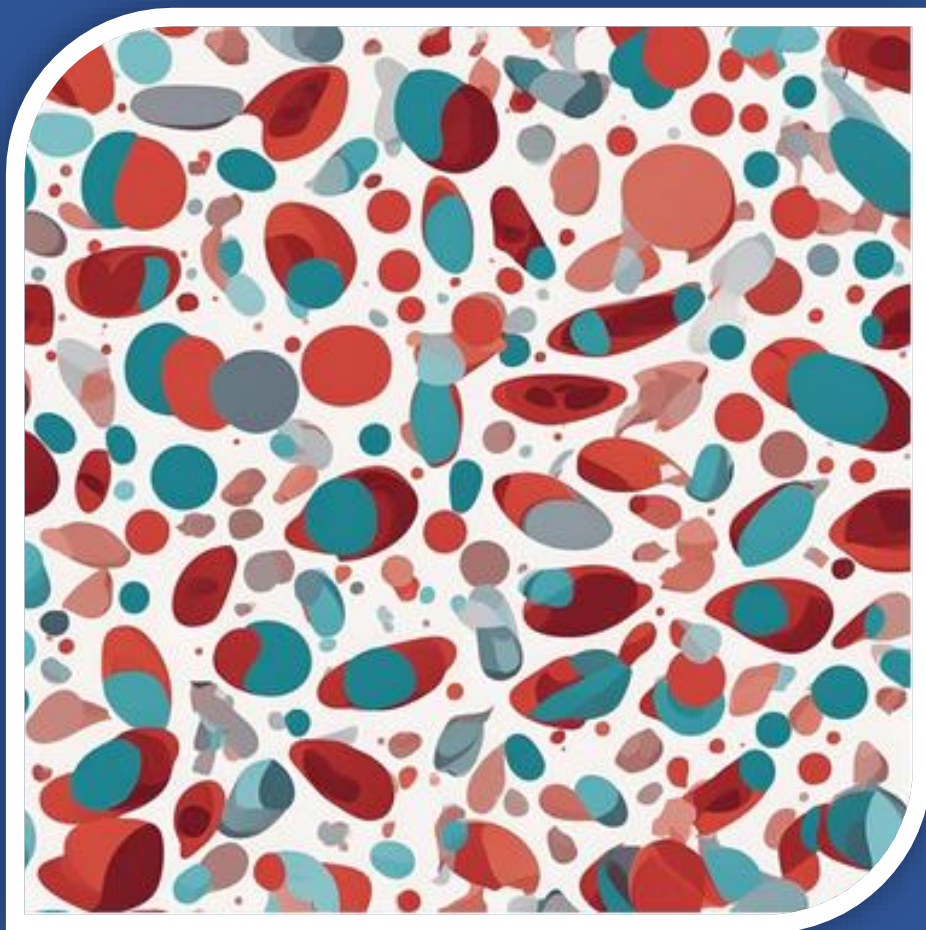


ZMIANY W MAKROELEMENTACH MLEKA KOBIECEGO W CIĄŻACH POWIKŁANYCH CUKRZYCĄ



MARYLA MALINOWSKA-GLEŃ
BOŻENA DOBRZYCKA

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku



**Zmiany w makroelementach mleka kobiecego w ciążach
powikłanych cukrzycą**

**dr n. o zdr. Maryla Malinowska-Gleń
prof. dr hab. n. med. Bożena Dobrzycka**

Białystok 2025

Recenzenci monografii

prof. dr hab. n. o zdr. Grażyna Iwanowicz-Palus

Zakład Podstaw Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

dr hab. n. o zdr. Ewa Kleszczewska

Wydział Ochrony Zdrowia
Państwowa Uczelnia Zawodowa im. prof. Edwarda Franciszka Szczepanika
w Suwałkach

ISBN 978-83-68268-51-5

Wydanie I
Białystok 2025

Opracowanie graficzne: wykorzystano zdjęcie z
https://www.canva.com/pl_pl/funkcje/generator-obrazow-ai/

Monografia powstała na bazie wyników rozprawy doktorskiej
mgr Maryli Malinowskiej-Gleń.
Zawarte w niej materiały mogą być wykorzystywane tylko na użytek własny, do
celów naukowych, dydaktycznych lub edukacyjnych.
Zabroniona jest niezgodna z prawem autorskim reprodukcja, redystrybucja lub
odsprzedaż.

Monografia wydana wyłącznie w formie online
https://www.umb.edu.pl/wnoz/o_wydziale/monografie_pracownikow_wnz

AUTORZY

dr n. o zdr. Maryla Malinowska-Gleń

Zakład Zintegrowanej Opieki Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Bożena Dobrzycka

Zakład Ginekologii i Położnictwa Praktycznego, Wydział Nauk
o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Spis treści

Wykaz skrótów	8
I. Wstęp	9
1.1. Korzyści wynikające z karmienia naturalnego	10
1.2. Zmienność mleka kobiecego	11
1.3. Składniki mleka kobiecego	15
1.4. Cięża powikłana cukrzycą typu 1 i cukrzycą ciążową	19
II. Cel pracy	21
III. Materiał i metodyka badań	22
3.1. Charakterystyka grup badanych	22
3.2. Opis metody analizy składu mleka	24
3.3. Analiza statystyczna	25
IV. Wyniki badań i analiza danych	27
4.1. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka wśród kobiet zdrowych w zależności od wieku	27
4.2. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka wśród kobiet w zależności od sposobu ukończenia ciąży	30
4.3. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka kobiet zdrowych i kobiet z cukrzycą z uwzględnieniem BMI	32
4.4. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka kobiecego kobiet z cukrzycą typu 1, kobiet z cukrzycą ciążową leczoną dietą oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI	42
V. Dyskusja	58
VI. Wnioski	69
VII. Piśmiennictwo	70

Wykaz skrótów

KP		Karmienie piersią
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
UNICEF	<i>United Nations International Children's Emergency</i>	Fundusz Narodów Zjednoczonych Na Rzecz Dzieci
ONZ	<i>United Nations</i>	Organizacja Narodów Zjednoczonych
HM	<i>human milk</i>	Mleko kobiece
SIDS	<i>Sudden Infant Death Syndrome</i>	Zespół nagłego zgonu niemowląt
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>	Amerykańska Akademia Pediatrii
LAM	<i>Lactational Amenorrhea Method</i>	
HMB	<i>human breast milk</i>	Mleko matki
DL II	<i>delayed lactogenesis II</i>	Opóźniona laktogeneza II
AA		Kwas arachidonowy
EPA		Kwas eikozapentaenowy
DHA		Kwas dokozaheksanowy
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>	Cukrzyca ciążowa
BMI	<i>Body Mas Indeks</i>	Wskaźnik masy ciała
IDDM	<i>Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>	Cukrzyca insulinozależna
t.c.		Tydzień ciąży
Me		Mediana
TS	<i>Total Solid</i>	Masa sucha
ESPAGEN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii i Żywienia Dzieci

I. Wstęp

Już egipskie papirusy z około 1600 r. p.n.e. opisują karmienie piersią (KP), które w starożytności trwało do około 2-3 roku życia dziecka a jego odstawianie od piersi powinno przebiegać stopniowo [1-3]. Zarówno wśród starożytnych cywilizacji, jak i w późniejszych wiekach znane było pojęcie mamki. Zajmowały się one karmieniem piersią dziecka innej kobiety. Czy to za wynagrodzenie, czy w akcie miłosierdzia, mamkowanie przez wieki było zjawiskiem społecznym występującym w każdej cywilizacji [4].

W XIX wiecznej, szybko rozwijającej się i uprzemysłowionej Europie oddawanie dzieci pod opiekę mamkom było wyrazem wysokiego statusu społecznego. Dzieci urodzone w niższych klasach społecznych, których matki zmuszone były do pracy zarobkowej karmione były mlekiem zwierzęcym - najczęściej mieszanką mleka krowiego, rzadziej koziego czy owczego, wody oraz cukru. Mleko zwierzęce podawane noworodkom i niemowlakom musiało być poddane procesowi pasteryzacji lub gotowane, jednak nawet wówczas odnotowywano wśród noworodków wysoką śmiertelność [5].

W XX wieku rozwój przemysłu spożywczego doprowadził do pojawienie się na rynku sztucznych mieszanek mlecznych, co znów pociągnęło za sobą odsuwanie się kobiet od karmienia naturalnego. Przez kilka dekad XX wieku karmienie noworodków i niemowląt sztucznymi mieszkankami mlecznymi było uznawane za tak samo dobre a niekiedy nawet lepsze od karmienia naturalnego. Gotowe mieszanki mleczne dla niemowląt stały się produktem modnym i łatwo dostępnym a społeczeństwo wraz ze znaczną częścią środowiska medycznego, uznało ten sposób karmienia za łatwiejszy i co gorsza lepszy od naturalnego [6]. Niestety, jednocześnie dało się zaobserwować wysoki wskaźnik umieralności wśród tak karmionych noworodków. Przełomem, który zmienił nurt w odżywianiu noworodków i niemowląt sztucznymi mieszkankami mlecznymi okazały się badania kanadyjskiego profesora Johna Gerarda [7], który stwierdził, że w mleku ludzkim znajdują się kompleksy immunologiczne, które przyczyniają się do ochrony dojrzewającego układu immunologicznego noworodka, a co za tym idzie zmniejszają śmiertelność wśród dzieci karmionych piersią.

Kolejnym milowym krokiem w powrocie współczesnego świata do karmienia noworodków i niemowląt mlekiem matki, były rekomendacje największych światowych organizacji takich jak: Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO), Fundusz Narodów Zjednoczonych na Rzecz Dzieci (*United Nations International Children's Emergency*, UNICEF), Organizacja Narodów Zjednoczonych (*United Nations*, ONZ) oraz wiele innych [8-11].

Za najlepszy sposób karmienia współcześnie uznaje się karmienie dziecka wyłącznie mlekiem matki przez pierwsze 6 miesięcy życia. W praktyce oznacza to karmienie dziecka piersią lub pokarmem odciągniętym przez biologiczną matkę lub pokarmem z banku mleka bez podawania dziecku innych pokarmów czy dopajania. Dopuszczalna jest jedynie suplementacja witaminowa. Karmienie piersią powinno być kontynuowane w momencie rozszerzania diety niemowlęcia i trwać przynajmniej przez kolejne 2-3 miesiące. Nie została ustalona górna granica wieku, do którego dziecko może być karmione piersią. Nie wykazano bowiem żadnych czynników szkodliwych wynikających z długotrwałego karmienia naturalnego, trwającego nawet do 3 r. ż. dziecka bądź dłużej [12, 13].

1.1. Korzyści wynikające z karmienia naturalnego

Karmienie mlekiem matki (*human milk*, HM) jest uznawane jako złoty standard w żywieniu niemowląt, zapewniający optymalne elementy składowe do wzrostu młodego organizmu po urodzeniu. Karmienie piersią przynosi liczne krótko- i długoterminowe korzyści zdrowotne zarówno dla matki, jak i dla dziecka. Mleko matki jest nie tylko źródłem pożywienia, ale zawiera składniki związane z odpornością i różne substancje biologiczne, które przyczyniają się do efektywnego wykorzystania składników odżywczych i zapewniają dziecku czynną i bierną ochronę przed infekcjami [14].

Pokarm kobiecy dzięki swoim właściwościom ochronnym znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia infekcji przewodu pokarmowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia ucha środkowego oraz infekcji układu moczowego. Jednocześnie brak jest jakichkolwiek dowodów naukowych, jakoby HM zmniejszało ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych. Odnotowano jednak znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji z ich powodu u dzieci karmionych piersią [15].

U niemowląt karmionych naturalnie stwierdzono trzykrotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tak zwanej „śmierci łóżeczkowej”, czyli zespołu nagłego zgonu niemowląt (*sudden infant death syndrome*, SIDS) [16]. U starszych dzieci, które były karmione piersią zaobserwowano mniejszą zapadalność na choroby takie jak: cukrzyca typu 1 i 2, otyłość i nadwaga, astma i choroby alergiczne, ziarnica złośliwa, białaczka limfatyczna i szpikowa oraz choroba Crohna. Zaobserwowano także, iż u dzieci karmionych naturalnie tworzy się pozytywna więź matki z dzieckiem, która przyczynia się do optymalnego rozwoju psychoruchowego oraz intelektualnego dziecka [17].

Kobiety karmiące naturalnie odnoszą z tego faktu również wiele korzyści. Według Amerykańskiej Akademii Pediatrii (*American Academy of Pediatrics*, AAP) matki karmiące

swoje dzieci piersią szybciej wracają do formy sprzed ciąży oraz mają znacznie większe szanse na uniknięcie niektórych chorób. Wczesną korzyścią wynikającą z karmienia piersią jest szybsza inwolucja macicy, a co za tym idzie mniejsze ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego i krótszy okres krwawienia po porodzie [18]. Wykazano, że karmienie naturalne wydłuża czas snu rodziców oraz pozytywnie wpływa na nastrój i reakcję na stres u kobiet karmiących piersią, zmniejszając tym samym szanse rozwoju depresji poporodowej [19]. Karmienie piersią niesie za sobą również odległe korzyści, do których należy zmniejszenie aż o $\frac{1}{4}$ ryzyka wystąpienia raka jajnika u kobiet, które karmiły dzieci naturalnie przez co najmniej dwa miesiące [20].

Udowodniono, że karmienie piersią co najmniej przez trzy miesiące, aż o połowę zmniejsza ryzyko wystąpienia raka sutka w okresie menopauzy. Wykazano również zmniejszone ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicielek mutacji genu *BRCA1*, które karmiły piersią [21].

Badania wykazują również, że im dłuższy okres karmienia naturalnego, tym mniejsze ryzyko wystąpienia osteoporozy oraz złamania szyjki kości udowej w czasie klimakterium i *senium*. Kolejnym pozytywnym aspektem karmienia dla matki jest rzadsze występowanie cukrzycy oraz chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego [22].

Istnieje także pojęcie zwane niepłodnością laktacyjną. Niepłodność ta jest stanem fizjologicznym, w którym pod wpływem działania prolaktyny blokowane są funkcje jajnika. Rola jaką odgrywa ona w tym procesie nie jest do końca wyjaśniona. Wiadomo natomiast, że istotne znaczenie ma częstość przystawiania dziecka do piersi. Metoda LAM (*lactational amenorrhea method*, LAM) laktacyjnego braku miesiączki została przez WHO uznana za metodę planowania rodziny [23].

1.2. Zmienność mleka kobiecego

Skład mleka kobiecego jak i każdego innego gatunku jest zmienny i ewoluował przez miliony lat, po to aby dostosować się do potrzeb niemowlęcia danego gatunku. Mleko matki (*human breast milk*, HMB) zmienia się w odpowiedzi na wiele czynników, w tym między innymi ze względu na dietę czy stan odżywienia matki a także ze względu na wiek i potrzeby dziecka. HMB zmienia się również wraz z porą dnia oraz w okresie laktacji [24].

