottsága engedélyezte és a szülők a szükséges felvilágosítást követően a vizsgálatokhoz írásban hozzájárultak.

Az anyák táplálkozási (húsfélék, tejtermékek) és főzési (növényi olaj, állati zsír) szokásaira vonatkozóan kérdőívek segítségével nyertünk adatokat.

A tejmintákat az esti szoptatások alkalmával, a szoptatások végén nyertük. A méréseket a Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának laboratóriumában végeztük. A tejmintákat  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk, és csak egyszer, közvetlen az analízis előtt olvastottuk fel. A zsírtartalom meghatározása gravimetriás módszerrel történt. A zsírsavanalízis során a lipideket 0,1 ml tejmintából extraháltuk kloroform/metanol eleggyel.<sup>(6)</sup> Belső standardként pentadekánsavat (C15:0) alkalmaztunk. A zsírsavakat sósavas közegben hidrolizáltuk és metanollal átésztereztük ( $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 45 perc). A zsírsav-metilészterek mennyiségét nagy felbontóképességű kapilláris gáz-folyadék kromatográffal határoztuk meg (Finnigan, 9001, Finnigan/Triometrics, USA). A készülék paraméterei:  $\text{H}_2$  vívőgáz, split injektáló (1:15), 40 m hosszú, poláros, cianopro-

pil fázisú kapilláris oszlop (DB-23, J&W Scientific, USA), lángionizációs detektor, automata mintaváltó (A200SE, CTCAnalytics, CH). A hőprogram a következő volt: kezdeti hőmérséklet: 100 °C 0,1 percig, majd hőmérsékletnövelés 40 °C/perc sebességgel 180 °C-ig. Ezt egyperces izoterm szakasz követte, majd 2 °C/perc sebességgel emelkedés 200 °C-ig, ismét egyperces izoterm szakasz következett, végül 10 °C/perc emelkedés 240 °C-ig, utána 9,9 perces izoterm szakasz. A vívőgáz konstans áramlási sebessége 0,3 m/s volt (100 °C-ra vonatkoztatva). Ezen metodikával a nöitej-mintákból 32 zsírsavat sikerült elkülöníteni és mennyiségileg meghatározni. Az egyes zsírsavaknak megfelelő csúcsok azonosítását kereskedelmi forgalomban kapható standardok segítségével végeztük. (A minták zsírsavösszetételét a zsírtartalom tömegszázalékában [% tömeg/tömeg] fejeztük ki, ugyanis a colostrum és a női tej zsírtartalma – következőképp zsírsavtartalma – változik egy-egy szoptatás során, azonban a zsírsavak egymáshoz viszonyított megoszlása állandó.) Az eredmények statisztikai értékelése az SPSS for Windows, Release 8.0.0 (SPSS Inc., Chicago, AL) segítségével történt. Az eredményeket a non-parametrikus Wilcoxon-teszttel vetettük össze, a különbségeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az eredményeket medián és szélsőértékek formájában közöljük, mert egyes, a női tejmintában kis koncentrációban előforduló zsírsavak értékeinek matematikai megoszlása nem követte az ún. normális megoszlást.

## Eredmények

Az anyai életkor ( $29,4 \pm 3,9$  év, átlag  $\pm$  SD), az újszülött gesztációs kora ( $39,0 \pm 1,7$  hét), születési testhossza ( $51,1 \pm 2,8$  cm) és súlya ( $3509 \pm 526$  g) éppúgy, mint pszichoszomatikus fejlettségük megfelelt az élettani értékeknek. Az anyák táplálkozási szokásaiban lényeges különbség nem volt, kiemelendő azonban, hogy a hal, illetve hal eredetű táplálékok 3 anya étrendjéből teljesen hiányoztak, míg 3 anya étrendjében hetente egyszer, 12 anyánál pedig havonta 1–3 alkalommal szerepeltek.

A tejminták zsírtartalma 4–8 g/100 ml között mozgott. A legfontosabb telített zsírsav, a

palmitinsav (C16:0) értékei csökkentek a vizsgált periódusban. A mirisztinsav- (C14:0) és sztearinsav- (C18:0) értékek lényegesen változást nem mutattak a laktáció első hónapjában. Az összes telített zsírsav tartalom szignifikánsan növekedett a laktáció 7. napjára (1. táblázat). Szignifikáns csökkenés volt kimutatható az összes cisz egyszerűen telítetlen zsírsav értékében a laktáció első 2 hetében (1. táblázat).

Az n-6 esszenciális zsírsav, az LA-értékei változatlanok bizonyultak a vizsgált periódusban (1. ábra). Ezzel ellentétben, az LA-ból kiinduló szintézis termékei, az ejkoadiénsav (C20:2n-6), a dihomó- $\gamma$ -linolénsav (C20:3n-6), az AA, a dokozadiénsav (C22:2n-6), a dokozatetrénsav (C22:4n-6) és a dokozapenténsav (C22:5n-6) szinte napról napra szignifikáns csökkenést mutattak. Az AA-értékek alakulását a 2. ábrán szemléltetjük.

Az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA a laktáció első 2 hetében szignifikáns emelkedést mutatott (3. ábra), míg az ALA-ból kiinduló szintézis köztermékeinek, az ejkozatriénsav (C20:3n-3) és az ejkozapenténsav (C20:5n-3) értékeiben szignifikáns csökkenést láttunk. Míg a DHA-értékek szignifikáns növekedések a 3. és 14. nap között, addig statisztikailag szignifikáns csökkenés volt kimutatható a 14. és 28. nap között (4. ábra). Vizsgálatunk összes számszerű eredményéről másutt számoltunk be teljes részletességgel.<sup>(14)</sup>

## Megbeszélés

A laktáció előtti és alatti anyai táplálkozás egyaránt döntő szerepet játszik az anyatej zsírsavösszetételének alakulásában, de egyéb tényezők is hatással vannak az anyatej lipidösszetételére.

A legtöbb korábbi tanulmány kimutatta, hogy az anyatej AA- és DHA-tartalma a laktáció előrehaladtával jelentősen csökkent, míg az anyatej LA- és ALA-értékeinek változása kevésbé jól körvonalazható. Gibson és mtsai, illetve Harzer és mtsai szerint az LA- és ALA-értékek a laktáció előrehaladtával növekedést mutatnak a colostrumban és az érett női tejben

is, ugyanakkor számos egyéb tanulmány szerint az LA- és ALA-tartalom a laktáció során nem változik.<sup>(9,10,13)</sup> Az LA- és az ALA-tartalom alakulására vonatkozó ellentétes megállapítások is ismertek, pl. *Boersma és mtsai* szignifikáns növekedést találtak ALA-értékek esetében a colostrum és az érett női tej között, de LA esetén nem, ugyanakkor *Jackson és mtsai* az LA-tartalomra vonatkozóan mutattak ki szignifikáns emelkedést a laktáció 14. és 84. napja között, viszont ALA esetén nem találtak változást.<sup>(11,11)</sup>

Korábban munkacsoportunk szignifikánsan nagyobb LA- és ALA-, illetve kisebb DHA- és AA-tartalmat mért érett anyatejben, mint colostrumban. Ekkor a mintavétel a colostrum esetén az 5. napon, illetve az érett női tej esetében a laktáció átlagosan 4. hónapjában történt.<sup>(5,15)</sup>

A jelen vizsgálatunkban az anyatej zsírsavtartalmának változását napról napra követtük a laktáció első hetében. Az 1–4. ábrákon a

biológiai négy legfontosabb zsírsav mennyiségének alakulását követhetjük nyomon. Az n-6 esszenciális zsírsav LA értéke nem változott, míg az n-3 esszenciális zsírsav alfa-linolénsav folyamatos növekedést mutatott a laktáció első hónapjában. Ez a megfigyelésünk megegyezik *Boersma és mtsai* által közölt eredményekkel.<sup>(1)</sup>

Vizsgálatunkban az AA-értékek szignifikánsan nagyobbak voltak a laktáció kezdeti szakaszán, mint az azt követő hetekben. A laktáció előrehaladtával szignifikáns csökkenést láttunk az 1. és 5. napon, továbbá az 5. és 28. napon mért értékek között. Azonkívül nemcsak maga az AA, de különböző prekursorai is nagyobb mennyiségben voltak kimutathatóak a colostrumban, mint az érett anyatejben. Ezzel ellentétben a DHA-tartalomban nem volt szignifikáns különbség a laktáció első hetében, annak ellenére sem, hogy prekursorai (C20:3n-3, C22:5n-3) szignifikáns csökkenést mutattak a laktáció korai szakaszában. A DHA esetében

## 1. TÁBLÁZAT

Az anyatej telített, cisz egyszeresen telítetlen, transz izomer telítetlen, n-3 többszörösen telítetlen, valamint n-6 többszörösen telítetlen zsírsavtartalma a laktáció korai szakaszában

	1. nap	5. nap	7. nap	14. nap	28. nap
Összes telített	41,04 (5,30) <sup>a,b</sup>	44,02 (4,50)	44,44 (11,00) <sup>a</sup>	44,14 (6,72) <sup>b</sup>	42,72 (8,78)
Összes MUFA	36,79 (4,72) <sup>a</sup>	36,00 (4,51)	35,93 (6,64) <sup>a</sup>	34,78 (6,35)	35,75 (6,84)
Összes transz	1,69 (1,48)	1,70 (0,75)	1,38 (1,04)	1,50 (0,65)	2,06 (1,27)
Összes n-6 LCPUFA	3,71 (1,15)	2,55 (0,88) <sup>a</sup>	2,08 (0,43) <sup>a,c</sup>	1,94 (0,35) <sup>c</sup>	1,87 (0,52)
Összes n-6 PUFA	18,55 (3,40)	17,23 (4,67)	18,70 (5,25)	19,00 (5,64)	19,02 (7,10)
Összes n-3 LCPUFA	0,46 (0,40) <sup>a,b</sup>	0,40 (0,25) <sup>a</sup>	0,40 (0,16)	0,43 (0,12)	0,34 (0,10) <sup>b</sup>
Összes n-3 PUFA	1,02 (0,36)	1,05 (0,35)	1,04 (0,36)	1,12 (0,28)	0,98 (0,42)

Az adatokat medián (kvartálok közötti távolság) formájában adjuk meg

<sup>a,b</sup>= $p < 0,05$ , <sup>c</sup>= $p < 0,001$

Összes telített zsírsav=C12:0+C14:0+C16:0+C17:0+C18:0+C20:0+C22:0+C24:0

Összes cisz egyszeresen telítetlen zsírsav (MUFA)=C16:1n-7+C17:1n-7+C18:1n-7+C18:1n-9+C20:1n-9+C22:1n-9+C24:1n-9

Összes transz zsírsav=C16:1t+C18:1t+C18:2t

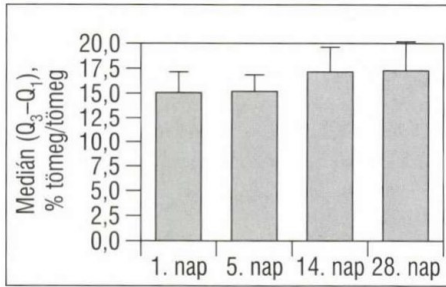
PUFA=többszörösen telítetlen zsírsav; LCPUFA=hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav

Összes n-6 PUFA=C18:2n-6+C18:3n-6+C20:2n-6+C20:3n-6+C20:4n-6+C22:4n-6+C22:5n-6

Összes n-6 LCPUFA=C20:2n-6+C20:3n-6+C20:4n-6+C22:4n-6+C22:5n-6

Összes n-3 PUFA=C18:3n-3+C18:4n-3+C20:3n-3+C20:5n-3+C22:5n-3+C22:6n-3

Összes n-3 LCPUFA=C20:3n-3+C20:5n-3+C22:5n-3+C22:6n-3

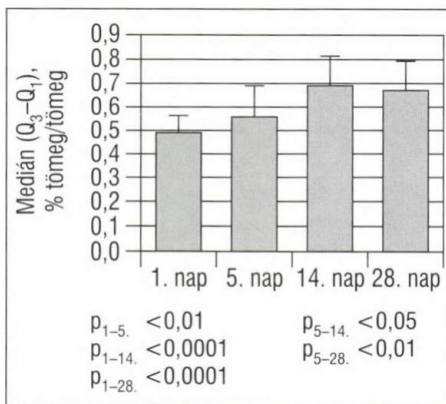


1. ábra

A nőtej-minták (n=18) linolsav-tartalma a laktáció 1., 5., 14. és 28. napján

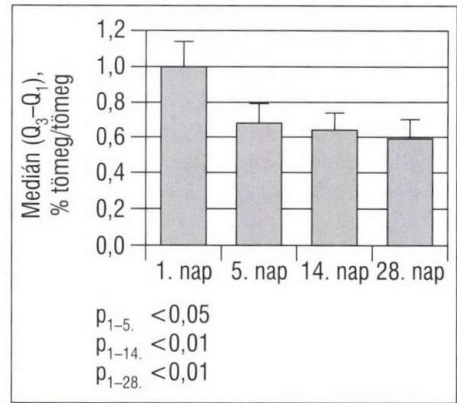
szignifikáns csökkenés csak a 14. és 28. nap között jelentkezett.

Azon feltételezésünk, hogy a zsírsavtartalmat tekintve a colostrum és az érett női tej között éles határt húzhatnánk, jelen vizsgálatunkban nem igazolódott. A colostrum a zsírsavtartalmat tekintve folyamatosan alakul át érett női tejjé. Az esszenciális zsírsav tartalom fokozatos növekedésével párhuzamosan a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav tartalom csökken. Magzati életkorban a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavval való ellátottság a placentán keresztül viszonylag magas. Szülés után az anyai raktárak hamar kimerülnek, mivel ezek a zsírsavak gya-



3. ábra

A nőtej-minták (n=18) arachidonsav-tartalma a laktáció 1., 5., 14. és 28. napján

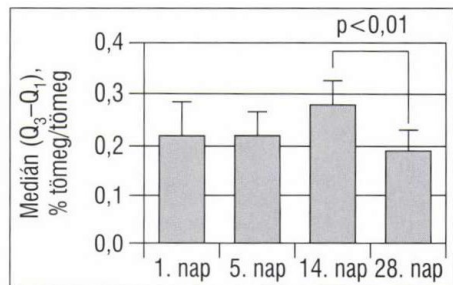


2. ábra

A nőtej-minták (n=18)  $\alpha$ -linolénsav-tartalma a laktáció 1., 5., 14. és 28. napján

korlatilag nem raktározódnak a zsírszövetben. Az anyatejképződés során végbemenő de novo AA- és DHA-szintézis útján nem tud annyi termelődni, hogy fenntartsa a kezdeti magas szintet, a DHA- és AA-tartalom csökkeni fog. Úgy tűnik, a colostrum zsírsavtartalma mintegy átmenetet képez a magzati, illetve az újszülöttkori zsírsavellátottság között.

Számos közlemény számolt már be időre született újszülöttekben és koraszülöttekben nagyobb DHA-bevitel mellett jobb vizuális és kognitív fejlődésről.<sup>(3,7)</sup> Hasonlóan pozitív összefüggést észleltek az LCPUFA-bevitel és a hossz- és súlygyarapodás között is.<sup>(16)</sup> A női tej LCPUFA-tartalmának alakulása tehát hatással



4. ábra

A nőtej-minták (n=18) dokozahexénsav tartalma a laktáció 1., 5., 14. és 28. napján

lehet a csecsemő szellemi és testi fejlődésére egyaránt.

Egy korábbi nemzetközi összehasonlító vizsgálat eredményei alapján számos, tőlünk földrajzilag eltérő környezetben élő populációban az anyatej DHA-tartalma jelentősen, néhány esetben többszörös mértékben nagyobbak bizonyult a magyar mintákra jellemző értéknél.<sup>(6)</sup> A DHA legfontosabb forrása a tengeri hal, illetve a tengeri hal eredetű élelmiszerek,

így a különbség feltehetően a magyar anyák kismértékű halfogyasztásával magyarázható. A szoptató nők által kitöltött diétás kérdőívek szerint a legtöbb anya havonta mindössze 1–3 alkalommal fogyasztott halat. Mivel a DHA létfontosságú a csecsemő idegrendszeri fejlődésében, ezért a magyar női tejminták vizsgálatunkban is tapasztalt alacsony DHA-tartalma felveti a szoptató anyák DHA-ellátottsága javításának kérdését.

#### Changes in fatty acid composition of human milk during the first month of lactation

Kovács A.,<sup>(1)</sup> Minda H.,<sup>(1)</sup> Funke S.,<sup>(2)</sup> Szász M.,<sup>(1)</sup> Burus I.,<sup>(1)</sup> Marosvölgyi T.,<sup>(1)</sup> Decsi T.<sup>(1)</sup>  
(<sup>(1)</sup>Dept. of Paediatrics, (<sup>(2)</sup>Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Medical Faculty, University of Pécs, Pécs)

#### SUMMARY

We earlier reported a lower contribution of docosahexaenoic acid (C22:6n-3, DHA) to the fatty acid composition of mature human milk in Hungary than in many different parts of the world. The main aim of the present study was to investigate the long-chain polyunsaturated fatty acid content of human milk during the early phase of lactation. Human milk samples were

collected from healthy women (n=18, age: 29.4 [3.9] years, mean [SD]) day by day during the first week and thereafter on the 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days after delivery. The fatty acid composition of the milk was determined by high-resolution capillary gas-liquid chromatography. The linoleic acid levels did not undergo significant changes during the first month after delivery, whereas the alpha-linolenic acid level was significantly higher and the arachidonic acid level was significantly lower on the 5<sup>th</sup> than on the 1<sup>st</sup> day of lactation. The DHA level did not change significantly during the first 2 weeks after delivery, but decreased significantly between the 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days of lactation.

#### Key words:

breastfeeding, fatty acids

#### IRODALOM

- Boersma, E.R., Offringa, P.J., Muskiet, F.A.J.: Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk and mature milk: an international comparative study. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 1197-1204, 1991.
- Clandinin, M., Cheema, S., Field, C.J., Garg, M.L., Venkatraman, J., Clandinin, T.R.: Dietary fat: exogenous determination of membrane structure and cell function. *FASEB J.* 5, 2761-2769, 1991.
- Decsi T., Koletzko B.: Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Acta Paediatr. Suppl.* 395, 31-37, 1994.
- Decsi T., Ertl T., Koletzko B.: A colostrum, az érett női tej és a csecsemőtápszerek zsírsavösszetétele. *Gyermekgyógyászat* 48, 18-25, 1997.
- Decsi T., Oláh S., Molnár S., Burus I.: Fatty acid composition of human milk in Hungary (Letter to the Editor). *Acta Paediatr.* 89, 1394-1395, 2000.
- Decsi T., Oláh S., Molnár S., Burus I.: A női tej zsírsavösszetételéről az atópiás betegségek kialakulása kockázatának szempontjából. *Gyermekgyógyászat* 51, 202-208, 2000.
- Decsi T., Koletzko B.: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment. *Nutr. Neurosci.* 3, 293-306, 2000.
- Folch, J., Lees, M., Sloane Stanley, G.H.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226, 497-509, 1957.



9. Gibson, R.A., Kneebone, G.M.: Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 34, 252-257, 1981.
10. Harzer, G., Haug, M., Dietrich, I., Gentner, P.R.: Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am. J. Clin. Nutr.* 37, 612-621, 1983.
11. Jackson, M.B., Lammi-Keefe, C.L., Jensen, R.G.: Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 353-361, 1994.
12. Makrides, M., Neumann, M.A., Byard, R.W., Simmer, K., Gibson, R.A.: Fatty acid composition of brain, retina and erythrocytes in breast and formula fed infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 189-194, 1994.
13. Martin, J.C., Bougnoux, P., Fignon, A.: Dependence of human milk essential fatty acids on adipose tissue stores during lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 58, 653-659, 1993.
14. Minda H., Kovács A., Funke S., Szász M., Burus I., Molnár Sz., Marosvölgyi T., Decsi T.: Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach on the first week. *Ann Nutr. Metab.* accepted for publication.
15. Molnár Sz., Oláh Sz., Burus I., Decsi T.: A colostrum és az érett női tej zsírsavösszetétele Magyarországon. *Orv. Hetil.* 143, 1015-1019, 2002.
16. Xiang, M., Lei, S., Li, T.: Composition of long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk and growth of young infants in rural areas of northern China. *Acta Paediatr.* 88, 126-131, 1999.

## SAJTÓKÖZLEMÉNY

### Az 5. Konduktív Nevelési Világkongresszus jelentősége

A Nemzetközi Pető Intézet Budapesten, június 20–22. között rendezte meg 5. Konduktív Nevelési Világkongresszusát. 1990 óta többek közt Japánban és az Egyesült Királyságban is tartottak Konduktív Nevelési Világkongresszust, minden esetben magas rangú védnökökkel. 11 plenáris és összesen 104 válogatott előadásával, mintegy 200 percnyi eszembemutatóval, több oktatási CD ROM-mal, magyar és angol nyelven megjelentetett absztrakt-kiadvánnyal és 23 országból érkező, több mint 250 résztvevőjével több eseményt is tömörített. Főbb témái a konduktív nevelés eredményeinek mérése, a nemzetközi jelenlét sajátosságai, a társszakmák elméleti és módszertani témaköréi, a motoros diszfunctióval élők integrációs és esélyegyenlőségi lehetőségei voltak. Mivel az érintettek száma világszerte tartósan magas, s a központi idegrendszeri sérüléssel születettek száma folyamatosan újratermelődik, ugyanakkor jól alkalmazható megelőzhetősége és gyógyítási módja még nincs, ránc, magyarokra, a Pető-módszer hazájára jelentős morális felelősség hárul. Napjainkban itthon 6000, míg a világban 15 millió, ún. cerebrál parézissel élő ember van, ami nemcsak az egyént és a családot, hanem az egész társadalmat is érintő súlyos problémát jelent. A Pető által megalált, Hári által továbbfejlesztett és hazánkban államilag támogatott módszer az utóbbi két évtizedben világhírre tett szert, mivel a konduktív nevelés a személyen keresztül történő megközelítéssel rangosabb életminőséget, jóval magasabb társadalmi aktivitást eredményez azoknál az érintetteknek, akiknél e módszer sikerrel alkalmazható. A konduktív nevelés tipikusan nemzetközi összefogást igénylő szakma, melyben a konduktor, vagyis a képzés, továbbképzés, konzultáció fő szerepet játszik, s ennek teremtet nemzetközi lehetőséget a világkongresszus. A Nemzetközi Pető Intézet főiskolája és gyakorlóintézményei teljes, komprehenzív rendszert biztosítanak a konduktív nevelés alkalmazásának a csecsemőszűrésben, korai fejlesztésben, az óvodai, iskolai, majd a beilleszkedést is nyomonkövető rendszerben, míg más országok ennek a rendszernek csak egy-egy elemét valósítják meg. A módszert alkalmazó szakemberek teljes körű főiskolai képzése is csak hazánkban áll rendelkezésre, így a világban mindenütt Magyarországon képzett konduktorok dolgoznak.

A világkongresszus célja mindenekelőtt a szakmai fejlődés elősegítése volt, valamint az, hogy Magyarország megőrizze szellemi, kutató képző, metodikai és minőségvédelmi centrumának vezető szerepét a világban.

## Changes of Fatty Acid Composition of Human Milk during the First Month of Lactation: A Day-to-Day Approach in the First Week

Hajnalka Minda<sup>a</sup> Andrea Kovács<sup>a</sup> Simone Funke<sup>b</sup> Mária Szász<sup>a</sup>  
István Burus<sup>a</sup> Szilárd Molnár<sup>a</sup> Tamás Marosvölgyi<sup>a</sup> Tamás Decsi<sup>a</sup>

Departments of <sup>a</sup>Paediatrics and <sup>b</sup>Obstetrics and Gynecology, University of Pécs, Pécs, Hungary

### Key Words

Arachidonic acid · Docosahexaenoic acid · Essential fatty acids · Human colostrum · Long-chain polyunsaturated fatty acids · Mature human milk

### Abstract

**Background:** Fatty acid composition of human milk (HM) is known to change considerably during lactation. However, we were unable to find data on changes of fatty acid composition of HM during the very early phase of lactation, i.e. in the first week of life. **Subjects and Methods:** HM samples were obtained from 18 healthy lactating women every day during the first week and thereafter on the 14th and 28th days of lactation. Fatty acid composition of colostrum and mature HM samples was determined by high-resolution capillary gas-liquid chromatography. **Results:** Values of the n-6 essential fatty acid, linoleic acid, in HM did not change significantly during the first month of lactation, whereas values of the n-3 essential fatty acid,  $\alpha$ -linolenic acid, showed significant increases during the first 2 weeks of lactation (1st day: 0.49 [0.12], % weight/weight, median [ranges from the 1st to the 3rd quartile], 14th day: 0.69 [0.31],  $p < 0.05$ ). In contrast, values of the n-6 long-chain metabolites, eico-

sadienoic-, dihomogamma-linolenic- and arachidonic acid, as well as the values of the n-3 long-chain metabolites, eicosatrienoic-, and eicosapentaenoic acid exhibited significant decreases during the entire period investigated. The principal n-3 long-chain metabolite, docosahexaenoic acid, showed a significant increase between the 3rd and 14th days, but a significant decrease between the 14th and 28th days (3rd day: 0.15 [0.13], 14th day: 0.28 [0.11],  $p < 0.05$ , 28th day: 0.19 [0.12],  $p < 0.01$ ). There were statistically significant positive correlations between arachidonic and docosahexaenoic acid values on the 1st ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.01$ ), 5th ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.05$ ) and the 6th ( $r = 0.53$ ,  $p < 0.05$ ) days of lactation. **Conclusion:** Fatty acid composition of HM changes significantly even during the first week of lactation. The lack of positive correlation between essential fatty acids and their long-chain metabolites suggests that it is not only the availability of essential fatty acids that influences the fatty acid composition of human colostrum.

Copyright © 2004 S. Karger AG, Basel

### KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2004 S. Karger AG, Basel  
0250-6807/04/0483-0202\$21.00/0

Accessible online at:  
www.karger.com/anm

Dr. Tamás Decsi  
Department of Paediatrics, University of Pécs  
József A. u. 7.  
HU-7623 Pécs (Hungary)  
Tel. +36 72 535900, Fax +36 72 535971, E-Mail tamas.decsi@aok.pte.hu

## Introduction

Fatty acid composition of the majority of infant formulae differs considerably from that of human milk (HM) in the contribution of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) to their fatty acid composition. While HM contains the physiologically most important LC-PUFAs, arachidonic acid (C20:4n-6, AA) and docosahexaenoic acid (C22:6n-3, DHA) [1–3], many of the currently available infant formulae are devoid of these fatty acids [4–6]. LC-PUFAs are not only important for early postnatal visual, cognitive and somatic development [7–9], but differences in HM LC-PUFA contents have recently been associated to the vulnerability to atopic sensitization in infancy as well [10]. Infant formulae supplemented with LC-PUFAs have been made available in several countries; however, the need of full-term infants for dietary LC-PUFA intake has not been generally accepted as yet [8, 9]. Hence, investigations on HM fatty acid composition may be relevant both from the point of view of infant feeding practices and from epidemiological aspects.

Contribution of the LC-PUFAs to the fatty acid composition of HM exhibits considerable variability not only among populations [1–3], but also among the different periods of lactation [2, 3, 11]. Clear delineation of time-related changes in the fatty acid composition of HM may contribute to better understanding of the physiology of human lactation. Early postnatal changes in the fatty acid composition of HM are of special interest [12], because attempts of modification of the in utero supply of LC-PUFAs [13, 14] should obviously be harmonized with the modification of the diet of lactating women [15, 16].

Somewhat to our surprise, we were unable to find day-to-day data on the fatty acid composition of HM during the very early phase of lactation in a literature search. Therefore we set out to investigate the fatty acid composition of colostrum and mature HM during the first month of lactation: we obtained HM samples every day during the first week and thereafter on the 14th and 28th day of lactation.

