



OXFORD MATERNAL
AND PERINATAL
HEALTH INSTITUTE



Maternal Health Task Force



Nutrizione e monitoraggio della crescita del nato pretermine: implementazione del protocollo **INTERGROWTH-21st**

Modulo 2 **Sviluppo gastro-intestinale** **del neonato pretermine**



Al completamento del presente modulo il partecipante sarà in grado di:

- Comprendere l'importanza di conoscere il sistema gastro-intestinale del pretermine
- Comprendere l'immaturità anatomica e funzionale del neonato pretermine e le implicazioni cliniche e nutrizionali
- Comprendere l'importanza della enterocolite necrotizzante nel pretermine
- Conoscere le differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine
- Comprendere la fisiologia della digestione di proteine, lipidi e carboidrati nel neonato pretermine



Lo sviluppo gastro-intestinale del neonato pretermine

Razionale:

Comprendere lo sviluppo gastro-intestinale del pretermine è di grande importanza poiché è correlato all'assorbimento dei nutrienti somministrati al neonato, che è co-determinante per un corretto sviluppo fisico e neurologico.

Il sistema gastrointestinale rappresenta la “porta di ingresso” verso la comprensione della crescita del pretermine.

Inoltre l'intolleranza alimentare e l'enterocolite necrotizzante hanno un impatto rilevante sulla crescita e lo sviluppo del pretermine, sia a breve che a lungo termine.



L'imaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

Lo sviluppo e la maturazione dell'apparato gastro-intestinale sono processi continui che hanno inizio precocemente nella vita fetale e proseguono anche dopo la nascita a termine. L'intestino attraversa cinque fasi maturative:

Fase 1- La fase embrionale dell'organogenesi inizia dalle 5 settimane di gestazione.

Fase 2- Formazione di un intestino rudimentale primitivo, con siti di ingresso e di uscita del tratto gastroenterico; il feto inizia ad inghiottire liquido amniotico. Crescita rapida, con la formazione di villi e microvilli.

Fase 3- Ultime fasi della gravidanza. Differenziazione attiva delle cellule; apoptosi selettiva alla sommità e nelle cripte dei villi.

Fase 4- Inizia dopo la nascita. Contatto con lo stimolo antigenico; differenziazione tra self e non-self

Fase 5- Inizia nell'infanzia durante il passaggio dall'alimentazione lattea allo svezzamento e prosegue nei primi anni di vita, con una seconda fase di maturazione della mucosa intestinale.



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

L'intestino del neonato pretermine, immaturo, si trova ad affrontare la sfida dell'alimentazione enterale.

L'intolleranza alimentare e l'enterocolite necrotizzante sono reperti relativamente frequenti nei neonati di bassa età gestazionale e sono correlati all'immaturità dell'apparato gastro-intestinale. Queste condizioni hanno come frequente conseguenza il ricorso alla nutrizione parenterale, a sua volta associata a complicanze quali aumento della probabilità di sepsi, stimolo infiammatorio, atrofia intestinale e trombosi.

Sarebbe quindi incompleto trattare la crescita e la nutrizione del pretermine senza considerare lo sviluppo dell'apparato gastro-intestinale del neonato prematuro e le implicazioni cliniche e nutrizionali.

Similmente, è indispensabile essere consapevoli del rischio e delle manifestazioni dell'enterocolite necrotizzante, per chiunque tratti i neonati pretermine.



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

Enterocolite necrotizzante (NEC)

E' la patologia del sistema gastro-intestinale più frequente e devastante nel neonato gravemente pretermine, nel quale esiste una alterata ed aumentata reattività all'insulto infettivo. L'infiammazione distrugge la mucosa e provoca ipoperfusione mesenterica e necrosi. La resezione del tratto intestinale necrotico spesso conduce alla sindrome dell'intestino corto.