Mleko kobiece jest koloidalnym roztworem, w którego skład wchodzi: węglowodany, białka, lipidy, witaminy, składniki mineralne, ciała odpornościowe, hormony, enzymy a także inne związki chemiczne aktywne biologicznie [25]. HBM zawiera około 87-88% wody, składniki stałe jako makroskładniki to 124 g/L w tym węglowodany 7% czyli około 60-70 g/L,

białka stanowią około 1% czyli 8-10 g/L, natomiast zawartość procentowa tłuszczu wynosi około 3-4 % czyli 35-40 g/L [26].

Ludzkie mleko oprócz wyżej wymienionych makroskładników zawiera także wiele czynników immunologicznych, które zwiększają bierną i czynną ochronę noworodka, wzmacniają jego mechanizmy obronne oraz stymulują rozwój układu immunologicznego. Uważa się, że noworodek karmiony naturalnie otrzymuje z mlekiem kobiecym około 10^8 leukocytów na dobę.

W jednym mililitrze mleka znajduje się około 14 000 komórek, z czego największą ilość stanowią makrofagi, granulocyty obojętnochłonne, limfocyty oraz komórki nabłonka gruczołów piersiowych. Poziomy zarówno makroskładników jak i kompleksów immunologicznych zawartych w mleku kobiecym zmieniają się w zależności od okresu laktacji jak i w ramach pojedynczego karmienia oraz w odpowiedzi na indywidualne potrzeby żywieniowe dziecka. Pozwala to na stwierdzenie, iż ten fascynujący pokarm jest zarówno uniwersalny jak i w pełni adaptacyjny [27-29].

Wytwarzanie pokarmu jest długim i złożonym procesem, który swój początek ma już w ciąży. W drugim i trzecim trymestrze ciąży organizm matki poprzez zwiększoną aktywność prolaktyny i oksytocyny przygotowuje się do wytwarzania pokarmu. Proces ten nazywamy laktogenezą. Laktogenezę dzieli się na dwa etapy. Pierwsza część laktogenezy jest wieloetapowa i początkowo zachodzi w ciąży, następnie w czasie porodu oraz w pierwszych dwóch dobach połogu. Podczas laktogenezy I, bo tak nazywany jest ten proces, zmiany zachodzące w gruczołach piersiowych doprowadzają do dojrzewania nabłonka wydzielniczego i w konsekwencji do wydzielania siary w pierwszych dwóch dobach po porodzie [30, 31].

Drugi etap laktogenezy, czyli tzw. laktogeneza II rozpoczyna się 30-40 godzin po porodzie. Zapoczątkowanie tego procesu zachodzi poprzez zmniejszenie się stężenia progesteronu i wzrost prolaktyny. Powoduje to dojrzewanie i rozrost laktocytów, co w konsekwencji prowadzi do pięciokrotnego zwiększenia ilości wytwarzanego pokarmu, a jego skład jest typowy dla mleka dojrzalego. Około piątej doby po porodzie, większość zmian zachodzących w nabłonku wydzielniczym gruczołu piersiowego i składzie mleka uważa się za zakończoną, jednak niektóre z procesów laktogenezy II mogą trwać nawet do 10-14 doby połogu. Chociaż proces ten zachodzi w odpowiedzi na wcześniej ustalony zestaw zmian hormonalnych, niektóre kobiety doświadczają opóźnionego procesu laktogenezy II (*delayed lactogenesis II*, DLII). O opóźnionym drugim etapie laktogenezy mówi się, gdy występuje ona po 72 godzinach od porodu. Wysoka częstość występowania zjawiska DLII została zarejestrowana w krajach rozwiniętych, a także na obszarach miejskich w krajach

rozwijających się. Do czynników ryzyka wystąpienia opóźnionej laktogenezy II zaliczamy między innymi: cięcie cesarskie, zwłaszcza kiedy jest ono wykonane w trybie pilnym, otyłość matki, jej starszy wiek oraz choroby metaboliczne, w szczególności cukrzyca typu 1 [32, 33]. Istnieją dowody na to, że matki, które doświadczają DLII są bardziej narażone na krótszy okres karmienia piersią. Najczęstszym powodem, dla którego matki podają, że zaprzestały karmienia piersią przed osiągnięciem przez dziecko drugiego tygodnia życia jest niepokój dziecka, co często jest przez nie interpretowane jako wskaźnik niewystarczającej laktacji. Opóźniona laktogeneza II, jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do dokarmiania dziecka mieszankami mlecznymi i zaprzestania karmienia piersią. Co więcej, niemowlęta matek, które doświadczają DLII, są siedmiokrotnie bardziej narażone na nadmierną utratę masy ciała w ciągu pierwszych 5 dni po urodzeniu [34]. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na problemy laktacyjne występujące w pierwszym tygodniu po porodzie, szczególnie u pacjentek z grup ryzyka opóźnionej laktogenezy II, ponieważ mogą one wynikać właśnie z wystąpienia tego zjawiska i jak najszybciej na nie reagować [35].

W zależności od czasu trwania laktogenezy mleko nazywamy przedporodowym, siarą, mlekiem przejściowym i mlekiem dojrzałym. Mleko przedporodowe, jak sama nazwa wskazuje pojawia się jeszcze przed porodem, nawet w 16 tygodniu ciąży. W jego skład wchodzi w przewarżającej ilości białka, sól i chlor. W mniejszej ilości natomiast występują tłuszcze, laktoza oraz glukoza. Pokarm ten zazwyczaj nie jest wydzielany na zewnątrz ale u części kobiet pojawia się samoistnie na brodawkach sutkowych [36].

Mleko początkowe (siara, *colostrum*) wydzielane jest przez pierwszy tydzień po porodzie. Siara inaczej zwana młodziwem, jest pierwszą wydzieliną z gruczołu piersiowego po porodzie. Jest to gęsty płyn o żółtym zabarwieniu, zawiera dużą ilość białka (około 3-5%), soli mineralnych, a także witaminy E, retinolu i karotenu. Ma niską zawartość tłuszczu, ale jest stosunkowo bogate w składniki chroniące układ odpornościowy, takie jak immunoglobulina A (IgA) czy laktoferyna, które pomagają zapobiegać infekcjom. Siara zawiera też znaczną ilość elementów komórkowych. Badania histochemiczne wykazały także, iż siara w 40-50% składa się z makrofagów, 40-60% neutrofili obojętnochłonnych, 5-10% stanowią limfocyty, a pozostałe to komórki nabłonka i ich fragmenty. Powyższe składniki podobnie jak laktoferyna czy IgA, odgrywają bardzo istotną rolę w ochronie noworodka przed zachorowaniem [37]. Istotny jest fakt, iż dzięki delikatnym właściwościom przeczyszczającym, siara ułatwia wydalanie smółki. Początkowo ilość wydzielanego młodziwa jest niewielka, co wiąże się z małym zapotrzebowaniem pokarmowym noworodka. *Colostrum* jest pokarmem o mniejszej zawartości energetycznej w stosunku do mleka dojrzałego. Jego odczyn jest zasadowy [38].

W miarę rosnących potrzeb żywieniowych noworodka dochodzi do zmian ilościowych i jakościowych w składzie pokarmu ludzkiego. Około 5 dnia po porodzie, zaczyna być wydzielane mleko przejściowe. Rosnąca ilość wytwarzanego pokarmu nazywana jest nawałem mlecznym. W tym czasie mleko zawiera mniej białka oraz elementów komórkowych, zwiększa się natomiast zawartość tłuszczów oraz laktozy. Zwiększa się zapotrzebowanie noworodka na pokarm w związku z czym ilość wydzielanego pokarmu rośnie. Czas trwania wydzielania mleka przejściowego wynosi około czterech tygodni. Jednak autorzy nie są zgodni co do tego i znaczna ich część twierdzi, że mleko przejściowe jest wydzielane do dwóch tygodni po porodzie. Po tym czasie dochodzi do ustalenia względnie stałego składu pokarmu, co jest charakterystyczne dla mleka dojrzałego [39].

Mleko dojrzałe charakteryzuje się znaczną zmiennością zarówno w wyglądzie jak i w składzie. Jego odczyn jest określany jako słabo kwaśny. W pierwszych minutach karmienia jest rzadkie i prawie przezroczyste. W kolejnej fazie karmienia staje się gęstsze i zawiera więcej składników, takich jak białko, tłuszcze oraz węglowodany. Taka zmienność w składzie mleka dojrzałego jest spowodowana pełnieniem przez nie dwóch funkcji, jakimi jest pojenie w pierwszej fazie karmienia oraz odżywienie w fazie drugiej [40]. Ze względu na wodnisty charakter mleka dojrzałego w pierwszej fazie wydzielania u kobiet karmiących, często pojawiają się wątpliwości co do wartości ich pokarmu oraz celowości karmienia naturalnego. W tym momencie kobiety nierzadko zaprzestają karmienia piersią i rozpoczynają karmienie mieszankami sztucznymi. Dlatego ważne jest, aby nie dopuszczać do takiej sytuacji. Najlepiej poprzez zapewnienie matki karmiącej o wartości i znaczeniu jej pokarmu do prawidłowego rozwoju noworodka. Zażegnanie tego kryzysu gwarantuje efektywne karmienie przez kolejne miesiące [41].

Innym rodzajem mleka, którego nie sposób pominąć podczas omawiania składu i zmienności pokarmu kobiecego, jest mleko przedwczesne. Mleko przedwczesne pojawia się w przypadku, gdy ciąża zakończona została przed przewidywanym terminem porodu, a poród przedwczesny zakończył się urodzeniem wcześniaka. Taki pokarm jest znacznie bogatszy w swoim składzie niż siara czy mleko przejściowe, ponieważ jest bardziej kaloryczny i zawiera więcej białek, lipidów, chlorków, sodu, żelaza, potasu a także magnezu [42]. Mleko matki wcześniaka zawiera więcej immunoglobulin, cholesterolu i fosfolipidów. Wraz z upływem 4-6 tygodni mleko przedwczesne staje się takie jak mleko kobiety rodzącej o czasie i po około miesiącu jest już takie samo. Jedynie poziom limfocytów oraz makrofagów pozostaje wyższy przez okres około trzech miesięcy, co podyktowane jest zapotrzebowaniem układu immunologicznego wcześniaka. Zatem mleko matki dla

wcześniaka jest doskonałym pokarmem o optymalnym składzie odżywczym i ochronnym [43].

Istotne zmiany w składzie pokarmu zachodzą również w rytmie dobowym. Synchronizacja rytmu dobowego noworodka z jego nowym środowiskiem poza macicą zależy od sygnałów zewnętrznych, takich jak ekspozycja na światło/ciemność i czas karmienia. Dobowe wahania składu mleka ludzkiego prawdopodobnie pomogą w przekazywaniu informacji o porze dnia od matki do noworodka. To sprawia, że mleko ludzkie jest unikalną formą „chronożywienia” i prawdopodobnie pomaga noworodkowi synchronizować się z otoczeniem zewnętrznym [44]. W ciągu dnia dziecko otrzymuje około 60% dziennego zapotrzebowania na pokarm i mleko zawiera większą ilość aminokwasów oraz laktozy, w porze nocnej natomiast, dostarczana jest pozostała część dobowego zapotrzebowania i więcej jest w nim lipidów, sodu i potasu [45, 46].

1.3. Składniki mleka kobiecego

Jakościowy i ilościowy skład ludzkiego mleka od dawna był przedmiotem badań chemików żywieniowych oraz lekarzy. Badania na ludzkim pokarmie naturalnym są istotne, nie tylko z punktu widzenia technologów żywności pracujących nad opracowaniem najbardziej przybliżonego składu sztucznych mieszanek mlecznych do mleka kobiecego, ale również pediatrów pracujących w oddziałach intensywnej terapii noworodka, z dziećmi o skrajnie niskiej masie urodzeniowej [47, 48].

HM składa się z bardzo różnorodnych i złożonych składników, takich jak węglowodany, białka, tłuszcze, witaminy i minerały, a także różnych czynników bioaktywnych, immunoglobulin, metabolitów i mikroorganizmów, które odgrywają określone role fizjologiczne. Aby zrozumieć jak zmienia się skład odżywczy mleka czy też stworzyć, chociaż w niewielkim stopniu składowo zbliżoną do mleka ludzkiego mieszanekę mleczną bądź wzmacniacz mleka, należy poznać rolę poszczególnych składników mleka oraz ich funkcje [49].

Węglowodany

Węglowodany są znaczącym makroskładnikiem HM i odgrywają ważną rolę w żywieniu niemowląt, w rozwoju funkcji fizjologicznych całego przewodu pokarmowego oraz w utrzymaniu mikroflory jelitowej. HBM zapewnia noworodkom i niemowlętom stały dopływ węglowodanów we wczesnym okresie życia. Większość ludzi spożywa węglowodany w postaci glukozy, podczas gdy niemowlęta, które nie mają jeszcze rozwiniętego przewodu

pokarmowego, spożywają węglowodany w postaci laktozy. Stanowi ona 5,5-7 % wszystkich węglowodanów i jest składnikiem odżywczym najobficiej występującym w mleku matki. Wysoka zawartość laktozy w mleku ludzkim w stosunku do mleka innych gatunków jest podyktowana dużym zapotrzebowaniem energetycznym mózgu człowieka, wykazuje też pozytywny związek z przyrostem masy ciała u niemowląt [50]. Laktoza wspomaga wchłanianie wody, wapnia i innych minerałów a także przyłączanie składników bioaktywnych takich jak oligosacharydy. Laktoza jest trawiona przez hydrolazę laktazo-floryzynową, zwana także laktazą. Niewystarczająca ilość laktazy może powodować zaburzenia wchłaniania laktozy, lecz jest to stosunkowo rzadkie u niemowląt karmionych wyłącznie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia. Jednak niedobór tego enzymu może prowadzić do wtórnego zapalenia jelit, a tym samym wpłynąć na prawidłowy przyrost masy ciała niemowlęcia. Począwszy od siary, poprzez mleko przejściowe aż do mleka dojrzałego średnia zawartość laktozy nieznacznie wzrasta. W mleku dojrzałym utrzymuje się na dość stałym poziomie [51, 52].

Oprócz laktozy w HM występują również galaktoza, glukoza, laktuloza, niewielka ilość fruktozy, a także oligosacharydy (HMO). Poziom wolnej glukozy i innych metabolitów w HBM jest stosunkowo niski, w związku z tym ich znaczenie żywieniowe jest znikome u niemowląt [53, 54].