## Subjects and Methods

HM samples were obtained from 18 healthy lactating women living in Pécs, Hungary. Only mothers of apparently healthy, singleton, full-term infants were included in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University Medical School of Pécs, and informed consent was obtained from each woman before enrolment into the study. Diets were evaluated with a food-frequency questionnaire on feeding and cooking habits (intakes of meat, dairy products, animal fat, vegetable oil).

Collection of HM samples was carried out day by day during the first week and thereafter on the 14th and 28th days after delivery. Mothers manually expressed hind milk samples in the obstetrical ward during the first 5 days of lactation, thereafter HM samples were collected by one of us (A.K.) daily at the family home. Samples were obtained between 08:00 and 10:00 h and stored at 4–8 °C to less than 4 h until collection and transfer to the laboratory.

In the laboratory, all colostrum and mature HM samples were deep frozen and thawed only once, immediately before analysis. Lipids were extracted from 100 µl of milk with chloroform/methanol [17] after addition of the internal standard (pentadecaenoic acid, C15:0). Fatty acid methyl esters were determined by high-resolution capillary gas liquid chromatography (equipment: Finnigen 9001, Finnigan/Tremetrics Inc., Tex., USA) with split injection (ratio 1:15) and a flame ionization detector. A cyanopropyl column of 40 m length (DB-23, J&W Scientific, Calif., USA) was used. The temperature program was the following: initial temperature 100 °C for 0.1 min, temperature increase by 40 °C min<sup>-1</sup> up to 180 °C, 1-min isotherm period, temperature increase by 2 °C min<sup>-1</sup> up to 200 °C, 1-min isotherm period, temperature increase by 10 °C min<sup>-1</sup> up to 240 °C, 9.9-min isotherm period. The constant linear velocity was 0.3 m s<sup>-1</sup> (referred to 100 °C).

Peak identification was verified by authentic standards. Results were expressed as percentages (% weight/weight) of fatty acids detected with a chain length between 12 and 24 carbon atoms. Data are presented as medians and ranges from the first to the third quartile, because skewed distributions were found, particularly for low concentrations of fatty acids. We used SPSS for Windows, Release 7.5 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) for the statistical analysis. First, repeated measures ANOVA was carried out. If this test indicated significant variability of the data, the Wilcoxon signed-rank test was used for comparing fatty acid data between days of lactation. Differences were regarded as statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results

Maternal age ( $29.4 \pm 4.0$  years, mean  $\pm$  SD), infantile gestational age ( $39.1 \pm 1.6$  weeks), birth length ( $51.3 \pm 2.8$  cm) and weight ( $3,537 \pm 528$  g) as well as the early psychosomatic development of the infants corresponded to physiological values. Six women were primiparous and 12 multiparous. Only 1 newborn was delivered by cesarean section. Food frequency questionnaire data did not reveal any kind of restrictive diet among the mothers. The contribution of fish or fish products to maternal diets was low: 3 women totally failed to include fish or fish products into their diet, only 4 women consumed fish at least once a week, whereas 11 mothers consumed fish on 1–3 occasions per month.

Values of the principal saturated fatty acid, palmitic acid (C16:0), exhibited a time-dependent decrease throughout the study period (table 1). Values of myristic acid (C14:0), stearic acid (C18:0) and the sum of saturated fatty acids did not show consequent changes during the

**Table 1.** Saturated, *cis* monounsaturated and *trans* isomeric fatty acid composition of human milk during the early phase of lactation (data are % weight/weight presented as medians and ranges from the 1st to the 3rd quartile)

	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day	14th day	28th day
C14:0	5.16 (2.06) <sup>g</sup>	5.63 (3.16) <sup>g</sup>	8.01 (4.22) <sup>g</sup>	6.95 (3.22)	7.04 (1.86)	7.35 (3.61)	7.56 (3.91)	6.77 (4.13)	6.25 (3.11)
C16:0	25.73 (2.20) <sup>g</sup>	25.32 (2.11) <sup>g</sup>	25.28 (3.39) <sup>g</sup>	24.50 (2.77) <sup>g,h,d,c</sup>	23.67 (2.19) <sup>g</sup>	22.96 (3.02)	22.49 (2.24) <sup>d</sup>	23.17 (2.49)	22.33 (4.37) <sup>e</sup>
C18:0	6.96 (2.03) <sup>a,f,g</sup>	6.68 (1.13) <sup>b</sup>	6.01 (0.65) <sup>f</sup>	6.13 (1.38) <sup>b,g</sup>	6.01 (1.42)	6.02 (1.01) <sup>a</sup>	6.24 (1.13)	6.53 (1.31)	7.04 (1.66)
Sum of saturated	41.04 (5.30) <sup>g</sup>	41.41 (4.99) <sup>b,f</sup>	44.25 (6.22)	42.49 (4.64)	44.02 (4.50)	42.69 (5.32)	44.44 (11.00) <sup>a,b</sup>	44.14 (6.72) <sup>f,g</sup>	42.72 (8.78)
Sum of MUFA	36.79 (4.72) <sup>a</sup>	37.46 (4.66) <sup>b,c</sup>	34.82 (4.41)	37.12 (3.79)	36.00 (4.51)	35.99 (7.44)	35.93 (6.64) <sup>a,b</sup>	34.78 (6.35) <sup>e</sup>	35.75 (6.84)
Sum of <i>trans</i>	1.69 (1.48) <sup>a</sup>	1.59 (1.22)	1.57 (1.07) <sup>a</sup>	1.41 (0.91)	1.70 (0.75)	1.32 (0.87)	1.38 (1.04)	1.50 (0.65)	2.06 (1.27)

a,b,c,d,e = p < 0.05; f = p < 0.01; g = p < 0.001 between values. The underlined letters indicate that the differences were significant also between the first value and any value following the second one.

Sum of saturated = C12:0 + C14:0 + C16:0 + C17:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0.

Sum of *cis* monounsaturated (MUFA) = C16:1n-7 + C17:1n-7 + C18:1n-7 + C18:1n-9 + C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9.

Sum of *trans* = C16:1t + C18:1t + C18:2tt.

**Table 2.** N-6 polyunsaturated fatty acid composition of human milk during the early phase of lactation (data are % weight/weight presented as medians and ranges from the 1st to the 3rd quartile)

	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day	14th day	28th day
C18:2n-6	15.00 (3.49)	14.51 (4.03)	13.49 (4.82)	13.46 (3.14)	15.12 (4.20)	15.71 (3.71)	16.54 (5.16)	17.05 (5.64)	17.24 (5.06)
C20:2n-6	1.09 (0.26) <sup>g</sup>	0.96 (0.42) <sup>f</sup>	0.78 (0.27) <sup>e,f,n</sup>	0.81 (0.27) <sup>g</sup>	0.67 (0.18) <sup>g,m</sup>	0.60 (0.18) <sup>a,m</sup>	0.55 (0.13) <sup>l</sup>	0.46 (0.11) <sup>l,m</sup>	0.41 (0.09)
C20:3n-6	0.69 (0.22) <sup>g</sup>	0.70 (0.49) <sup>g</sup>	0.69 (0.51) <sup>b,h</sup>	0.62 (0.28) <sup>a,f,i</sup>	0.59 (0.35) <sup>c,g,g</sup>	0.51 (0.33) <sup>d</sup>	0.49 (0.17) <sup>b,c,f</sup>	0.48 (0.12) <sup>d,g,h,l</sup>	0.47 (0.15)
C20:4n-6	1.00 (0.30) <sup>g</sup>	0.88 (0.29) <sup>a</sup>	0.78 (0.38) <sup>a,c,f</sup>	0.71 (0.25) <sup>g,h</sup>	0.68 (29) <sup>b,f</sup>	0.62 (0.21) <sup>e,g</sup>	0.67 (0.11) <sup>d</sup>	0.64 (0.16) <sup>b,c,d,h</sup>	0.59 (0.23)
C22:2n-6	0.17 (0.09) <sup>g</sup>	0.16 (0.11) <sup>i</sup>	0.15 (0.08) <sup>m</sup>	0.16 (0.07) <sup>l</sup>	0.13 (0.05) <sup>f</sup>	0.12 (0.05) <sup>k</sup>	0.11 (0.03) <sup>g,h</sup>	0.07 (0.05) <sup>e,f,g,h,i,k,l,m</sup>	0.06 (0.04)
C22:4n-6	0.61 (0.30) <sup>g</sup>	0.48 (0.33) <sup>f</sup>	0.37 (0.27) <sup>a,c,f</sup>	0.31 (0.14) <sup>a,i</sup>	0.25 (0.11) <sup>j,g</sup>	0.22 (0.11) <sup>e,i</sup>	0.20 (0.07) <sup>h</sup>	0.16 (0.05) <sup>b,i,h</sup>	0.15 (0.05) <sup>b</sup>
C22:5n-6	0.16 (0.09) <sup>g</sup>	0.14 (0.08) <sup>f</sup>	0.11 (0.06) <sup>e,f,c</sup>	0.11 (0.08) <sup>h</sup>	0.09 (0.04) <sup>a</sup>	0.08 (0.05) <sup>a,b,c,d</sup>	0.08 (0.05)	0.07 (0.03) <sup>d</sup>	0.06 (0.03)
Sum of n-6									
LC-PUFA	3.71 (1.15) <sup>g</sup>	3.33 (1.31) <sup>i</sup>	3.24 (1.27) <sup>a,i,l</sup>	2.82 (0.91) <sup>i</sup>	2.55 (0.88) <sup>b,i,l</sup>	2.32 (0.98) <sup>e</sup>	2.08 (0.43) <sup>b,k</sup>	1.94 (0.35) <sup>e,k</sup>	1.87 (0.52)
Sum of n-6 PUFA	18.55 (3.40) <sup>a</sup>	18.37 (4.38)	17.04 (4.35)	17.11 (2.59) <sup>a</sup>	17.23 (4.67)	18.25 (2.90)	18.70 (5.25)	19.00 (5.64)	19.02 (7.10)

a,b,c,d = p < 0.05; e,f,g,h,i = p < 0.01; j,k,l = p < 0.001; m,n = p < 0.0001 between values. The underlined letters indicate that the differences were significant also between the first value and any value following the second one.

PUFA denotes polyunsaturated fatty acid. LC-PUFA denotes long-chain polyunsaturated fatty acid. Sum of n-6 PUFA = C18:2n-6 + C18:3n-6 + C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6. Sum of n-6 LC-PUFA = C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6.

first month of lactation. During the first days after birth, values of C14:0 exhibited a significant increase, while those of C18:0 showed a significant decrease; C14:0 and C18:0 values did not change thereafter. The sum of saturated fatty acids increased significantly by the 7th day of lactation.

Values of the sum of *cis* monounsaturated fatty acids decreased significantly during the first 2 weeks of lactation (table 1). The sum of *trans* isomeric fatty acids decreased significantly between the 1st and 3rd days of lactation (table 1).

Values of the n-6 essential fatty acid, linoleic acid (C18:2n-6, LA), were constant in HM fatty acid composi-

tion during the whole period investigated. In contrast, values of eicosadienoic acid (C20:2n-6), dihomo- $\gamma$ -linolenic acid (C20:3n-6), AA, docosadienoic acid (C22:2n-6), docosatetraenoic acid (C22:4n-6) and docosapentaenoic acid (C22:5n-6) exhibited significant decreases in a nearly day-to-day manner (table 2). Consequently, the sum of n-6 PUFA decreased significantly between the 1st and 4th days only, whereas the sum of n-6 LC-PUFA became lower and lower with advancing duration of lactation (table 2).

Values of the n-3 essential fatty acid,  $\alpha$ -linolenic acid (C18:3n-3, ALA) exhibited significant increases during the first 2 weeks of lactation (table 3). In contrast, signifi-

**Table 3.** N-3 polyunsaturated fatty acid composition of human milk during the early phase of lactation (data are in % weight/weight presented as medians and ranges from the 1st to the 3rd quartile)

	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day	14th day	28th day
C18:3n-3	0.49 (0.12) <sup>a</sup>	0.52 (0.18) <sup>b</sup>	0.54 (0.20) <sup>c</sup>	0.53 (0.28) <sup>a</sup>	0.56 (0.32)	0.57 (0.21)	0.64 (0.40)	0.69 (0.31) <sup>b,c</sup>	0.67 (0.36)
C20:3n-3	0.08 (0.03) <sup>a</sup>	0.08 (0.04) <sup>i</sup>	0.07 (0.04) <sup>b</sup>	0.07 (0.04) <sup>d</sup>	0.05 (0.05) <sup>c</sup>	0.06 (0.03) <sup>a,b,f,i</sup>	0.06 (0.04)	0.05 (0.03) <sup>d</sup>	0.04 (0.02) <sup>c,f</sup>
C22:5n-3	0.16 (0.12) <sup>a</sup>	0.16 (0.09) <sup>e</sup>	0.13 (0.07) <sup>a,e,f</sup>	0.13 (0.09) <sup>e</sup>	0.11 (0.02) <sup>e,g</sup>	0.10 (0.03)	0.10 (0.03)	0.10 (0.03)	0.11 (0.03)
C22:6n-3	0.22 (0.22)	0.19 (0.14)	0.15 (0.13) <sup>a</sup>	0.19 (0.10)	0.22 (0.19)	0.24 (0.24)	0.27 (0.13)	0.28 (0.11) <sup>a,f</sup>	0.19 (0.12) <sup>f</sup>
Sum of n-3									
LC-PUFA	0.46 (0.40) <sup>a,b,c</sup>	0.42 (0.19) <sup>f,d</sup>	0.33 (0.23) <sup>a,f</sup>	0.38 (0.28)	0.40 (0.25) <sup>b</sup>	0.40 (0.25)	0.40 (0.16)	0.43 (0.12)	0.34 (0.10) <sup>c,d</sup>
Sum of n-3 PUFA	1.02 (0.36)	0.97 (0.30)	0.86 (0.30) <sup>a</sup>	0.90 (0.55)	1.05 (0.35)	0.99 (0.26)	1.04 (0.36)	1.12 (0.28) <sup>a</sup>	0.98 (0.42)

<sup>a,b,c,d,e</sup> =  $p < 0.05$ ; <sup>f,g,i</sup> =  $p < 0.01$  between values. The underlined letters indicate that the differences were significant also between the first value and any value following the second one.

PUFA denotes polyunsaturated fatty acid. LC-PUFA denotes long-chain polyunsaturated fatty acid. Sum of n-3 PUFA = C18:3n-3 + C18:4n-3 + C20:3n-3 + C20:5n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3. Sum of n-3 LC-PUFA = C20:3n-3 + C20:5n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3.

**Table 4.** Spearman  $\rho$  correlation coefficients between values of the n-6 and n-3 essential and long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk samples obtained from 18 healthy lactating women

	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day	7th day	14th day	28th day
LA vs. ALA	-0.04	-0.30	-0.30	0.113	0.20	-0.28	-0.04	0.03	-0.17
LA vs. AA	-0.18	-0.20	0.18	-0.01	0.23	0.16	0.26	0.29	0.01
ALA vs. DHA	-0.29	-0.10	-0.04	0.54*	-0.00	-0.25	-0.53*	-0.58*	0.11
AA vs. DHA	0.67*	0.37	0.32	0.03	0.56*	0.53*	0.36	0.13	0.40

LA = Linoleic acid; ALA =  $\alpha$ -linolenic acid; AA = arachidonic acid; DHA = docosahexaenoic acid.

\* =  $p < 0.05$ .

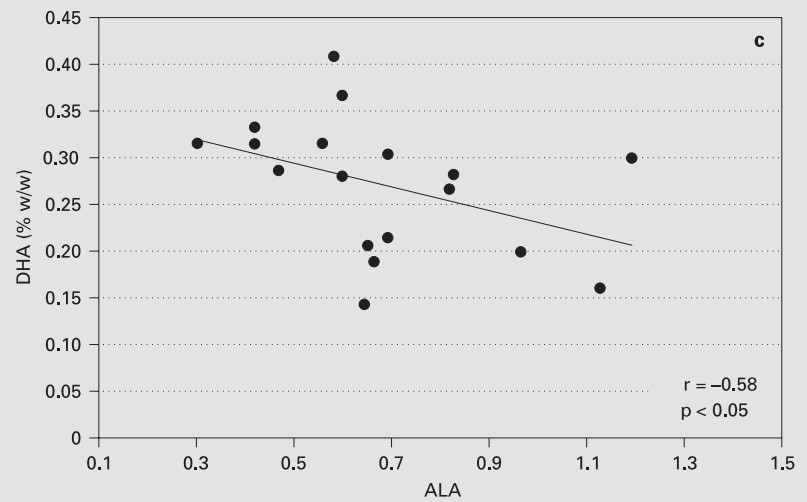
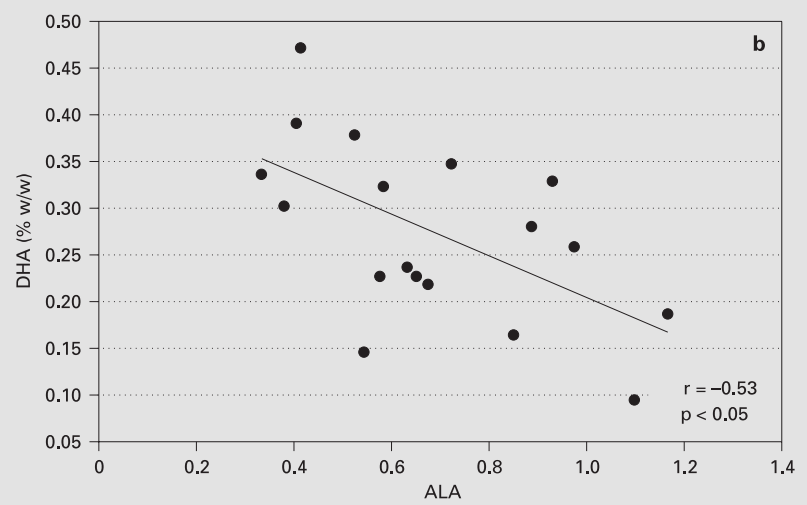
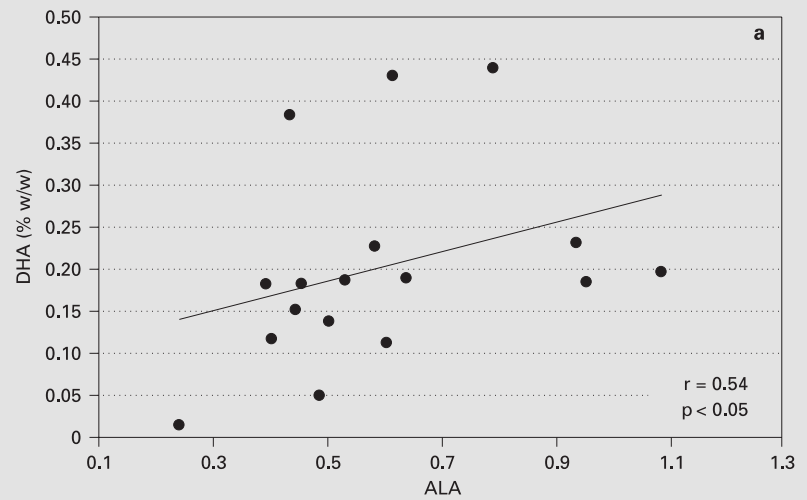
cant decreases were seen in eicosatrienoic acid (C20:3n-3) and docosapentaenoic acid (C22:5n-3) values (table 3). DHA values showed an insignificant decreasing tendency during the first 3 days, whereas there was a statistically significant increase between the 3rd and 14th days and a statistically significant decrease between the 14th and 28th days. DHA values measured on the 28th day did not differ from those measured in the first week of lactation. Values of the sum of n-3 LC-PUFA showed significant decreases throughout the period investigated. In contrast, there was a significant increase in the values of the sum of n-3 PUFA between the 1st and 14th days.

Linear correlation analysis showed significant positive correlations between ALA and DHA values on the 4th day, but significant negative correlations on the 7th and 14th days of lactation (fig. 1). There were no significant correlations between the values LA and ALA or those of LA and AA throughout the study period (table. 4). Signifi-

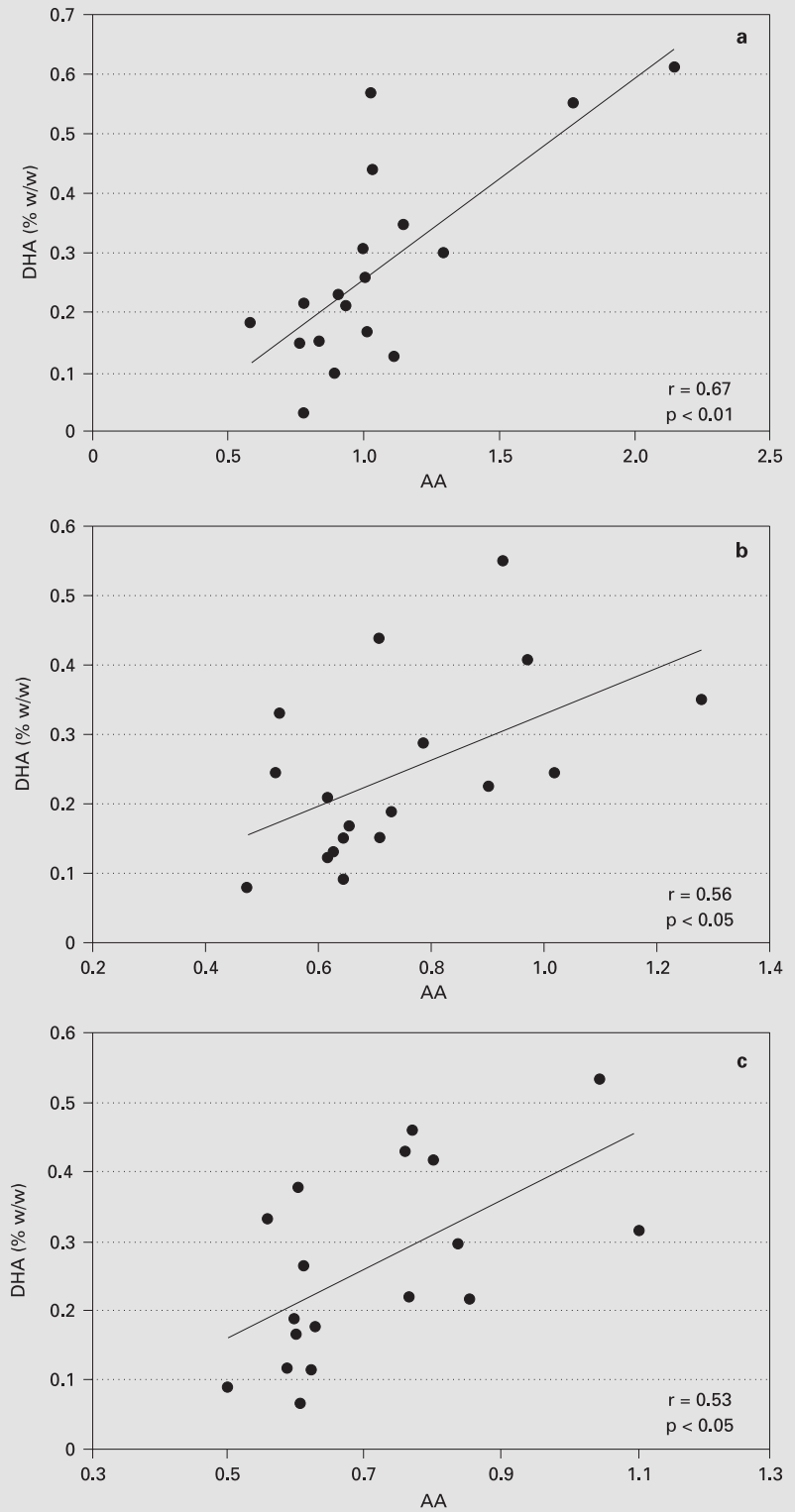
cant and positive correlations were seen between AA and DHA values on the 1st, 5th and 6th days of lactation (fig. 2).

## Discussion

DHA is essential for early human neurodevelopment [9, 18]. Moreover, significant positive correlations were reported between HM DHA values and gains in weight and length in 3-month-old full-term infants whose mothers followed vegan-like diet [19]. Maternal diet both before and during lactation plays a decisive role in determining the fatty acid composition of HM. However, various non-dietary factors also influence HM lipid composition. Among these factors, the effect of the duration of lactation on the fatty acid composition of HM was addressed in several studies [11, 19–28].



**Fig. 1.**  $\alpha$ -Linolenic acid (ALA) values are depicted against docosahexaenoic acid (DHA) values in HM samples obtained from 18 healthy lactating women on the 4th (a), 7th (b) and 14th (c) day of lactation.



**Fig. 2.** Arachidonic acid (AA) values are depicted against docosahexaenoic acid (DHA) values in HM samples obtained from 18 healthy lactating women on the 1st (a), 5th (b) and 6th (c) day of lactation.

Most of the above-mentioned studies clearly demonstrated that the contribution of AA and DHA to HM fatty acid composition decreased considerably with increasing duration of lactation, meanwhile changes of HM LA and ALA values during lactation remained much less clear. Among the classical reports, Gibson et al. [15] and Harzer et al. [21] suggested an increasing tendency of both LA and ALA values between colostrum and mature HM, whereas no time-dependent variability in contribution of LA and ALA to the fatty acid composition of HM was reported in several other studies [19, 23, 24, 26, 27]. Definitely controversial findings were also reported, e.g. Boersma et al. [22] found a significant increase of ALA – but not LA – values between colostrum and mature HM, whereas Jackson et al. [25] found a significant increase of LA – but not ALA – in HM lipids between the 14th and 84th days of lactation. Previously we reported significantly lower values of LA and ALA and significantly higher values of AA and DHA in HM derived following median duration of lactation of 4 months, than in samples collected on the 5th day after delivery [28].

Much of the above-outlined controversy may originate from differences in samples collection, since the majority of studies investigated the lipid composition of HM but in a few stages of lactation. Lipid composition of colostrum was compared to those of transitional and mature HM milk in several classical studies [29–31]; however, data on the changes of fatty acid composition among colostrums samples, i.e. in HM obtained within the first week of lactation, are rather limited. In the present study, we analyzed day-to-day changes in the fatty acid composition of HM during the first week of lactation. Values of the n-6 essential fatty acid, LA did not change, whereas those of the n-3 essential fatty acid, ALA, exhibited a continuous increase during the first month of lactation. These findings are in full agreement with the report of Boersma et al. [22] who found a significant increase of ALA but not LA between colostrum and mature HM.

In the present study, AA values were significantly higher in HM collected in the early days of lactation than in that obtained following the first week. Moreover, not only AA itself but also its various precursors were significantly higher in colostrum than in mature HM. In contrast, DHA values did not show significant differences among samples obtained during the first week of lactation, in spite of the fact that the precursors of DHA (C20:3n-3 and C22:5n-3) exhibited significant decreases during the early phase of lactation. This finding highlights the potential nutritional significance of preformed DHA in maternal diets.

The relation of essential fatty acids to their respective LC-PUFA metabolites in HM was investigated in a few studies that yielded somewhat controversial results. In the present study, significant positive correlations were observed between ALA and DHA on the 4th day and significant negative correlations on the 7th and 14th days, whereas LA and AA values correlated neither in colostrum nor in mature HM. Nearly two decades ago, Gibson and Kneebone [32] emphasized the lack of correlation between LA and AA both in colostrum and in mature HM. The lack of correlation between LA and AA – as well as between ALA and DHA – in mature HM was corroborated later by Koletzko et al. [33] and more recently by Hayat et al. [6]. However, Martin et al. [23] reported a significant and positive correlation between LA and AA in mature HM, but not in colostrum. The differences in the product/precursor ratios between colostrum and mature HM may be influenced by the liver LC-PUFA pool size at the initiation of lactation, since relatively quick emptying of liver LC-PUFA pools at the early phase of lactation was described in the rat [34]. If liver LC-PUFA pools are sizeable, the generous amounts of LC-PUFAs of liver origin may overshadow the interrelationship of products to precursors in LC-PUFA synthesis.