La patogenesi della NEC è complessa e multifattoriale, ma gli elementi chiave sono riconducibili a tre:

- Prematurità: l'incidenza è inversamente proporzionale all'età gestazionale
- Colonizzazione batterica
- Alimentazione: il latte materno esercita un ruolo protettivo se paragonato al latte artificiale



L'im maturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

Enterocolite necrotizzante (NEC)

Diagnosi

Esiste una relazione inversa tra l'età gestazionale e l'epoca di esordio e la severità del quadro di NEC. Un neonato nato a 27 settimane di EG tipicamente svilupperà la NEC a 4-5 settimane di vita ed ha un rischio di NEC significativamente superiore ad un pretermine late preterm, nel quale l'insorgenza di NEC avviene tipicamente entro le prime due settimane dopo la nascita.

Il neonato che sviluppa la NEC è tipicamente un neonato che sta crescendo, improvvisamente manifesta segni gastrointestinali:

- Intolleranza all'alimentazione
- Distensione addominale
- Feci ematiche

I segni sistemici riflettono l'instaurarsi della sepsi.



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

Enterocolite necrotizzante (NEC)

Diagnosi

I segni di sepsi possono essere associati ad un incremento dei ristagni gastrici (definiti come il volume che rimane nello stomaco prima del pasto successivo) fino a ≥ 2 ml/kg o $>50\%$ del pasto precedente: questo indica intolleranza all'alimentazione.

Tuttavia l'uso del ristagno gastrico come segno obiettivabile di NEC è controverso per la variabilità nei metodi di aspirazione gastrica.

Una radiografia diretta addome può evidenziare la presenza di gas intramurale (pneumatosi intestinale) inegli stadi precoci di NEC, casi più avanzati hanno pneumoperitoneo.

Agli esami ematici si può riscontrare neutropenia e trombocitopenia, sebbene non vi siano marker di laboratorio specifici per la NEC.



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

Enterocolite necrotizzante (NEC)

Nei neonati a termine e late preterm la NEC ha una eziopatogenesi diversa, con fattori di rischio che includono condizioni di ipoperfusione intestinale, Apgar basso, corionamniotite, exanguinotrasfusione, PROM, cardiopatie congenite, difetti del tubo neurale. In questo caso, la NEC si può manifestare nei primi giorni di vita (Claud EC, 2009; Neu J, 2007).

Sebbene la NEC si presenti tipicamente a 7-14 giorni di vita, essa si può ancora verificare parecchie settimane dopo la nascita. Più il neonato è pretermine, più la NEC si presenta tardivamente (Claud EC, 2009; Neu J, 2007)

Claud EC. Neonatal Necrotizing Enterocolitis -Inflammation and Intestinal Immaturity. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2009;8(3):248-59. doi: 10.2174/187152309789152020.

Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):629S-34S. PubMed PMID: 17284768.



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

La nascita pretermine porta ad un arresto della dipendenza nutrizionale del feto dalla placenta e dal liquido amniotico e l'intestino immaturo, che è ancora fetale, si trova a dover assorbire e digerire gli alimenti. Inoltre, alimentazione enterale significa attivazione precoce delle funzioni immunologiche, endocrine ed esocrine.

La crescita intestinale quasi raddoppia nell'ultimo trimestre di gravidanza, con un enorme aumento nella numerosità dei villi e quindi della superficie di assorbimento; i neonati severamente pretermine perdono questo periodo di vita fetale.

Oltre alla ridotta capacità di assorbimento, contribuisce all'intolleranza alimentare anche una funzionalità motoria immatura. Un sistema neuroenterico immaturo porta ad un ritardato svuotamento e questo, oltre a portare a ridotta tolleranza del pasto, favorisce anche la stasi e quindi la colonizzazione batterica.

L'immaturità della mucosa, dell'immunità innata e della permeabilità del tratto intestinale, in unione all'esagerata crescita batterica, facilita il danno tissutale.



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

La pressione dello sfintere esofageo inferiore nel pretermine è circa un settimo rispetto a quella del nato a termine (4 cm H₂O vs 28 cm H₂O) e questo spiega in parte l'elevata incidenza di reflusso gastro-esofageo nel pretermine (Neu J, 2003).