Laktuloza i oligocukry mają działanie prebiotyczne. Praktycznie nie podlegają procesowi trawienia w jelicie cienkim. Po dotarciu do jelita grubego ulegają rozkładowi do dwutlenku węgla, wody oraz kwasów organicznych. W następstwie tego rozkładu dochodzi do pobudzenia perystaltyki jelit, zwiększenia się ilości jonów amonowych i w konsekwencji zakwaszenia treści jelita grubego, co sprzyja rozwojowi bakterii z rodzaju *Lactobacillus bifidus* oraz *Lactobacillus acidophilus* [55].

Wysoce złożone HMO są drugim po laktozie węglowodanem. Stanowią około 20% węglowodanów mleka ludzkiego i są trzecim najliczniej występującym stałym składnikiem mleka ludzkiego. Oligosacharydy HMO nie tylko służą jako prebiotyki dla pożytecznych bakterii jelitowych ale także wywierają działanie immunomodulujące i selektywnie zmniejszają kolonizację nabłonka jelitowego przez niektóre patogeny, tym samym powodując niższą częstość występowania chorób we wczesnym okresie życia dziecka. Podobnie jak inne komponenty mleka ludzkiego, stężenie HMO w pokarmie również jest zmienne. Najwięcej oligosacharydów znajduje się w siarze. Do czynników mogących mieć wpływ na różne stężenie HMO należą: wiek matki, jej stan odżywienia, masa ciała oraz jej wskaźnik, a także czynniki demograficzne [56].

Lipidy

Tłuszcze są jednym z głównych składników ludzkiego mleka a zmienność ich stężenia uważa się za najbardziej dynamiczną w porównaniu do innych makroskładników. Poziom ich stężenia w HM jest zależny w niewielkim stopniu od diety. Istotny w tym zakresie jest natomiast sposób odżywiania matki, który ma znaczny wpływ na skład tłuszczów występujących w jej pokarmie. Stężenie kwasów tłuszczowych jest też zależne od czasu trwania ciąży, etapu laktacji oraz wieku matki a także od jej uwarunkowań genetycznych. Nie została udowodniona dobową zmienność w wydzielaniu tłuszczów. Najmniejszą zawartość lipidów obserwuje się w młodziwie, bowiem siara zawiera 15-20 g/L tłuszczu. Ich zawartość rośnie wprost proporcjonalnie do wydłużającego się czasu laktacji i w mleku dojrzalym wynosi prawie 40 g/L co zapewnia już około 50% zapotrzebowania energetycznego. Średnia zawartość tłuszczu w pokarmie kobiecym waha się od 3,5% do 4,5% [57].

Dzięki obecności lipazy w mleku kobiecym, tłuszcze są łatwo przyswajalne przez organizm noworodka. Tłuszcze zawarte w HM tworzą skupiska pęcherzyków, które są nazywane kuleczkami tłuszczowymi mleka. Wewnątrz tych kuleczek znajdują się kwasy tłuszczowe w postaci trójglicerydów pełniących rolę budulca. Najwięcej w mleku kobiecym znajduje się długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Najmniej natomiast, bo w śladowych ilościach, występują kwasy tłuszczowe krótkołańcuchowe. Z punktu widzenia zrównoważonego rozwoju noworodka, największe znaczenie mają długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe [58].

Spożywanie przez matki karmiące pokarmów takich jak słodkie przekąski czy „*fast foody*” może powodować, że kwasy tłuszczowe trans znajdą się w HMB. Mają one niekorzystny wpływ na rozwój noworodka, bowiem dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe może mieć znaczący wpływ na rozwój otyłości oraz insulinooporności. Zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych w mleku jest odwrotnie proporcjonalna do nienasyconych kwasów tłuszczowych: kwasu linolowego i alfa-linolowego, które są prekursorami kwasu arachidonowego (AA) i eikozapentaenowego (EPA), z których ten ostatni jest przekształcany w kwas dokozaheksanowy (DHA). Kwasy AA, EPA i DHA są niezmiernie ważne dla odpowiedniego wzrostu noworodka, rozwoju funkcji immunologicznej i odpowiedzi zapalnej młodego organizmu. Wspomagają także rozwój poznawczy, motoryczny a także wchodzi w skład błony komórkowej neuronu i siatkówki oka oraz zapewniają błonie komórkowej integralność i płynną aktywność. W związku z powyższym rekomendowane jest spożywanie przez matkę karmiącą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz suplementację DHA [59]. Tłuszcze są ponadto doskonałym rozpuszczalnikiem dla witamin A, D, E, K. Znajdują się w nich mikroelementy mleka

(miedzy innymi cynk, żelazo, wapń i magnez). Są substratem w syntezie związków takich jak: prostaglandyny, tromboksyny, prostacykliny, lipoksyny czy neuroprotektyny, które to związki posiadają szerokie spektrum aktywności fizjologicznej [60].

Białka

Mleko ludzkie zawiera około 300 różnych białek, które determinują jego unikalny skład. Białka są źródłem energii i aminokwasów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania, rozwoju i wzrostu żywego organizmu. Białka odkryte w HM to białka serwatkowe (białka rozpuszczalne), które stanowią 70% wszystkich białek oraz kazeinowe (białka występujące w postaci nierozpuszczalnej), stanowiące około 30%. Stosunek białek serwatkowych do kazeinowych zmienia się, podobnie jak w przypadku innych makroskładników w zależności od okresu laktacji. W siarze stosunek serwatki do kazeiny wynosi 90:10, w mleku przejściowym ten stosunek wynosi 60:40, aby w mleku dojrzałym osiągnąć wynik 50:50 [61].

Do białek serwatkowych zaliczamy: laktoferynę, α -laktoglobulinę, immunoglobuliny, lizosomy i albuminy. Białka serwatkowe są trawione z większą łatwością oraz nie powodują gwałtownego opróżniania żołądka. Kazeina natomiast zwiększa wchłanianie miedzi, cynku oraz wapnia. Jednym z białek serwatkowych występujących w ludzkim mleku, nad którym w ostatnich latach prowadzonych jest znaczna część badań jest laktoferyna. Jest to glikoproteina występująca także w innych wydzielinach, np.: w ślinie, łzach, wydzielinie śluzowej przewodu pokarmowego, oskrzeli, dróg rodnych a także nasieniu. Laktoferyna jest podstawowym białkiem nieswoistej odporności człowieka i innych ssaków. Najwięcej tego białka znajduje się w HM. Wraz z cytokinami wykazuje ona działanie immunomodulujące oraz wspomaga rozwój błony śluzowej jelita i innych narządów. Najwięcej laktoferyny znajduje się w siarze kobiet, które urodziły przedwcześnie. Poziom ten wyrównuje się stopniowo i około 4 tygodnia laktacji jest podobny zarówno u matek wcześniaków jak i u matek, które urodziły o czasie. Podobną zmienność jak w przypadku laktoferyny możemy zaobserwować w poziomie immunoglobulin. Większe stężenie przeciwciał obserwuje się w siarze matek wcześniaków w porównaniu do matek dzieci donoszonych. W mleku przejściowym i dojrzałym poziom immunoglobulin utrzymuje się na stałym poziomie i jest to niezależne od tygodnia porodu [62, 63].

Białka odkryte w mleku ludzkim podzielono również na grupy w zależności od pełnionych przez nie funkcji: transportujące składniki odżywcze i uczestniczące w metabolizowaniu tłuszczów (np. α -albumina), stymulujące różnicowanie i proliferację limfocytów, monocytów i granulocytów działające przeciwbakteryjnie (np. laktoferyna,

α -laktoglobulina, interleukina, immunoglobuliny), wspomagające dojrzewanie układu nerwowego poprzez działanie interleukiny 6 [64].

Stężenie białka całkowitego w mleku kobiecym zmniejsza w ciągu pierwszych 6 tygodni życia dziecka i jest to niezależne od terminu porodu. Na stężenie białka w HBM nie ma wpływu dieta matki lecz wzrasta ono wraz ze wzrostem jej masy ciała. Należy też zaznaczyć, że zawartość białka zawartego w mleku matek, które urodziły o czasie jest znacznie niższa niż u matek, które urodziły przedwcześnie i jest to kolejnym dowodem na to, że mleko ludzkie jest pokarmem kompatybilnym z aktualnymi potrzebami nowonarodzonego dziecka [65].

1.4. Ciąża powikłana cukrzycą typu 1 i cukrzycą ciążową

Częstość występowania cukrzycy typu 1 u kobiet w wieku rozrodczym stale wzrasta, dotykając około 1% ciężarnych. Występowanie cukrzycy u kobiet przed zajściem w ciążę może mieć niekorzystny wpływ na zdrowie matki, płodu a także na przebieg ciąży i porodu. Źle kontrolowany poziom glikemii przed poczęciem i w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się ze zwiększonym odsetkiem poważnych wad wrodzonych płodu, samoistnych poronień oraz zwiększoną częstotliwością martwych urodzeń i śmiertelnością. Ponadto, dzieci matek chorujących na cukrzycę typu 1 częściej zapadają na choroby układu krążenia, cukrzycę i otyłość. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia powyższych powikłań ważna jest skuteczna edukacja, planowanie poczęcia i ścisła kontrola glikemii oraz wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index*, BMI) wśród pacjentek chorujących na cukrzycę typu 1 [66, 67].

Cukrzyca ciążowa (*Gestational Diabetes Mellitus*, GDM) jest częstym powikłaniem ciąży i definiuje się ją jako nietolerancję węglowodanów o różnym nasileniu, występującą lub po raz pierwszy rozpoznaną w czasie ciąży. Definicja ta ma zastosowanie niezależnie od tego, czy w leczeniu stosuje się insulinę, czy tylko modyfikację diety i czy cukrzyca utrzymuje się po ciąży. Częstość występowania GDM waha się od 1% do 14% ciąż, w zależności od badanej populacji i stanowi prawie 90% wszystkich ciąż powikłanych cukrzycą. Cukrzyca ciążowa, podobnie jak cukrzyca typu 1 może powodować szereg powikłań, w tym większy odsetek śmiertelności okołoporodowej i wewnątrzmacicznej płodu, opóźnienie rozwoju neurologicznego dziecka i zwiększone ryzyko wystąpienia u niego wrodzonych wad serca. Obecnie brak jest powszechnie stosowanej strategii zapobiegania i leczenia GDM, z wyjątkiem zmiany stylu życia (dieta i ćwiczenia) a czasami insulinoterapii [68, 69].

Cukrzyca czy to typu 1 czy ciążowa wiąże się z krótko- i długoterminowymi powikłaniami u matki i noworodka. Wiadomo też, że może ona opóźnić laktogenezę II, co

potencjalnie wpływa na skład mleka matki, szczególnie w pierwszych dobach po porodzie. Wpływ zaburzeń metabolicznych u matki na żywienie we wczesnym okresie poporodowym i krzywe metaboliczne niemowląt jest bardzo interesujący, ponieważ potomstwo kobiet zarówno z cukrzycą występującą wcześniej, jak i z GDM, jest narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, chociaż dowody epidemiologiczne również wykazały długotrwałe działanie ochronne karmienia piersią przed otyłością i cukrzycą typu 2 u potomstwa. Dlatego ważne jest poznanie wpływu tego stanu na skład HM, zwłaszcza w odniesieniu do korzyści, jakie HM zapewnia dla noworodków [70].

Wiadomo także, że karmienie piersią ma korzystny wpływ nie tylko na profil lipidowy matki karmiącej czy na wyższe stężenia cholesterolu HDL w jej osoczu. Zaobserwowano również zmniejszone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, poprzez zmiany reakcji na stres wśród kobiet karmiących piersią. A także, co bardzo istotne, niższe stężenia glukozy i insuliny na czczo i o 50% niższą częstość występowania cukrzycy typu 2 wśród kobiet, u których wystąpiła GDM [71].

W związku z powyższym, praktyka kliniczna powinna nadal promować i wspierać karmienie piersią, jak wskazano w uznanych międzynarodowych wytycznych, także dla kobiet z GDM. Jak pokazują liczne badania, zarówno cukrzyca ciążowa jak i cukrzyca typu 1 jest dodatnio skorelowana z otyłością przedciążową i nadmiernym przyrostem masy ciała w czasie ciąży [72]. Niektóre badania wykazały, że otyłość matki ma negatywny wpływ na czas karmienia piersią i opóźnioną laktogenezę II [73, 74].

II. Cel pracy

Celem przeprowadzonych badań była ocena makroskładników mleka kobiet zdrowych i kobiet chorych na cukrzycę. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Analizę podstawowych komponentów mleka kobiet z cukrzycą typu 1 i pokarmu kobiet, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa.
2. Analizę makroelementów mleka w zależności od wieku pacjentek i ich BMI.
3. Ocenę składu mleka pacjentek po cięciu cesarskim i porodzie drogami i siłami natury.

III. Materiał i metodyka badań

Do badań włączono kobiety, od których po nakarmieniu dziecka możliwe było uzyskanie mleka w objętości około 15 ml, które:

1. urodziły w terminie porodu (>37 tygodnia ciąży, t.c.) ($n=78$),
2. poród odbył się drogami natury ($n=40$) lub drogą cięcia cesarskiego ($n=38$),
3. kobiety zdrowe ($n=37$),
4. chorujące na cukrzycę typu 1 ($n=21$),
5. chorujące na cukrzycę ciążową leczoną tylko dietą ($n=20$).

Mleko do badań było pobierane pomiędzy 2 a 7 dobą po porodzie, w godzinach porannych, pomiędzy godziną 7.00 a 11.00 (po pierwszym porannym nakarmieniu dziecka) z piersi, z której nie odciągano pokarmu od co najmniej 2-3 godzin. Od każdej z pacjentek pozyskano około 15 ml. Uzyskane do badań mleko zostało umieszczone w trzech czystych biologicznie, plastikowych probówkach, o pojemności 5 ml przeznaczonych do zbierania, przechowywania oraz mrożenia mleka kobiecego. Probówki z pobranym materiałem przechowywane były w przeznaczonej do tego celu lodówce, w temperaturze od -18°C do -39°C . Mleko pozyskiwane było od matek dzieci urodzonych po skończonym 37 tygodniu ciąży, u których ilość pokarmu jest wystarczająca dla zaspokojenia potrzeb żywieniowych dziecka. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku o numerze R-I-002/27/2019.

3.1. Charakterystyka grup badanych

Rekrutacja do badań odbywała się wśród pacjentek, które urodziły pomiędzy 38 a 40 t.c. Porody odbywały się w Klinice Perinatologii i Położnictwa ze Szkołą Rodzenia Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Materiał do badań pochodził od 78 kobiet. Był gromadzony w okresie od kwietnia 2019 roku do listopada 2021 roku.