In the present study, significant and positive correlations were observed between AA and DHA on the 1st, 5th and 6th days of lactation. This finding is in accordance with previous observations (colostrum [23], mature HM [33], both colostrum and mature HM [24]). However, the controversial results seen in the relation of ALA to DHA indicate that much caution is needed in interpreting results of correlation analyses on fatty acid composition of HM. Today, stable isotope techniques offer a promising tool for investigations on the regulation of fatty acid composition of HM [35].

In summary, we report relatively low variability of the fatty acid composition of HM samples obtained at the very early phase of lactation. Fatty acid composition of HM is influenced not only by the actual diet of the lactating mother but by the long-term maternal LC-PUFA status as well. The relatively low variability of early HM fatty acid composition suggests that these compositional data may serve as an additional indicator for studying the efficacy of the modification of maternal LC-PUFA status during pregnancy.



## References

- 1 Koletzko B, Thiel I, Abiodun PO: The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Pediatr* 1992;120:S62-S70.
- 2 Jensen RG: The lipids in human milk. *Prog Lipid Res* 1996;35:53-92.
- 3 Jensen RG: Lipids in human milk. *Lipids* 1999;34:1243-1271.
- 4 Koletzko B, Bremer HJ: Fat content and fatty acid composition of infant formulae. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:513-521.
- 5 Decsi T, Behrendt E, Koletzko B: Fatty acid composition of Hungarian infant formulae revisited. *Acta Paediatr Hung* 1994;34:107-116.
- 6 Hayat L, Al-Sughayer M, Afzal M: A comparative study of fatty acids in human breast milk and breast milk substitutes in Kuwait. *Nutr Res* 1999;19:827-841.
- 7 Innis SM: Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991;30:39-130.
- 8 Carlson SE, Neuringer M: Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: A summary and critical analysis of the literature. *Lipids* 1999;34:171-178.
- 9 Decsi T, Koletzko B: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment. *Nutr Neurosci* 2000;3:293-306.
- 10 Duchén K, Yu G, Björkstén B: Atopic sensitization during the first year of life in relation to long chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk. *Pediatr Res* 1998;44:478-484.
- 11 Genzel-Boroviczény O, Wahle J, Koletzko B: Fatty acid composition of human milk during the first month after term and preterm delivery. *Eur J Pediatr* 1997;156:142-147.
- 12 Fidler N, Koletzko B: The fatty acid composition of human colostrum. *Eur J Nutr* 2000;39:31-37.
- 13 Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, Grant A: Randomised control trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003-1007.
- 14 Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L: Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* 1996;31:S183-S187.
- 15 Gibson RA, Neumann MA, Makrides M: Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast-fed infants. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:578-584.
- 16 Helland IB, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA: Fatty acid composition in maternal milk and plasma during supplementation with cod liver oil. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:839-845.
- 17 Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;226:497-509.
- 18 Decsi T, Koletzko B: Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Acta Paediatr Suppl* 1994;395:31-37.
- 19 Xiang M, Lei S, Li T, Zetterström R: Composition of long chain polyunsaturated fatty acids in human milk and growth of young infants in rural areas of northern China. *Acta Paediatr* 1999;88:126-131.
- 20 Gibson RA, Kneebone GM: Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am J Clin Nutr* 1981;34:252-257.
- 21 Harzer G, Haug M, Dietrich I, Gentner PR: Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am J Clin Nutr* 1983;37:612-621.
- 22 Boersma ER, Offringa PJ, Muskiet FAJ, Chase WM, Simmons IJ: Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk, and mature milk: An international comparative study. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1197-1204.
- 23 Martin JC, Bougnoux P, Fignon A, Theret V, Antoine JM, Lamisse F, Couet C: Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr* 1993;58:653-659.
- 24 Guesnet P, Antoine J, Rochette de Lempdes J, Galent A, Durand G: Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: Changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:700-710.
- 25 Jackson MB, Lammi-Keefe CL, Jensen RG, Couch SC, Ferris AM: Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;60:353-361.
- 26 Luukkainen P, Salo MK, Nikkari T: Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:355-360.
- 27 Serra G, Marletta A, Bonacci W, Campone F, Bertini I, Lentieri PB, Riso D, Ciangherotti S: Fatty acid composition of human milk in Italy. *Biol Neonate* 1997;72:1-8.
- 28 Decsi T, Oláh S, Molnár S, Burus I: Fatty acid composition of human milk in Hungary (letter to the editor). *Acta Paediatr* 2000;89:1394-1395.
- 29 Bitman J, Wood DL, Hamosh M, Hamosh P, Metha NR: Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1983;38:300-312.
- 30 Bitman J, Wood DL, Metha NR, Hamosh P, Hamosh M: Comparison of the phospholipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants during lactation. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1103-1119.
- 31 Bitman J, Freed LM, Nevill MC, Wood DL, Hamosh P, Hamosh M: Lipid composition of prepartum human mammary secretion and postpartum milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:608-615.
- 32 Gibson RA, Kneebone GM: A lack of correlation between linoleate and arachidonate in human breast milk. *Lipids* 1984;19:469-471.
- 33 Koletzko B, Mrotzek M, Bremer HJ: Fatty acid composition of mature human milk in Germany. *Am J Clin Nutr* 1988;47:954-959.
- 34 Cunnane SE, Armstrong JK: Long-chain fatty acid composition of maternal liver lipids during pregnancy and lactation in the rat: Comparison of triglyceride to phospholipid. *J Nutr* 1990;102:338-345.
- 35 Demmelmair H, Baumheuer M, Koletzko B, Dokupil K, Kratl G: Metabolism of U<sup>13</sup>C-labelled linoleic acid in lactating women. *J Lipid Res* 1998;39:1389-1396.

Copyright: S. Karger AG, Basel 2004. Reproduced with the permission of S. Karger AG, Basel. Further reproduction or distribution (electronic or otherwise) is prohibited without permission from the copyright holder.

## Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szülő anyákban a szoptatás első három hetében

Marosvölgyi Tamás<sup>1\*</sup>, Kovács Andrea dr.<sup>1</sup>, Lohner Szimonetta dr.<sup>1</sup>, Funke Simone dr.<sup>2</sup>, Burus István dr.<sup>1</sup> és Decsi Tamás dr.<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)<sup>1</sup>  
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Szabó István dr.)<sup>2</sup>

**Bevezetés:** Régóta vitatott kérdés, hogy különbözik-e a koraszülöttet és időre született újszülöttet szülő anyák tejének zsírsavösszetétele. *Célkitűzés és módszer:* A szerzők koraszülöttet (n = 8, terhességi kor: 28 hét [4,2], születési súly: 1235 [420] g, medián [IQR]) és időre született újszülöttet (n = 10, terhességi kor: 38,5 [2,7] hét, születési súly: 3375 [282] g) szülő anyák tejének zsírsavösszetételét hasonlították össze nagy felbontóképességű kapilláris folyadék-gázkromatográfiával a szoptatás első három hetének öt különböző napján. *Eredmények:* Az anyák életkorában, testtömegindexében és táplálkozási szokásaiban nem volt különbség a két csoport között, és nem különbözött a tejminták zsírtartalma sem. A linolsav (C18:2 $\omega$ -6) és alfa-linolénsav (C18:3 $\omega$ -3) értékei nem különböztek a két csoport között. A koraszülöttet szülő anyák tejjében az arachidonsav (C20:4 $\omega$ -6) és a dokozahexénsav (C22:6 $\omega$ -3) értékei szignifikánsan nagyobbak voltak, mint az időre született újszülöttet szülő anyáktól származó tejmintákban. Nagyobbak voltak továbbá a közti metabolitok, a  $\gamma$ -linolénsav (C18:3 $\omega$ -6) és dihomog-linolénsav (C20:3 $\omega$ -6), illetve az oktadekanotetrénsav (C18:4 $\omega$ -3) és az ejkozatriénsav (C20:3 $\omega$ -3) értékei is a koraszülöttet, mint az időre született újszülöttet szülő anyák tejjében. *Következtetés:* A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak a koraszülöttet szülő anyák tejjében az időre született újszülöttet szülő anyáknál szignifikánsan nagyobb aránya újabb érv amellet, hogy a koraszülöttet lehetőség szerint nem gyűjtött női tejjel, hanem a saját anyja tejjével kell táplálni.

**Kulcsszavak:** anyatej, esszenciális zsírsav, hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav, időre született újszülött, koraszülött, női tej

**Fatty acid composition of human milk in mothers of preterm and full-term infants in the first three weeks of lactation.** *Introduction:* It is a classical question of infant nutrition whether fatty acid composition of human milk differs in mothers of preterm as compared to those of full-term infants. *Aims and methods:* The authors analysed fatty acid composition of milk samples obtained five times during the first month of lactation from mothers of preterm (n = 8, gestational age: 28.0 [4.2] weeks, birthweight: 1235 [420] g, median [IQR]) and full-term (n = 10, gestational age: 38.5 [2.7] weeks, birthweight: 3375 [282] g) infants with high-resolution capillary gas-liquid chromatography. *Results:* Maternal age, body mass index and eating habits of the mothers did not differ between the two groups. Neither did fat contents of human milk differ between the two groups. Values of linoleic (C18:2 $\omega$ -6) and alpha-linolenic (C18:3 $\omega$ -3) acid did not differ. Values of arachidonic acid (C20:4 $\omega$ -6) and docosahexaenoic acid (C22:6 $\omega$ -3) were significantly higher following preterm as compared to full-term delivery. Values of the intermediary metabolites  $\gamma$ -linolenic acid (C18:3 $\omega$ -6), dihomog-linolenic acid (C20:3 $\omega$ -6), octadecanotetraenoic acid (C18:4 $\omega$ -3) and eicosatrienoic acid (C20:3 $\omega$ -3) were also significantly higher in human milk samples of mothers of preterm as compared to those of full-term infants. *Conclusion:* Significantly higher contribution of long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk of mothers giving birth to preterm as compared to full-term infants supports the concept, that preterm infants would benefit more from feeding their own mothers milk than from receiving donor milk.

**Keywords:** essential fatty acid, full-term infant, human milk, long-chain polyunsaturated fatty acid, preterm infant

Az omega-3 és omega-6 zsírsavak előanyagai, az alfa-linolénsav és a linolsav esszenciális táplálék-összetevők, az emberi szervezet ugyanis nem képes

\* okleveles vegyész

**Rövidítések:** AA = arachidonsav (C20:4 $\omega$ -6); DHA = dokozahexénsav (C22:6 $\omega$ -3); LCPUFA = hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav

a szintézisükre. Az esszenciális zsírsavakból képződő hosszú szénláncú metabolitok az agy és retina megfelelő növekedéséhez és fejlődéséhez szükségesek: a dokozahexénsav (DHA) nagy koncentrációban megtalálható a fotoreceptorsejtek membránjában, az arachidonsav (AA) pedig az agy szürkeállományának neuronjaiban (4, 10). A hosszú szénláncú, több-

szőrösen telítetlen zsírsavak (LCPUFA) struktúraalkotó szerepét támasztják alá azok a megfigyelések, amelyek szerint a központi idegrendszer szöveteinek kisebb AA- és DHA-tartalma a vizuális és pszichomotoros funkció lassabb fejlődésével állhat összefüggésben (3, 4, 10, 13, 22). Kapcsolatba hozhatók a női tej LCPUFA-tartalmának eltérései a csecsemők fokozott atópiás hajlamával is (7), továbbá egyes szerzők felvetik a korai táplálás krónikus betegségek, valamint az elhízás – mint a krónikus betegségek kialakulására hajlamosító tényező – kialakulásában betöltött szerepét is (1).

A női tej zsírsavösszetételét számos tényező befolyásolja, így az anyai táplálkozás, a korábbi kihordott terhességek száma, az egyes vagy többes terhesség, bizonyos betegségek, mint például az anyai diabetes és más egyéni anyai tényezők (9, 11, 12, 13). Felmerült a terhességi kor és a női tej zsírsavösszetételének összefüggése, vagyis az a kérdés, hogy különbözik-e a koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák tejének zsírsavösszetétele. A kérdés megválaszolásának jelentősége van nemcsak a koraszülöttek táplálásának megtervezése szempontjából, hanem a női tej zsírsavösszetétele szabályozásának jobb megismerése érdekében is. Az anyai táplálkozás a legjelentősebb tényező, ami a női tejből szűrt zsírsavak mennyiségét, és így a szoptatott csecsemő zsírsavbevitelét meghatározza (12), ezért a koraszülöttet és érett újszülöttet szült asszony teje közötti különbség fontos lehet a várandós és szoptató anyák optimális zsírsavbevitelének meghatározása szempontjából is.

A felmerülő kérdések megválaszolása érdekében megvizsgáltuk koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák tejében a zsírsavak összetételének változásait a laktáció első hónapjának öt különböző napján.

## Személyek és módszerek

Vizsgálatunkban egészséges, egyetlen gyermeket szült 18 pécsi nő anyatejét gyűjtöttük a szülést követő hét valamennyi, majd a laktáció 14. és 21. napján. Annak érdekében, hogy eredményeink szemléletesebbek legyenek, ebből jelen közleményünkben csak az 1., 4., 7., 14. és 21. laktációs napon vett mintákat hasonlítottuk össze részletesebben (15). A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem illetékes etikai bizottsága engedélyezte, és a szülők a szükséges felvilágosítást követően a vizsgálatokhoz írásban hozzájárultak. Az anyák táplálkozásában a zsírsavakban gazdag ételek (húsfélék és tejtermékek) részesedését és a főzési szokásait (növényi olaj vagy állati zsír használata) kérdőívek segítségével mértük fel. Hasonló kérdőíveket már korábbi vizsgálataink során is eredményesen alkalmaztunk (18, 19). A tejmintákat az esti szopások alkalmával, a szopások végén nyertük, másnap reggelig  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on fagyasztóládában, majd a laboratóriumba szállítást követően  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on mélyhűtőben tároltuk. Az időre született újszülöttet szült anyák esetében az első öt napon a szülészeti osztályon, majd a családok otthonában történt a tejminták gyűjtése. A koraszülött gyermeket világra hozó édesanyák esetében az összes minta gyűjtése a szülészeti intézményben történt.

A méréseket a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának laboratóriumában végeztük. A zsír-tartalom mérése gravimetriás módszerrel történt. A lipideket  $100\ \mu\text{l}$  tejmintából vontuk ki kloroform/metanol eleggyel, majd zsírsav-metilésztereket képeztünk belőlük sósavas metanollal. A zsírsav-metilészterek mennyiségét nagy felbontóképességű gáz-folyadék kromatográfiával határoztuk meg (Finnigan 9001, Finnigan/Triometrics, USA). A készülék paraméterei:  $\text{H}_2$  vivőgáz, split injektáló (1:100), 60 méter hosszú, poláros, cyanopropil fázisú kapillárisoszlop (DB-23, J&W Scientific, USA), lángionizációs detektor, automata mintaváltó. A hőprogram a következő volt: 2 perces  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os kezdeti hőmérséklet, majd hőmérsékletnövelés  $30\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{perc}$  sebességgel  $195\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig, 12 perces izoterm szakasz, majd újabb hőmérsékletnövelés,  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{perc}$  sebességgel  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig, végül egy újabb 15 perces izoterm szakasz. A vivőgáz konstans áramlási sebessége  $0,3\text{ m/s}$  volt ( $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra vonatkoztatva). Az egyes zsírsavaknak megfelelő csúcsok azonosítását kereskedelmi forgalomban kapható standardok segítségével végeztük.

A statisztikai analízis során az egyes zsírsavakat az összes meghatározott zsírsav tömegszázalékában fejeztük ki. A zsírsaveredmények feldolgozását Windows SPSS statisztikai programmal végeztük. Az értékeket mediánként, a negyedelő pontok (1. és 3. kvartil) távolságával adtuk meg, mivel – különösen a női tejmintákban alacsony koncentrációban megtalálható zsírsavak esetén – az eloszlás nem felelt meg a normális eloszlásnak. Az eredményeket a nem parametrikus Wilcoxon-tesztel hasonlítottuk össze. A különbségeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## Eredmények

Az anyai életkor, testsúly, testmagasság és testtömegindex nem különbözött a két vizsgált csoportban. A koraszülöttek gesztációs kora, születési testhossza és súlya természetesen jelentősen kisebb volt, mint az időre születetteké (1. táblázat). Az anyák táplálkozási szokásaiban lényeges különbség nem volt: mindkét csoportban egy anya főzött disznósírral, a többiek növényi olajat használtak. Sem a tojás, sem a marhahús fogyasztás nem tért el lényegesen. A halfogyasztás általánosan ritka volt: az anyák mindkét csoportban csak alkalmanként, havonta 1–3-szor fogyasztottak halat. A tengeri erede-

**1. táblázat:** Koraszülöttet, illetve időre született újszülöttet szült anyák és újszülöttjeik antropometriai adatai

	Időre született (n = 10)	Koraszülött (n = 8)
Anya kora (év)	28,0 (4,5)	30,5 (4,2)
Anya testsúlya (kg)	64,75 (8,7)	60,0 (7,0)
Anya testmagassága (cm)	164,5 (6,7)	167,0 (6,2)
Anyai testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 (5,4)	22,0 (3,5)
Terhességi kor (hét)	38,5 (2,7)*	28,0 (4,2)
Születési súly (g)	3375 (282)*	1235 (420)
Születési hossz (cm)	50,5 (2,5)*	36,0 (4,7)

Az adatokat medián (az 1. és 3. kvartil közötti távolság) formájában adtuk meg

\*  $p < 0,001$

**2. táblázat:** Időre született újszülöttet és koraszülöttet szült anyák tejének zsírtartalma

	1. nap	4. nap	7. nap	14. nap	21. nap
Időre született	2,81 (1,32)	2,56 (2,37)	2,52 (1,72)	2,59 (1,55)	2,20 (1,16)
Koraszülött	2,94 (0,61)	2,04 (1,09)	1,81 (0,45)	1,71 (0,79)	2,55 (2,14)

Az adatokat g/l-ben adtuk meg, medián (az 1. és 3. kvartilis közötti távolság) formájában. Szignifikáns különbség a női tej zsírtartalmában nem volt a két csoport között

**3. táblázat:** Időre született újszülöttet és koraszülöttet szült anyák tejének összes telített, cisz-izomer egyszerűen telítetlen, transz-izomer telítetlen,  $\omega$ -3 többszörösen telítetlen,  $\omega$ -6 többszörösen telítetlen, valamint  $\omega$ -3 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen és  $\omega$ -6 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsav tartalma a laktáció első hónapjában

	1. nap	4. nap	7. nap	14. nap	21. nap
<b>Összes telített</b>					
– időre született	39,7 (3,44)	39,89 (5,70)	38,76 (7,54)	38,99 (7,48)	42,61 (9,02)
– koraszülött	38,27 (9,75)	46,3 (16,24)	46,48 (12,31)	43,51 (15,08)	42,69 (15,92)
<b>Összes MUFA</b>					
– időre született	37,35 (4,85)	37,81 (3,21)	37,86 (2,84)	37,36 (4,10)	36,97 (7,28)
– koraszülött	38,13 (5,50)	34,61 (9,40)	33,24 (8,83)	33,85 (8,52)	33,37 (5,84)
<b>Összes transz</b>					
– időre született	0,66 (0,43)	0,49 (0,64)	0,63 (0,77)	0,55 (0,23)	0,49 (0,50)
– koraszülött	1,2 (0,54) <sup>b</sup>	0,87 (0,26)	0,67 (0,60)	0,80 (1,39)	0,93 (1,29)
<b>Összes <math>\omega</math>-3 PUFA</b>					
– időre született	0,61 (0,38)	0,54 (0,34)	0,54 (0,45)	0,70 (0,36)	0,57 (0,19)
– koraszülött	1,16 (0,85)	1,1 (0,68)	0,96 (0,91)	0,86 (0,87)	0,77 (0,75)
<b>Összes <math>\omega</math>-6 PUFA</b>					
– időre született	18,6 (4,29)	18,03 (3,84)	17,89 (9,89)	20,36 (5,97)	17,32 (7,90)
– koraszülött	16,37 (7,71)	15,66 (5,30)	14,99 (9,27)	18,76 (6,06)	19,72 (10,70)
<b>Összes <math>\omega</math>-3 LCPUFA</b>					
– időre született	1,80 (0,91)	1,29 (0,55)	0,92 (0,21)	0,89 (0,23)	0,81 (0,31)
– koraszülött	2,81 (0,78)	2,32 (0,49) <sup>a</sup>	1,92 (0,83) <sup>b</sup>	1,73 (0,77)	1,90 (1,00) <sup>a</sup>
<b>Összes <math>\omega</math>-6 LCPUFA</b>					
– időre született	0,31 (0,15)	0,24 (0,14)	0,21 (0,15)	0,16 (0,15)	0,16 (0,10)
– koraszülött	0,62 (0,16)	0,51 (0,31) <sup>a</sup>	0,53 (0,18) <sup>b</sup>	0,42 (0,21) <sup>a</sup>	0,39 (0,16) <sup>a</sup>

Az adatokat medián (kvartilisok közötti távolság) formájában adtuk meg.

<sup>a</sup> =  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> =  $p < 0,05$  időre született újszülöttek versus koraszülöttek

Összes telített zsírsav = C12:0 + C14:0 + C16:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0

Összes cisz-izomer egyszerűen telítetlen zsírsav (MUFA) = C14:1 $\omega$ -5 + C16:1 $\omega$ -7 + C18:1 $\omega$ -7 + C18:1 $\omega$ -9 + C20:1 $\omega$ -9 + C22:1 $\omega$ -9 + C24:1 $\omega$ -9

Összes transz-izomer zsírsav = C16:1t + C18:1t + C18:2tt

Összes  $\omega$ -3 PUFA = C18:3 $\omega$ -3 + C18:4 $\omega$ -3 + C20:3 $\omega$ -3 + C22:5 $\omega$ -3 + C22:6 $\omega$ -3

Összes  $\omega$ -6 PUFA = C18:2 $\omega$ -6 + C18:3 $\omega$ -6 + C20:2 $\omega$ -6 + C20:3 $\omega$ -6 + C20:4 $\omega$ -6 + C22:4 $\omega$ -6 + C22:5 $\omega$ -6

Összes  $\omega$ -3 LCPUFA = C20:3 $\omega$ -3 + C22:5 $\omega$ -3 + C22:6 $\omega$ -3

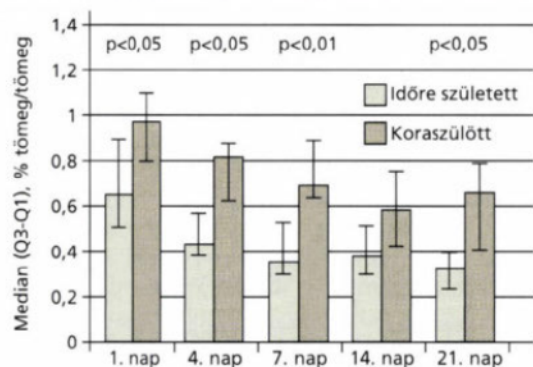
Összes  $\omega$ -6 LCPUFA = C20:2 $\omega$ -6 + C20:3 $\omega$ -6 + C20:4 $\omega$ -6 + C22:5 $\omega$ -6

tű élelmiszerek fogyasztásában sem volt különbség a két csoport között.

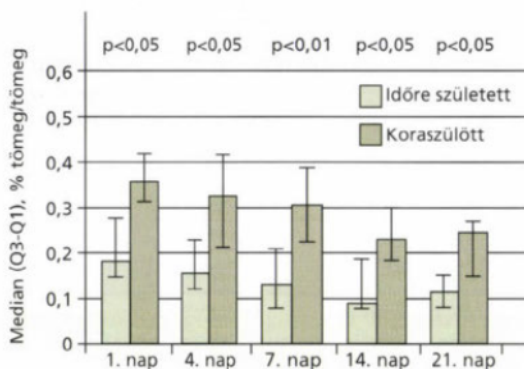
A koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyáktól származó tejminták zsírtartalma nem különbözött szignifikánsan (2. táblázat).

Zsírsav-analitikai vizsgálataink eredményeiről másutt számoltunk be teljes részletességgel (15), jelen közleményünkben a legfontosabb adatokat emeljük ki. A vizsgálati periódusban a két csoport között nem volt különbség a telített és a cisz-izomer egyszerűen telítetlen zsírsavak értékeiben (3. táblázat). A koraszülöttet szült anyák tejének transz-izomer telítetlen zsírsavtartalma szignifikánsan nagyobb volt a laktáció első napján, de a későbbiekben szignifikáns eltérés nem volt észlelhető (3. táblázat). A vizsgálati periódusban a két csoport között nem volt különbség a linolsav és alfa-linolénsav értékeiben sem. A legfontosabb LCPUFA-k, az AA és DHA értékei szignifikánsan nagyobbak voltak azonban a koraszülöttet szült anyák tejében, mint az időre szü-

letett újszülöttet szülő anyákéban (1. és 2. ábra). Az AA- és DHA-szintézis intermedier metabolitjainak, a  $\gamma$ -linolénsavnak (C18:3 $\omega$ -6) és dihomo- $\gamma$ -linoléns-



**1. ábra:** Időre született újszülöttet (n = 10) és koraszülöttet (n = 8) szült anyák tejének arachidonsav-tartalma a laktáció 1., 4., 7., 14. és 21. napján



2. ábra: Időre született újszülöttet (n = 10) és koraszülöttet (n = 8) szült anyák tejének dokozahexénsav-tartalma a laktáció 1., 4., 7., 14. és 21. napján

savnak (C20:3 $\omega$ -6), valamint az oktadekanotetrénsavnak (C18:4 $\omega$ -3), az ejkozatriénsavnak (C20:3 $\omega$ -3) és a dokozapenténsavnak (C22:5 $\omega$ -3) az értékei is szignifikánsan nagyobbak voltak a koraszülöttet szült anyáktól származó tejmintákban. Következésképpen a koraszülöttet szült anyák tejében mind az  $\omega$ -3 LCPUFA, mind az  $\omega$ -6 LCPUFA értékei jelentősen meghaladták az érett újszülöttet szült anyák tejében mért értékeket (3. táblázat).

## Megbeszélés

Az anyatej a csecsemő ideális tápláléka az élet első 6 hónapjában. Fejlődés-életani összehasonlító vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a szoptatott csecsemők kognitív és vizuális fejlődése kedvezőbb, mint a tápszerrel táplált csecsemőké, és ez a különbség összefüggésbe hozható az anyatej LCPUFA-tartalmával (5, 14, 20, 21). E felismerés vezetett a korszerű tápszerek AA-val és DHA-val történő kiegészítéséhez.

Az anyatej zsírtartalma és zsírsavösszetétele folyamatosan változik, függ a mobilizálható anyai zsírszövet összetételétől, az emlő zsírsavszintézisének aktivitásától, valamint nagymértékben függ az anya táplálkozásától. Különbségek észlelhetők az egyes populációk között is. Az időre született újszülöttet szült magyar anyák tejének a jelen vizsgálatban észlelt 0,18%-os és annál alacsonyabb DHA-tartalma viszonylag kis értéknek számít, és feltehetően összefügg a magyar nők csekély halfogyasztásával (19). Korábbi vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a colostrum zsírsavösszetételét tekintve folyamatosan alakul át ún. érett női tejé: esszenciális zsírsavtartalma fokozatosan növekszik, miközben a hosszú szénláncú metabolitok, azaz az AA és DHA értékei csökkennek (18, 19).

Jelen vizsgálatunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogyan alakul az anyatej zsírsavösszetétele időre született újszülöttet és koraszülöttet szült anyákban, valamint hogy észlelhető-e különbség a kétféle tejminta zsírsavösszetételében.

Egy hasonló vizsgálat során Bitman és mtsai (2) a 26–30. héten, illetve a 31–36. héten koraszülöttet,

valamint időre született (terhességi kor: 37–40 hét) újszülöttet szült anyák tejének zsírsavösszetételét analizálták a laktáció 42. napján, és nem találtak szignifikáns eltérést. Hasonló eredményre jutottak Genczel-Boroviczeny és mtsai (8) is: a laktáció 5., 10., 20. és 30. napján szintén nem észleltek különbséget a koraszülöttet (átlagos terhességi kor: 29 hét) és időre született újszülöttet (átlagos terhességi kor: 40 hét) szült anyák teje között. Ezzel szemben Luukkainen és mtsai (16) a koraszülöttet szült anyák tejének az időre született újszülöttet szült anyáknál jóval nagyobb AA- és DHA-tartalmáról számoltak be.