Il reflusso nel pretermine è anche favorito da un più lento svuotamento gastrico. La metoclopramide e la cisapride rendono più rapido lo svuotamento gastrico. Il superamento dello stomaco con sondino nasodigiunale non aumenta la tolleranza al pasto, poichè i fenomeni mioelettrici maturi appaiono tra le 33 e le 34 settimane di EG, prima i pattern sono disorganizzati (Neu J, 2003).

Il tempo di transito gastro-ale nel pretermine varia dalle 8 alle 96 ore, rispetto alle 4 - 12 ore negli adulti. Nei pretermine, il recettore per la motilina non è presente fino alle 32 settimane di EG, e non è presente il rilascio ciclico di motilina (Neu J, 2003).

Più il neonato è pretermine, maggiore è il ritardo nella prima evacuazione di meconio (Ayede AI, 2011).



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

La deglutizione è un processo che inizia in utero, con la deglutizione di liquido amniotico da parte del feto. Il feto deglutisce circa 250ml/kg/die o un totale di 450-1000 mL/die di liquido amniotico nel terzo trimestre (Dasgupta S, 2016; Neu J 2003).

Il liquido amniotico è ricco di aminoacidi (arginina, glutamina), proteine (lattoferrina), minerali (ferro, zinco), ed intorno alle 28 settimane fornisce al feto circa il 15% del suo fabbisogno nutrizionale (Dasgupta S, 2016; Neu J 2003).



L'immaturità del sistema gastro-intestinale del neonato pretermine

Il liquido amniotico contiene, oltre ai fattori nutritivi già citati, anche ormoni (ormone della crescita, prolattina), fattori di crescita (insulin like growth factor-1; epidermal growth factor) che sono di fondamentale importanza per la maturazione dell'intestino. Gli effetti trofici del liquido amniotico sono paragonabili a quelli del latte materno (Dasgupta S, 2016; Neu J, 2003).

La funzione nutritiva e trofica del liquido amniotico viene improvvisamente interrotta al momento della nascita pretermine. E' stato ipotizzato che l'interruzione improvvisa del passaggio di grosse quantità di fluidi tra la vita fetale e quella extrauterina possa avere effetti nocivi per l'intestino del pretermine (Neu J, 2003)

Di conseguenza, un quesito importante, oggetto auspicabile di future ricerche, è l'utilizzo di liquido amniotico sintetico o raccolto in vivo da somministrare per via enterale per promuovere lo sviluppo del tratto GI nel pretermine o nel neonato che ha avuto la NEC (Dasgupta S, 2016)



Differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine

Il latte varia in composizione durante la poppata, risultando verso la fine (hindmilk) con una concentrazione più alta di proteine, acidi grassi, calorie, vitamine liposolubili e grassi poliinsaturi. La pratica di somministrare al pretermine grave l'hindmilk è associata ad un migliore incremento ponderale.

Il liquido amniotico contiene aminoacidi, proteine, vitamine, minerali, ormoni e fattori di crescita, ma in concentrazioni molto inferiori rispetto al latte umano.

Tuttavia, il liquido amniotico inghiottito contribuisce al 15% della crescita fetale.



Differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine

Differenze medie tra latte umano pretermine ed a termine:

Componente	Latte pretermine	Latte a termine
Proteine	Inizialmente maggiore, si riduce nel tempo	Più basso del pretermine
Grassi	Inizialmente maggiore, si riduce nel tempo	Più basso del pretermine
Aminoacidi liberi	Inizialmente maggiore, si riduce nel tempo	Più basso del pretermine
Sodio	Inizialmente maggiore, si riduce nel tempo	Più basso del pretermine
Calcio	Più basso	Più alto
Rame e zinco	Piu alto	Più basso del pretermine



Differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine

Esistono altre molecole bioattive nel latte umano molto importanti dal punto di vista immunitario, quali citochine, fattori di crescita, lattoferrina. Questi fattori sono presenti in concentrazioni più elevate nel latte pretermine rispetto a quello a termine.