Mleko zebrano od 37 kobiet zdrowych, wśród nich największą podgrupę stanowiły pacjentki do 30 roku życia (25-30 lat) ($n=24$); powyżej 30 roku życia (31-39 lat) było 13 kobiet. Wśród zdrowych pacjentek 23 stanowiły kobiety z prawidłową masą ciała (BMI w przedziale 18,5-24,9), 14 kobiet było z nadwagą lub otyłością (odpowiednio: BMI 25-29,9 oraz $30 - \geq 40$). W grupie badanych było 40 kobiet po porodzie drogami natury i 38 po porodzie drogą cięcia cesarskiego.

Pacjentek obciążonych cukrzycą typu 1 było 21. Wśród nich u 10 poród odbył się drogą cięcia cesarskiego, a u 11 odbył się drogami natury. W tej grupie 8 charakteryzował prawidłowy indeks masy ciała, natomiast u 13 stwierdzono otyłość lub nadwagę.

Wśród kobiet biorących udział w badaniu było 20 pacjentek, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa, którą leczono wyłącznie dietą. W tej grupie poród drogami natury odbył się u 10. Taka sama liczba (10) pacjentek miała wykonane cięcie cesarskie. Pacjentek z BMI prawidłowym było 9, u 11 stwierdzono nadwagę lub otyłość.

Mleko do badań pozyskiwano poprzez odciągnięcie laktatorem elektrycznym znajdującym się na wyposażeniu Oddziału Położnictwa, Kliniki Perinatologii i Położnictwa ze Szkołą Rodzenia w Białymstoku. Matki zostały poinstruowane o sposobie zachowania higieny podczas odciągania pokarmu oraz wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia z badania.

Kryteria włączenia do badań:

- Kobiety bez obciążeń zdrowotnych w wywiadzie,
- Kobiety z cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą ciążową na diecie cukrzycowej,
- Kobiety po porodzie zdrowego noworodka, które urodziły siłami natury lub/i poprzez cięcie cesarskie,
- Urodzenie noworodka w terminie porodu,
- Kobiety, które udzieliły pisemnej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badań:

- Kobiety, które urodziły przed skończonym 37 t.c.,
- Kobiety, po porodzie ciąży mnogiej,
- Ciężki stan kliniczny noworodka,
- Brak wystarczającej ilości mleka na zaspokojenie potrzeb żywieniowych noworodka,
- Brak pisemnej zgody pacjentki na udział w badaniu,
- Kobiety palące papierosy, spożywające alkohol lub inne używki w czasie ciąży i porodu.

3.2. Opis metody analizy składu mleka

Badanie makroskładników mleka zostało przeprowadzone w Banku Mleka Kobiecego w Klinice Neonatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu. Mleko zostało przetransportowane do miejsca, w którym poddane było analizie w lodówce mobilnej o zasilaniu akumulatorowym, przeznaczonym do transportu samochodowego, w temperaturze od -18 do -20°C.

Homogenizacja mleka

Próbki mleka homogenizowano za pomocą MIRIS Sonicator, zgodnie z zaleceniami producenta (130 Watt/20KHz przez 30 sekund o amplitudzie 60%). Przed przystąpieniem do homogenizacji każdą próbkę mleka ogrzewano w łaźni wodnej w temperaturze 40°C. Po ogrzaniu, próbki zostały umieszczone w komorze redukcji dźwięków procesora MIRIS Sonicator. W probówce na odpowiedniej głębokości umieszczano sondę, której wysokość uregulowano za pomocą pokrętła regulacji wysokości, tak aby uniknąć pienienia się i rozchlapywania badanego materiału. Zgodnie z zaleceniami producenta, po każdym użyciu procesora sondę wycierano chusteczką. Powyższe czynności zostały wykonane celem prawidłowej homogenizacji oraz dokładnego wymieszania cząsteczek tłuszczu znajdującego się w mleku. Każdy z pomiarów wykonany został w trzech powtórzeniach a próbki do kolejnych powtórzeń homogenizowano osobno.

Analizator składu mleka ludzkiego MIRIS

Po wykonaniu homogenizacji badano poziomy makroskładników odżywczych mleka ludzkiego. Do tego celu użyto analizatora składu mleka kobiecego (*Human Milk Analyzer*, HMA) MIRIS (Uppsala, Szwecja). Analizator został skalibrowany przez producenta w celu optymalnego pomiaru składników odżywczych mleka kobiecego. Analizę rozpoczęto po kalibracji standardowymi roztworami. Są to standaryzowane roztwory o znanych stężeniach tłuszczu, białka i węglowodanów, które odpowiadają stężeniom występującym w przeciętnym mleku ludzkim i górnej granicy zakresu pomiarowego Miris HMA. Mierzono jednocześnie stężenie: białka całkowitego, białka prawdziwego, tłuszczu, węglowodanów. Wyniki zostały wrazone w g/dL. Całkowita ilość substancji stałych oraz wartość energetyczna mleka stanowiły składniki obliczalne. Wskaźnik całkowitej ilości substancji stałych (masa sucha,

Total Solids, TS) obliczano na podstawie wagi wszystkich substancji stałych na jednostkę objętości mleka.

Do wykonania oznaczenia użyto 3 ml mleka kobiecego, co zapewniło prawidłowy odczyt stężeń makroskładników. Probówkę ze zhomogenizowanym mlekiem obracano delikatnie dziesięciokrotnie góra i dół, tak jak zaleca producent. Następnie strzykawką pobrano 3 ml mleka, z czego 2,5 ml zostało wstrzyknięte do urządzenia a 0,5 ml pozostawiono w strzykawce i porcie wejściowym.

Analizę wykonano w trzech powtórzeniach pod kątem odtwarzalności, a do badań wykorzystano wartość średnią uzyskanych parametrów. Analizator zapewniał powtarzalność $<0,05\%$. HMA do oznaczenia makroskładników w mleku kobiecym wykorzystuje technologię, która opiera się na spektroskopii o średniej podczerwieni ($4000-400\text{ cm}^{-1}$). Technologia ta została zaprojektowana specjalnie w celu oznaczania makroskładników mleka kobiecego. Analizator MIRIS HMA w celu obliczenia stężenia każdej z frakcji makroskładników wykorzystuje określoną ilość promieniowania pochłoniętego przez różne grupy funkcyjne przy odpowiedniej długości fali a następnie przelicza ilości pochłoniętego światła podczerwonego w stosunku do próby ślepej.

Zawartość tłuszczu podana przez analizator odpowiada wartości całkowitej tłuszczu w mleku kobiecym, w tym trójglicerydów, dwuglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych, fosfolipidów oraz cholesterolu. W celu uniknięcia nieporozumień, urządzenie MIRIS HMA podaje wartości stężeń zarówno „surowego białka” jak i „prawdziwego białka”. Analizator do konwersji zawartości N na zawartość białka wykorzystuje współczynnik 6,38. „Białko surowe” (*crude protein*) lub „białko całkowite” to zawartość białka wyliczona na podstawie całkowitej ilości azotu (N) w badanej próbce. Oznacza to, że związki niebiałkowe zawierające azot (NPN) są również uwzględnione w tej wartości. „Prawdziwe białko” (*true protein*) przedstawia rzeczywiste stężenie białka.

4.4. Analiza statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat wersja 1.8.4.130. Rozkład wyników w zależności od wieku oraz rodzaju porodu porównywano testem U Manna-Whitneya, w zależności od cukrzycy i BMI - testem Kruskala-Wallisa a w przypadku różnic istotnych statystycznie zastosowano odpowiedni test post-hoc, którym był test Dunna z poprawką Bonferroniego. Umożliwiło to określenie, pomiędzy którymi grupami wystąpiły różnice istotne statystyczne. Wskaźniki ilościowe

wyliczono za pomocą średniej arytmetycznej, mediany oraz odchylenia standardowego. Za istotne statystycznie uznano prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,05$ a za wysoce istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,01$.

IV. Wyniki badań i analiza danych

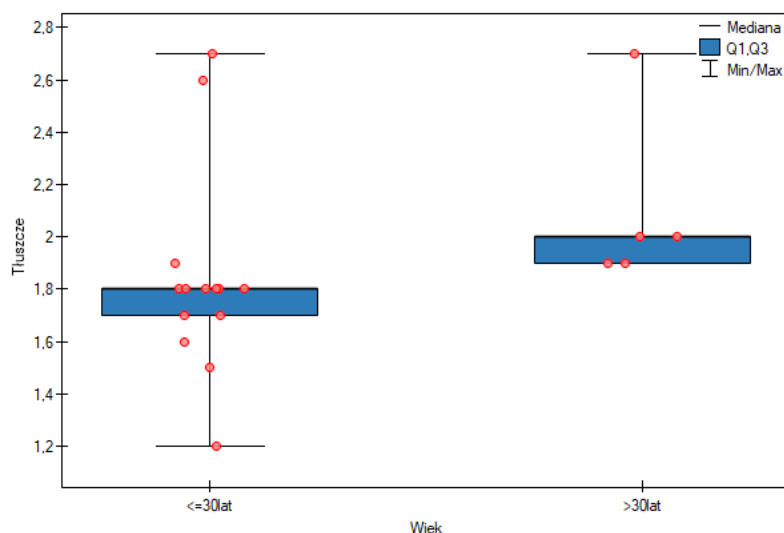
Analizie statystycznej poddano poziomy makroskładników mleka kobiecego – siary (pobranej pomiędzy drugą i czwartą dobą po porodzie) oraz mleka przejściowego (pobranego pomiędzy szóstą a siódmą dobą po porodzie). Podjęto próbę uwzględnienia wieku pacjentek oraz sposobu zakończenia ciąży jako czynnika, który może wpływać na poziomy makroskładników w grupach pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz wśród kobiet zdrowych. Jednak podczas wykonywania analiz okazało się, że liczebność niektórych badanych podgrup wiekowych jest zbyt niska. Dlatego też, postanowiono w pierwszej kolejności zbadać jaki wpływ na podstawowe składniki mleka ma wiek respondentek oraz sposób zakończenia ciąży. Tych analiz dokonano tylko wśród zdrowych pacjentek. Następnie przystąpiono do analizy wpływu cukrzycy na poziomy stężenie makroelementów mleka ludzkiego. Poziomy tłuszczu, białka całkowitego, białka prawdziwego i węglowodanów wyrażono w g/100 ml a kaloryczność w kcal/100 ml.

4.1. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka wśród kobiet zdrowych w zależności od wieku

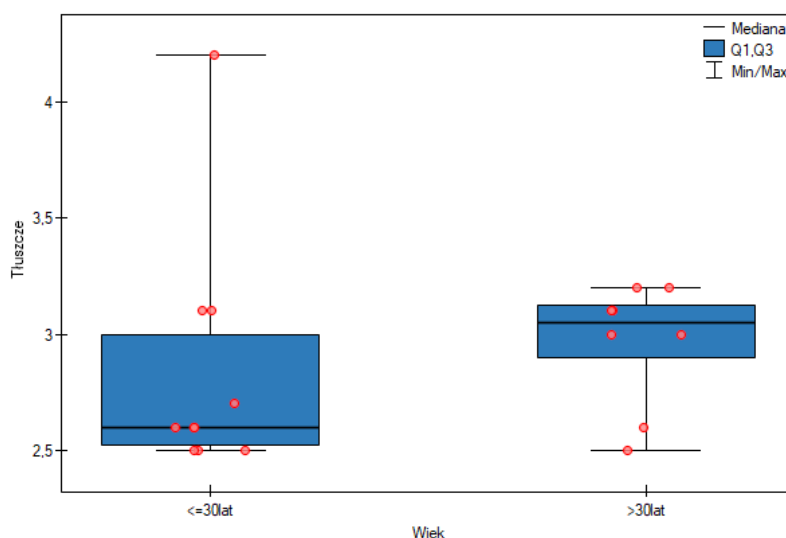
Aby ocenić, czy skład pokarmu jest zależny od wieku matki wśród kobiet zdrowych wykonano serię testów U Manna-Whitneya dla grup nieparametrycznych. W mleku początkowym (2-4 doba pobrania) stwierdzono istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę w zawartości tłuszczu, w zależności od grupy wiekowej badanych kobiet. Stężenie tłuszczu było wyższe w grupie kobiet starszych - w wieku powyżej 30 lat. W mleku przejściowym (6-7 doba pobrania) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w stężeniu tłuszczu w zależności od grupy wiekowej badanych kobiet ($p > 0,05$). Analizowane wartości prezentuje Tabela I oraz Rycina 1 i 2.

Tabela I. Zawartość tłuszczu w mleku początkowym i przejściowym kobiet zdrowych zależności od wieku.

Tłuszcze g/100ml	Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 6 do 7	
	<=30lat	>30lat	<=30lat	>30lat
Średnia arytmetyczna	1,8357	2,1	2,84	2,9625
Odchylenie standardowe	0,3875	0,3391	0,5296	0,2669
Mediana	1,8	2	2,6	3,05
Minimum	1,2	1,9	2,5	2,5
Maksimum	2,7	2,7	4,2	3,2
Dolny kwartyl	1,7	1,9	2,525	2,9
Górny kwartyl	1,8	2	3	3,125
Test U Manna-Whitneya	Z	2,3584		1,2198
	P	0,0184		0,2225



Rycina 1. Stężenia tłuszczu w sianie w zależności od wieku.



Rycina 2. Stężenia tłuszczu w mleku przejściowym w zależności od wieku.

Dla pozostałych makroskładników mleka ludzkiego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomach ich stężeń w zależności od wieku wśród zdrowych badanych kobiet, zarówno w mleku początkowym jak i przejściowym. Dane zbiorcze badania przedstawia Tabela II.

Tabela II. Zawartość białka całkowitego, białka prawdziwego, węglowodanów, masy suchej oraz kaloryczność mleka kobiecego w zależności od wieku badanych z podziałem na dobę pobrania próbki.