Jelen vizsgálatunkban az AA és DHA szignifikánsan nagyobb arányát észleltük a koraszülöttet szült anyák tejének zsírsavösszetételében az időre született újszülöttet szült anyák tejéhez viszonyítva. A különbség már a laktáció 2–3. napján észlelhető volt, és végig fennállt a vizsgált periódusban. Mivel sem az anyai kor, sem a testtömegindex, sem a terhesség száma, sem pedig az anyai táplálkozás nem különbözött a két csoport között, a zsírsavösszetételben mutatkozó különbségek minden bizonnyal a koraszülöttséggel hozhatók összefüggésbe. Koraszülöttet szült anyákban a rövidebb terhesség, és így a foetusra átjutottatott jóval kisebb LCPUFA-mennyiség következtében megmaradó nagyobb anyai LCPUFA-raktárak magyarázhatják a koraszülöttet szült anyák tejének nagyobb LCPUFA-tartalmát. A női tej LCPUFA-tartalma ugyanis szoros kapcsolatban áll a laktáció során mobilizálható anyai zsírszövet LCPUFA-tartalmával (6, 17).

Milyen gyakorlati következtetések vonhatók le adatainkból? Először is, a koraszülöttet szült anyák tejének nagyobb LCPUFA-tartalma alátámasztja annak jelentőségét, hogy a koraszülöttet lehetőség szerint saját anyja tejével tápláljuk. Így a fokozott DHA- és AA-igényű koraszülöttek a magasabb szükségletüknek megfelelő LCPUFA-tartalomhoz juthatnak. Másodszor, ha a saját anyateje nem áll elégséges mennyiségben rendelkezésre, ám mégis a női tejjel történő táplálás mellett döntünk, akkor felmerül az anyatejgyűjtőből, időre született gyermeket világra hozott anyáktól származó tej LCPUFA-val történő kiegészítésének a gondolata. Végül felmerül annak a lehetősége is, hogy a koraszülöttek számára készített tápszerek előállításánál is figyelembe vegyünk a koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyák tejének eltérő LCPUFA-tartalmát. Jelenleg ugyanis a koraszülöttek számára készített tápszerek LCPUFA-tartalmának mintájául az időre született újszülöttet szült anyák tejének összetétele szolgál.

**IRODALOM:** 1. Ailhaud, G., Guesnet, P.: Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion. *Obes. Rev.*, 2004, 5, 21-26. – 2. Bitman, J., Wood, D. L., Hamos, M. és mtsai: Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983, 38, 300-312. – 3. Carlson, S. E., Neuringer, M.: Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: A summary and critical analysis of the literature. *Lipids*, 1999, 34, 171-178. – 4. Decsi T., Koletzko, B.: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment. *Nutr. Neurosci.*, 2000, 2, 293-306. – 5. Decsi, T., Thiel, I., Koletzko, B.: Essential fatty acids in full-term infants fed breast milk or formula. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 1995, 72, 23-28. – 6. Demmelmaier, H.,

Sauerwald, T., Fidler, N. és mtsai: Polyunsaturated fatty acid metabolism during lactation. *World Rev. Nutr. Diet.*, 2001, 88, 184-189. – 7. Duchén, K., Yu, G., Björkstén, B.: Atopic sensitization during the first year of life in relation to long-chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk. *Pediatr. Res.*, 1998, 44, 478-484. – 8. Genczel-Boroviczeny, O., Wahle, J., Koletzko, B.: Fatty acid composition of human milk during the first month after term and preterm delivery. *Eur. J. Pediatr.*, 1997, 156, 142-147. – 9. Harzer, G., Haug, M., Dietrich, I. és mtsai: Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1983, 37, 612-621. – 10. Innis, S. M.: Essential fatty acids in growth and development. *Prog. Lipid Res.* 1991, 30, 39-130. – 11. Innis, S. M.: Maternal diet, length of gestation and long-chain polyunsaturated fatty acid status of infants at birth. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 181-182. – 12. Innis, S. M.: Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2004, 554, 27-43. – 13. Jensen, R. G.: Lipids in human milk. *Lipids* 1999, 34, 1243-1271. – 14. Koletzko, B., Decsi, T.: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant growth and development. In: Bendich A, Deckerbaum RJ: Primary and secondary Preventive Nutrition. Human Press Inc., Totowa. 2000, 237-252. old. – 15. Kovács, A., Funke, S., Marosvölgyi, T. és mtsai: Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 41, 454-459.

– 16. Luukkainen, P., Salo, M. K., Nikkai, T.: Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 month of lactation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1994, 18, 355-360. – 17. Martín, J. C., Bougnoux, P., Finon, A. és mtsai: Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993, 58, 653-659. – 18. Minda, H., Kovács, A., Funke, S. és mtsai: Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week. *Am. Nutr. Metab.*, 2004, 48, 202-209. – 19. Molnár Sz., Oláh Sz., Burus I. és mtsai: A colostrum és az érett női tej zsírsavösszetétele Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1015-1019. – 20. Rnquelin, G., Tapsoba, S., Dop, M. C. és mtsai: Lipid content and essential fatty acid (EFA) composition of mature Congolese breast milk are influenced by mother's nutritional status: Impact on infant's EFA supply. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1998, 52, 164-171. – 21. Spear, L. M., Hamosh, M., Bitman, J. és mtsai: Milk and blood fatty acid composition during two lactations in the same woman. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 56, 65-70. – 22. Uauy, R., Hoffman, D. R., Mena, P. és mtsai: Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J. Pediatr.* 2003, 143, 17-25.

(Decsi Tamás dr., Pécs, József A. u. 7. 7623  
e-mail: [tamas.decsi@aok.pte.hu](mailto:tamas.decsi@aok.pte.hu))

# a MEDICINA Könyvkiadó kínálatából

Jermendy György

## TÉNYEKEN ALAPULÓ CUKORBETEG-GONDOZÁS

### Klinikai bizonyítékok

A diabetológiai irodalmon belül az elmúlt években egyre több olyan tanulmány jelent meg, amely a cukorbeteg-ellátás terápiás kérdéseivel foglalkozott. Ezek a vizsgálatok a felépítés, a kivitelezés és az eredmények alapján megfeleltek a tényeken alapuló orvostudomány kritériumainak. Érdemesnek látszott ezeket az adatokat összefoglaló jelleggel áttekinteni, s közreadásukkal segíteni a hazai cukorbeteg-ellátást. A könyv a belgyógyászati jellegű teendőket tekinti át, minden esetben megadva azokat a fontos irodalmi hivatkozásokat, amelyek megalapozzák, hogy az adott terápiás lehetőségek milyen szintű tényeken, milyen erősségű ajánlásokon nyugszanak. A bevezető rész a diabetes mellitus diagnosztikai kritériumaival és a klasszifikációval foglalkozik. Ezt követően a könyv az anyagcsere-vezetés fontosságát tekinti át a nagy klinikai tanulmányok fényében. Sorra veszi az antidiabetikus kezelés lehetőségeit (diéta, inszulin, orális szerek), majd a késői specifikus szövődmények kezelési módjait tárgyalja. Külön fejezetben tér ki a szerző a szemészeti, vese- és neurológiai szövődmények esetén követendő gondozási kérdésekre, részletesen tárgyalja a cardiovascularis szövődmények, a társuló hypertonia terápiás gondjait. A könyv a belgyógyászok, a diabetológusok és a háziorvosok mindennapi munkáját jelentő cukorbeteg-gondozásban ígérkezik jól hasznosíthatónak.



Terjedelem: 400 oldal Bolti ár: 3400 Ft

## Fatty Acids in Early Human Milk after Preterm and Full-Term Delivery

\*Andrea Kovács, †Simone Funke, \*Tamás Marosvölgyi, \*István Burus, and \*Tamás Decsi

\*Department of Pediatrics and †Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Pécs, Pécs, Hungary

### ABSTRACT

**Background:** It has been much debated whether fatty acid composition of human milk differs after preterm as compared to full-term delivery.

**Subjects and Methods:** Human milk samples were obtained from mothers of preterm (n = 8, gestational age: 28.0 [4.2] weeks, birthweight: 1,235 [420] g, median [interquartile range]) and full-term (n = 10, gestational age: 38.5 [2.7] weeks, birthweight: 3375 [282] g) infants every day during the first week and thereafter on the 14th, 21st, and 28th day of lactation. Fatty acid composition was measured by high-resolution capillary gas-liquid chromatography.

**Results:** Maternal age and body mass index did not differ, and food frequency questionnaire did not reveal significant differences in diet between the two groups. Fat contents of human milk did not differ between the two groups. Values of linoleic acid (C18:2n-6) and alpha-linolenic acid (C18:3n-3) did not differ throughout the study. Values of the metabolites C18:3n-6 and C20:3n-6 as well as C18:4n-3 and C20:3n-3

were significantly higher after preterm as compared with full-term delivery. Values of arachidonic acid (C20:4n-6; e.g., day 4: 0.82 [0.4] vs. 0.44 [0.28]; day 7: 0.61 [0.25] vs. 0.34 [0.25]; day 21: 0.33 [0.18] vs. 0.44 [0.44]; in weight percent, preterm versus full-term,  $P < 0.05$ ) and docosahexaenoic acid (C22:6n-3; e.g., day 4: 0.33 [0.23] vs. 0.15 [0.14]; day 7: 0.26 [0.16] vs. 0.13 [0.15]; day 21: 0.11 [0.08] vs. 0.21 [0.17];  $P < 0.05$ ) were significantly higher in human milk samples of mothers of preterm as compared with full-term infants.

**Conclusion:** In this study, percentage contributions of arachidonic and docosahexaenoic acids as well as the those of the intermediary metabolites of essential fatty acid metabolism were all significantly higher in early human milk samples of mothers giving birth to very low birth weight preterm as compared with full-term infants. *JPGN* 41:454–459, 2005.

**Key Words:** Essential fatty acid—Full-term infant—Human milk—Long-chain polyunsaturated fatty acid—Preterm infant.  
© 2005 Lippincott Williams & Wilkins

### INTRODUCTION

Supply of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), such as are arachidonic (AA, C20:4n-6\*) and docosahexaenoic (DHA, C22:6n-3) acids by way of human milk lipids is of major importance for visual and cognitive development in infancy (1–5), but differences in human milk LCPUFA contents were associated to the vulnerability to atopic sensitization in infancy as well (6). Because LCPUFA levels in infantile plasma lipids (7), erythrocyte membranes (8), and cerebral tissues (9) are largely determined by the dietary intake of LCPUFAs, fatty acid composition of human milk is of concern.

However, human milk fatty acid composition is influenced by several factors such as the duration of pregnancy, stage of lactation, maternal parity, maternal diabetes, and possibly also other hitherto not emphasized factors (4,10,11).

It is a classic question of infant nutrition whether fatty acid composition of human milk differs in mothers of preterm as compared with those of full-term infants. This question is of potential relevance not only from the point of view of the optimization of the fatty acid composition of lipid supply to preterm infants but from the aspect of optimal fatty acid intake of pregnant and lactating woman as well. The availability of LCPUFAs for the development of newborn infants depends on LCPUFA stores at birth, on LCPUFA supply by way of nutrition, and on the ability of the infant to synthesize LCPUFAs from their shorter-chain precursors (3). After preterm delivery, it is the LCPUFA content in parenteral and enteral nutrition that offers opportunities to influence infantile LCPUFA supply. However, data on the LCPUFA contents in milk of mothers giving birth to preterm infants are rather controversial (see detailed review of available evidence in the Discussion). To provide data to the unresolved question of LCPUFA content of preterm human milk

Received October 6, 2004; accepted June 20, 2005.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Tamás Decsi Department of Paediatrics, University of Pécs, József A. u. 7., H-7623 Pécs, Hungary. (e-mail: [tamas.decsi@aok.pte.hu](mailto:tamas.decsi@aok.pte.hu)).

The project was supported by the Hungarian National Research Fund (OTKA T 046630 for T.D.) and by the Hungarian Ministry of Welfare (T-02 137/2003 for T. D.)

\*In the short form of fatty acids, the first number denotes the number of carbon atoms, the second number indicates the number of double bonds, and the third number shows the position of the last double bond from the so-called omega end of the molecule.



compared with that of full-term milk, here we report compositional changes of fatty acids in the breast milk during the first month of lactation and compare fatty acid composition of human milk donated by mothers giving birth with full-term and preterm infants.

## SUBJECTS AND METHODS

### Subjects

Human milk samples were obtained from 18 healthy lactating women living in Pécs, Hungary. Only mothers of apparently healthy, singleton infants were included into the study. The ethics committee of the University of Pécs approved the study protocol, and informed consent was obtained from each woman before enrolment into the study. Diets were evaluated with a food-frequency questionnaire on feeding and cooking habits (intakes of meat, dairy products, animal fat, vegetable oil). This questionnaire was validated and used in our previous studies (8,12).

### Sample Collection

Collections of human milk samples were performed day by day during the first week and thereafter on the 14th, 21st, and 28th days after delivery. Mothers manually expressed hind milk samples. Samples were obtained from the evening breast-feeding and were stored at 4 to 8°C until collection and transfer to the laboratory early next morning. In mothers of full-term infants, the sample collection was performed in the obstetrical ward during the first 5 days of lactation; thereafter, human milk samples were collected at the family home. In mothers of preterm infants, all samples were collected at the maternity ward.

### Analytical Methods

In the laboratory, all human milk samples were stored at -80°C and thawed only once, immediately before analysis. Fat contents were measured gravimetrically. For fatty acid analysis, lipids were extracted from 100 µL of milk with chloroform-methanol, and fatty acids were transesterified with methanolic HCl (13). Fatty acid methyl esters were determined by high-resolution capillary gas liquid chromatography (Finnigen 9001, Finnigen/Tremetrics Inc., TX) with split injection (ratio 1:15) and a flame ionization detector. A cyanopropyl column of 40 m length (DB-23, J&W Scientific, CA) was used. The temperature program was the following: initial temperature 100°C for 0.1 minute, temperature increase by 40°C min<sup>-1</sup> up to 180°C, 1 minute isotherm period, temperature increase by 2°C min<sup>-1</sup> up to 200°C, 1 minute isotherm period, temperature increase by 10°C min<sup>-1</sup> up to 240°C, 9.9 minutes isotherm period. The constant linear velocity was 0.3 ms<sup>-1</sup> (referred to 100°C). Peak identification was verified by comparison with authentic standards.

### Statistical Analysis

Results were expressed in weight percent of fatty acids detected with a chain length between 12 and 24 carbon atoms. Data are presented as medians and ranges from the first to the

third quartile because skewed distributions were found, particularly for low concentrations of fatty acids. We used SPSS for Windows, Release 8.0.0. (SPSS Inc., Chicago, IL) for the statistical analysis. Two-way analysis of variance was carried out with time of delivery and day of lactation as the two factors. If this test indicated significant variability of data, the nonparametrical Wilcoxon signed-rank test was used for comparing data between days of lactation, whereas differences between full-term and preterm milk at single time points were evaluated with the Mann-Whitney *U* test. Differences were regarded as statistically significant at *P* < 0.05.

## RESULTS

Maternal age, body weight, body height, and body mass index did not differ between the two groups (Table 1). Among the mothers giving birth to full-term infants, two women were primiparous and eight multiparous, whereas one woman was primiparous and seven woman were multiparous among those giving birth to preterm infants. Gestational age, birth weight, and birth length were significantly lower in preterm than in full-term infants (Table 1). Maternal dietary habits evaluated by food-frequency questionnaire did not differ between the two groups. With the exception of one mother in both groups who used lard, the families used vegetable oils for cooking. Neither the egg nor the beef consumption differed between the two groups. Fish consumption was generally low: in both groups, most mothers consumed fish only one to three occasions per month. There was no mother who regularly consumed fish at least once per week. The consumption of seafood other than fish was negligible in both groups.

Fat contents (g/L) did not differ between human milk samples obtained from mothers of full-term as compared with those of preterm infants (day 1: 2.81 [1.32] vs. 2.94 [0.61], day 4: 2.56 [2.37] vs. 2.04 (1.09), day 7: 2.52 [1.72] vs. 1.81 [0.45], day 14: 2.59 [1.55] vs. 1.71 [0.79], day 21: 2.20 (1.16) vs. 2.55 (2.14); g/L, median [range from the 1st to the 3rd quartile], full-term vs. preterm, not significant).

Fatty acid data are summarized in Tables 2 and 3 and Figure 1. Here we provide data for the 1st, 4th, 7th, 14th, and 21st day of lactation because representation of all the

TABLE 1. Anthropometric data of mother-infant pairs

	Full-term (n = 10)	Preterm (n = 8)
Maternal age (year)	28.0 (4.5)	30.5 (4.2)
Maternal weight (kg)	64.75 (8.7)	60.0 (7.0)
Maternal length (cm)	164.5 (6.7)	167.0 (6.2)
Maternal body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 (5.4)	22.0 (3.5)
Gestational age (week)	38.5 (2.7)*	28.0 (4.2)
Birth weight (g)	3,375 (282)*	1,235 (420)
Birth length (cm)	50.5 (2.5)*	36.0 (4.7)

Data are median (range from the 1st to the 3rd quartile).

\**P* < 0.001.

**TABLE 2.** Saturated, cis monounsaturated, and trans isomeric fatty acids in human milk obtained after delivery of full-term (n = 10) and preterm (n = 8) infants

Fatty acid	1st day	4th day	7th day	14th day	21st day
C12:0 full-term	1.60 (1.46) <sup>a</sup>	3.61 (1.72)	3.58 (2.59)	4.42 (3.00) <sup>a</sup>	4.11 (5.34)
Preterm	3.21 (4.09) <sup>a</sup>	4.83 (5.97)	6.74 (3.75)*	6.11 (4.19)* <sup>a</sup>	5.41 (3.04)
C14:0 full-term	5.46 (1.99)	5.69 (1.87)	5.43 (2.29)	5.47 (2.62)	6.33 (4.76)
Preterm	5.82 (2.38) <sup>a</sup>	9.10 (9.49) <sup>a</sup>	9.96 (7.50)†	8.38 (6.86)*	7.83 (6.43)
C16:0 full-term	27.59 (3.00) <sup>a,b</sup>	25.37 (5.31)	25.58 (4.42)	22.95 (1.71) <sup>a</sup>	24.01 (4.50) <sup>b</sup>
Preterm	23.82 (6.28)* <sup>a</sup>	23.87 (4.06)	24.85 (4.00)	22.0 (6.40) <sup>a</sup>	25.00 (7.63)
C18:0 full-term	5.22 (1.53)	5.24 (2.24)	5.29 (1.77)	5.29 (0.93)	5.81 (2.09)
Preterm	5.02 (1.40)	5.15 (1.38)	5.17 (2.87)	5.41 (0.80)	5.39 (0.99)
Sum of SAFA full-term	39.7 (3.44)	39.89 (5.70)	38.76 (7.54)	38.99 (7.48)	42.61 (9.02)
Preterm	38.27 (9.75) <sup>a</sup>	46.3 (16.24)	46.48 (12.31) <sup>a</sup>	43.51 (15.08)	42.69 (15.92)
C16:1n-7 full-term	1.51 (0.41)	1.92 (0.97)	1.71 (0.75)	1.80 (0.73)	1.86 (0.99)
Preterm	1.85 (0.97)	1.8 (1.15)	1.61 (1.09)	1.43 (0.75)	1.33 (0.84)
C18:1n-7 full-term	1.75 (1.30)	1.28 (1.38)	1.21 (0.81)	1.18 (1.10)	1.23 (1.03)
Preterm	1.96 (1.02) <sup>a</sup>	1.88 (0.85)	1.65 (0.94)†	1.32 (0.91)	1.17 (0.88) <sup>a</sup>
C18:1n-9 full-term	35.43 (3.36) <sup>a</sup>	35.54 (3.50)	35.82 (3.16)	35.29 (4.24)	35.60 (6.79) <sup>a</sup>
Preterm	34.59 (4.47) <sup>a,b</sup>	32.24 (8.73)	31.50 (8.12)†	32.18 (7.57) <sup>a</sup>	32.00 (5.10)* <sup>b</sup>
C20:1n-9 full-term	0.32 (0.38) <sup>d,e,f</sup>	0.22 (0.19) <sup>a,b</sup>	0.19 (0.13) <sup>e</sup>	0.17 (0.11) <sup>a,e</sup>	0.14 (0.093) <sup>b,f</sup>
Preterm	0.66 (0.46) <sup>a,b,c</sup>	0.42 (0.19)	0.27 (0.31) <sup>a</sup>	0.26 (0.30) <sup>b</sup>	0.27 (0.26)† <sup>c</sup>
Sum of MUFA full-term	37.35 (4.85)	37.81 (3.21)	37.86 (2.84)	37.36 (4.10)	36.97 (7.28)
Preterm	38.13 (5.50) <sup>a</sup>	34.61 (9.40)	33.24 (8.83) <sup>b</sup>	33.85 (8.52) <sup>b</sup>	33.37 (5.84) <sup>a</sup>
Sum of trans full-term	0.66 (0.43)	0.49 (0.64)	0.63 (0.77)	0.55 (0.23)	0.49 (0.50)
Preterm	1.2 (0.54)† <sup>a</sup>	0.87 (0.26) <sup>a</sup>	0.67 (0.60)	0.80 (1.39)	0.93 (1.29)

Data are in weight percent presented as medians and ranges from the first to the third quartile.

Sum of saturated fatty acids (SAFA), C12:0 + C14:0 + C16:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0.

Sum of cis monounsaturated fatty acids (MUFA), C14:1n-5 + C16:1n-7 + C18:1n-7 + C18:1n-9 + C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9.

Sum of trans fatty acids, C16:1t + C18:1t + C18:2tt.

<sup>a,b,c</sup>*P* < 0.05; <sup>d,e,f</sup>*P* < 0.01 between time points; \**P* < 0.05; †*P* < 0.01 versus full-term milk.

10 time points investigated would have resulted in overcrowded tables and figures. Data not shown are on file and available on request.

### Compositional Changes During Early Lactation

#### Saturated Fatty Acids

In full-term milk, values of C12:0 increased, whereas values of C16:0 decreased significantly from the 1st to the 14th day of lactation, whereas values of C14:0 and C18:0 did not change (Table 2). In preterm human milk, values of C12:0 by the 4th day, values of C14:0 increased significantly by the 14th day, whereas values of C16:0 decreased significantly by the same time. The values of C18:0 did not change. The sum of saturated fatty acids showed significant increase in preterm but not in full-term human milk (Table 2).

#### Cis Monounsaturated and Trans Fatty Acids

In full-term human milk, values of C18:1n-9 increased significantly, whereas those of C20:1n-9 decreased significantly until day 21; the sum of cis monounsaturated fatty acids did not change significantly during this period. In contrast, values of C18:1n-9 and C20:1n-9 exhibited significant decrease in a day to day manner in preterm milk (Table 2). The sum of

trans isomeric fatty acids showed no change in full-term milk during the first month, whereas it decreased significantly between the first and fourth day of lactation in preterm milk (Table 2).

#### N-3 Polyunsaturated Fatty Acids

In full-term human milk, values of alpha-linolenic acid (C18:3n-3) did not change (Table 3). Values of the metabolites, docosatrienoic acid (C20:3n-3) and docosapentaenoic acid (C22:5n-3), as well as those of the principal n-3 LCPUFA, DHA, showed significant decrease during the first month of lactation (Table 3). (We were able to reliably quantify values of eicosapentaenoic acid [C20:5n-3] in approximately half of the human milk samples; therefore, we did not include these data into the statistical analysis.) Total n-3 PUFA remained relatively constant throughout the study period (Table 3), whereas total n-3 LCPUFA values decreased from day 1 to day 4 and continued to decline significantly until day 21 (Fig. 1).

In preterm human milk, alpha-linolenic acid values increased significantly from day 1 to day 7 and thereafter decreased to day 21 (Table 3). Values of C18:4n-3 and the sum of n-3 PUFA did not change during the first month of lactation. Values of C20:3n-3 decreased significantly from day 1 to day 7 and continued to decline significantly until day 21 (Table 3). Values of DHA (Table 3) and the sum of n-3 LCPUFA (Fig. 1) showed significant decrease during the first 3 weeks of lactation.

**TABLE 3.** N-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in human milk obtained after delivery of full-term (n = 10) and preterm (n = 8) infants

Fatty acid	1st day	4th day	7th day	14th day	21st day
<b>N-3 polyunsaturated</b>					
C18:3n-3 full-term	0.24 (0.18)	0.26 (0.27)	0.32 (0.39)	0.39 (0.25)	0.39 (0.22)
Preterm	0.37 (0.42) <sup>a</sup>	0.39 (0.34) <sup>b</sup>	0.42 (0.53) <sup>b</sup>	0.37 (0.46) <sup>c</sup>	0.34 (0.36) <sup>a,c</sup>
C18:4n-3 full-term	0.04 (0.04)	0.04 (0.04)	0.04 (0.04)	0.04 (0.04)	0.05 (0.04)
Preterm	0.08 (0.09)	0.08 (0.08) <sup>*</sup>	0.10 (0.10) <sup>*</sup>	0.08 (0.09)	0.10 (0.14)
C20:3n-3 full-term	0.04 (0.05) <sup>a</sup>	0.04 (0.03)	0.03 (0.03)	0.03 (0.02)	0.03 (0.02) <sup>a</sup>
Preterm	0.07 (0.02) <sup>a,b</sup>	0.07 (0.05) <sup>†</sup>	0.05 (0.07) <sup>a</sup>	0.05 (0.06) <sup>*</sup>	0.03 (0.04) <sup>b</sup>
C22:5n-3 full-term	0.06 (0.06) <sup>a,b,f</sup>	0.05 (0.07) <sup>g</sup>	0.05 (0.07) <sup>a,c</sup>	0.05 (0.04) <sup>b</sup>	0.03 (0.04) <sup>c,f,g</sup>
Preterm	0.17 (0.16) <sup>a,b</sup>	0.14 (0.11) <sup>c</sup>	0.11 (0.11) <sup>*,a</sup>	0.08 (0.16) <sup>b,c</sup>	0.12 (0.17) <sup>*</sup>
C22:6n-3 full-term	0.18 (0.17) <sup>a,b</sup>	0.15 (0.14) <sup>c,d</sup>	0.13 (0.15)	0.09 (0.14) <sup>a,c</sup>	0.11 (0.08) <sup>b,d</sup>
Preterm	0.36 (0.20) <sup>*,a</sup>	0.33 (0.23) <sup>*,b</sup>	0.26 (0.16) <sup>†</sup>	0.21 (0.18) <sup>*</sup>	0.21 (0.17) <sup>*,a,b</sup>
n3 PUFA full-term	0.61 (0.38)	0.54 (0.34)	0.54 (0.45)	0.70 (0.36)	0.57 (0.19)
Preterm	1.16 (0.85)	1.1 (0.68)	0.96 (0.91)	0.84 (0.87)	0.77 (0.75)
<b>N-6 polyunsaturated</b>					
C18:2n-6 full-term	16.38 (2.62) <sup>a</sup>	16.18 (4.26)	16.69 (10.69)	19.45 (5.67) <sup>a</sup>	16.27 (8.31)
Preterm	13.99 (7.78)	13.90 (5.62) <sup>a</sup>	13.27 (8.59) <sup>b</sup>	16.66 (5.80)	17.98 (10.97) <sup>a,b</sup>
C18:3n-6 full-term	0.03 (0.02)	0.04 (0.05)	0.05 (0.10)	0.05 (0.05)	0.09 (0.12)
Preterm	0.07 (0.11) <sup>*,*</sup>	0.07 (0.05)	0.07 (0.06)	0.08 (0.07)	0.08 (0.06)
C20:2n-6 full-term	0.47 (0.48) <sup>h,i,j,k</sup>	0.32 (0.18) <sup>h,i,l,m,n</sup>	0.24 (0.11) <sup>i,l</sup>	0.20 (0.10) <sup>j,m</sup>	0.18 (0.14) <sup>k,n</sup>
Preterm	0.76 (0.63) <sup>h,i,j,k</sup>	0.52 (0.20) <sup>*,h</sup>	0.29 (0.30) <sup>*,i</sup>	0.36 (0.33) <sup>*,j</sup>	0.31 (0.26) <sup>*,k</sup>
C20:3n-6 full-term	0.44 (0.32) <sup>a,h,i</sup>	0.28 (0.11) <sup>b,c</sup>	0.23 (0.14) <sup>a,b</sup>	0.26 (0.13) <sup>h</sup>	0.22 (0.11) <sup>i,c</sup>
Preterm	0.66 (0.27) <sup>a,b,c</sup>	0.58 (0.23) <sup>†</sup>	0.44 (0.18) <sup>†,a</sup>	0.43 (0.33) <sup>*,b</sup>	0.41 (0.42) <sup>*,c</sup>
C20:4n-6 full-term	0.65 (0.43) <sup>i,j,k</sup>	0.44 (0.28) <sup>a,l</sup>	0.34 (0.25) <sup>a,b,i</sup>	0.39 (0.25) <sup>j,m</sup>	0.33 (0.18) <sup>b,k,l,m</sup>
Preterm	0.96 (0.47) <sup>*,a,b,c</sup>	0.82 (0.40) <sup>*</sup>	0.61 (0.25) <sup>†,a</sup>	0.47 (0.43) <sup>b</sup>	0.44 (0.41) <sup>*,c</sup>
C22:4n-6 full-term	0.25 (0.12) <sup>h,i,j,k</sup>	0.12 (0.07) <sup>a,b,h</sup>	0.07 (0.07) <sup>i</sup>	0.06 (0.03) <sup>a,j</sup>	0.06 (0.05) <sup>b,k</sup>
Preterm	0.36 (0.23) <sup>a,b,c,d</sup>	0.25 (0.10) <sup>†,a,e,f</sup>	0.15 (0.07) <sup>†,b</sup>	0.11 (0.07) <sup>*,c,e</sup>	0.11 (0.12) <sup>*,d,f</sup>
C22:5n-6 full-term	0.06 (0.04) <sup>a,b,h</sup>	0.05 (0.04) <sup>c,d</sup>	0.03 (0.04) <sup>a</sup>	0.03 (0.03) <sup>c,h</sup>	0.02 (0.04) <sup>b,d</sup>
Preterm	0.10 (0.06) <sup>*,a,b,c,d</sup>	0.07 (0.06) <sup>*,a</sup>	0.03 (0.08) <sup>b</sup>	0.03 (0.06) <sup>c</sup>	0.07 (0.11) <sup>d</sup>
n6 PUFA full-term	18.6 (4.29)	18.03 (3.84)	17.89 (9.89)	20.36 (5.97)	17.32 (7.90)
Preterm	16.37 (7.71)	15.66 (5.30) <sup>a</sup>	14.99 (9.27) <sup>b</sup>	18.76 (6.06)	19.72 (10.70) <sup>a,b</sup>

Data are in weight percent presented as medians and ranges from the first to the third quartile.