La leptina, prodotta dalla ghiandola mammaria nel latte, riveste un ruolo importante nella crescita postnatale. La sua concentrazione è simile nel latte pretermine ed in quello a termine.

L'attività della lipasi stimolata dai sali biliari è simile nel latte pretermine ed in quello a termine, mentre l'attività della lipoprotein lipasi è più elevata nel latte a termine.



Differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine

Il lattosio è, tra i carboidrati, il più abbondante nel latte umano, e la principale fonte di energia (Underwood MA, 2013).

Nel latte pretermine le concentrazioni di lattosio sono più basse rispetto al latte a termine, e questo potrebbe avere un effetto positivo perchè contribuisce ad una più bassa osmolarità del latte. Inoltre rappresentano un substrato più adeguato in considerazione del ben noto deficit di lattasi comune tra i pretermine (Gabrielli O, 2011).

Secondi in ordine di abbondanza nel latte umano sono gli oligosaccaridi complessi noti come oligosaccaridi del latte umano (HMO). Non digeribili dalle glicosidasi umane, hanno tre funzioni principali (Underwood MA, 2013):

- Prebiotica (stimolazione dei batteri commensali che contengono glicosidasi batteriche che digeriscono e consumano gli HMOs)
- Immunitaria (hanno una somiglianza strutturale con i glicani presenti sugli enterociti, quindi rappresentano un meccanismo competitivo per il legame dei patogeni e la loro conseguente eliminazione)
- Nutrizionale, come fonte di fucosio e di acido sialico, rilevanti rispettivamente nella difesa immunitaria e nello sviluppo neurologico.



Differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine

Gli HMO sono presenti in concentrazioni maggiori nel latte pretermine rispetto a quello a termine ed esercitano un ruolo protettivo nei confronti delle infezioni, evidenziando ancora una volta l'importanza dell'uso di latte umano nell'alimentazione dei pretermine (Gabrielli O, 2011).

La diversa concentrazione di HMO nel latte a termine e pretermine potrebbe riflettere semplicemente l'invecchiamento delle cellule oppure rappresentare un adattamento della composizione del latte ai bisogni specifici del pretermine (Gabrielli O, 2011).

I glicosaminoglicani sono polisaccaridi che agiscono come inibitori competitivi, offrendo siti d'attacco per i patogeni e quindi prevenendo la loro adesione agli enterociti. Il latte pretermine è più ricco di glicosaminoglicani rispetto al latte a termine (Underwood MA, 2013).



L'immaturità del sistema gastro-intestinale nel pretermine: implicazioni cliniche

La digestione delle proteine

Il contenuto di proteine del latte pretermine è più elevato rispetto a quello a termine (Neu J 2003; Dallas DC 2012). Il latte umano contiene anche numerose proteasi come la plasmina, la cui concentrazione è più elevata nel latte pretermine rispetto a quello a termine. I livelli di proteasi scendono man mano che il neonato acquisisce crescente capacità degradativa sulle proteine. La loro attività è bilanciata, nei dotti galattofori, dalle antiproteasi (Dallas DC, 2012).

Quando il latte dal seno materno passa alla bocca del lattante, la digestione inizia nella cavità orale. Se il piccolo è ancora alimentato per gavage il contatto tra le proteine del latte e le proteasi/antiproteasi orali non avviene, se non attraverso le proteasi contenute nella saliva che viene inghiottita (Dallas DC, 2012).

Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, German JB. Digestion of Protein in Premature and Term Infants. J Nutr Disord Ther. 2012;2(3):112. doi: 10.4172/2161-0509.1000112.

Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. NeoReviews 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7



L'immaturità del sistema gastro-intestinale nel pretermine: implicazioni cliniche

La digestione delle proteine

La proteolisi gastrica è favorita dal pH intensamente acido. L'acidità gastrica, importante nella denaturazione delle proteine che le predispone alla proteolisi, agisce anche come barriera nei confronti dei microrganismi. Essa raddoppia tra la prima e la quarta settimana di vita nei pretermine, in relazione all'aumento delle cellule parietali. La produzione di acido è anche influenzata dall'alimentazione (Neu J 2003; Dallas DC, 2012).