Białko całkowite g/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 6 do 7	
		<=30lat	>30lat	<=30lat	>30lat
Średnia arytmetyczna		2,0214	2,24	1,89	1,8375
Odchylenie standardowe		0,1805	0,4336	0,0994	0,0518
Mediana		2	2,2	1,9	1,8
Minimum		1,7	1,7	1,8	1,8
Maksimum		2,4	2,9	2,1	1,9
Dolny kwartył		2	2,1	1,8	1,8
Górny kwartył		2,1	2,3	1,9	1,9
Test U Manna-Whitneya	Z	1,417		1,1295	
	p	0,1565		0,2587	
Białko prawdziwe g/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 6 do 7	
		<=30lat	>30lat	<=30lat	>30lat
Średnia arytmetyczna		1,6714	1,74	1,6	1,575
Odchylenie standardowe		0,1637	0,3647	0,0667	0,0463
Mediana		1,7	1,7	1,6	1,6
Minimum		1,3	1,3	1,5	1,5
Maksimum		2	2,3	1,7	1,6
Dolny kwartył		1,6	1,6	1,6	1,575
Górny kwartył		1,775	1,8	1,6	1,6
Test U Manna-Whitneya	Z	0,2368		0,8002	
	p	0,8128		0,4236	
Węglowodany g/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 6 do 7	
		<=30lat	>30lat	<=30lat	>30lat
Średnia arytmetyczna		7,6571	7,84	7,83	7,9125
Odchylenie standardowe		0,2503	0,1817	0,2669	0,0835
Mediana		7,7	7,9	7,9	7,9
Minimum		7,1	7,6	7,1	7,8
Maksimum		8	8	8	8
Dolny kwartył		7,5	7,7	7,825	7,875
Górny kwartył		7,875	8	7,975	8
Test U Manna-Whitneya	Z	1,5005		0,3755	
	p	0,1335		0,7073	

Masa sucha (TS)		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 6 do 7	
		<=30lat	>30lat	<=30lat	>30lat
Średnia arytmetyczna		11,5214	11,86	12,75	12,6875
Odchylenie standardowe		0,5549	0,5225	0,3308	0,1246
Mediana		11,35	11,9	12,6	12,7
Minimum		10,8	11	12,5	12,5
Maksimum		12,8	12,4	13,6	12,9
Dolny kwartył		11,2	11,9	12,6	12,6
Górny kwartył		11,8	12,1	12,85	12,725
Test U Manna-Whitneya	Z	1,349		0,2742	
	p	0,1773		0,784	
Kaloryczność kcal/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 6 do 7	
		<=30lat	>30lat	<=30lat	>30lat
Średnia arytmetyczna		55,3571	56,6	65,7	66,125
Odchylenie standardowe		5,1681	3,1305	4,0014	2,4749
Mediana		55,5	58	64	66
Minimum		47	51	63	63
Maksimum		66	58	76	69
Dolny kwartył		52,25	58	63,25	64,5
Górny kwartył		57	58	66,5	68,25
Test U Manna-Whitneya	Z	1,2627		0,8579	
	p	0,2067		0,3909	

4.2. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka wśród kobiet w zależności od sposobu ukończenia ciąży

Aby stwierdzić, czy stężenia makroskładników mleka przejściowego i siary wśród kobiet zdrowych były zależne od sposobu zakończenia ciąży, oceniono poziomy istotności oraz wykonano test U Manna-Whitneya dla rang wiązanych z wykorzystaniem testu Z. Wykonane obliczenia nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi, które rodziły naturalnie i tych, które rodziły poprzez cesarskie cięcie ani w próbkach siary ani w próbkach mleka przejściowego. Do tej analizy wykorzystano mleko pobrane tylko od zdrowych pacjentek. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli III.

Tabela III. Stężenia makroskładników siary i mleka przejściowego w zależności od sposobu zakończenia ciąży.

Tłuszcze g/100 ml		Doba pobrania próbek: 2 do 4		Doba pobrania próbek: 5 do 6	
		CC	DSN	CC	DSN
Średnia arytmetyczna		1,7222	2,07	2,9111	2,8778
Odchylenie standardowe		0,2279	0,4322	0,5555	0,2774
Mediana		1,8	1,9	2,6	3
Minimum		1,2	1,5	2,5	2,5
Maksimum		2	2,7	4,2	3,2
Dolny kwartyl		1,7	1,8	2,5	2,6
Górny kwartyl		1,8	2,45	3,1	3,1
Test U Manna-Whitneya	Z	1,8719		0,5388	
	p	0,0612		0,59	
Białko całkowite g/100 ml		Doba pobrania próbek: 2 do 4		Doba pobrania próbek: 5 do 6	
		CC	DSN	CC	DSN
Średnia arytmetyczna		2,0333	2,12	1,8778	1,8556
Odchylenie standardowe		0,1581	0,3521	0,1093	0,0527
Mediana		2,1	2,05	1,8	1,9
Minimum		1,7	1,7	1,8	1,8
Maksimum		2,2	2,9	2,1	1,9
Dolny kwartyl		2	2	1,8	1,8
Górny kwartyl		2,1	2,25	1,9	1,9
Test U Manna-Whitneya	Z	0,2083		0	
	p	0,835		1	
Białko prawdziwe g/100 ml		Doba pobrania próbek: 2 do 4		Doba pobrania próbek: 5 do 6	
		CC	DSN	CC	DSN
Średnia arytmetyczna		1,6889	1,69	1,5778	1,6
Odchylenie standardowe		0,1054	0,2998	0,0833	0
Mediana		1,7	1,65	1,6	1,6
Minimum		1,5	1,3	1,5	1,6
Maksimum		1,8	2,3	1,7	1,6
Dolny kwartyl		1,6	1,6	1,5	1,6
Górny kwartyl		1,8	1,775	1,6	1,6
Test U Manna-Whitneya	Z	0,3342		0,9013	
	p	0,7383		0,3674	
Węglowodany g/100 ml		Doba pobrania próbek: 2 do 4		Doba pobrania próbek: 5 do 6	
		CC	DSN	CC	DSN
Średnia arytmetyczna		7,6889	7,72	7,8333	7,9
Odchylenie standardowe		0,2205	0,2741	0,2828	0,0866
Mediana		7,7	7,75	7,9	7,9
Minimum		7,4	7,1	7,1	7,8
Maksimum		8	8	8	8
Dolny kwartyl		7,5	7,625	7,9	7,8
Górny kwartyl		7,9	7,9	8	8
Test U Manna-	Z	0,5376		0,0933	

Whitneya	p	0,5908		0,9257	
Masa sucha (TS)		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 5 do 6	
		CC	DSN	CC	DSN
Średnia arytmetyczna		11,4	11,8	12,7667	12,6778
Odchylenie standardowe		0,2915	0,6733	0,3464	0,1202
Mediana		11,3	11,9	12,6	12,7
Minimum		11	10,8	12,5	12,5
Maksimum		11,9	12,8	13,6	12,9
Dolny kwartył		11,2	11,35	12,6	12,6
Górny kwartył		11,5	12,25	12,9	12,7
Test U Manna-Whitneya	Z	1,3948		0	
	p	0,1631		1	
Kaloryczność kcal/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4		Doba pobrania próbki: 5 do 6	
		CC	DSN	CC	DSN
Średnia arytmetyczna		55,5556	55,8	66,1111	65,6667
Odchylenie standardowe		2,2423	6,2503	4,1966	2,3979
Mediana		56	57	64	65
Minimum		52	47	63	63
Maksimum		58	66	76	69
Dolny kwartył		54	50,25	63	64
Górny kwartył		58	58	67	68
Test U Manna-Whitneya	Z	-0,0412		0,4039	
	p	0,9671		0,6863	

4.3. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka kobiet zdrowych i kobiet z cukrzycą z uwzględnieniem BMI

Wykonano analizę stężeń makroskładników mleka zdrowych kobiet oraz matek, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa (leczona dietą) bądź cukrzyca typu 1. Do tego celu wykorzystano test Kruskala-Wallisa z testem POST-HOC z poprawką Bonferroniego, gdzie za wysoce istotne przyjęto $p < 0,01$ a za wynik istotny statystycznie $p < 0,05$. Mleko było pobrane w początkowym okresie laktacji. Pacjentki z cukrzycą były traktowane jako jedna grupa. W badaniach uwzględniono dobę pobrania materiału a także BMI kobiet. Kobiety pod względem BMI były podzielone na dwie podgrupy: z BMI prawidłowym oraz takie, u których przed ciążą wystąpiła nadwaga lub otyłość.

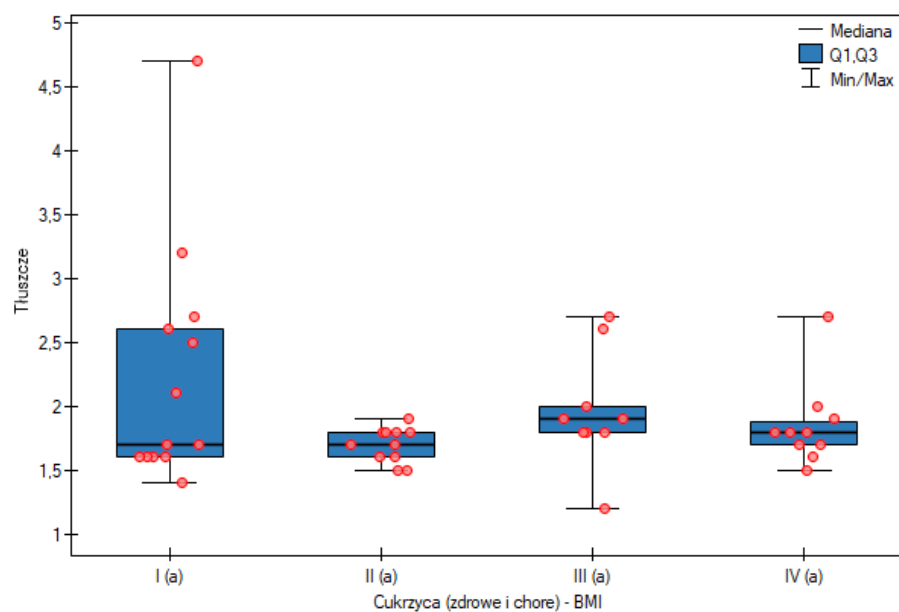
Stężenie tłuszczu

W Tabeli IV przedstawiono dane dotyczące stężenia tłuszczów w sianie (2-4 doba pobrania) i mleku przejściowym (6-7 doba pobrania) kobiet, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa leczona dietą i cukrzyca typu 1 oraz kobiet zdrowych. W każdej z grup wzięto pod uwagę BMI pacjentek. W sianie (próbkach pobranych między 2 a 4 dobą) istotnych różnic nie stwierdzono ($p > 0,05$). Mediana stężenia tłuszczu u kobiet zdrowych z prawidłowym BMI wynosiła 1,8 g/100 ml a dla grupy kobiet z cukrzycą i prawidłową masą ciała 1,7 g/100 ml.

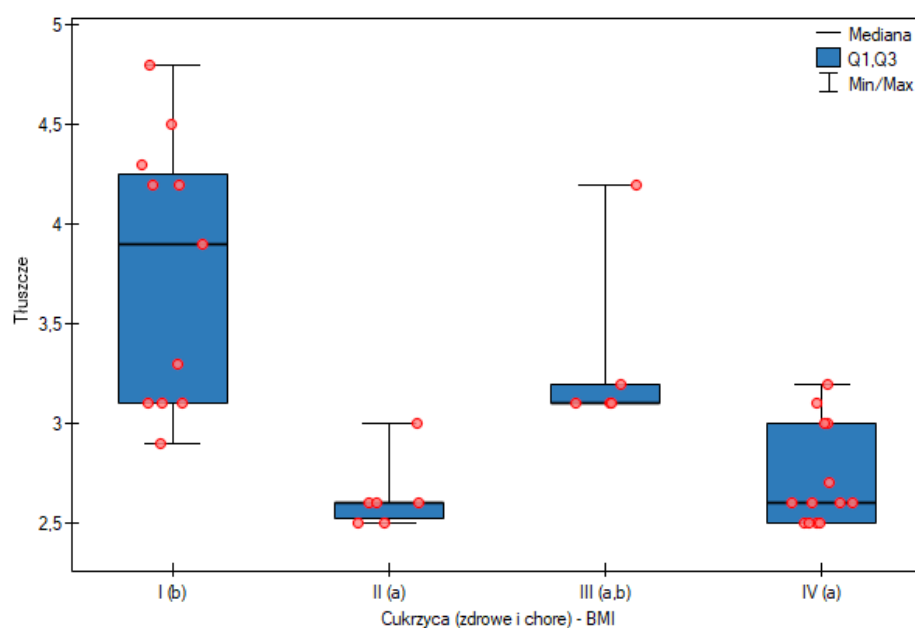
W mleku przejściowym (6-7 doba pobrania) test Kruskala-Wallisa wykazał istotną statystycznie różnicę zawartości tłuszczu ($p = 0,0001$). Analiza POST-HOC z poprawką Dunn Bonferroniego, która porównuje każdą z grup w stosunku do siebie nawzajem wykazała, iż w grupie kobiet z cukrzycą i nadwagą (grupa I) poziom tłuszczu był wysoce istotnie wyższy ($Me = 3,9$ g/100 ml) w stosunku do grupy II gdzie $p = 0,002$. Wysoce istotnie niższe wyniki w porównaniu z grupą I ($p = 0,0008$) dotyczyły także grupy IV czyli tych kobiet, które były zdrowe i miały prawidłową masę ciała. Analiza ta pokazuje, że najniższa zawartość lipidów w mleku przejściowym dotyczy kobiet bez nadwagi i otyłości niezależnie od tego czy chorują one na cukrzycę czy też nie (Tabela IV, Rycina 3 i 4).

Tabela IV. Zawartość tłuszczu w mleku początkowym i przejściowym kobiet w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Tłuszcze g/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwaga lub otyłość (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością (III)	Pacjentki zdrowe - BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		2,2308	1,7	1,9667	1,85
Odchylenie standardowe		0,9277	0,1342	0,45	0,3308
Mediana		1,7	1,7	1,9	1,8
Minimum		1,4	1,5	1,2	1,5
Maksimum		4,7	1,9	2,7	2,7
Dolny kwartyl		1,6	1,6	1,8	1,7
Górny kwartyl		2,6	1,8	2	1,875
Test Kruskala-Wallisa	H	3,7825			
	P	0,2859			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		1	1	1
	II	1		0,3525	1
	III	1	0,3525		1
	IV	1	1	1	
Jednorodne grupy		a	a	a	A
Tłuszcze g/100 ml		Doba pobrania próbki: 6 do 7			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwagą lub otyłością (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłość (III)	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		3,7636	2,6333	3,34	2,7231
Odchylenie standardowe		0,6772	0,1862	0,4827	0,2555
Mediana		3,9	2,6	3,1	2,6
Minimum		2,9	2,5	3,1	2,5
Maksimum		4,8	3	4,2	3,2
Dolny kwartyl		3,1	2,525	3,1	2,5
Górny kwartyl		4,25	2,6	3,2	3
Test Kruskala-Wallisa	H	21,713			
	P	0,0001			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,002	1	0,0008
	II	0,002		0,0631	1
	III	1	0,0631		0,0832
	IV	0,0008	1	0,0832	
Jednorodne grupy		b	a	ab	A



Rycina 3. Stężenia tłuszczu w sianie w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.