<sup>a,b,c,d,e,f</sup>*P* < 0.05; <sup>h,i,j,k,l,m,n</sup>*P* < 0.01 between time points; \**P* < 0.05; †*P* < 0.01 versus full-term milk.

PUFA, polyunsaturated fatty acid; N-3 PUFA, C18:3n-3 + C18:4n-3 + C20:3n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3; N-6 PUFA, C18:2n-6 + C18:3n-6 + C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6.

*N-6 Polyunsaturated Fatty Acids*

Values of linoleic acid (C18:2n-6) increased significantly by the 14th day in full-term and by the 21st day in preterm human milk (Table 3), whereas values of gamma-linolenic acid (C18:3n-6) did not change. Values of the principal n-6 LCPUFA, AA, as well as the values of the intermediary LCPUFA metabolites of AA synthesis, eicosadienoic acid (C20:2n-6) and dihomo-gamma linolenic acid (C20:3n-6) decreased significantly during the period investigated both in full-term and preterm milk (Table 3). Consequently, total n-6 LCPUFA values decreased significantly both in full-term and preterm human milk (Fig. 1).

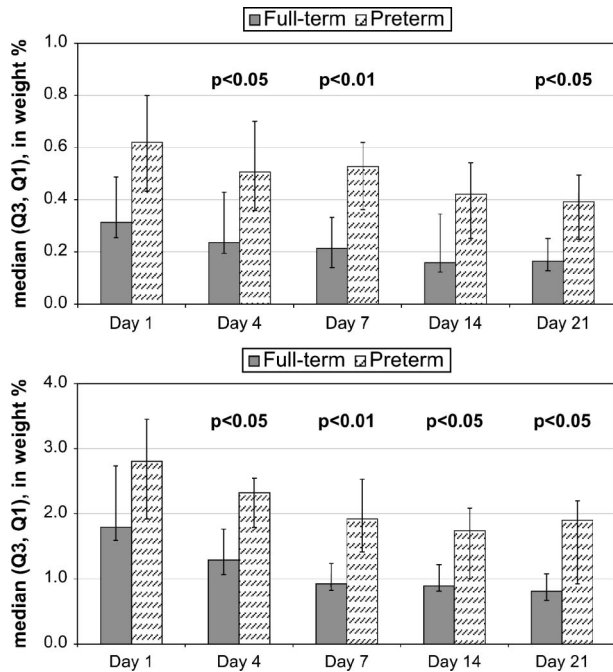
**Comparison Between Full-Term and Preterm Human Milk**

The sum of saturated and cis monounsaturated fatty acids did not differ throughout the study (Table 2). The sum of trans fatty acids was significantly higher in preterm than in full-term human milk on the first day of

lactation, whereas no differences were seen later (Table 2). Values of linoleic acid and alpha-linolenic acid did not differ between the two groups throughout the study (Tables 3). In contrast, values of the principal LCPUFAs, AA, and DHA were significantly higher in breast milk of mothers giving birth to preterm as compared to full-term infants (Tables 3). Furthermore, values of the intermediary metabolites of the synthesis of AA and DHA, C20:3n-6 and C22:5n-3, respectively, were also significantly higher in milk samples obtained from mothers of preterm than in those collected from mothers of full-term infants (Tables 3). Consequently, the sum of n-3 LCPUFA and also the sum of n-6 LCPUFA values (Fig. 1) were significantly higher in early human milk samples of mothers giving birth to very low birth weight preterm as compared to full-term infants.

**DISCUSSION**

Newborn and particularly low birth weight preterm infants have only very limited body stores of PUFAs and LCPUFAs together with high requirements for



**FIG. 1.** The sum of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (upper; C20:3n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3) and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids (lower; C20:2n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6) in human milk samples obtained after full-term (n = 10) and preterm (n = 8) delivery.

deposition in their rapidly growing tissues (14–16). Breast milk is universally considered to be the optimal form of nutrition for young infants, and human milk contains considerable amounts of LCPUFAs (17–20). However, the fat content and fatty acid composition of human milk show considerable variability between populations (21,22), and the effects of the extent of maternal fatty acid body stores (23), nutritional status (24), and parity (25) as well as various other factors (4) have been postulated as explanations for the variability in human milk fatty acid composition. Stage of lactation also plays an important role in determining the fatty acid composition of human milk. For instance, in our previous studies on the fatty acid composition of colostrum and mature human milk in mothers of full-term infants, we found significant decrease of AA and DHA values during the first month of lactation (12,26).

One of the most challenging questions in infantile fatty acid supply is the putative difference between the fatty acid composition of full-term and preterm human milk. We are aware of three research groups that addressed the question of the relation of the length of gestation to the fatty acid composition of human milk. Bitman et al. (27) did not find any difference when compared fatty acid composition of human milk at day 42 of lactation in women giving birth to very preterm (gestational age 26 to 30 weeks), preterm (gestational age 31 to 36 weeks) and full-term (gestational age 37 to 40 weeks) infants.

Similarly, Genczel-Boroviczeny et al. (28) did not find any difference at days 5, 10, 20, and 30 of lactation in women of preterm (mean gestational age 29 weeks) as compared with full-term (mean gestational age 40 weeks) infants. In contrast, Luukkainen et al. (29) reported significantly higher contribution of AA and DHA to the fatty acid composition of human milk in mothers of preterm (mean gestational age 30 weeks) than in those of full-term (gestational age > 37 weeks) infants.

In the present study, we found significantly higher contribution of AA and DHA to the fatty acid composition of human milk obtained in mothers of preterm as compared with full-term infants. The differences were detectable as early as on the second or third day of lactation and persisted throughout the study period (i.e., up to the 28th day of lactation). Moreover, values of the perinatally most important LCPUFA, DHA, were not just slightly higher in preterm than in full-term human milk, but an at least two-fold difference was detectable throughout the study period. Because maternal age, body mass index, parity, and diet did not differ between the two groups, the differences in fatty acid composition appear to be related to preterm delivery. It is to be noted that the n-3 PUFA values seen in full-term infants in the present study were lower than those reported by others (28,29) or found in one of our previous studies (12). However, this difference to previous studies can hardly influence the comparison between mothers of preterm and full-term infants in the present study.

The higher maternal LCPUFA stores after a considerably shorter pregnancy with lesser amounts of LCPUFA transferred into the fetus may explain the higher contribution of LCPUFAs to the fatty acid composition of human milk after preterm than after full-term delivery because LCPUFA content of human milk is closely related to maternal LCPUFA stores during lactation (23,30). It would be tempting to speculate also about some adaptive mechanism that developed during evolution to secure the higher LCPUFA needs of preterm as compared with full-term infants; however, the large-scale survival of low birth weight preterm infants is a new development in human history; therefore, evolutionary changes cannot explain for the differences observed in the present study.

What may be the practical messages of the data reported here? First, the higher LCPUFA content of preterm as compared with full-term human milk underpins the importance of providing their own mother's milk to preterm infants. Second, if the milk of the mother giving birth to preterm infant is not available in sufficient amounts, the need may arise to enhance the LCPUFA content of banked human milk (i.e., milk collected mostly from mothers of full-term infants) by adding some kind of LCPUFA "fortification." Finally, it should be noted that fat blends of formulae for preterm infants currently mimic the fatty acid composition of full-term human milk, differing thereby from the fatty acid composition of human milk of mothers giving birth to preterm infants.

## REFERENCES

1. Carlson SE, Neuringer M. Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: a summary and critical analysis of the literature. *Lipids* 1999;34:171–8.
2. Decsi T, Koletzko B. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in early human neurodevelopment. *Nutr Neurosci* 2000;3:293–306.
3. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991;30:39–130.
4. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids* 1999;34:1243–71.
5. Uauy R, Hoffman DR, Mena P, et al. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003;143:17–25.
6. Duchén K, Yu G, Björkstén B. Atopic sensitization during the first year of life in relation to long-chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk. *Pediatr Res* 1998;44:478–84.
7. Decsi T, Thiel I, Koletzko B. Essential fatty acids in full-term infants fed breast milk or formula. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1995;72:23–8.
8. Decsi T, Kelemen B, Minda H, et al. Effect of type of early infant feeding on fatty acid composition of plasma lipid classes in full-term infants during the second 6 month of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;5:547–55.
9. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, et al. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992;340:810–3.
10. Guesnet P, Antoine JM, Rochette de Lempdes JB. Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:700–10.
11. Harzer G, Haug M, Dietrich I, et al. Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am J Clin Nutr* 1983;37:612–21.
12. Minda H, Kovács A, Funke S, et al. Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week. *Ann Nutr Metab* 2004;48:202–9.
13. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;226:497–509.
14. Larque E, Demmelmair H, Koletzko B. Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:299–310.
15. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003;143:1–8.
16. Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, et al. The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids* 2003;38:303–15.
17. Koletzko B, Thiel I, Abiodun PO. The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Pediatr* 1992;120:62–70.
18. Hamosh M, Salem N Jr. Long-chain polyunsaturated fatty acids. *Biol Neonate* 1998;74:106–20.
19. Hamosh M, Henderson TR, Kemper MA, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) during early development: contribution of milk LC-PUFA to accretion rates varies among organs. *Adv Exp Med Biol* 2001;501:397–401.
20. Jensen CL, Heird WC. Lipids with an emphasis on long-chain polyunsaturated fatty acids. *Clin Perinatol* 2002;29:261–81.
21. Chulei R, Xiaofang L, Hongsheng M, et al. Milk composition in women from five different regions of China: The great diversity of milk fatty acids. *J Nutr* 1995;125:2993–8.
22. Koletzko B, Decsi T. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant growth and development. In: Bendich A, Deckelbaum RJ, eds. *Primary and Secondary Preventive Nutrition*. Totowa: Humana Press Inc.; 2000:237–52.
23. Martin JC, Bougnoux P, Finon A, et al. Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr* 1993;58:653–9.
24. Rocquelin G, Tapsoba S, Dop MC, et al. Lipid content and essential fatty acid (EFA) composition of mature Congolese breast milk are influenced by mothers' nutritional status: Impact on infants' EFA supply. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:164–71.
25. Spear LM, Hamosh M, Bitman J, et al. Milk and blood fatty acid composition during two lactations in the same woman. *Am J Clin Nutr* 1992;56:65–70.
26. Decsi T, Oláh S, Molnár S, et al. Fatty acid composition of human milk in Hungary [Letter to the Editor]. *Acta Paediatr* 2000;89:1394–5.
27. Bitman J, Wood DL, Hamosh M, et al. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1983;38:300–12.
28. Genczel-Boroviczény O, Wahle J, Koletzko B. Fatty acid composition of human milk during the first month after term and preterm delivery. *Eur J Pediatr* 1997;156:142–7.
29. Luukkainen P, Salo MK, Nikkai T. Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:355–60.
30. Demmelmair H, Sauerwald T, Fidler N, et al. Polyunsaturated fatty acid metabolism during lactation. *World Rev Nutr Diet* 2001;88:184–9.

## Article

# Higher Availability of Long-Chain Monounsaturated Fatty Acids in Preterm than in Full-Term Human Milk

Tamás Marosvölgyi <sup>1,2,\*</sup> , Timea Dergez <sup>1</sup>, József L. Szentpéteri <sup>3</sup> , Éva Szabó <sup>2,4,\*</sup>  and Tamás Decsi <sup>2</sup><sup>1</sup> Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary<sup>2</sup> Department of Paediatrics, Medical School, University of Pécs, 7623 Pécs, Hungary<sup>3</sup> Institute of Transdisciplinary Discoveries, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary<sup>4</sup> Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

\* Correspondence: marosvolgyi.tamas@pte.hu (T.M.); szabo.eva.dr@pte.hu (É.S.)

**Abstract:** While the role of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) in the maturation of the infantile nervous system is extensively studied and relatively well-characterized, data on the potential developmental importance of the n-9 long-chain monounsaturated fatty acid (LCMUFA), nervonic acid (NA, C24:1n-9) are scarce and ambiguous. Therefore, the aim of the present study was to reanalyze our available data on the contribution of NA and its LCMUFA precursors, gondoic acid (C20:1n-9) and erucic acid (EA, C22:1n-9) to the fatty acid composition of human milk (HM) during the first month of lactation in mothers of both preterm (PT) and full-term (FT) infants. HM samples were obtained daily during the first week of lactation, and then on the 14th, 21st, and 28th days. Values of the LCMUFAs, C20:1n-9, EA, and NA were significantly higher in colostrum than in transient and mature HM. Consequently, there were highly significant inverse associations between LCMUFA values and the duration of lactation. Moreover, C20:1n-9, EA, and NA values were monotonously, considerably, and at many timepoints significantly higher in PT than in FT HM samples. By the 28th day of lactation, summarized LCMUFA values in PT HM samples declined to the level measured in FT HM samples on the first day of lactation; however, EA and NA values were still significantly higher in PT than in FT HM on the 28th day. Significantly higher availability of LCMUFAs in PT than in FT HM underpins the potential biological role of this hitherto somewhat neglected group of fatty acids.



**Citation:** Marosvölgyi, T.; Dergez, T.; Szentpéteri, J.L.; Szabó, É.; Decsi, T. Higher Availability of Long-Chain Monounsaturated Fatty Acids in Preterm than in Full-Term Human Milk. *Life* **2023**, *13*, 1205. <https://doi.org/10.3390/life13051205>

Academic Editor: Juan J. Loor

Received: 27 February 2023

Revised: 6 May 2023

Accepted: 15 May 2023

Published: 17 May 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Keywords:** colostrum; erucic acid; gondoic acid; human milk; long-chain monounsaturated fatty acids (LCMUFAs); mature milk; nervonic acid; transient milk

## 1. Introduction

The long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), arachidonic acid (AA, C20:4n-6), and docosahexaenoic acid (DHA, C22:6n-3) has been considered for a long time to play an important role in perinatal development, especially in the maturation process of the nervous system [1]. However, not only AA and DHA but also one of the monounsaturated fatty acids (MUFAs), nervonic acid (NA, C24:1n-9) is among the most important structural building blocks within the central nervous system [2]. AA and DHA contribute to structure formation in neuronal membranes, making up around 20% of the dry mass of the brain; nevertheless, in cerebellar white matter total lipids the content of NA more than doubles in breast-fed infants during the first 20 weeks of life [3].

While AA and DHA play a predominant role in the phosphoglycerides of early and near-term human placental membranes, more than half of the unsaturated fatty acids in the sphingomyelin (SM) fraction is NA at both time points, so NA can be considered as being the key building component in myelin membrane sphingolipids [4].

In their pioneer study, Babin et al. suggested that erythrocyte NA levels in the SM fraction might be used as an indicator of brain maturity [5]. They reported that, regardless of the type of infant feeding, NA values in erythrocyte SM lipids of preterm (PT) infants

(32 weeks of gestation) increased steadily until the theoretical term age (37 weeks), suggesting thereby its effective metabolization from oleic acid (C18:1n-9, OA) and incorporation into membrane SM lipids [5]. Similarly, full-term (FT), healthy infants also exhibited significantly increased serum phospholipid NA levels between 2nd days and 4th months of age, meanwhile NA levels in human milk (HM) significantly decreased [6].

Investigations on fatty acid (FA) concentrations in the developing brain revealed that while the major LCPUFAs, AA, and DHA showed a rapid increase in the phosphatidylethanolamine fraction, NA also increased very rapidly in the SM lipids during the first eight years of life, an observation further supporting the important role of NA in myelination [7].

In a recent animal study, LCMUFA metabolite-rich (total C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9 content about 35%) plant-based oil (*Acer truncatum* Bunge seed oil) supplementation to six-week-old Sprague-Dawley rats resulted in improved cognitive function and brain remodeling [8]. These experimental data support the role of NA and/or its precursors in the structural development of the brain and in the maturation of brain functions such as learning and memory.

The potential developmental role of not only n-3 and n-6 LCPUFAs but that of n-9 MUFAs was also addressed in HM compositional studies. When HM samples were collected daily from the 3rd to the 30th days postpartum in eight healthy Chinese mothers, not only NA but the precursor n-9 metabolites, C20:1n-9, and erucic acid (EA, C22:1n-9) values were found to be highest in colostrum (C), with significantly decreasing contribution over ongoing lactation [9].

We were able to find only six such studies comparing HM from mothers of PT and FT newborns during the first month of lactation, where n-9 FA metabolites longer than OA were also reported [10–15]; however, we were unable to find any day-to-day approach of HM sample collection. This paucity of information prompted us to re-analyze our available data on changes in the FA composition of LCMUFAs (C20:1n-9, EA, and NA) in early HM. Our aim was to investigate the changes in these FAs in both PT and FT HM samples during lactation and to determine whether there are differences between PT and FT HM.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Analytical Method

In the databases of our previous studies on HM [16–19], we re-analyzed previously individually unpublished LCMUFA (C20:1n-9, EA, and NA) data. The detailed process of sample collection and processing is described in the respective articles, but the most important steps are also described here. In the study of Molnár et al. [16] C was collected at the 5th day, while mature HM (MHM) at around 4th month (1–14 months) of lactation with a 24 h collection and pooling of the HM of each mother. After each breastfeeding, the mothers set aside 4 mL of milk and stored it in the refrigerator, and the next day, after 24 h of collection and pooling, it was transported to our laboratory. The samples were stored in a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  freezer until processing. In the study of Minda et al. [17] manually expressed hind milk was collected in the morning (between 08:00–10:00) each day during the first week, then on the 14th and 28th day of lactation and stored in a refrigerator ( $4\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) for less than four hours, when it was transported to our laboratory. The samples were stored in a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  freezer until processing. In the study of Kovács et al. [18] manually expressed hind milk samples were collected from the evening breastfeeding each day during the first week of lactation, then on the 14th, 21st and 28th days of lactation and stored in a refrigerator ( $4\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) until transport to our laboratory early next morning. The HM samples were stored in a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  freezer until processing. In the study of Mihályi et al. [19] 5 mL C was collected on the first day of lactation, then 5–10 mL HM sample at the 6th week and 6th months of lactation. Milk samples were stored in a refrigerator ( $4\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) until transport to our laboratory next day. The HM samples were stored in a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  freezer until processing. All samples were thawed only once, immediately before analysis. In all studies, lipid was extracted from 100  $\mu\text{L}$  milk sample with chloroform/methanol, and

internal standard (pentadecanoic acid, C15:0) was also added. Fatty acids were hydrolyzed in HCl and trans-esterified with methanol. In all our HM studies, fatty acid methyl esters were determined by a Finnigan 9001 gas chromatograph (Finnigan/Tremetrics Inc., Austin, TX, USA) by a flame ionization detector and we used either 40 m [16–18] or 60 m [19] long cyanopropyl columns (DB-23; J&W Scientific, Folsom, CA, USA). The detailed temperature program and other settings were published in the original publications. FA values are expressed as the weight% of total FAs (data are median (Q3–Q1)).

## 2.2. Statistical Analysis

Statistical analysis of FA data was performed by IBM SPSS Statistics 28.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Mann-Whitney U test was used to assess the difference between groups and Wilcoxon Signed Rank Test to check differences within groups. To provide a better overview of the changes in FA composition, the data of these three LCMUFAs were mathematically aggregated to a so-called estimated “summarized LCMUFA value”.

Logarithm (Ln) trendline was fitted with both PT and FT HM data of all LCMUFA metabolites and summarized LCMUFA values as well.

## 3. Results

All studies [16–19] included only healthy lactating mothers of apparently healthy, singleton newborns. Even in the study on HM after PT delivery, PT infants also appeared to be healthy [18]. In all studies, the maternal age was around 30 years and the average maternal BMI was in the normal range (Table 1). In the first study, maternal weight and BMI were significantly higher in the C group compared to the MHM group [16]. In the PT HM study PT babies had significantly lower gestational age, birth weight and birth length compared to the FT group, but maternal characteristics didn’t differ significantly [18]. Except for the PT group, newborn babies had normal birth weight, birth length and gestational age. In the included studies, more mothers were multipara than primipara.

**Table 1.** Study characteristics of the included mothers and their newborns.

	Molnár S, 2002 [16]		Minda H, 2004 [17]	Kovács A, 2005 [18]		Mihályi K, 2015 [19]
Number of included mothers	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 46
Maternal age (years)	n.d.	n.d.	29.4 ± 4.0	28.0 (4.5)	30.5 (4.2)	32.9
Maternal weight (kg)	68.4 ± 12.0 <sup>a</sup>	60.2 ± 6.2 <sup>a</sup>	60.5 (23.6)	64.75 (8.7)	60.0 (7.0)	n.d.
Maternal BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.2 <sup>a</sup>	22.2 ± 3.3 <sup>a</sup>	22.2 (6.8)	24.3 (5.4)	22.0 (3.5)	n.d.
Gestational age (weeks)	*	*	39.1 ± 1.6	38.5 (2.7) <sup>b</sup>	28.0 (4.2) <sup>b</sup>	>37th week
Birth weight (g)	*	*	3537 ± 528	3375 (282) <sup>b</sup>	1235 (420) <sup>b</sup>	3535 ± 517
Birth length (cm)	*	*	51.3 ± 2.8	50.5 (2.5) <sup>b</sup>	36.0 (4.7) <sup>b</sup>	50.7 ± 2.3
Parity (primipara/multipara)	n.d.	n.d.	6/12	2/8	1/7	21/26

Data are either mean ± standard deviation or median (interquartile range). \*: denotes normal (uncomplicated), full term pregnancy with healthy newborns; n.d.: denotes: no published data in the original publication. <sup>a</sup>: *p* < 0.05; <sup>b</sup>: *p* < 0.001.

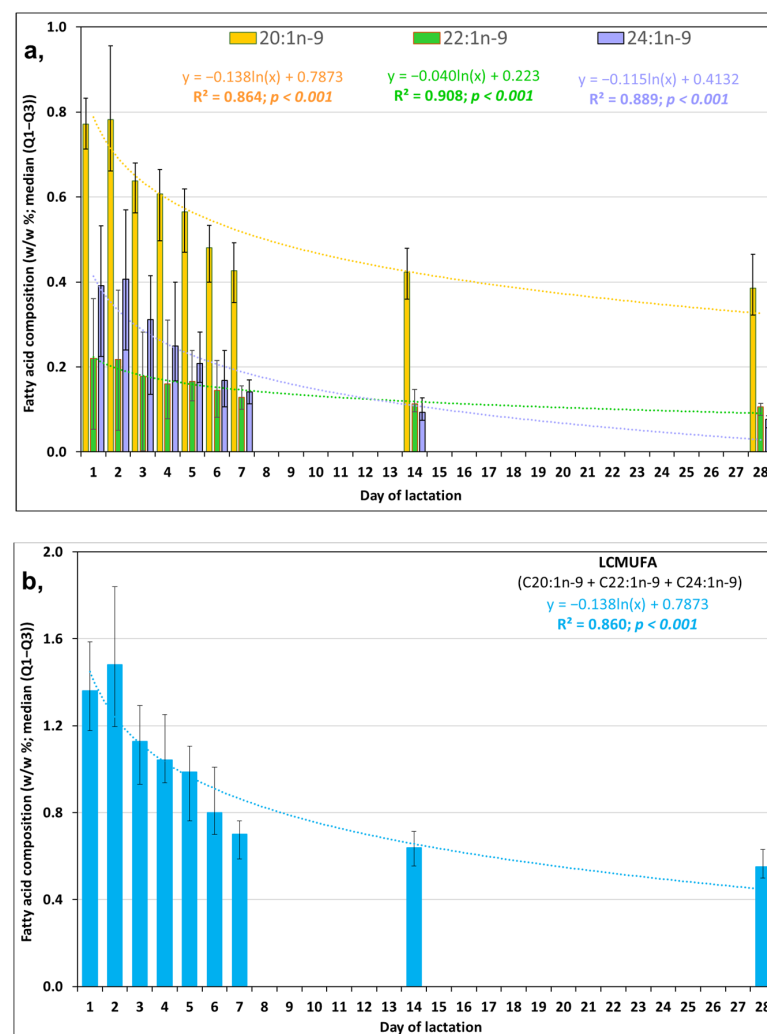


In one of our previous studies [16], we published FA composition of term HM samples taken at two time points of lactation: C (5th day of lactation) and mature HM (MHM, mean sampling time: 4th month of lactation). All LCMUFA (C20:1n-9, EA, and NA) values were higher in the C than in MHM (median [IQR] 0.39 [0.24] vs. 0.35 [0.12], 0.11 [0.09] vs. 0.05 [0.02] and 0.15 [0.10] vs. 0.05 [0.02], respectively). In another of our studies on Hungarian breastfeeding mothers [19], we compared FA composition in HM at three time points: 1st day of lactation (C), 6th week, and 6th month of lactation (both MHM). All LCMUFAs (C20:1n-9, EA, and NA) showed significantly higher values in C than in MHM [19].

### 3.1. Day-to-Day Changes in LCMUFAs in FT HM during the First Week of Life

In our previous communication on changes in the FA composition of HM during the first month of lactation [17], we focused on changes in saturated and polyunsaturated FAs and on the correlations between various polyunsaturated fatty acids, but we did not report all data on MUFA isomers.