Tuttavia, il neonato pretermine produce meno acido in risposta all'alimentazione rispetto al nato a termine, una differenza che scompare entro la fine della quarta settimana di vita. Inoltre il latte (pH 7.0-7.6), ha un effetto buffering e mantiene il pH gastrico a livelli neutri, che non provocano la denaturazione delle proteine. Il neonato pretermine mantiene quindi un pH gastrico postprandiale di 5 - 7 per circa un'ora, che scende a 3 - 3.5 tre ore dopo il pasto (Neu J 2003; Dallas DC, 2012).

L'uso di H2 bloccanti ha l'effetto dannoso di favorire la crescita batterica intestinale (Neu J 2003).



L'immaturità del sistema gastro-intestinale nel pretermine

La digestione delle proteine

L'attività proteolitica di alcuni enzimi è influenzata dal pH. La pepsina idrolizza le proteine a pH acido.

Nel pretermine sono meno presenti o meno attivi vari enzimi o zimogeni necessari per la digestione proteica, come la pepsina, il tripsinogeno e l'enterochinasi. Ad esempio, la secrezione di pepsina è a regime tra i 3 e gli 8 mesi dopo la nascita, ed i suoi bassi livelli nel pretermine limitano la sua capacità di digerire le proteine (Neu J 2003).

La digestione intraluminale è favorita da molti altri agenti proteolitici. In uno studio l'attività dell'enterochinasi, necessaria per la conversione del tripsinogeno in tripsina, che a sua volta converte vari zimogeni in forme attive, era del 6% e del 20% a 26–30 settimane di EG e nel nato a termine, rispettivamente (Dallas DC, 2012).



L'immaturità del sistema gastro-intestinale nel pretermine

La digestione dei lipidi

I lipidi costituiscono circa il 50% del contenuto calorico non proteico del latte umano e della formula (Neu J, 2003).

La deposizione di grasso fetale in utero avviene nell'ultimo trimestre; di conseguenza, il nato pretermine ha un deficit di grasso necessario per la produzione di energia e per la termogenesi (Ayede AI, 2011). I lipidi rivestono un ruolo importante anche nello sviluppo neurologico, in particolare l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido arachidonico (Neu J, 2003).

La maturazione del sistema digerente (livelli enzimatici e dei Sali biliari, capacità di assorbire o una combinazione di entrambi) determina la proporzione di grassi assorbiti. Il neonato a termine ha una escrezione nelle feci di circa il 10% dei grassi assunti, il pretermine del 10-30%. Il quantitativo di grassi non assorbiti dipende sostanzialmente dall'età gestazionale, dall'età postnatale e dal tipo di grasso (Abrahamse E, 2012).

Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, van de Heijning B, Knol J, Bartke N, et al. Development of the Digestive System-Experimental Challenges and Approaches of Infant Lipid Digestion. *Food Dig.* 2012;3(1-3):63-77. Epub 2012/11/07. doi: 10.1007/s13228-012-0025-x.

Ayede AI. Achieving optimal feeds for preterm babies, recommendations and realities in practice: nigerian perspective. *Ann Ib Postgrad Med.* 2011;9(1):1-7.

Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. *NeoReviews* 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7



L'immaturità del sistema gastro-intestinale nel pretermine

La digestione dei lipidi

Nell'idrolisi dei lipidi sono coinvolte numerose lipasi tra cui quelle linguali, gastriche, pancreatiche, epiteliali e del latte umano (bile salt-stimulated lipase). La lipasi stimolata dagli acidi biliari è attivata in presenza di acidi biliari nel lume intestinale. A differenza dei bambini più grandi, i neonati, sia a termine che pretermine, hanno una insufficienza pancreatica, quindi ridotti livelli di lipasi pancreatica, con implicazioni sulla digestione dei lipidi (Neu J, 2003).