Rycina 4. Stężenia tłuszczu w mleku przejściowym w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Stężenie białka całkowitego

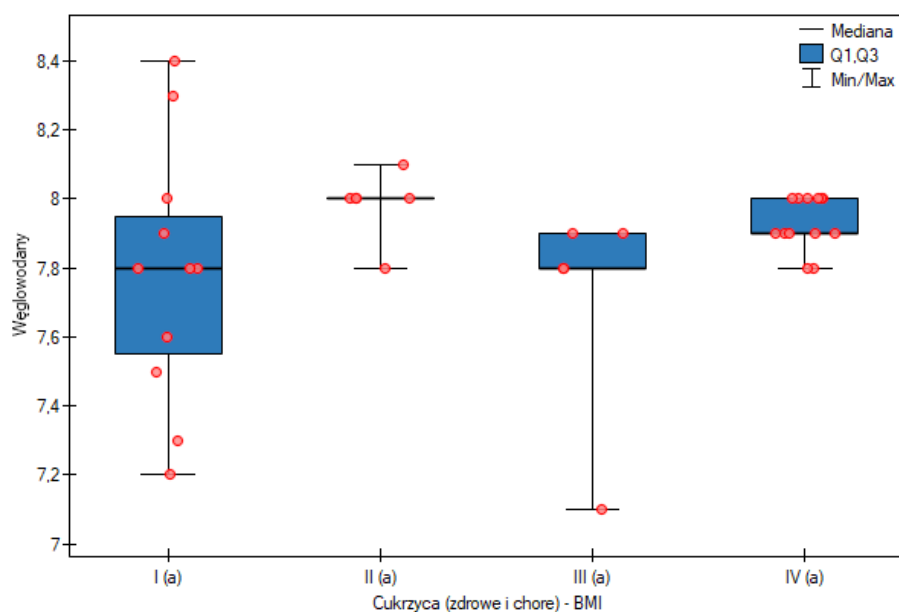
Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy stężeniem białka prawdziwego w sianie i mleku przejściowym kobiet zdrowych w stosunku do mleka kobiet z cukrzycą, niezależnie od tego czy miały one prawidłową masę ciała czy też stwierdzono u nich nadwagę bądź otyłość.

Stężenie węglowodanów

Poziomy stężen węglowodanów nie różniły się istotnie statystycznie w siarze ($p>0,05$) w zależności od występowania cukrzycy i otyłości. Jednak w mleku przejściowym istnieje istotny efekt czynnika grupującego, gdyż test Kruskala-Wallisa wykazał istotność statystyczną ($p=0,0453$) lecz w teście POST-HOC nie można wskazać konkretnych grup różniących się od siebie. Wyniki przedstawia Tabela V oraz Rycina 5.

Tabela V. Zawartość węglowodanów w mleku początkowym i przejściowym kobiet w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Węglowodany g/100 ml		Doba pobrania próbki: 6 do 7			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwagą lub otyłością (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłość (III)	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		7,7818	7,9833	7,7	7,9308
Odchylenie standardowe		0,3737	0,0983	0,3391	0,0751
Mediana		7,8	8	7,8	7,9
Minimum		7,2	7,8	7,1	7,8
Maksimum		8,4	8,1	7,9	8
Dolny kwartyl		7,55	8	7,8	7,9
Górny kwartyl		7,95	8	7,9	8
Test Kruskala-Wallisa	H	8,0364			
	P	0,0453			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,1867	1	0,6772
	II	0,1867		0,1176	1
	III	1	0,1176		0,3937
	IV	0,6772	1	0,3937	
Jednorodne grupy		a	a	a	A



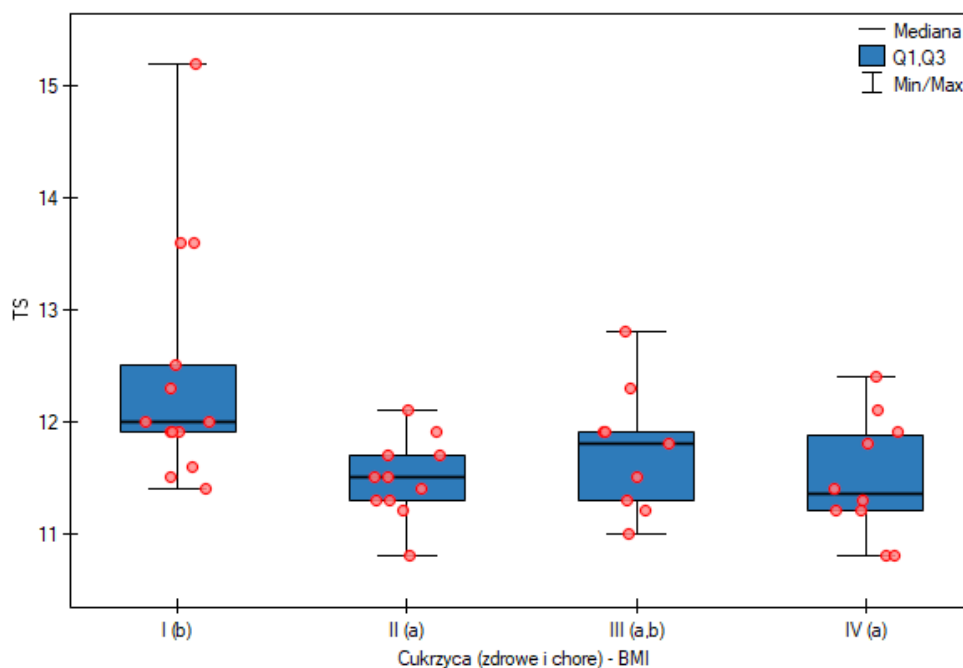
Rycina 5. Stężenia węglowodanów w mleku przejściowym w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Masa Sucha

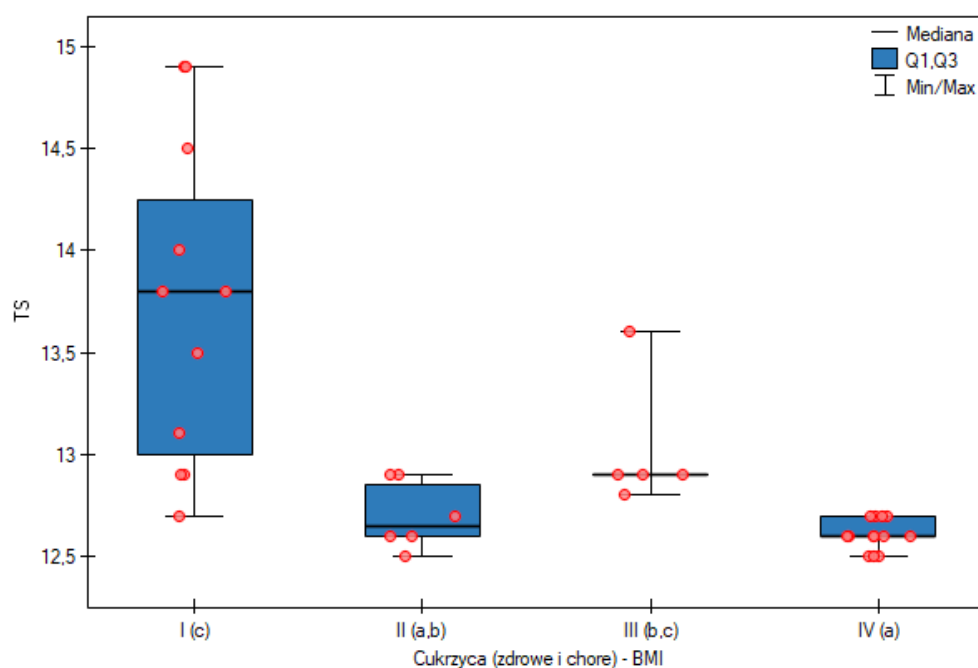
W mleku początkowym pobranym w okresie od 2 do 4 dnia test Kruskala-Wallisa wykazał, że istnieje istotna statystycznie ($p=0,0149$) zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy i otyłości a wynikami analizy masy suchej (TS). W analizie POST-HOC odnotowano, iż poziom TS był najwyższy w grupie I, czyli kobiet z cukrzycą i nadwagą. Porównanie grupy I i II, gdzie $p=0,0336$ wskazuje na istotnie niższe stężenie lipidów wśród chorujących na cukrzycę i z prawidłowym indeksem BMI. Ponadto, odnotowano także istotnie statystycznie niższe wyniki ($p=0,0378$) wśród pacjentek zdrowych i o prawidłowej masie ciała (grupa IV) w stosunku do pacjentek z cukrzycą i otyłością lub nadwagą (grupa I). Podobnie było w przypadku mleka przejściowego (pobranie próbki od 6 do 7 dnia po porodzie). Stwierdzono wysoce istotny wynik testu Kruskala-Wallisa ($p<0,0001$) i po wykonaniu testu POST-HOC odnotowano, iż poziom TS był najwyższy w grupie kobiet z cukrzycą i nadwagą (grupa I). Porównanie grupy I z pozostałymi wskazało na istotnie statystycznie niższe wyniki w stosunku do grupy II ($p=0,0233$) oraz grupy IV ($p<0,0001$). Istotnie statystycznie niższy wynik TS stwierdzono także w grupie IV ($p=0,0475$) w stosunku do grupy III. Powyżej opisane analizy wskazują, że wyższy poziom TS w mleku przejściowym dotyczy kobiet z cukrzycą i otyłością lub nadwagą. Natomiast niższe wartości stwierdzano u kobiet o prawidłowej masie ciała, niezależnie od tego czy miały cukrzycę czy też jej nie miały. Wyniki przedstawia Tabela VI oraz Rycina 6 i 7.

Tabela VI. Zawartość masy suchej w mleku początkowym i przejściowym kobiet w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Masa sucha		Doba pobrania próbki: 2 do 4			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwagą lub otyłością (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością (III)	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		12,4154	11,4909	11,7444	11,49
Odchylenie standardowe		1,09	0,3562	0,5681	0,5405
Mediana		12	11,5	11,8	11,35
Minimum		11,4	10,8	11	10,8
Maksimum		15,2	12,1	12,8	12,4
Dolny kwartyl		11,9	11,3	11,3	11,2
Górny kwartyl		12,5	11,7	11,9	11,875
Test Kruskala-Wallisa	H	10,4762			
	p	0,0149			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,0336	0,5162	0,0378
	II	0,0336		1	1
	III	0,5162	1		1
	IV	0,0378	1	1	
Jednorodne grupy		b	a	ab	A
Masa sucha		Doba pobrania próbki: 6 do 7			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwagą lub otyłością (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością (III)	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		13,7273	12,7	13,02	12,6077
Odchylenie standardowe		0,7938	0,1673	0,3271	0,076
Mediana		13,8	12,65	12,9	12,6
Minimum		12,7	12,5	12,8	12,5
Maksimum		14,9	12,9	13,6	12,7
Dolny kwartyl		13	12,6	12,9	12,6
Górny kwartyl		14,25	12,85	12,9	12,7
Test Kruskala-Wallisa	H	23,759			
	p	<0,0001			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,0233	1	<0,0001
	II	0,0233		0,6355	1
	III	1	0,6355		0,0475
	IV	<0,0001	1	0,0475	
Jednorodne grupy		c	ab	Bc	A



Rycina 6. Masa sucha zawarta w sianie w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.



Rycina 7. Masa sucha zawarta w mleku przejściowym w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Stężenie białka prawdziwego

Po dokonaniu analizy białka prawdziwego zarówno w sianie jak i w mleku przejściowym, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy stężeniem tego makroskładnika w mleku kobiet zdrowych oraz kobiet z cukrzycą, niezależnie od tego czy miały one prawidłową masę ciała czy też stwierdzono u nich nadwagę bądź otyłość.

Kaloryczność

Po dokonaniu analizy kaloryczności siary i mleka przejściowego kobiet z cukrzycą oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI badanych, w teście Kruskala-Wallisa stwierdzono istotny statystycznie ($p=0,0157$) związek występowania cukrzycy i otyłości na kaloryczność siary. Poziom tego parametru mleka początkowego był najwyższy w grupie kobiet z cukrzycą i nadwagą, na co wskazuje $Me=58$ kcal/100 ml. Analiza POST-HOC dowodzi, że grupa pacjentek zdrowych i o prawidłowym BMI (grupa IV) ma istotnie statystycznie niższe wyniki ($p=0,0122$) w stosunku do grupy pacjentek, które mają cukrzycę oraz otyłość lub nadwagę (grupa I).

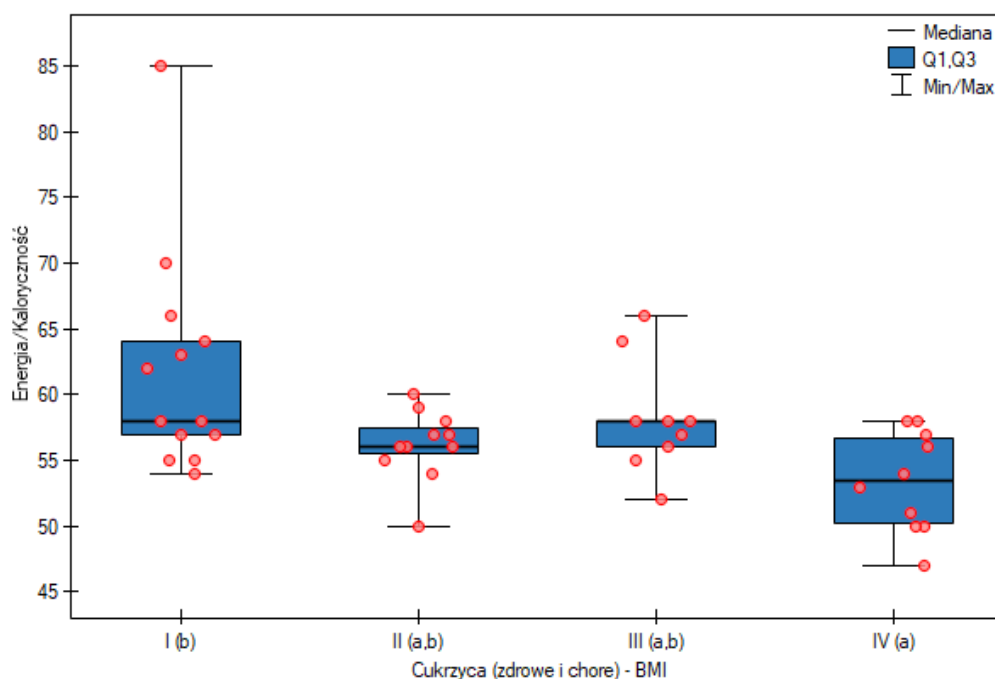
Podobne zależności zaobserwowano w mleku przejściowym, gdzie test Kruskala-Wallisa wykazał wysoce istotny statystycznie wynik ($p=0,0157$) a analiza porównawcza grup względem siebie uwidoczniła istotnie statystycznie niższą kaloryczność w grupie II ($p=0,0098$) oraz grupie IV ($p=0,0001$) w stosunku do grupy I. Oznacza to, że poziom kaloryczności był najwyższy w mleku przejściowym kobiet z cukrzycą i nadwagą a niższe wartości kaloryczności dotyczyły mleka kobiet o prawidłowej masie ciała, niezależnie od tego czy chorowały na cukrzycę czy nie (Tabela VII i VIII oraz Rycina 8 i 9).