Not only for each of the three individual LCMUFA isomers (Figure 1a) but also for the calculated summarized LCMUFA values (Figure 1b) we found a significant decrease with increasing duration of lactation. For each of the monounsaturated fatty acids (C20:1n-9, EA, and NA), the highest values were found in C, followed by decreasing values in transitional milk (TM) and MHM.



**Figure 1.** (a) Contribution of gondoic acid (C20:1n-9), erucic acid (C22:1n-9), and nervonic acid (C24:1n-9) as well as (b) summarized total long-chain monounsaturated fatty acid (LCMUFA) values in human milk samples obtained from mothers of full-term infants ( $n = 18$ ) [17].

### 3.2. Comparison of Day-to-Day Changes in LCMUFAs in PT and FT HM during the First Week of Life

In another of our previous studies, we compared FA compositional changes in HM samples from mothers delivering PT or FT infants [18]; however, only C20:1n-9 was reported from the group of LCMUFA metabolites.

Values of the most important LCMUFA, NA were about three-fold higher in PT than in FT HM samples at all the 10 comparatively investigated time points of lactation (Figure 2c). Moreover, we found similar changes in the shorter chain precursors of NA, i.e., in C20:1n-9 (Figure 2a) and in EA (Figure 2b). The highest NA values were measured on the first days of lactation in both PT and FT groups. By the 21st day of lactation, the contribution of NA to PT HM decreased to a level similar to that seen in the FT HM on the first day of lactation. Ln trendline fitted to both FT and PT data of LCMUFA metabolites and summarized total LCMUFA values (Figure 3) showed highly significant inverse associations between the availability of these FAs and the duration of lactation.

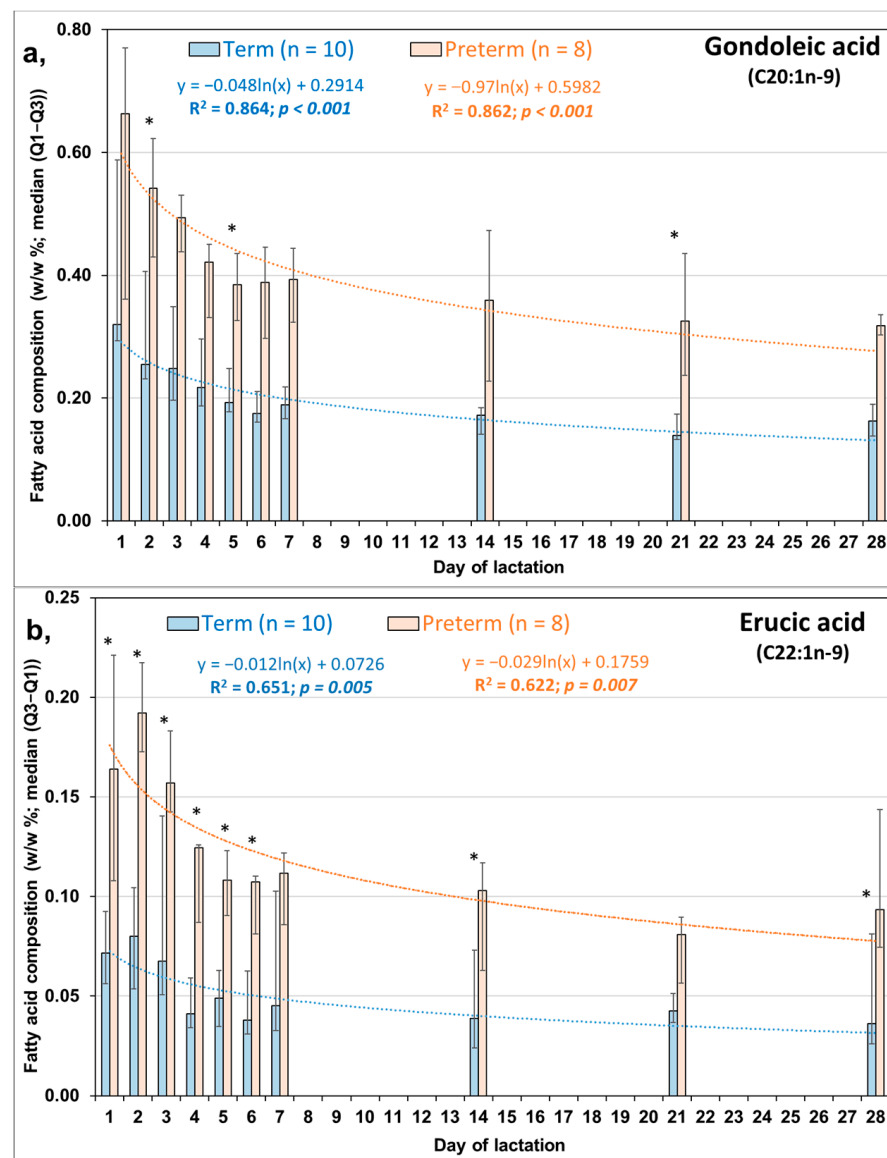
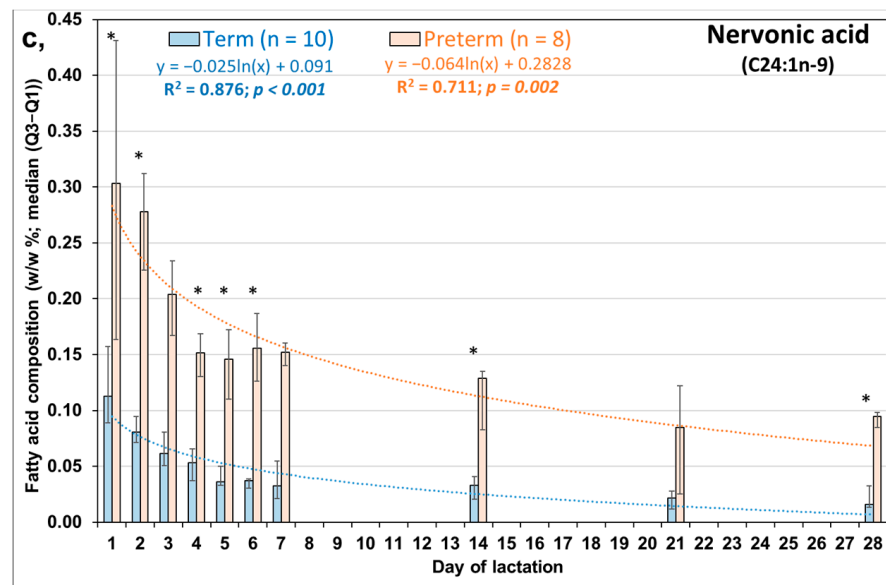
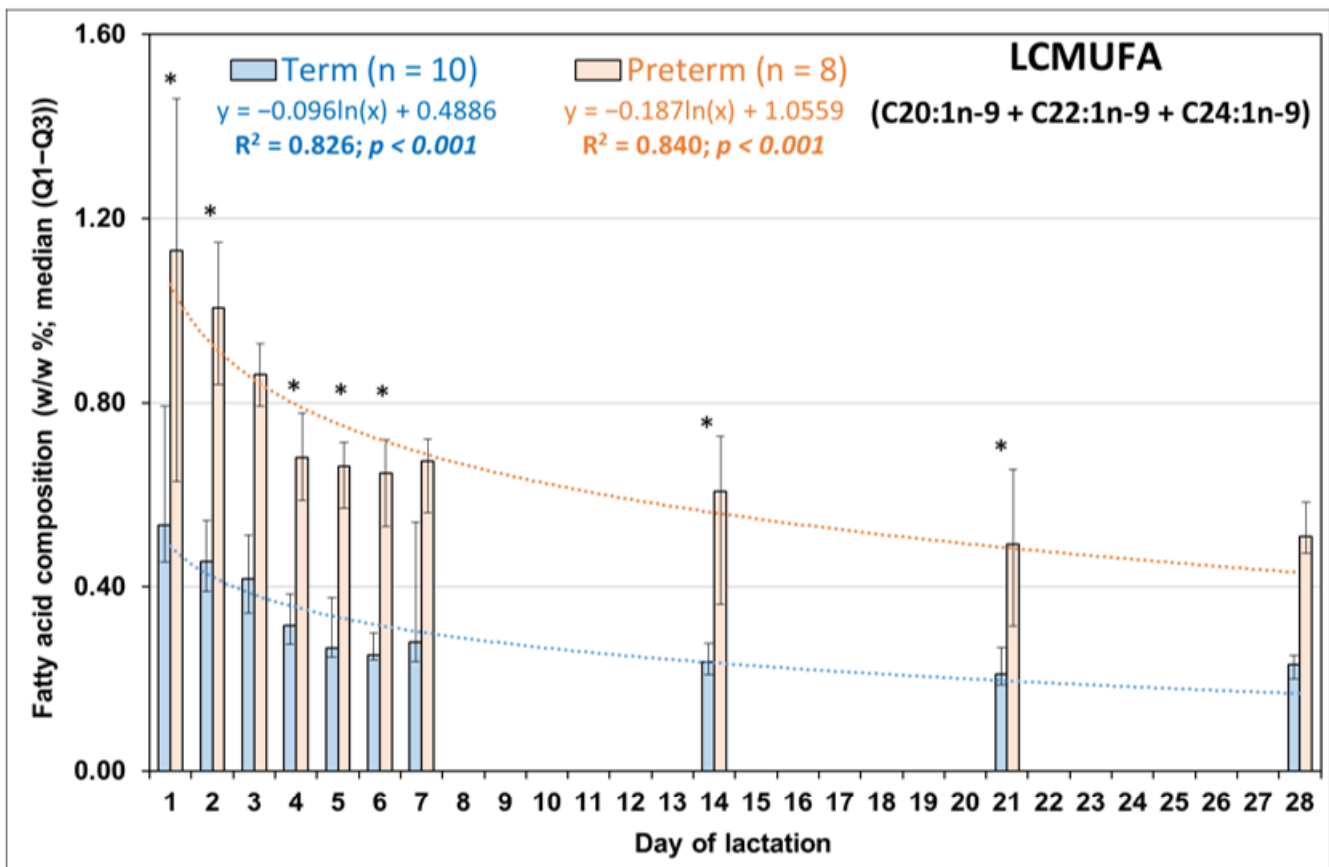


Figure 2. Cont.



**Figure 2.** Contribution of (a) gondoic acid (C20:1n-9), (b) erucic acid (C22:1n-9), and (c) nervonic acid (C24:1n-9) to the fatty acid composition of human milk obtained from mothers of full-term ( $n = 10$ ) and preterm ( $n = 8$ ) infants [18] (\*: asterisk denotes significant differences between term and preterm milk, Mann-Whitney U test,  $p < 0.05$ ).



**Figure 3.** Contribution of summarized total long-chain monounsaturated fatty acids (LCMUFA) to the fatty acid composition of human milk obtained from mothers of full-term ( $n = 10$ ) and preterm ( $n = 8$ ) infants (\*: asterisk denotes significant differences between full-term and preterm milk, Mann-Whitney U test,  $p < 0.05$ ).

#### 4. Discussion

We present hitherto unpublished LCMUFA data for HM samples of Hungarian mothers participating in four previous studies. In all these studies, C20:1n-9, EA, NA, and summarized LCMUFA values were the highest in C, on the first day of lactation, and significantly decreased during the course of lactation. Moreover, LCMUFA values were two- to three-times higher in PT than in FT milk.

LCMUFA metabolites do not have a generally accepted classification in the literature, some authors classify FA isomers with carbon numbers 20 and 22 as LCMUFA [20–22], while others classify FA isomers with carbon numbers between 20, 22, and 24 as “ $\Sigma$ 20:1n-9, 22:1n-9, 24:1n-9” or VLCMUFA [23]. In this study, we used LCMUFA to cover all the longer-chain metabolites of C18:1n-9, namely C20:1n-9, EA, and NA.

The incorporation of the most important LCPUFAs, AA, and DHA into neuronal tissues occurs mostly in the last trimester of pregnancy and the initial postnatal months. The exclusive dietary source for these FAs is HM for breastfed babies; previous studies showed that HM lipid content, lipid composition, and FA composition of the various lipid classes change over lactation [24,25]. Moreover, significant differences were found in these parameters among the mothers of very preterm (VPT), PT, and FT neonates [26,27]. As to LCMUFA, a recent study found a positive correlation between gestational age at birth and C20:1n-9 and EA content in the HM in VPT babies, while the lactation stage had significant negative correlations with C20:1n-9, EA, and NA values [28].

Pooled data analysis from 55 English-language articles [29] reported the FA profile of HM along lactation stages after PT and FT delivery. Seven articles compared the FA composition of HM in both PT and FT samples; however, only three of these articles [12–14] included two or more LCMUFAs (C20:1n-9, EA, and NA). Despite the diverse methods of the included studies (e.g., different gestational ages, times of sampling, number of participants), all three LCMUFAs decreased over time in HM of mothers of both PT and FT neonates (Table S1). We also calculated the estimated summarized LCMUFA values for each group at each time point addressed in this article [29]. In contrast to our findings, none of the individual or summarized LCMUFA values were higher in PT than in FT milk (Table S1). Nevertheless, it should be noted that these data are only of limited comparability with our results, because different data from different articles at different time points (for C, TM, and MHM) and in PT and FT groups with different gestational ages were pooled.

By reviewing the literature, we were unable to find any day-to-day follow-up study examining the FA composition of PT and FT HM. Most studies sample within a shorter time period but different authors use different definitions of lactation stages (C, TM, MHM), so when summarizing the results, these different time periods may overlap in time. Some studies (Table 2) have a relatively wide sampling period, and the distribution of lactation periods is not uniform, with considerable overlap between publications, e.g., TM (4–7 day) sampling period by Bobinski et al. [11] meets with that of C ( $\leq 7$  day) by Thakkar et al. [15]. Moreover, some [10,11,13–15] but not all [12] studies followed the same mothers during lactation.

**Table 2.** Individual LCMUFA (C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9) values in human milk samples at different lactation stages after preterm (PT) and full-term (FT) delivery in former studies.

Study	Weight% Lactation Stage	C20:1n-9		C22:1n-9		C24:1n-9	
		PT	FT	PT	FT	PT	FT
Thakkar et al., 2018 [15]	C ( $\leq 7$ day)	0.76	0.76	0.19	0.25	0.30	0.39
	TM (8–14 day)	0.60	0.54	0.19	0.12	0.13	0.13
	MM (15–112 day)	0.47	0.45	0.09	0.08	0.07	0.07
Rueda et al., 1998 [14] *	C (1–5 day)	0.92	0.80	0.20	0.32	0.37	0.44
	TM (6–15 day)	0.69	0.69	0.18	0.18	0.27	0.18
	MM (16–35 day)	0.57	0.54	n.d.	0.09	n.d.	0.08
Moltó-Puigmartí et al., 2011 [13] *	C (2–4 day)	0.96	0.96	0.28	0.27	0.30	0.32
	TM (8–12 day)	0.58	0.52	0.14	0.12	0.11	0.08
	MM (28–32 day)	0.48	0.47	0.10	0.10	0.05	0.05
Aydin et al., 2014 [10]	C (3rd day)	1.39	1.21	0.34	0.33	0.72	0.78
	TM (7th day)	1.23	1.05	0.3	0.25	0.77	0.74
	MM (28th day)	1	0.86	0.2	0.17	0.64	0.37

Fatty acid values are given in the median form, except for \*, which is in the mean form. C: colostrum, TM: transitional milk, MHM: mature human milk, FT: full term, PT: preterm. For the chronological classification of delivery and milk sampling, we have followed the original articles, so there may be an overlap between groups.

Reviewing the published literature to date, we found a total of four studies comparing HM samples from mothers who delivered PT and FT newborns at all three time points (C, TM, MHM), and all three LCMUFA values (C20:1n-9, EA and NA) were included in the results (Table 2). Aydin et al. [10] did not find statistically significant differences in long-chain n-9 metabolites neither between FT and PT milk samples nor with the progression of lactation. In a Spanish study relatively short sampling ranges with well-separated periods [13] were applied, and despite the small group numbers (VPT,  $n = 10$ ; PT,  $n = 10$  and FT,  $n = 23$ ), a statistically significant decrease in the individual values of LCMUFAs (C20:1n-9, EA and NA) from C to MM for all three groups were found. Compared to our results, no statistically significant differences were found between the PT and FT groups in the investigated time points.

Another Spanish research group published the earliest study we could find [14], and looked at the differences in fatty acid composition between HM samples from mothers who gave birth to six PT newborns and mothers who gave birth to 16 FT newborns. Possibly due to the very small number of PT groups, no differences in individual fatty acid values were found either with advancing lactation or between PT and FT groups. Although there were no significant differences among the lactation stages, in both groups the highest C20:1n-9, EA, and NA values were measured in the C samples (1–5 days). In our studies with a day-to-day approach, we saw a significant decline in the individual LCPUFA values with advancing lactation time, so a big standard deviation may arise from this large sampling period. In our previous studies, both EA, and NA in MHM could be detected (between 0.01–0.06  $w/w\%$ ), but this Spanish research group [14] failed to determine these fatty acids in the MHM samples of the PT group because it decreased below the limit of quantification.

In a more recent study [15] the fatty acid composition of HM from PT ( $n = 27$ ) and FT ( $n = 34$ ) mothers in Switzerland was analyzed over time. The collection periods of C and TM samples were well separated, but the time interval of sampling of MHM (2–16 weeks of lactation) was extremely wide. In contrast to our results, they found significantly higher values in the FT group compared to the PT group in EA and NA values, while similar to our results the C20:1n-9 values were significantly higher in the TM in the PT group. Similar to our results all published single LCMUFAs (20:1n-9, EA, NA) in this study decreased

over lactation in both PT and FT groups, although they didn't analyze statistically all the fatty acid changes over lactation.

In our present study, we found significantly higher C20:1n-9, EA, NA, and summarized LCMUFA values in PT than in FT HM samples at all the time points investigated. However, the literature on differences in LCMUFA values between PT and FT HM is far from being unequivocal. Higher values of C20:1n-9 in TM [15] or in MHM [30] than in PT were reported. Moltó-Puigmartí et al. [13] found significantly higher LCMUFA values in the VPT TM samples but significantly lower in the C samples compared to FT HM samples, whereas no differences between PT and FT groups were seen. On the other hand, a number of studies reported significantly lower C20:1n-9 values in C [12,30] or MHM [11,31] in PT samples compared to the FT group. In a Swiss study [15], EA and NA values were also significantly lower in the PT than in FT samples. In other studies, no differences in C20:1n-9, EA, and NA values between the PT and FT groups were reported for C [10,14], TM [10,14,15], and MHM [10,13–15] samples.

We also observed a significant decline in C20:1n-9, EA, and NA and summarized LCMUFAs values in the course of lactation in both PT and FT groups. This reduction is more clearly in concert with the results of previous surveys. In the studies investigating VPT [13,28] or PT milk samples, a significant decrease in C20:1n-9 [12,13], EA [12,13], and NA values [13,14,32] during lactation were reported. Similar decreases in C20:1n-9 [9,12,13,15,25,33–36], EA [9,12,13,15,33,34,36], and NA values [9,13,15,25,33,34,36] were also seen in FT samples with the progression of lactation. Only a few reports suggested no change in C20:1n-9 [37,38], EA [25,39], and NA [24,38,39] values with ongoing breastfeeding. Both mixed donor HM [40] and HM substitute infant formula [9,35] have significantly lower C20:1n-9 and NA content compared to PT or FT C and TM samples, respectively.

In preterm infants, lower NA values were found in plasma phospholipids at the first week of age in small for gestational age than in appropriate for gestational age neonates, and gestational ages significantly correlated with C24:1n-9 plasma levels. Moreover, healthy preterm babies at the first week of age had significantly higher NA plasma levels, and NA concentration at one month corrected age was correlated positively to some psychomotor and mental development indices [41]. However, the role of NA and the other LCMUFAs in neurodevelopment is much less investigated than the role of n-3 and n-6 fatty acids, further studies are clearly needed to clarify the possible importance of these FAs in the perinatal period.

Not only gestational age or stage of lactation, but geographical location of sampling can also influence values of the availability of C20:1n-9 and EA [42,43]: the lowest values were reported in the Philippines and highest in China [43]. Significant differences were reported also among different regions in the same country [42], suggesting that the availability of LCMUFAs might be influenced by maternal diets. For instance, the traditional Chinese diet of the Chongqing province is rich in eggs, chicken, and pork resulting in considerably higher C20:1n-9 and EA values compared to other Chinese (e.g., Hong Kong) or international (e.g., Canada) HM samples [42]. Interestingly, in HM samples of women living in Chongqing, LCMUFA values did not decrease with the advancing duration of breastfeeding, but increased significantly, reaching their highest values by the 8th week of lactation [42].

As to the source of NA in humans, in their pioneer animal study Fulco et al. [44] suggested that although lignoceric acid (C24:0) is completely synthesized from acetate, NA is not derived from C24:0 by a simple desaturation step, but rather from OA after repeated chain elongation steps. Another animal study showed that maternal supplementation with canola oil containing NA resulted in an increase in NA content in milk samples, as well as in both heart and liver tissue samples of pups after two weeks of suckling [45]. However, it is still unclear if the main source of NA in the human infant is HM or whether endogenous synthesis from OA may contribute to adequate LCMUFA supply in the early postnatal period of life.

Our study has several strengths. In each study, except for Molnár et al. [16], we followed the same mothers during the lactation, so the effect of interindividual diversity on the FA status among mothers could be minimized. With the day-to-day approach, we were able to track changes for each LCMUFA more sensitively than with the rarer sampling frequency seen in several previous studies. A further strength is that we determined all n-9 long-chain metabolites (C20:1n-9, EA, and NA) and were able to calculate summarized LCMUFA values (sum of C20-24 MUFAs) for all samples and time points.

Our study has also several limitations. The number of included mothers was usually low (8 to 18 mothers), except in the study of Mihályi et al. ( $n = 87$ ) [19]. The studies included in this re-evaluation were performed over a longer time period (from 2002 to 2015), so there might be dietary or lifestyle differences among the participants. Furthermore, the values of analytical determinations relatively far apart in time can only be compared with some caution, although the trend of changes was very similar across all studies.

## 5. Conclusions

Although the role of NA in the perinatal period is much less clear than those of AA and DHA, our results suggest the possible importance of n-9 LCMUFAs in the early postnatal period. In this study we found significantly higher C20:1n-9, EA, NA, and summarized LCMUFA values in PT than in FT HM samples at almost all investigated time points, and C20:1n-9, EA, NA, and summarized LCMUFA values decreased significantly in the course of lactation. Further studies are needed to define the role of NA and the other LCMUFAs in the diet of preterm and full-term infants.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/life13051205/s1>, Table S1: Preterm (PT) and full-term (FT) human milk weighted least squares mean contents of individual long-chain monounsaturated fatty acids (LCMUFA) and estimated LCMUFA across lactational stages in weight% (g/100 g) based on Tables 2 and 3 in [29].

**Author Contributions:** Conceptualization, T.M.; methodology, T.M. and T.D. (Tímea Dergez); software, T.M. and T.D. (Tímea Dergez); validation, T.M. and T.D. (Tímea Dergez); data curation, T.M.; writing—original draft preparation, T.M.; writing—review and editing, É.S., J.L.S. and T.D. (Tamás Decsi); visualization, T.M. and T.D. (Tímea Dergez); supervision, T.D. (Tamás Decsi) and É.S.; funding acquisition, É.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the University of Pécs, KA-2021-07 grant number K-300954 (É.S.).

**Institutional Review Board Statement:** The original studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of University of Pécs (Ethical Authorization Number: 3558/2009 (28 September 2009) and renewed twice on 25 September 2014 and on 21 April 2019).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the original studies.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available upon request to the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors express their special thanks to Péter Szabó for his outstanding work in correcting the text and interpreting it into English.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Abbreviations

AA: arachidonic acid (C20:4n-6), C: colostrum, DHA: docosahexaenoic acid (C22:6n-3), EA: erucic acid (C22:1n-9), FA: fatty acid, FT: full term, HM: human milk, LCMUFA: long chain monounsaturated fatty acid, LCPUFA: long-chain polyunsaturated fatty acid, MHM: mature human milk, MUFA: monounsaturated fatty acid, NA: nervonic acid (C24:1n-9), OA: oleic acid (C18:1n-9), PT: preterm, SM: sphingomyelin, TM: transitional milk, VPT: very preterm

## References

1. Uauy, R.; Hoffman, D.R.; Peirano, P.; Birch, D.G.; Birch, E.E. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* **2001**, *36*, 885–895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Amminger, G.P.; Schafer, M.R.; Klier, C.M.; Slavik, J.M.; Holzer, I.; Holub, M.; Goldstone, S.; Whitford, T.J.; McGorry, P.D.; Berk, M. Decreased nervonic acid levels in erythrocyte membranes predict psychosis in help-seeking ultra-high-risk individuals. *Mol. Psychiatry* **2012**, *17*, 1150–1152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Jamieson, E.C.; Farquharson, J.; Logan, R.W.; Howatson, A.G.; Patrick, W.J.; Weaver, L.T.; Cockburn, F. Infant cerebellar gray and white matter fatty acids in relation to age and diet. *Lipids* **1999**, *34*, 1065–1071. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bitsanis, D.; Crawford, M.A.; Moodley, T.; Holmsen, H.; Ghebremeskel, K.; Djahanbakhch, O. Arachidonic acid predominates in the membrane phosphoglycerides of the early and term human placenta. *J. Nutr.* **2005**, *135*, 2566–2571. [[CrossRef](#)]
5. Babin, F.; Sarda, P.; Limasset, B.; Descomps, B.; Rieu, D.; Mendy, F.; Crastes de Paulet, A. Nervonic acid in red blood cell sphingomyelin in premature infants: An index of myelin maturation? *Lipids* **1993**, *28*, 624–630. [[CrossRef](#)]
6. Kjellberg, E.; Roswall, J.; Bergman, S.; Strandvik, B.; Dahlgren, J. Serum n-6 and n-9 fatty acids correlate with serum igf-1 and growth up to 4 months of age in healthy infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, 141–146. [[CrossRef](#)]
7. Martínez, M.; Mougan, I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 2528–2533. [[CrossRef](#)]
8. Song, W.; Zhang, K.; Xue, T.; Han, J.; Peng, F.; Ding, C.; Lin, F.; Li, J.; Sze, F.T.A.; Gan, J.; et al. Cognitive improvement effect of nervonic acid and essential fatty acids on rats ingesting acer truncatum bunge seed oil revealed by lipidomics approach. *Food Funct.* **2022**, *13*, 2475–2490. [[CrossRef](#)]
9. Yu, J.; Yuan, T.; Zhang, X.; Jin, Q.; Wei, W.; Wang, X. Quantification of nervonic acid in human milk in the first 30 days of lactation: Influence of lactation stages and comparison with infant formulae. *Nutrients* **2019**, *11*, 1892. [[CrossRef](#)]
10. Aydin, İ.; Turan, Ö.; Aydin, F.N.; Koç, E.; Hirfanoğlu, İ.M.; Akyol, M.; Öztosun, M.; Akgül, E.Ö.; Demirin, H.; Kiliç, S.; et al. Comparing the fatty acid levels of preterm and term breast milk in turkish women. *Turk. J. Med. Sci.* **2014**, *44*, 305–310. [[CrossRef](#)]
11. Bobiński, R.; Mikulska, M.; Mojska, H.; Simon, M. Comparison of the fatty acid composition of transitional and mature milk of mothers who delivered healthy full-term babies, preterm babies and full-term small for gestational age infants. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 966–971. [[CrossRef](#)]
12. Kuipers, R.S.; Luxwolda, M.F.; Dijck-Brouwer, D.A.; Muskiet, F.A. Fatty acid compositions of preterm and term colostrum, transitional and mature milks in a sub-saharan population with high fish intakes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2012**, *86*, 201–207. [[CrossRef](#)]
13. Moltó-Puigmartí, C.; Castellote, A.I.; Carbonell-Estrany, X.; López-Sabater, M.C. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clin. Nutr.* **2011**, *30*, 116–123. [[CrossRef](#)]
14. Rueda, R.; Ramírez, M.; García-Salmerón, J.L.; Maldonado, J.; Gil, A. Gestational age and origin of human milk influence total lipid and fatty acid contents. *Ann. Nutr. Metab.* **1998**, *42*, 12–22. [[CrossRef](#)]
15. Thakkar, S.K.; De Castro, C.A.; Beauport, L.; Tolsa, J.F.; Fischer Fumeaux, C.J.; Affolter, M.; Giuffrida, F. Temporal progression of fatty acids in preterm and term human milk of mothers from switzerland. *Nutrients* **2019**, *11*, 112. [[CrossRef](#)]
16. Molnár, S.; Oláh, S.; Burus, I.; Decsi, T. Fatty acid composition of colostrum and mature human milk in hungary. *Orv. Hetil.* **2002**, *143*, 1015–1019.
17. Minda, H.; Kovács, A.; Funke, S.; Szász, M.; Burus, I.; Molnár, S.; Marosvölgyi, T.; Decsi, T. Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: A day-to-day approach in the first week. *Ann. Nutr. Metab.* **2004**, *48*, 202–209. [[CrossRef](#)]
18. Kovács, A.; Funke, S.; Marosvölgyi, T.; Burus, I.; Decsi, T. Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2005**, *41*, 454–459. [[CrossRef](#)]
19. Mihályi, K.; Győrei, E.; Szabó, E.; Marosvölgyi, T.; Lohner, S.; Decsi, T. Contribution of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to human milk is still low in hungarian mothers. *Eur. J. Pediatr.* **2015**, *174*, 393–398. [[CrossRef](#)]
20. Raclot, T.; Leray, C.; Bach, A.C.; Groscolas, R. The selective mobilization of fatty acids is not based on their positional distribution in white-fat-cell triacylglycerols. *Biochem. J.* **1995**, *311 Pt 3*, 911–916. [[CrossRef](#)]
21. Tsutsumi, R.; Yamasaki, Y.; Takeo, J.; Miyahara, H.; Sebe, M.; Bando, M.; Tanba, Y.; Mishima, Y.; Takeji, K.; Ueshima, N.; et al. Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora. *Transl. Res.* **2021**, *237*, 16–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Yang, Z.H.; Bando, M.; Sakurai, T.; Chen, Y.; Emma-Okon, B.; Wilhite, B.; Fukuda, D.; Vaisman, B.; Pryor, M.; Wakabayashi, Y.; et al. Long-chain monounsaturated fatty acid-rich fish oil attenuates the development of atherosclerosis in mouse models. *Mol. Nutr. Food Res.* **2016**, *60*, 2208–2218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Li, Z.; Zhang, Y.; Su, D.; Lv, X.; Wang, M.; Ding, D.; Ma, J.; Xia, M.; Wang, D.; Yang, Y.; et al. The opposite associations of long-chain versus very long-chain monounsaturated fatty acids with mortality among patients with coronary artery disease. *Heart* **2014**, *100*, 1597–1605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Sala-Vila, A.; Castellote, A.I.; Rodriguez-Palmero, M.; Campoy, C.; López-Sabater, M.C. Lipid composition in human breast milk from granada (spain): Changes during lactation. *Nutrition* **2005**, *21*, 467–473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