E' interessante notare come, a dispetto dei bassi livelli di Sali biliari e di lipasi pancreatica nei neonati, l'apporto di lipidi nei neonati (2.5–3.5 g/kg peso alla nascita/die) è da tre a cinque volte più alto rispetto agli adulti. In sostanza, paiono esistere vari meccanismi di compenso a questa immaturità relativa dei sistemi pancreatico, intestinale ed epatobiliare nel nato a termine (Abrahamse E, 2012).

Tuttavia, l'assorbimento di altre sostanze liposolubili, come il colesterolo e vitamine liposolubili (A, D, E, K) dipendono quasi completamente dalla presenza di bile (Abrahamse E, 2012).



L'immaturità del sistema gastro-intestinale nel pretermine

La digestione dei carboidrati

Il lattosio è il più abbondante tra i carboidrati del latte umano. Rappresenta una importante fonte di energia, è relativamente basso nel colostro ed aumenta nel tempo, con aumenti più rilevanti nel latte pretermine (Underwood MA, 2013).

Mentre la sucralasi, la maltasi e l'isomaltasi sono in genere del tutto attive nel pretermine, l'attività della lattasi, che aumenta marcatamente tra le 24 e le 40 settimane di gestazione, può essere bassa (Neu J, 2003).

L'attività lattasica sotto le 34 settimane è circa il 30% rispetto a quella del nato a termine (Ayede AI, 2011).

Di conseguenza, l'attività della lattasi è un marker di maturità intestinale e può influenzare gli esiti clinici. L'alimentazione precoce pare aumentare l'attività della lattasi intestinale nel pretermine (Neu J, 2003).

Nonostante il deficit relativo di lattasi, raramente si manifesta clinicamente una intolleranza al lattosio. Risposte adattative postnatali, insieme alla fermentazione da parte della flora intestinale, migliorano l'assorbimento dei carboidrati ingeriti (Neu J, 2003).

Ayede AI. Achieving optimal feeds for preterm babies, recommendations and realities in practice: nigerian perspective. Ann Ib Postgrad Med. 2011;9(1):1-7.

Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. NeoReviews 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7

Underwood MA. Human milk for the premature infant. Pediatr Clin North Am. 2013 Feb;60(1):189-207.



Il modulo è terminato. Il partecipante dovrebbe essere in grado di:

- Comprendere le differenze anatomiche tra il sistema gastro intestinale del pretermine e del nato a termine
- Comprendere le differenze funzionali tra il sistema gastro intestinale del pretermine e del nato a termine
- Descrivere ed identificare l'enterocolite necrotizzante
- Conoscere le differenze fisiologiche tra il liquido amniotico, il latte umano pretermine ed il latte umano a termine
- Descrivere la digestione di proteine, lipidi e carboidrati nel neonato pretermine



Bibliografia

- Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, van de Heijning B, Knol J, Bartke N, et al. Development of the Digestive System-Experimental Challenges and Approaches of Infant Lipid Digestion. *Food Dig.* 2012;3(1-3):63-77. Epub 2012/11/07. doi: 10.1007/s13228-012-0025-x.
- Ayede AI. Achieving optimal feeds for preterm babies, recommendations and realities in practice: nigerian perspective. *Ann Ib Postgrad Med.* 2011;9(1):1-7.
- Dasgupta S, Arya S, Choudhary S, Jain SK. Amniotic fluid: Source of trophic factors for the developing intestine. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):38-47. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.38.
- Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, German JB. Digestion of Protein in Premature and Term Infants. *J Nutr Disord Ther.* 2012;2(3):112. doi: 10.4172/2161-0509.1000112.
- Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, Giuliani F, Bertino E, Fabris C and Coppa G. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 2011;128:1520-31
- Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):629S-34S. PubMed PMID: 17284768
- Neu J and Li N. The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. *NeoReviews* 2003;4;7 DOI: 10.1542/neo.4-1-e7
- Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):590-600. Epub 2016/08/18. doi: 10.1038/nrgastro.2016.119.
- Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):189-207.