Tabela VII. Kaloryczność mleka początkowego kobiet w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

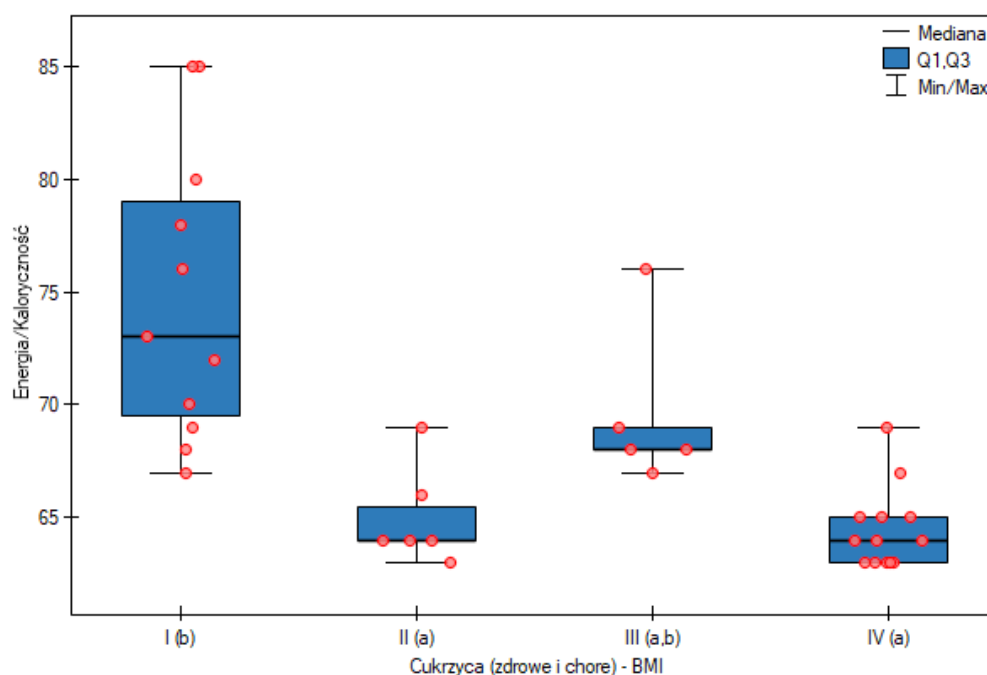
Kaloryczność kcal/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwagą lub otyłością (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłość (III)	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		61,8462	56,1818	58,2222	53,4
Odchylenie standardowe		8,4543	2,6765	4,3237	3,8355
Mediana		58	56	58	53,5
Minimum		54	50	52	47
Maksimum		85	60	66	58
Dolny kwartyl		57	55,5	56	50,25
Górny kwartyl		64	57,5	58	56,75
Test Kruskala-Wallisa	H	10,3718			
	p	0,0157			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,4829	1	0,0122
	II	0,4829		1	1
	III	1	1		0,1831
	IV	0,0122	1	0,1831	
Jednorodne grupy		b	ab	ab	A

Tabela VIII. Kaloryczność mleka przejściowego kobiet w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Kaloryczność kcal/ 100 ml		Doba pobrania próbki: 5 do 7			
		Pacjentki z cukrzycą i nadwagą lub otyłością (I)	Pacjentki z cukrzycą – BMI prawidłowe (II)	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłość (III)	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe (IV)
Średnia arytmetyczna		74,8182	65	69,6	64,4615
Odchylenie standardowe		6,4934	2,1909	3,6469	1,8081
Mediana		73	64	68	64
Minimum		67	63	67	63
Maksimum		85	69	76	69
Dolny kwartyl		69,5	64	68	63
Górny kwartyl		79	65,5	69	65
Test Kruskala-Wallisa	H	22,588			
	p	<0,0001			
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,0098	1	0,0001
	II	0,0098		0,4593	1
	III	1	0,4593		0,0932
	IV	0,0001	1	0,0932	
Jednorodne grupy		b	a	ab	A



Rycina 8. Kaloryczność siary w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.



Rycina 9. Kaloryczność mleka przejściowego w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

4.4. Analiza poziomów stężeń makroskładników mleka kobiecego kobiet z cukrzycą typu 1, kobiet z cukrzycą ciążową leczoną dietą oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Po analizie stężeń makroskładników mleka ludzkiego wśród kobiet zdrowych oraz kobiet z cukrzycą i uwidocznieniu zależności pomiędzy składem mleka tych dwóch grup, postanowiono dokonać szerszej analizy i w tym celu wyodrębnilo pacjentki, u których wystąpiła cukrzyca typu 1 leczona insuliną lub cukrzyca ciążowa leczona wyłącznie dietą. Podczas analizy wzięto pod uwagę BMI pacjentek jako czynnik potencjalnie wpływający na wyniki analizy i tak jak poprzednio podzielono je na dwie grupy z nadwagą lub otyłością oraz pacjentki z prawidłowym BMI. W związku z porównywaniem do siebie większej liczby grup ponownie wykorzystano test Kruskala-Wallisa z analizą POST-HOC z poprawką Bonferroniego, gdzie $p < 0,05$ jest wynikiem istotnym statystycznie a $p < 0,01$ wysoce istotnym statystycznie.

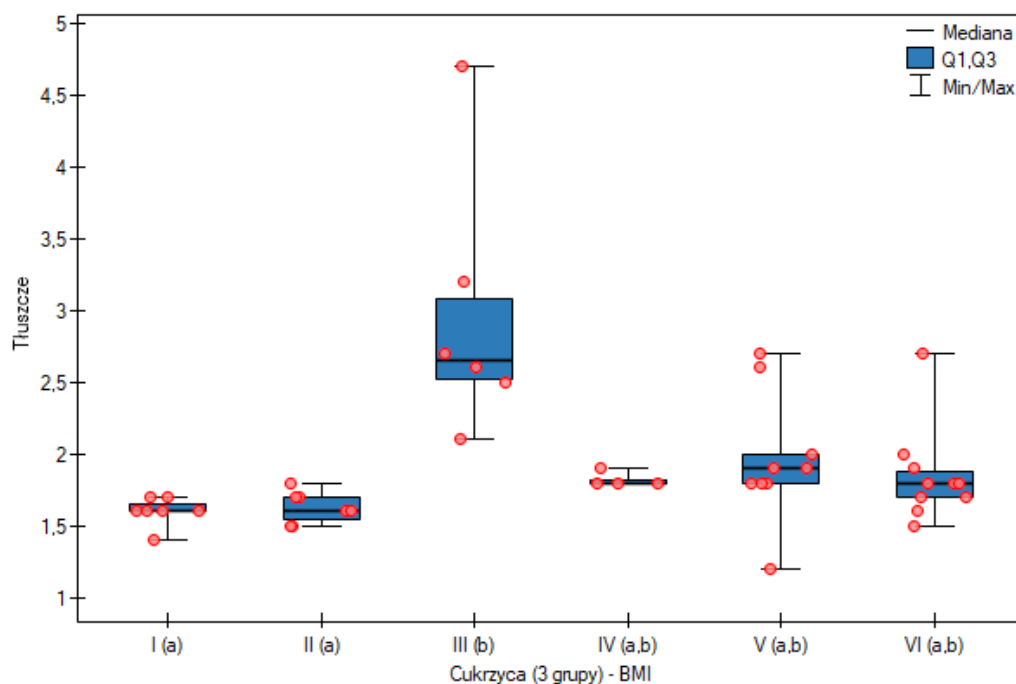
Stężenie tłuszczu

W okresie od 2 do 4 dnia (w siarze) stężenia tłuszczu w zależności od występowania cukrzycy i otyłości różnią się wysoce istotnie statystycznie ($p = 0,0002$). W grupie III (wśród kobiet z cukrzycą typu 1 i nadwagą lub otyłością) stężenia tłuszczu są wysoce istotnie statystycznie wyższe niż u pacjentek grupy I i II (kobiet z cukrzycą ciążową leczoną dietą, niezależnie od tego czy miały one prawidłowe BMI przed ciążą czy też ich BMI wskazywało na nadwagę lub otyłość). Poziom istotności występujących różnic w stężeniach tłuszczów

w grupie I w stosunku do III wynosił $p=0,0004$ a przy porównaniu grupy II do III $p=0,0011$. Najniższe stężenia lipidów odnotowano wśród kobiet z cukrzycą ciążową kontrolowaną dietą oraz w grupach pacjentek z prawidłowym BMI z nadwagą lub otyłością $Me=1,6$ g/100 ml. Pacjentki z cukrzycą typu 1 i otyłością lub nadwagą charakteryzowała mediana 1,8 g/100 ml. Co ciekawe, zaobserwowano wyższe stężenie lipidów wśród pacjentek zdrowych lecz z nadwagą lub otyłością. Mediana stężeń lipidów w tej grupie wynosiła 1,9 g/100 ml. Przeprowadzona analiza porównawcza nie wykazała jednak różnic istotnych statystycznie. Można zatem stwierdzić, że istnieje prawidłowość, iż wyższe stężenia tłuszczu w siarce mają pacjentki z nadwagą i otyłością w porównaniu z tymi o prawidłowej masie ciała i brak jest związku z poziomem tego makroskładnika a typem cukrzycy (Tabela IX, Rycina 10).

Tabela IX. Stężenia tłuszczu w siarce pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Tuszcze g/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4					
		Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłość	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
		(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna		1,6	1,6286	2,9667	1,825	1,9667	1,85
Odchylenie standardowe		0,1	0,1113	0,9201	0,05	0,45	0,3308
Mediana		1,6	1,6	2,65	1,8	1,9	1,8
Minimum		1,4	1,5	2,1	1,8	1,2	1,5
Maksimum		1,7	1,8	4,7	1,9	2,7	2,7
Dolny kwartył		1,6	1,55	2,525	1,8	1,8	1,7
Górny kwartył		1,65	1,7	3,075	1,825	2	1,875
Test Kruskala-Wallisa	H	24,5719					
	P	0,0002					
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		1	0,0004	0,7214	0,09030	0,7524
	II	1		0,0011	1	0,1947	1
	III	0,0004	0,0011		1	1	0,1172
	IV	0,7214	1	1		1	1
	V	0,0903	0,1947	1	1		1
	VI	0,7524	1	0,1172	1	1	
Jednorodne grupy		a	a	b	Ab	Ab	ab

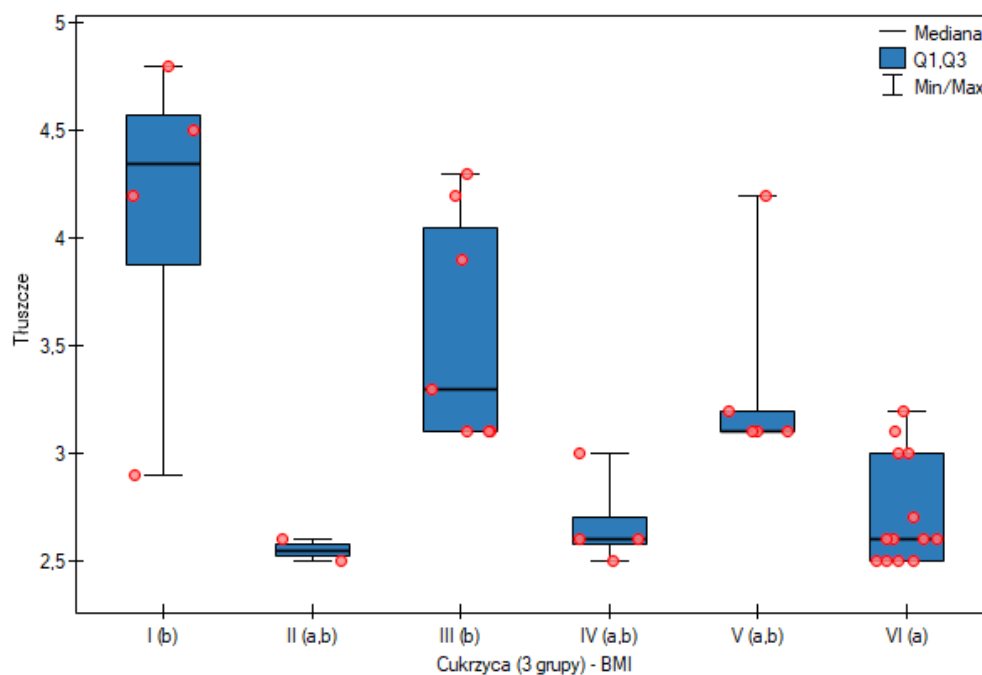


Rycina 10. Stężenia tłuszczu w siarce w zależności występowania cukrzycy i otyłości.

W okresie 6 do 7 dnia, tj. w mleku przejściowym stężenia tłuszczu w zależności od występowania cukrzycy i otyłości różnią się wysoce istotnie statystycznie ($p=0,0005$). U kobiet z cukrzycą i nadwagą stężenia tłuszczu są wyższe niż u kobiet o masie prawidłowej. W przeciwieństwie do siary, w mleku przejściowym stwierdza się istotnie statystycznie wyższe stężenia lipidów u pacjentek z cukrzycą ciążową kontrolowaną dietą. Mediana w tej grupie badanych kobiet jest najwyższa i wynosi 4,35 g/100 ml. W każdej z poszczególnych badanych grup wyższe stężenia tłuszczu występują u pacjentek z nadwagą lub otyłością w porównaniu do tych z prawidłowym BMI. Analiza porównawcza POST-HOC wykazała wysoce istotnie statystycznie niższe ($p=0,0456$) stężenie lipidów w grupie IV w stosunku do grupy I, a także wysoce istotnie statystycznie niższe stężenie tego makroelementu w grupie IV ($p=0,0216$) w stosunku do grupy III. Z dokonanej analizy wynika, że w każdej z grup z cukrzycą stężenia lipidów u kobiet z nadwagą są wyższe niż u kobiet o masie ciała prawidłowej (Tabela X, Rycina 11).

Tabela X. Stężenia tłuszczu w mleku przejściowym pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Tłuszcze g/100 ml		Doba pobrania próbki: 6 do 7					
		Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
		(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna		4,1	2,55	3,5714	2,675	3,34	2,7231
Odchylenie standardowe		0,8367	0,0707	0,5438	0,2217	0,4827	0,2555
Mediana		4,35	2,55	3,3	2,6	3,1	2,6
Minimum		2,9	2,5	3,1	2,5	3,1	2,5
Maksimum		4,8	2,6	4,3	3	4,2	3,2
Dolny kwartył		3,875	2,525	3,1	2,575	3,1	2,5
Górny kwartył		4,575	2,575	4,05	2,7	3,2	3
Test Kruskala-Wallisa	H	21,9636					
	P	0,0005					
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,1828	1	0,1402	1	0,0456
	II	0,1828		0,2102	1	0,5139	1
	III	1	0,2102		0,1352	1	0,0216
	IV	0,1402	1	0,1352		0,4806	1
	V	1	0,5139	1	0,4806		0,208
	VI	0,0456	1	0,0216	1	0,208	
Jednorodne grupy		b	Ab	B	Ab	Ab	a



Rycina 11. Stężenia tłuszczu w mleku przejściowym w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

Stężenie białka całkowitego i prawdziwego

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w poziomach białka całkowitego i prawdziwego zarówno w sianie jak i w mleku przejściowym kobiet z cukrzycą ciążową kontrolowaną dietą jak i cukrzycą typu 1 insulinozależną w stosunku do mleka kobiet zdrowych, niezależnie od tego czy miały one prawidłową masę ciała czy była u nich stwierdzona nadwaga lub otyłość.