25. Giuffrida, F.; Cruz-Hernandez, C.; Bertschy, E.; Fontannaz, P.; Masserey Elmelegy, I.; Tavazzi, I.; Marmet, C.; Sanchez-Bridge, B.; Thakkar, S.K.; De Castro, C.A.; et al. Temporal changes of human breast milk lipids of chinese mothers. *Nutrients* **2016**, *8*, 715. [[CrossRef](#)]
26. Bitman, J.; Wood, L.D.; Hamosh, M.; Hamosh, P.; Mehta, N.R. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* **1983**, *38*, 300–312. [[CrossRef](#)]
27. Bitman, J.; Wood, L.D.; Mehta, N.R.; Hamosh, P.; Hamosh, M. Comparison of the phospholipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants during lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* **1984**, *40*, 1103–1119. [[CrossRef](#)]
28. Hopperton, K.E.; Pitino, M.A.; Chouinard-Watkins, R.; Shama, S.; Sammut, N.; Bando, N.; Williams, B.A.; Walton, K.; Kiss, A.; Unger, S.L.; et al. Determinants of fatty acid content and composition of human milk fed to infants born weighing <1250 g. *Am. J. Clin. Nutr.* **2021**, *114*, 1523–1534. [[CrossRef](#)]
29. Floris, L.M.; Stahl, B.; Abrahamse-Berkeveld, M.; Teller, I.C. Human milk fatty acid profile across lactational stages after term and preterm delivery: A pooled data analysis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2020**, *156*, 102023. [[CrossRef](#)]
30. Berenhauser, A.C.; Pinheiro do Prado, A.C.; da Silva, R.C.; Gioielli, L.A.; Block, J.M. Fatty acid composition in preterm and term breast milk. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2012**, *63*, 318–325. [[CrossRef](#)]
31. Marín, M.C.; Sanjurjo, A.L.; Sager, G.; Margheritis, C.; de Alaniz, M.J. Fatty acid composition of human milk from mothers of preterm and full-term infants. *Arch. Argent. Pediatr.* **2009**, *107*, 315–320. [[CrossRef](#)]
32. Jang, S.H.; Lee, B.S.; Park, J.H.; Chung, E.J.; Um, Y.S.; Lee-Kim, Y.C.; Kim, E.A. Serial changes of fatty acids in preterm breast milk of korean women. *J. Hum. Lact.* **2011**, *27*, 279–285. [[CrossRef](#)]
33. Nyuar, K.B.; Min, Y.; Ghebremeskel, K.; Khalil, A.K.; Elbashir, M.I.; Cawford, M.A. Milk of northern sudanese mothers whose traditional diet is high in carbohydrate contains low docosahexaenoic acid. *Acta Paediatr.* **2010**, *99*, 1824–1827. [[CrossRef](#)]
34. Jiang, J.; Wu, K.; Yu, Z.; Ren, Y.; Zhao, Y.; Jiang, Y.; Xu, X.; Li, W.; Jin, Y.; Yuan, J.; et al. Changes in fatty acid composition of human milk over lactation stages and relationship with dietary intake in chinese women. *Food Funct.* **2016**, *7*, 3154–3162. [[CrossRef](#)]
35. Sánchez-Hernández, S.; Esteban-Muñoz, A.; Giménez-Martínez, R.; Aguilar-Cordero, M.J.; Miralles-Buraglia, B.; Olalla-Herrera, M. A comparison of changes in the fatty acid profile of human milk of spanish lactating women during the first month of lactation using gas chromatography-mass spectrometry. A comparison with infant formulas. *Nutrients* **2019**, *11*, 3055. [[CrossRef](#)]
36. Wu, K.; Gao, R.; Tian, F.; Mao, Y.; Wang, B.; Zhou, L.; Shen, L.; Guan, Y.; Cai, M. Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in chinese breast milk from colostrum to mature stage. *Br. J. Nutr.* **2019**, *121*, 65–73. [[CrossRef](#)]
37. Ortega, D.F.; Reyes, S.C.; Suárez, R.D.; González, Q.S.; Rosales, C.J. Fatty acid concentration analysis in colostrum and transitional milk. *An. Esp. Pediatr.* **1997**, *46*, 455–459.
38. Khor, G.L.; Tan, S.S.; Stoutjesdijk, E.; Ng, K.W.T.; Khouw, I.; Bragt, M.; Schaafsma, A.; Dijck-Brouwer, D.A.J.; Muskiet, F.A.J. Temporal changes in breast milk fatty acids contents: A case study of malay breastfeeding women. *Nutrients* **2020**, *13*, 101. [[CrossRef](#)]
39. Li, J.; Fan, Y.; Zhang, Z.; Yu, H.; An, Y.; Kramer, J.K.; Deng, Z. Evaluating the trans fatty acid, cla, pufa and erucic acid diversity in human milk from five regions in china. *Lipids* **2009**, *44*, 257–271. [[CrossRef](#)]
40. Ntoumani, E.; Strandvik, B.; Sabel, K.G. Nervonic acid is much lower in donor milk than in milk from mothers delivering premature infants—of neglected importance? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2013**, *89*, 241–244. [[CrossRef](#)]
41. Strandvik, B.; Ntoumani, E.; Lundqvist-Persson, C.; Sabel, K.G. Long-chain saturated and monounsaturated fatty acids associate with development of premature infants up to 18 months of age. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2016**, *107*, 43–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Chen, Z.Y.; Kwan, K.Y.; Tong, K.K.; Ratnayake, W.M.; Li, H.Q.; Leung, S.S. Breast milk fatty acid composition: A comparative study between hong kong and chongqing chinese. *Lipids* **1997**, *32*, 1061–1067. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Yuhas, R.; Pramuk, K.; Lien, E.L. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in dha. *Lipids* **2006**, *41*, 851–858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Fulco, A.J.; Mead, J.F. The biosynthesis of lignoceric, cerebronic, and nervonic acids. *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 2416–2420. [[CrossRef](#)]
45. Bettger, W.J.; DiMichelle-Ranalli, E.; Dillingham, B.; Blackadar, C.B. Nervonic acid is transferred from the maternal diet to milk and tissues of suckling rat pups. *J. Nutr. Biochem.* **2003**, *14*, 160–165. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Review

# Docosahexaenoic Acid in Formulas for Term Infants: The Way from Pioneer Idea to Mandatory Dietary Recommendation

Tamás Decsi <sup>1,2,\*</sup>, Tamás Marosvölgyi <sup>3</sup>  and Éva Szabó <sup>4,\*</sup> <sup>1</sup> Department of Pediatrics, Medical School and Clinical Centre, University of Pécs, 7623 Pécs, Hungary<sup>2</sup> Cochrane Hungary, Clinical Centre, University of Pécs, 7623 Pécs, Hungary<sup>3</sup> Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; marosvolgyi.tamas@pte.hu<sup>4</sup> Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary

\* Correspondence: decsi.tamas@pte.hu (T.D.); szabo.eva.dr@pte.hu (É.S.)

**Abstract:** Docosahexaenoic acid (DHA) is a novel mandatory constituent of breast-milk-substitute infant formula in Europe. The aim of the present narrative review was to summarize available data in connection with the background of the novel European mandatory dietary recommendation to add at least 20 mg/100 kcal (4.8 mg/100 kJ) DHA to infant formula. The literature search with the expression “docosahexaenoic acid with (infant or human milk or formula)” revealed nearly 2000 papers, including more than 400 randomized controlled trials (RCTs). DHA is a persistent constituent of human milk (HM) with a worldwide mean level of 0.37% (standard deviation: 0.11%) of all fatty acids in HM. RCTs on supplementing DHA to lactating women showed some indications, though no direct evidence of the beneficial effect of enhanced HM DHA on the development of breastfed infants. The most-recent Cochrane review of RCTs investigating the effect of DHA supplementation to infant formula for full-term infants reported no evidence for recommending supplementation. The controversy between the Cochrane view and the actual recommendation may be related to the numerous hurdles in organizing high-quality studies in this field. On the basis of the official food composition recommendation, today in Europe, DHA should be considered as a fatty acid essential for infants.

**Keywords:** arachidonic acid; cognitive development; docosahexaenoic acid; infant nutrition; long-chain polyunsaturated fatty acids; neurodevelopment; visual development



**Citation:** Decsi, T.; Marosvölgyi, T.; Szabó, É. Docosahexaenoic Acid in Formulas for Term Infants: The Way from Pioneer Idea to Mandatory Dietary Recommendation. *Life* **2023**, *13*, 1326. <https://doi.org/10.3390/life13061326>

Academic Editor: Juan J. Llor

Received: 7 April 2023

Revised: 23 May 2023

Accepted: 3 June 2023

Published: 5 June 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Docosahexaenoic Acid: Novel Mandatory Constituent of Infant Formula in Europe

Docosahexaenoic acid (C22:6n-3, DHA) is the bioconversion product of complex biosynthetic mechanisms from the initial essential fatty acid (EFA), alpha-linolenic acid (C18:3n-3, ALA) [1]. While there is an ongoing discussion about whether ALA interconversion might be sufficient on its own to cover n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (LCPUFA) needs in humans [2], the utmost majority of n-3 LCPUFA supplementation trials in pregnancy, lactation, and infancy included preformed DHA [3]. Today, there are various DHA delivery systems applied to improve the bioavailability of DHA and support the role of its functionality [4].

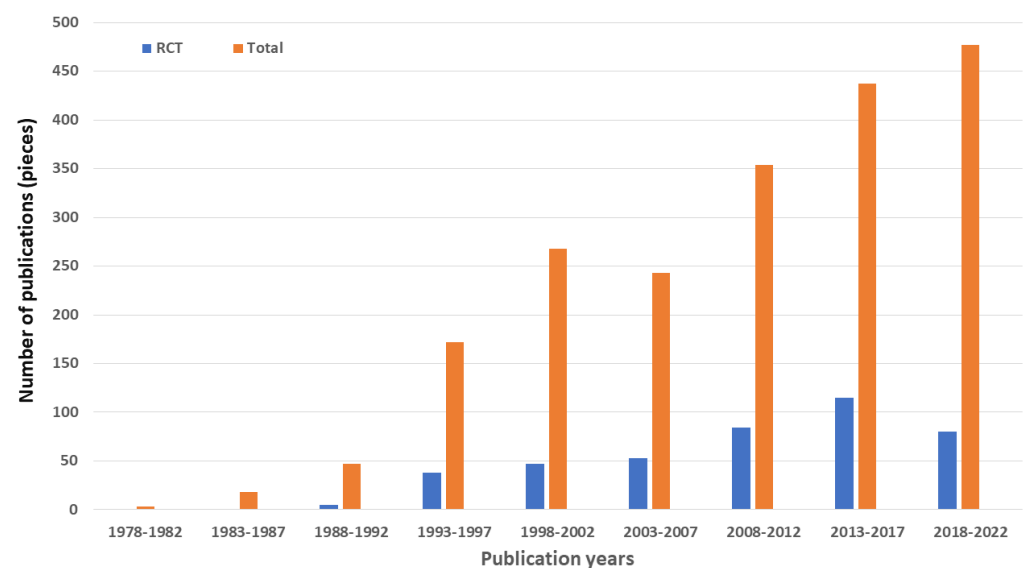
Probably the most-widely discussed recommendation of DHA supplementation on healthy diets has already been regulated by the European Union (EU), and these new mandates went into effect on 22 February 2021. This regulatory measure means that all infant formula and follow-on formula that are available and could be purchased in the EU must contain at least 20 mg/100 kcal (4.8 mg/100 kJ) and at most 50 mg/100 kcal (128 mg/100 kJ) DHA [5]. With this decision, DHA became a nutritional constituent of infant formula that is a mandatory requirement similar to vitamins, trace elements, essential amino acids, and EFAs. In the case of DHA for full-term infants, it took about 30 years to go from the first suggestion of supplementation to dietary recommendation (vide infra).

A somewhat shorter timespan between the idea and action might have benefited some formula-fed infants who failed to receive preformed DHA during a critical period of the maturation of visual and cognitive functions (*vide infra*).

While there are more than 30 already mandatory nutrition ingredients of infant formula [6,7], various other biologically active substances have also been associated with potential beneficial effects on infant growth [8] and health [9]. The characterization of the way from the probably first mentioning of DHA in connection with infant nutrition [10] to its mandatory inclusion into infant formula might provide ideas for further improvement of the nutritional composition of infant formula. In the present narrative review, we try to highlight such aspects of research on DHA in infant nutrition that might be utilized in connection with improving the nutrition of infants who are not breastfed.

## 2. Literature Search on Docosahexaenoic Acid in Relation to Infant Nutrition

The first mentioning of DHA dates back in PubMed and Embase to 1957 [11] (in SCOPUS to 1938 [12]). Today (19 January 2023), there are more than 18,000 papers in PubMed on DHA, including more than 1800 randomized controlled trials (RCTs). When the search is limited to papers with a potential connection to infant nutrition—search expression: “docosahexaenoic acid with (infant or human milk or formula)”—nearly 2000 papers including more than 400 randomized controlled trials (RCTs) can be identified (Figure 1).



**Figure 1.** Number of randomized controlled trials (RCTs) and total number of papers in PubMed database on docosahexaenoic acid in connection with infant nutrition. The database was searched on 19 January 2023 by using the search expression “docosahexaenoic acid with (infant or human milk or formula)”.

The data shown in Figure 1 indicate very active clinical research on DHA in connection with infant nutrition. The absolute numbers of publications, i.e., about 40 to 80 publications including about 8 to 20 RCTs per year during the last 30 years, probably cannot tell much on their own about the research activities. It is to be noted, however, that, in the PubMed database, about 20% of the publications on DHA in connection with infant nutrition are RCTs, whereas the corresponding ratios in general DHA research are about 10%, in general infant nutrition research about 5%, and in the totality of the PubMed human database about 3%. Therefore, it can be concluded with good reason that the role of DHA in infant nutrition is not only actively discussed, but exceptionally actively investigated in clinical trials as well.

### 3. Docosahexaenoic Acid in Breastfed Infants

Human milk (HM) is also the compositional gold standard of infant formula; therefore, the consequent presence of a given ingredient in HM is a prerequisite of the inclusion of the same substance into infant formula. Moreover, any novel ingredient to be included into the nutritional composition of infant formula should be positively related either to infant growth and development or to the prevention of some pathological condition in breastfed infants.

#### 3.1. Docosahexaenoic Acid in Human Milk

Data on the fatty acid (FA) composition of HM have been accumulating for more than 40 years [13]; today, extensive systematic reviews on HM DHA contents are available [14–16]. When data reported in 78 studies on 3746 women with lactation stages between 2 weeks and 18 months were reviewed together, worldwide mean levels of DHA within the FA composition of mature HM were found to be 0.37% (standard deviation (SD): 0.11%) [14]. Subgroup analysis of colostrum (1st to 6th days of lactation), transient HM (7th to 14th days of lactation), and mature HM (>14 days of lactation) in Chinese women participating in 35 studies showed mean DHA values as 0.62% (SD: 0.40%,  $n = 1079$ ), 0.50% (SD: 0.21%,  $n = 627$ ), and 0.47% (SD: 0.36%,  $n = 1085$ ), respectively [15]. Only slightly different results were reported from a pooled data analysis from 55 studies worldwide; the weighted least-squares mean DHA contents were 0.51% (standard error of the mean (SEM): 0.04%,  $n = 943$ ) in colostrum, 0.45% (SEM: 0.06%,  $n = 957$ ) in transient HM, and 0.31% (SEM: 0.03%,  $n = 2397$ ) in mature HM [16].

There are considerable geographical variabilities among DHA content in mature HM: among different regions of China, the mean values varied between 0.18% and 0.98% [15], whereas among different regions of the world, the lowest and highest mean least-squares HM DHA values were 0.1% and 0.98% [16]. Similar variability was found among European countries where the lowest and highest mature HM mean DHA values were 0.11% (Hungary) and 0.71% (Switzerland), respectively [16]. It is to be emphasized that HM DHA content is linearly correlated with dietary the DHA intakes of the lactating mothers [17].

#### 3.2. Docosahexaenoic Acid Intake in the Breastfed Infant

Within the framework of a study carried out with well-defined methods in a given population, infantile DHA intakes can be calculated by measuring (a) the contribution of DHA to the FA composition of HM, (b) fat content in HM, and (c) HM intake of the infants. Within the framework of the European Childhood Obesity project, full-term infants who received at least 90% of all feedings in the first 3 months of life as HM were investigated [18], and the calculated DHA intakes were found to be very close to around 50 mg/day during the first 3 months of life (Table 1).

**Table 1.** Human milk (HM) intake, fat content in HM, contribution of docosahexaenoic acid (DHA) to the fatty acid (FA) composition of HM, and calculated DHA intake in prospectively followed, healthy, full-term infants.

	Age (Number of Infants)		
	1 Month ( $n = 126$ )	2 Months ( $n = 117$ )	3 Months ( $n = 108$ )
HM intake (g/day)	625 (135)	700 (169)	711 (166)
Fat content in HM (g/100 mL)	3.20 (1.27)	3.16 (1.18)	2.92 (1.23)
DHA in FA composition (%)	0.25 (0.11)	0.24 (0.11)	0.26 (0.09)
DHA intake (mg/day)	48.5 (25.5)	51.3 (20.2)	50.3 (17.1)

Values are the mean (standard deviation). Modified from Grote et al. [18].

However, it is rather difficult for a number of reasons to generalize DHA intake data from the above-illustrated precise calculation to other populations. Firstly, there might be several-fold differences between populations in the contribution of DHA to the FA composition of HM (vide supra). Secondly, there might be considerable methodological differences in HM sampling, in the measurement of the milk volume consumed by the infant, and in determining the HM fat content (for detailed methodological considerations, see [19,20]). Thirdly, the at least 90% HM feeding during the first 3 months of life—i.e., the inclusion criterion set by Grote et al. [18] for their study—is rather the exception than the rule in breastfeeding practices today (vide infra).

Because cows' milk (or soybean or rice) does not contain DHA, the traditionally manufactured infant formulas do not contain detectable amounts of DHA. Unless, the formula is specifically supplemented with preformed dietary DHA, the most uncertain factor influencing DHA intake in partially breastfed infants is the extent of the contribution of formula without preformed dietary DHA to their diet.

### 3.3. Effects of Docosahexaenoic Acid on the Breastfed Infant

N-3 LCPUFAs have been attributed a broad spectrum of important physiological roles including effects on cognitive functions [21], vascular endothelial processes [22], immune cell functions [23], and regulatory mechanisms within insulin-sensitive tissues [24]. A detailed discussion of these physiological effects of DHA within the human organism would extend far beyond the limits of the present review; the comprehensive references cited [21–24] are available as free full text in PubMed. Potential preventive, as well as therapeutic effects of n-3 LCPUFA supplementation have been advocated in connection with a long list of various pathological conditions and diseases, involving subjects and patients from the intrauterine to the elderly periods of human life [25].

The consequent presence of DHA in HM raises the question of its potential beneficial effect (or to put it in another way: evolutionary advantage) on the development of the infant; the multifaceted physiological role of DHA provides various mechanisms to explain such influence. Breastfeeding, at least in high-income settings, protects against otitis media, likely protects against type-2 diabetes mellitus, and overweight and obesity and likely improves the intelligent quotient by 2 to 3 percentage points [26]. At first glance, some of these beneficial effects might appear to be related to the presence of DHA in HM and the absence of it in traditionally manufactured infant formula. However, breastfed infants differ from those receiving formula not only in their nutrient intakes, but usually in several socio-economic factors influencing the young mother's choice of the way of infant feeding. Therefore, a simple comparison of breastfed infants to those receiving formula cannot provide evidence on the potential effects of dietary DHA supply with HM. In contrast, controlled enhancement of the contribution of DHA to the FA composition of HM through increased dietary supply of DHA to lactating mothers may offer insight into the specific role of DHA in the development of breastfed infants [27].

In a Cochrane Database Systematic Review of eight RCTs involving 1567 women who received LCPUFA supplementation during lactation [28], long-term follow-up beyond 24 months did not reveal significant differences in language development, intelligence, problem-solving ability, psychomotor development, motor development, or in general movements. However, child attention scores were better at five years of age in the group of children whose mothers received about 200 mg/day DHA supplementation from delivery until 4 months postpartum ( $n = 60$ ) than in the control group without DHA supplementation ( $n = 59$ ) [29]. In the same study, the Bayley Psychomotor Development Index of 30-month-old children whose mothers received DHA were about 0.5 SD higher than that of children whose mothers received placebo [30].

Two further RCTs within the Cochrane review [28] failed to show significant differences between groups, but indicated some relationship of DHA to functional outcomes. When lactating mothers received DHA supplementation in five different doses (0, 0.2, 0.4, 0.9, and 1.3 g/day) between Day 5 and Week 12 postpartum, the Bayley Mental Develop-

mental Index at 1 year was significantly and positively associated with 12 weeks' breast milk DHA ( $r = 0.29, p = 0.04$ ) and 12 weeks' infantile erythrocyte DHA ( $r = 0.32, p = 0.02$ ) [31]. When lactating women received either 800 mg DHA and 600 mg eicosapentaenoic acid (C20:5n-3, EPA) per day or placebo (olive oil) during the first 4 months of lactation, multiple regression analysis showed a highly significant positive association ( $p = 0.004$ ) of infant visual acuity with infantile erythrocyte DHA at 4 months of age [32].

In summary, the data discussed above provide some indications, but no direct evidence of the potential beneficial effect of HM DHA on infantile development.

#### 4. Docosahexaenoic Acid in Infants Fed Formula

The utmost medical priority in infant nutrition is to protect, support, and promote breastfeeding. Any effort invested into the modification of the composition of infant formula can be justified only if (a) there is an unavoidable need to use formula and (b) the modification can be positively related in infants fed formula either to infant growth and development or to the prevention of some untoward health outcome.

##### 4.1. Contribution of Infant Formula to the Diet of Full-Term Infants

The World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund recommended that children initiate breastfeeding within the first hour of birth and be exclusively breastfed for the first 6 months of life—meaning no other foods or liquids are provided, including water [33]. Optimal fulfilment of this recommendation would leave very little need for research on breast-milk-substitute infant formula. However, the current official public statement of the WHO indicates that only about 44% of infants aged 0 to 6 months are exclusively breastfed worldwide [34].

In Europe, a recent survey of 11 National Breastfeeding Committees and Representatives [35] indicated that only between 56% and 97% of infants in all countries received any HM, at the age of 4 months only 42% to 56%, whereas at the age of 6 months, only 13% to 39% of the infants were exclusively breastfed. The ratio of infants who did not receive any breastfeeding was between 19% and 42% at the age of 4 months and between 29% and 62% at the age of 6 months [35].

Breastfeeding indicators were also recently summarized by using all data sources (including, e.g., infant survey, breastfeeding survey, primary healthcare data, maternity hospital data) available from 51 out of the 82 high-income countries of the world [36]. The time period covered by the data points ranged from 1986 to 2019, and 71% of the countries had updated their indicators since 2015. Data for ever breastfeeding were reported for 46 countries with a median of 91%; among the European countries ( $n = 26$ ), this value varied between 99% (Finland) and 60% (Northern Ireland and Republic of Ireland). Information for exclusive breastfeeding at 6 months were available for 30 countries with a median of 18%; among the European countries ( $n = 16$ ), this parameter varied between 39% (Netherlands and Spain) and 0.8% (Greece) [36]. Any breastfeeding at 6 months was reported for 20 countries with a median of 45%; among the European countries ( $n = 17$ ), the numbers varied between 78% (Norway) and 4% (Northern Ireland) [36]. Data for continued breastfeeding at around 12 months were reported for 25 countries with a median of 29%; European countries ( $n = 14$ ) showed values between 62% (Finland, 9 to 11 months) and 0% (Switzerland, >10 to 12 months) [36].

The above-listed indicators clearly demonstrate that the WHO recommendations for breastfeeding are only partially adhered to in Europe. Consequently, those infants who are partially breastfed will all receive some amounts of infant formula, whereas those who entirely fail to receive breastfeeding are dependent on infant formula as their main source of nutrition. In spite of the clear practical importance of the issue, information on infant formula consumption are surprisingly scarce in peer-reviewed medical journals. (Here, it should be noted that the plentiful Internet data sources on the issue might be biased by various interests including commercial ones).

The determinants and dynamics of commercial infant formula consumption were recently outlined for 77 countries of the world, including 24 countries from Europe [37]. Between 2005 and 2019, total standard milk formula (formula products marketed for infants aged 0 to 6 months, although some for 0 to 12 months) retails increased by 54.5% to 10.8 kg/child in all countries, whereas the corresponding value was a 17.8% increase to 29 kg/child in Europe [37]. In 2019, per-child standard infant formula sales were 29 kg in high-income countries ( $n = 37$ ), 15.6 kg in upper-middle-income countries ( $n = 25$ ), and 3.6 kg in lower-middle-income countries ( $n = 15$ ) [37].

The clear trend of increasing standard infant formula use with higher income was corroborated by correlation analyses between various parameters of infant feeding and wealth in low- and middle-income countries ( $n = 87$  to 90, depending on the parameter analyzed) [38]. The logarithm of the gross domestic product of the countries showed significant inverse correlations with exclusive breastfeeding under 6 months ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.001$ ) and continued breastfeeding at 1 year ( $r = -0.74$ ,  $p < 0.0001$ ), as well as a significant positive correlation with infant formula consumption under 6 months ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.0001$ ) [38]. Within-country analyses showed that continued breastfeeding at 1 year was significantly higher in children belonging to the poorest 20% of households compared to the wealthiest 20% in 40 countries (by around 30 percentage points on average) [38].

A recent analysis of national data from 126 countries found that standard infant formula sales (kg per child) are significantly inversely associated with national breastfeeding rates at 12 months ( $r = -0.70$ ,  $p < 0.0001$ ): for each additional kilogram of standard formula sold per child each year, breastfeeding was 1.9% lower (95% confidence intervals, 1.5% and 2.2%) [39].

The considerations outlined above clearly indicate that infant formula represents an unfortunately common nutritional source for healthy, full-term infants around the world and especially in Europe. Besides the primary goal of protecting, supporting, and promoting breastfeeding, the improvement of the nutritional composition of infant formula may serve as a secondary, additional goal in supporting growth and development in infancy.

Even the few data cited above clearly indicate that infant formula represents an unfortunately important nutritional source for healthy, full-term infants. Hence, research aimed to improve the nutritional composition of infant formula might be justified.

#### 4.2. Effects of Docosahexaenoic Acid in Infant Formula

Both the first RCTs addressing the effect of DHA supplementation of formula on the fatty acid status of infants [40,41] and the first review articles on the topic [42,43] were published in the early 1990s. (In order to indicate our personal interest in and devotedness to the topic of the present review, here, we add that also one of us initiated an RCT [44] and co-authored a review [45] on DHA in infant formula some 30 years ago; 46 of the publications depicted on Figure 1 are related to us).

It is not an easy task to delineate which RCTs should be taken into consideration when potential effects of DHA supply to infant formula are evaluated. Several RCTs showed evidence of beneficial effects on visual function and in specific cognitive domains; however, early methodological approaches do not necessarily reflect current thinking, and this undermines the strength of evidence [46]. Fortunately, there is a Cochrane Database Systematic Review assessing whether supplementation of formula milk with LCPUFA (DHA plus arachidonic acid (C20:4n-6, AA) or DHA alone) is both safe and beneficial for full-term infants [47]. The authors identified 31 RCTs and included 15 of these on altogether 1889 infants in the review; trials reporting only biochemical outcomes were not eligible for inclusion. Among the 9 studies that investigated visual acuity, 4 studies reported beneficial effects, whereas the remaining 5 did not. Meta-analysis of three RCTs showed a significant benefit for sweep visual evoked potential acuity at the age of 12 months [47].

Among the 11 studies that assessed neurodevelopmental outcomes, 4 reported beneficial effects, whereas the remaining 7 did not. Two out of the nine studies that used the

Bayley Scales of Infant Development reported beneficial effects; however, meta-analyses revealed no significant differences between n-3 LCPUFA and placebo groups at the age of 18 months. Better novelty preference measured by the Fagan Infant Test at 9 months and better problem solving at 10 months were reported in one–one studies [47]. Among the 13 studies that measured physical growth, no beneficial or harmful effects of supplementation were reported. Meta-analysis of five RCTs showed that the supplemented group had lower weight, but not height or head circumference, at the age of 12 months, whereas no difference was seen at the age of 18 months [47]. However, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis of the outcomes indicated that the quality of evidence was low. The authors of the Cochrane review concluded that “Most of the included RCTs reported no beneficial effects or harms . . . ” and “Routine supplementation of full-term infant milk formula with LCPUFA cannot be recommended this time” [47].

Opinions expressed in Cochrane reviews are usually attributed decisive importance, so there appears to be some controversy between the Cochrane opinion and the existing European recommendation of mandatory supplementation of infant formula with DHA [5]. This controversy may be at least partially explained by the extreme complexity of the question to be addressed in RCTs. Genetic factors including the gender of the infant, environmental factors including maternal diet during pregnancy, different dosages and forms of DHA supplementation, as well as widely different methods to assess various outcome parameters may all contribute to mudding the water of research on the developmental effects of supplementing infant formula with LCPUFA (Table 2).

**Table 2.** Confounding factors in randomized controlled trials on developmental effects of supplementing formula for full-term infants with docosahexaenoic acid (DHA).

Category of Confounding Factor	Recognized Biases
Genetic	Fatty acid desaturase genotype polymorphism
Environmental	Differences between boys and girls Maternal DHA status during pregnancy Socioeconomic status of the family
Dietary	Time duration of the supplementation Dosage of DHA Origin of DHA Fatty acid matrix of the formula Other nutritional matrix of the formula
Methodological	Timing of assessment Different growth measurements among studies Different assessment of visual acuity among studies Different assessment of neurodevelopment among studies

For references, see the related text.

The influence of the fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acid (PUFA) and LCPUFA status has been addressed in a recent systematic review of 45, mostly observational studies [48]. Eight articles investigated the relationship of FADS genotype to PUFA status during pregnancy; all these studies reported an increased contribution of LA and ALA in minor allele carriers, mostly together with decreased product substrate ratios, indicative of the decreased functionality of FADS. Maternal genotype with the minor allele for FADS was associated with decreased cord blood DHA concentrations and with reduced DHA synthesis capacity shown by lower EPA-to-ALA ratios [48].

Sex-specific differences in EFA and LCPUFA statuses were also described [49]; a systematic review of 51 publications showed a significantly lower contribution of AA and DHA to plasma total lipids and phospholipids in men than in women [50]. This finding is in line with sex-specific differences in some outcomes in DHA supplementation studies, e.g., maternal DHA supplementation resulting in significantly better problem solving in girls,



but not in boys, in parallel with significantly less vocabulary comprehension in boys, but not in girls [51]. These significant differences between girls and boys in their developmental response to the same supplementation of infant formula with DHA raise the question of whether balanced randomization according to sex is enough to exclude this bias or power calculation of the RCTs should be made separately for girls and boys.

Different maternal DHA status during pregnancy may result in different DHA status at the initiation of DHA supplementation to the infant. Indeed, in a systematic review of the FA composition of venous cord blood phospholipids in 13 different European countries, the contribution of DHA ranged between 3.6% and 8.6%, i.e., there were more than two-fold differences in DHA status at birth [52]. It may be assumed with good reason that similar DHA supplementation on different baseline DHA status might cause different developmental effects. On the other hand, the nutrient composition of the formula may play different roles in socioeconomic environments differently influencing the development of the infant.

The dosage of DHA supplementation to the infant formula might play a decisive role in the detectability of developmental effects. When different dosages of DHA supplementation (0.32%, 0.64%, and 0.96% of total FAs) were investigated within the same study, various developmental tests showed significant dose-dependent differences among supplementation groups [53]. To complicate matters, in one test, infants who received 0.64% and 0.96% DHA performed significantly better than the controls, whereas in another test, significant differences from controls were seen with 0.32% and 0.64% DHA, but not with 0.96% DHA [53]. Moreover, the source of DHA may also influence the efficacy of supplementation. In the 15 studies included in the Cochrane review discussed above [47], egg yolk phospholipids or triacylglycerols, various fish oils, evening primrose oil, as well as single cell oils were used, raising the question of the potentially different bioavailability of the same dose of DHA from the different sources. Furthermore, infant formula represents a complex food matrix in that the different presence of other FAs (e.g., EPA) or lipid-soluble antioxidants (e.g., alpha-tocopherol, beta-carotene) may also influence the efficacy of DHA supplementation.

Several reviews addressed the question of the optimal methodology of assessing cognitive and visual functions in infancy in general [54,55] and in connection with clinical trials in infants in particular [56,57], respectively. However, there appears to be no clear recommendation on choosing the methods for outcome assessment. There, it is small wonder that, in the Cochrane review discussed above [47], the 9 studies on visual acuity used 3 different methods (steady state and/or sweep visual evoked potentials, and/or Teller cards), and 1 study addressing neurodevelopment used at least 4 different methods (Bayley Scales of Infant Development Mental Developmental Index and/or Psychomotor Developmental Index, Fagan Infant Test, Brunet and Lezine test). Moreover, the timing of assessment was far from being standardized: e.g., sweep visual evoked potentials were assessed at the ages of 4, 6, 7 to 8, and 12 months. While numerous studies have found positive correlations between blood DHA levels and improvements in cognitive or visual function outcomes in infants, the results of RCTs have been mixed, likely due to study design heterogeneity [58].

In summary, the long list of potentially significant confounding variables in RCTs on DHA supplementation in infancy (Table 2) makes it understandable that no high-grade evidence was presented up to now and makes it somewhat unlikely that such evidence will be revealed in the immediate future.

## 5. Current Considerations with Docosahexaenoic Acid in Infant Formula

Regulatory inclusion of DHA into the FA composition of infant formula in Europe was preceded by three scientific opinions of the European Food Safety Authority (EFSA) [59–61]. In its first opinion, the EFSA considered DHA as a conditionally essential FA for infants, and an adequate intake of 100 mg per day was set for 7- to 24-month-old infants [59]. In its second opinion, the EFSA took also into account observed intakes of DHA from HM

and considered an intake of 100 mg per day DHA adequate for the majority of infants aged 0 to 6 months as well [60]. In its third opinion, the EFSA discussed in great detail available data on the effect of addition of DHA to infant formula on various health outcomes and considered that DHA should be added to infant formula, even though there was no conclusive evidence for any health outcome effect beyond infancy [61].

When summarizing the reasons for proposing the addition of DHA to infant formula, the EFSA opinion emphasized, besides the traditional considerations of (a) the structural role of DHA in the nervous tissues and in the retina, (b) the accumulation of DHA in the developing brain, and (c) erythrocyte DHA status closer to those of the breastfed infants with DHA supplementation than with ALA supplementation alone, also (d) the lack of adequate RCTs to demonstrate that the purported biologically plausible effects should be taken into consideration [61].

Using the lack of high-quality studies as supporting information for a dietary decision might sound strange, or even false, from the aspect of evidence-based healthcare. However, evidence-based thinking should always consider not only the importance of evidence, but the practical limitations of generating evidence as well. The all-too-common conclusion that “further studies are needed” should sometimes be confronted with the skeptical question of whether reasonable further efforts will yield decisive information for drawing firm conclusions in the foreseeable future. In the field of research on the role of DHA in infant formula, both the track records (Figure 1) and the hurdles of further investigations (Table 2) indicate that available evidence may not be significantly surpassed anytime soon and can probably be used now to support the relatively minor dietary recommendation of the inclusion of DHA into infant formula. The lack of any evidence of harms [47] may further support the recommendation. The recommendation of mandatory inclusion of DHA in infant formula in Europe is in the focus of current scientific attention mostly due to the lack of a clear opinion on including also the biologically most-important n-6 LPUFA, AA, in the formula: as the regulation formulates: “Other long-chain (20 and 22 carbon atoms) polyunsaturated fatty acids may be added” [5]. Because also AA appears to be required for optimal neurodevelopment [62], it is a question under current debate whether formula for full-term infants should provide AA along with DHA [63,64]. Mandatory inclusion of DHA in infant formulas opened up the question of the optimal intake levels of the classic n-6 EFA, linoleic acid (C18:2n-6), in infant formula as well [65]. However, studies on fat essentiality established that AA alone is more efficacious than linoleic acid for preventing the clinical symptoms of EFA deficiency [66]. AA has very different biological functions compared to DHA, and the overwhelming majority of trials include both DHA and AA and test development specific to DHA [67]. The maintenance of a proper balance between DHA and AA in formula for term infants is an already set goal [68], but the optimal composition of the supplement still needs to be determined [69]. The information collected in the present review might be considered also in this decision-making.

**Author Contributions:** Conceptualization, T.D.; writing—original draft preparation, T.M. and T.D.; writing—review and editing, É.S. and T.D. visualization, T.M. and T.D.; funding acquisition, É.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the University of Pecs, KA-2021-07, Grant Number K-300954 (E.S.).

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The data presented in this review are available upon request to the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors are indebted to Berthold Koletzko of the Ludwig Maximilian University of Munich, Germany, who introduced one of them to the charming land of fatty acid research in infant nutrition some thirty years ago and who accompanied them through several interesting paths of this land since then.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Qiu, X. Biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6-4, 7,10,13,16,19): Two distinct pathways. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2003**, *68*, 181–186. [[CrossRef](#)]
2. Burdge, G.C.  $\alpha$ -linolenic acid interconversion is sufficient as a source of longer chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in humans: An opinion. *Lipids* **2022**, *57*, 267–287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Firouzabadi, F.D.; Shab-Bidar, S.; Jayedi, A. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation, and infancy: An umbrella review of meta-analyses of randomized trials. *Pharmacol. Res.* **2022**, *177*, 106100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Lv, W.; Xu, D. Docosahexaenoic Acid Delivery Systems, Bioavailability, Functionality, and Applications: A Review. *Foods* **2022**, *11*, 2685. [[CrossRef](#)]
5. European Parliament and Council. COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Off. J. Eur. Union* **2016**, *181*, 35–56.
6. *Codex Stan 72-1981*; Standard for Infant Formula and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants. Codex Alimentarius Commission: Rome, Italy, 2020.
7. Xavier, L.; Marian, B. *Infant Formula*; International Special Dietary Foods Industries: Brussels, Belgium, 2022; p. 38.
8. Ma, J.; Palmer, D.J.; Geddes, D.; Lai, C.T.; Stinson, L. Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth. *Nutrients* **2022**, *14*, 5148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Chong, H.-Y.; Tan, L.T.-H.; Law, J.W.-F.; Hong, K.-W.; Ratnasingam, V.; Ab Mutalib, N.-S.; Lee, L.-H.; Letchumanan, V. Exploring the Potential of Human Milk and Formula Milk on Infants' Gut and Health. *Nutrients* **2022**, *14*, 3554. [[CrossRef](#)]
10. Friedman, Z.; Danon, A.; Lamberth, E.L.; Mann, W.J. Cord blood fatty acid composition in infants and in their mothers during the third trimester. *J. Pediatr.* **1978**, *92*, 461–466. [[CrossRef](#)]
11. Whitcutt, J.M. South African pilchard oil. 6. The isolation and structure of a docosahexaenoic acid from South African pilchard oil. *Biochem. J.* **1957**, *67*, 60–64. [[CrossRef](#)]
12. Farmer, E.H.; Van den Heuvel, F.A. 84. Unsaturated acids of natural oils. Part VII. Docosahexaenoic acid, an abundant highly-unsaturated acid of cod-liver oil. *J. Chem. Soc.* **1938**, 427–430. [[CrossRef](#)]
13. Jansson, L.; Akesson, B.; Holmberg, L. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am. J. Clin. Nutr.* **1981**, *34*, 8–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Fu, Y.; Liu, X.; Zhou, B.; Jiang, A.C.; Chai, L. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr.* **2016**, *19*, 2675–2687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Yang, T.; Zhang, L.; Bao, W.; Rong, S. Nutritional composition of breast milk in Chinese women: A systematic review. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **2018**, *27*, 491–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Floris, L.M.; Stahl, B.; Abrahamse-Berkeveld, M.; Teller, I.C. Human milk fatty acid profile across lactational stages after term and preterm delivery: A pooled data analysis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2020**, *156*, 102023. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Fidler, N.; Sauerwald, T.; Pohl, A.; Demmelmair, H.; Koletzko, B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: A randomized clinical trial. *J. Lipid Res.* **2000**, *41*, 1376–1383. [[CrossRef](#)]
18. Grote, V.; Verduci, E.; Scaglioni, S.; Vecchi, F.; Contarini, G.; Giovannini, M.; Koletzko, B.; Agostoni, C. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *70*, 250–256. [[CrossRef](#)]
19. Koletzko, B. Human Milk Lipids. *Ann. Nutr. Metab.* **2016**, *69*, 27–40. [[CrossRef](#)]
20. George, A.D.; Gay, M.C.L.; Wlodek, M.E.; Geddes, D.T. The importance of infants' lipid intake in human milk research. *Nutr. Rev.* **2021**, *79*, 1353–1361. [[CrossRef](#)]
21. Welty, F.K. Omega-3 fatty acids and cognitive function. *Curr. Opin. Lipidol.* **2023**, *34*, 12–21. [[CrossRef](#)]
22. Yamagata, K. Fatty acids act on vascular endothelial cells and influence the development of cardiovascular disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2023**, *165*, 106704. [[CrossRef](#)]
23. Hidalgo, M.A.; Carretta, M.D.; Burgos, R.A. Long Chain Fatty Acids as Modulators of Immune Cells Function: Contribution of FFA1 and FFA4 Receptors. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 668330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Liu, W.; Zheng, Q.; Zhu, M.; Liu, X.; Liu, J.; Lu, Y.; Cheng, J.; Chen, Y. Regulatory Effects of N-3 PUFAs on Pancreatic  $\beta$ -cells and Insulin-sensitive Tissues. *Curr. Drug Metab.* **2021**, *22*, 1017–1034. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Van Dael, P. Role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human nutrition and health: Review of recent studies and recommendations. *Nutr. Res. Pract.* **2021**, *15*, 137–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Prentice, A.M. Breastfeeding in the Modern World. *Ann. Nutr. Metab.* **2022**, *78*, 29–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bravi, F.; Wiens, F.; Decarli, A.; Dal Pont, A.; Agostoni, C.; Ferraroni, M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *104*, 646–662. [[CrossRef](#)]
28. Delgado-Noguera, M.F.; Calvache, J.A.; Bonfill Cosp, X.; Kotanidou, E.P.; Galli-Tsinopoulou, A. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2015*, CD007901. [[CrossRef](#)]

29. Jensen, C.L.; Voigt, R.G.; Llorente, A.M.; Peters, S.U.; Prager, T.C.; Zou, Y.L.; Rozelle, J.C.; Turcich, M.R.; Fraley, J.K.; Anderson, R.E.; et al. Effects of Early Maternal Docosahexaenoic Acid Intake on Neuropsychological Status and Visual Acuity at Five Years of Age of Breast-Fed Term Infants. *J. Pediatr.* **2010**, *157*, 900–905. [CrossRef]
30. Jensen, C.L.; Voigt, R.G.; Prager, T.C.; Zou, Y.L.; Fraley, J.K.; Rozelle, J.C.; Turcich, M.R.; Llorente, A.M.; Anderson, R.E.; Heird, W.C. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *82*, 125–132. [CrossRef]
31. Gibson, R.A.; Neumann, M.A.; Makrides, M. Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur. J. Clin. Nutr.* **1997**, *51*, 578–584. [CrossRef]
32. Lauritzen, L.; Jørgensen, M.H.; Mikkelsen, T.B.; Skovgaard, I.M.; Straarup, E.-M.; Olsen, S.F.; Høy, C.-E.; Michaelsen, K.F. Maternal fish oil supplementation in lactation: Effect on visual acuity and n–3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids* **2004**, *39*, 195–206. [CrossRef]
33. *Breastfeeding A Mother's Gift, for Every Child*; United Nations Children's Fund: New York, NY, USA, 2018.
34. World Health Organization (WHO). Infant and Young Child Feeding. Available online: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/infant-and-young-child-feeding> (accessed on 13 March 2023).
35. Theurich, M.A.; Davanzo, R.; Busck-Rasmussen, M.; Díaz-Gómez, N.M.; Brennan, C.; Kylberg, E.; Bærug, A.; McHugh, L.; Weikert, C.; Abraham, K.; et al. Breastfeeding Rates and Programs in Europe: A Survey of 11 National Breastfeeding Committees and Representatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2019**, *68*, 400–407. [CrossRef] [PubMed]
36. Vaz, J.S.; Maia, M.F.S.; Neves, P.A.R.; Santos, T.M.; Vidaletti, L.P.; Victora, C. Monitoring breastfeeding indicators in high-income countries: Levels, trends and challenges. *Matern. Child Nutr.* **2021**, *17*, e13137. [CrossRef] [PubMed]
37. Baker, P.; Santos, T.; Neves, P.A.; Machado, P.; Smith, J.; Piwoz, E.; Barros, A.J.D.; Victora, C.G.; McCoy, D. First-food systems transformations and the ultra-processing of infant and young child diets: The determinants, dynamics and consequences of the global rise in commercial milk formula consumption. *Matern. Child Nutr.* **2020**, *17*, e13097. [CrossRef]
38. Neves, P.A.R.; Gatica-Dominguez, G.; Rollins, N.C.; Piwoz, E.; Baker, P.; Barros, A.J.D.; Victora, C.G. Infant Formula Consumption Is Positively Correlated with Wealth, Within and Between Countries: A Multi-Country Study. *J. Nutr.* **2020**, *150*, 910–917. [CrossRef] [PubMed]
39. Rollins, N.; Piwoz, E.; Baker, P.; Kingston, G.; Mabaso, K.M.; McCoy, D.; Ribeiro Neves, P.A.; Pérez-Escamilla, R.; Richter, L.; Russ, K.; et al. Marketing of commercial milk formula: A system to capture parents, communities, science, and policy. *Lancet* **2023**, *401*, 486–502. [CrossRef] [PubMed]
40. Carlson, S.E.; Cooke, R.J.; Rhodes, P.G.; Peeples, J.M.; Werkman, S.H.; Tolley, E.A. Long-Term Feeding of Formulas High in Linolenic Acid and Marine Oil to Very Low Birth Weight Infants: Phospholipid Fatty Acids. *Pediatr. Res.* **1991**, *30*, 404–412. [CrossRef]
41. Ponder, D.L.; Innis, S.M.; Benson, J.D.; Siegman, J.S. Docosahexaenoic Acid Status of Term Infants Fed Breast Milk or Infant Formula Containing Soy Oil or Corn Oil. *Pediatr. Res.* **1992**, *32*, 683–687. [CrossRef]
42. Innis, S.M. Plasma and red blood cell fatty acid values as indexes of essential fatty acids in the developing organs of infants fed with milk or formulas. *J. Pediatr.* **1992**, *120*, S78–S86. [CrossRef]
43. Uauy, R.; Birch, E.; Birch, D.; Peirano, P. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J. Pediatr.* **1992**, *120*, S168–S180. [CrossRef] [PubMed]
44. Decsi, T.; Koletzko, B. Growth, fatty acid composition of plasma lipid classes, and plasma retinol and alpha-tocopherol concentrations in full-term infants fed formula enriched with omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr.* **1995**, *84*, 725–732. [CrossRef]
45. Decsi, T.; Koletzko, B. Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Acta Paediatr.* **1994**, *83*, 31–37. [CrossRef] [PubMed]
46. Forsyth, S.; Calder, P.C.; Zotor, F.; Amuna, P.; Meyer, B.; Holub, B. Dietary Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid in Early Life: What Is the Best Evidence for Policymakers? *Ann. Nutr. Metab.* **2018**, *72*, 210–222. [CrossRef] [PubMed]
47. Jasani, B.; Simmer, K.; Patole, S.K.; Rao, S.C. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *2017*, CD000376. [CrossRef] [PubMed]
48. Conway, M.C.; McSorley, E.M.; Mulhern, M.S.; Strain, J.J.; van Wijngaarden, E.; Yeates, A.J. Influence of fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: A systematic review. *Nutr. Rev.* **2020**, *78*, 627–646. [CrossRef] [PubMed]
49. Decsi, T.; Kennedy, K. Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, S1914–S1919. [CrossRef]
50. Lohner, S.; Fekete, K.; Marosvölgyi, T.; Decsi, T. Gender Differences in the Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Status: Systematic Review of 51 Publications. *Ann. Nutr. Metab.* **2013**, *62*, 98–112. [CrossRef]
51. Lauritzen, L.; Jørgensen, M.H.; Olsen, S.F.; Straarup, E.M.; Michaelsen, K.F. Maternal fish oil supplementation in lactation: Effect on developmental outcome in breast-fed infants. *Reprod. Nutr. Dev.* **2005**, *45*, 535–547. [CrossRef]
52. Minda, H.; Larque, E.; Koletzko, B.; Decsi, T. Systematic review of fatty acid composition of plasma phospholipids of venous cord blood in full-term infants. *Eur. J. Nutr.* **2002**, *41*, 125–131. [CrossRef]
53. Colombo, J.; Carlson, S.E.; Cheatham, C.L.; Shaddy, D.J.; Kerling, E.H.; Thodosoff, J.M.; Gustafson, K.M.; Brez, C. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *98*, 403–412. [CrossRef]

54. Brito, N.H.; Fifer, W.P.; Amso, D.; Barr, R.; Bell, M.A.; Calkins, S.; Flynn, A.; Montgomery-Downs, H.E.; Oakes, L.M.; Richards, J.E.; et al. Beyond the Bayley: Neurocognitive Assessments of Development During Infancy and Toddlerhood. *Dev. Neuropsychol.* **2019**, *44*, 220–247. [[CrossRef](#)]
55. Braddick, O.; Atkinson, J. Development of human visual function. *Vis. Res.* **2011**, *51*, 1588–1609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Marlow, N.; Morris, T.; Brocklehurst, P.; Carr, R.; Cowan, F.M.; Patel, N.; Petrou, S.; Redshaw, M.E.; Modi, N.; Dore, C. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: Outcomes at 2 years. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2013**, *98*, F46–F53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Cheatham, C.L.; Colombo, J.; Carlson, S.E. n–3 Fatty acids and cognitive and visual acuity development: Methodologic and conceptual considerations. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, S1458–S1466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Hoffman, D.R.; Boettcher, J.A.; Diersen-Schade, D.A. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: A review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2009**, *81*, 151–158. [[CrossRef](#)]
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J.* **2010**, *8*, 1461. [[CrossRef](#)]
60. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J.* **2013**, *11*, 3408. [[CrossRef](#)]
61. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* **2014**, *12*, 3760. [[CrossRef](#)]
62. Basak, S.; Mallick, R.; Banerjee, A.; Pathak, S.; Duttaroy, A.K. Maternal Supply of Both Arachidonic and Docosahexaenoic Acids Is Required for Optimal Neurodevelopment. *Nutrients* **2021**, *13*, 2061. [[CrossRef](#)]
63. Koletzko, B.; Bergmann, K.; Brenna, J.T.; Calder, P.C.; Campoy, C.; Clandinin, M.T.; Colombo, J.; Daly, M.; Decsi, T.; Demmelmair, H.; et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *111*, 10–16. [[CrossRef](#)]
64. Tounian, P.; Bellaïche, M.; Legrand, P. ARA or no ARA in infant formulae, that is the question. *Arch. De Pédiatrie* **2021**, *28*, 69–74. [[CrossRef](#)]
65. Carlson, S.E.; Schipper, L.; Brenna, J.T.; Agostoni, C.; Calder, P.C.; Forsyth, S.; Legrand, P.; Abrahamse-Berkeveld, M.; van de Heijning, B.J.M.; van der Beek, E.M.; et al. Perspective: Moving Toward Desirable Linoleic Acid Content in Infant Formula. *Adv. Nutr.* **2021**, *12*, 2085–2098. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Brenna, J.T. Arachidonic acid needed in infant formula when docosahexaenoic acid is present. *Nutr. Rev.* **2016**, *74*, 329–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Crawford, M.A.; Wang, Y.; Forsyth, S.; Brenna, J.T. The European Food Safety Authority recommendation for polyunsaturated fatty acid composition of infant formula overrules breast milk, puts infants at risk, and should be revised. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2015**, *102–103*, 1–3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. WHO. *Review of the Codex Standard for Follow-Up Formula (CODEX STAN 156-1987)*; WHO: Geneva, Switzerland, 2013.
69. Almeida, C.C.; Mendonca Pereira, B.F.; Leandro, K.C.; Costa, M.P.; Spisso, B.F.; Conte-Junior, C.A. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int. J. Food Sci.* **2021**, *2021*, 8850080. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.