Stężenie węglowodanów

Stężenia węglowodanów występujących w sianie nie różniły się istotnie statystycznie wśród pacjentek zdrowych w stosunku do pacjentek, u których stwierdzono cukrzycę ciążową czy też cukrzycę typu 1. Nie stwierdzono też istotnych różnic w danych grupach pod względem występowania nadwagi lub otyłości. Najwyższe stężenia węglowodanów odnotowano w grupie pacjentek z nadwagą i otyłością, które chorowały na cukrzycę typu 1. Mediana stężeń w tej grupie wynosiła 8,15 g/100 ml (Tabela XI).

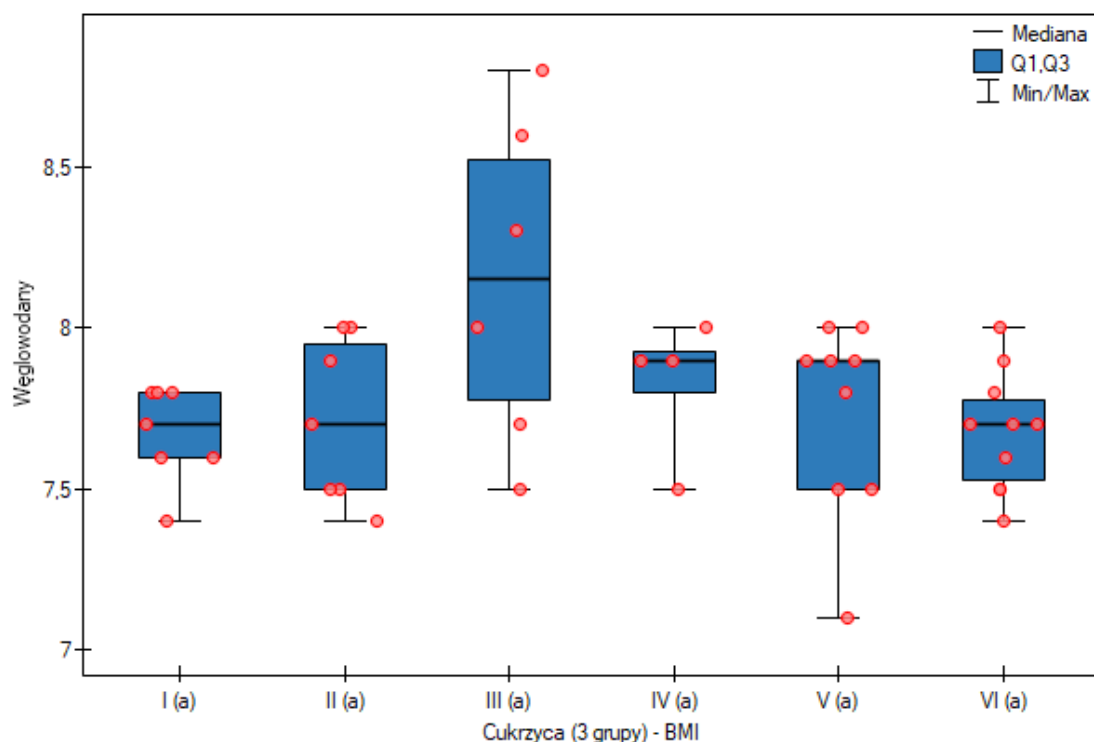
Tabela XI. Stężenia węglowodanów w siarze pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Węglowodany g/100 ml		Doba pobrania próbki: 2 do 4					
		Pacjentki z cukrzycą ciążową na dziecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na dziecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
		(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna		7,6714	7,7143	8,15	7,825	7,7333	7,68
Odchylenie standardowe		0,1496	0,2545	0,5089	0,2217	0,3041	0,1874
Mediana		7,7	7,7	8,15	7,9	7,9	7,7
Minimum		7,4	7,4	7,5	7,5	7,1	7,4
Maksimum		7,8	8	8,8	8	8	8
Dolny kwartyl		7,6	7,5	7,775	7,8	7,5	7,525
Górny kwartyl		7,8	7,95	8,525	7,925	7,9	7,775
Test Kruskala- Wallisa	H	6,2759					
	P	0,2803					
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		1	0,5786	1	1	1
	II	1		1	1	1	1
	III	0,5786	1		1	1	0,509
	IV	1	1	1		1	1
	V	1	1	1	1		1
	VI	1	1	0,509	1	1	
Jednorodne grupy	a	a		A	a	a	A

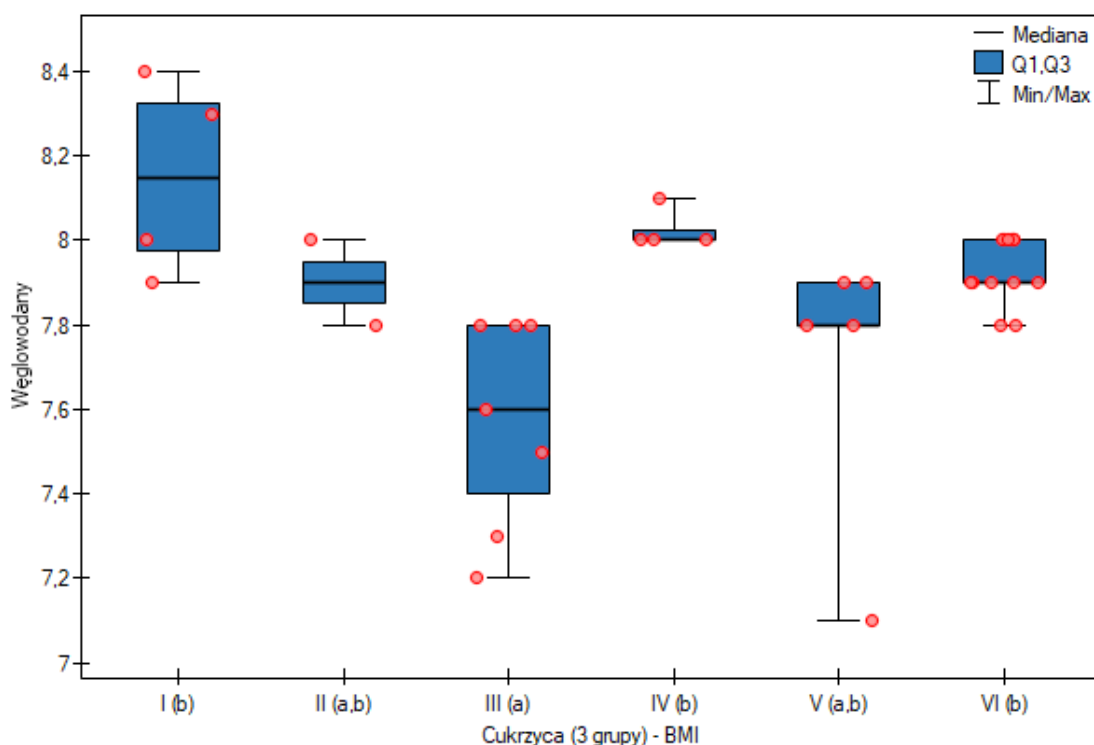
W próbkach mleka przejściowego pobranych pomiędzy 6 a 7 dniem po porodzie w stwierdzono wysoce istotnie statystycznie ($p=0,0005$) różnice w poziomach stężeń węglowodanów zależności występowania cukrzycy i otyłości. Najwyższe stężenia wykazano u kobiet z cukrzycą ciążową z nadwagą lub otyłością ($Me=8,15$ g/100 ml), najniższe zaś wśród kobiet z cukrzycą typu 1 i nadwagą lub otyłością ($Me=7,6$ g/100 ml). Analiza POST-HOC wykazała, że stężenie węglowodanów jest wysoce istotnie statystycznie wyższe ($p=0,0053$) wśród kobiet z grupy I w stosunku do grupy III oraz, że pacjentki z grupy III mają wysoce istotnie statystycznie niższe stężenia tego makroskładnika w stosunku do grupy IV ($p=0,0049$) i grupy VI ($p=0,027$) (Tabela XII, Rycina 12 i 13).

Tabela XII. Stężenia węglowodanów w mleku przejściowym pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Węglowodany g/100ml	Doba pobrania próbki: 6 do 7					
	Pacjentki z cukrzycą ciążową na dziecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na dziecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna	8,15	7,9	7,5714	8,025	7,7	7,9308
Odchylenie standardowe	0,238	0,1414	0,2498	0,05	0,3391	0,0751
Mediana	8,15	7,9	7,6	8	7,8	7,9
Minimum	7,9	7,8	7,2	8	7,1	7,8
Maksimum	8,4	8	7,8	8,1	7,9	8
Dolny kwartył	7,975	7,85	7,4	8	7,8	7,9
Górny kwartył	8,325	7,95	7,8	8,025	7,9	8
Test Kruskala- Wallisa	H	22,1995				
	p	0,0005				
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I	1	0,0053	1	0,1401	1
	II	1	1	1	1	1
	III	0,0053	1	0,0049	1	0,027
	IV	1	0,0049		0,1327	1
	V	0,1401	1	0,1327		0,9843
	VI	1	0,027	1	0,9843	
Jednorodne grupy	b	ab	A	b	ab	B



Rycina 12. Stężenia węglowodanów w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.



Rycina 13. Stężenia węglowodanów w mleku przejściowym w zależności występowania cukrzycy i otyłości.

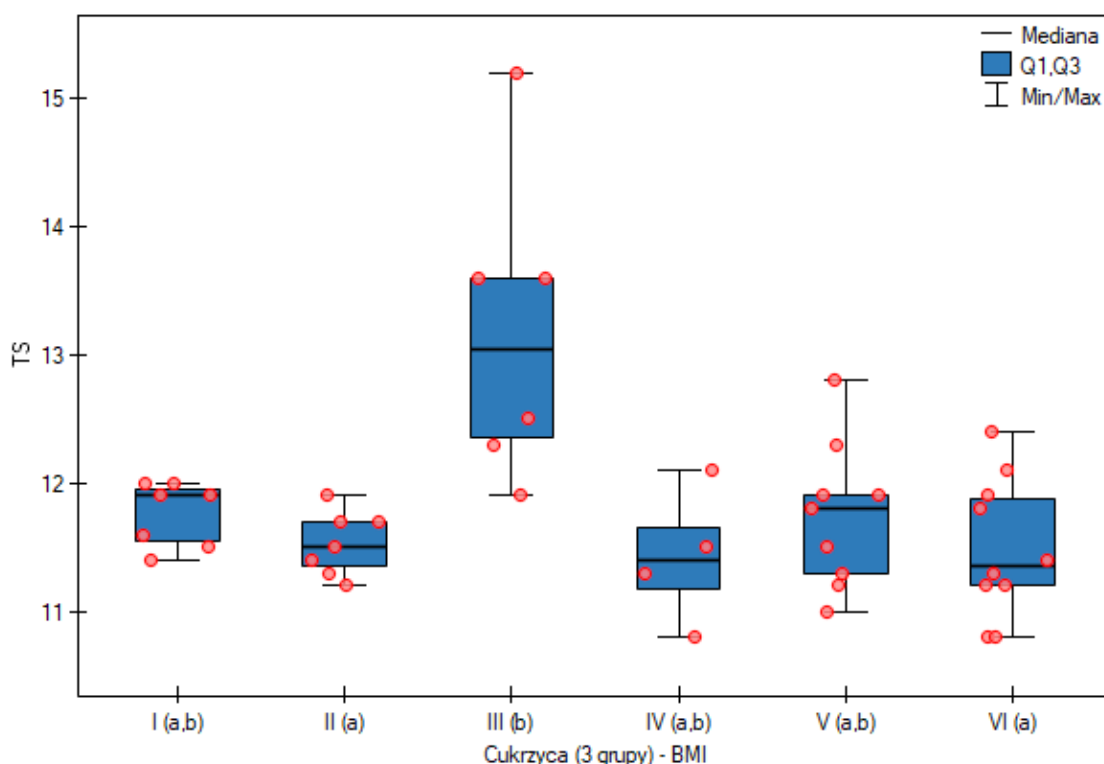
Masa sucha

W mleku początkowym pobranym okresie od 2 do 4 dnia po porodzie, stwierdzono istotne statystycznie różnice zawartości masy suchej (TS) ($p=0,0137$). Najwyższe wartości odnotowano w grupie z cukrzycą typu 1 i nadwagą a istotnie niższe w pozostałych grupach

u kobiet bez nadwagi. Analiza porównawcza wykazała, iż istotnie statystycznie wyższe ($p=0,0351$) wartości TS występują w grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 i nadwagą lub otyłością (grupa III) w stosunku do grupy pacjentek z cukrzycą ciążową i prawidłowym BMI (grupa II) i grupy pacjentek zdrowych z prawidłową masą ciała (grupa VI) ($p=0,0117$). Dostrzec można także, że mediana wartości TS w pozostałych grupach gdzie mamy do czynienia z nadwagą i otyłością pacjentek jest wyższa w stosunku do analogicznych grup pacjentek z prawidłową masą ciała. Jednak analiza POST-HOC nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w pozostały badanych grupach (Tabela XIII, Rycina 14).

Tabela XIII. Masa sucha siary pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Masa sucha (TS)	Doba pobrania próbki: 2 do 4					
	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna	11,7571	11,5286	13,1833	11,425	11,7444	11,49
Odchylenie standardowe	0,2507	0,2498	1,209	0,5377	0,5681	0,5405
Mediana	11,9	11,5	13,05	11,4	11,8	11,35
Minimum	11,4	11,2	11,9	10,8	11	10,8
Maksimum	12	11,9	15,2	12,1	12,8	12,4
Dolny kwartyl	11,55	11,35	12,35	11,175	11,3	11,2
Górny kwartyl	11,95	11,7	13,6	11,65	11,9	11,875
Test Kruskala-Wallisa	H	14,3137				
	p	0,0137				
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		1	0,7584	1	1
	II	1		0,0351	1	1
	III	0,7584	0,0351		0,0921	0,0117
	IV	1	1	0,0921		1
	V	1	1	0,1742	1	1
	VI	1	1	0,0117	1	
Jednorodne grupy	ab	a	b	ab	ab	a

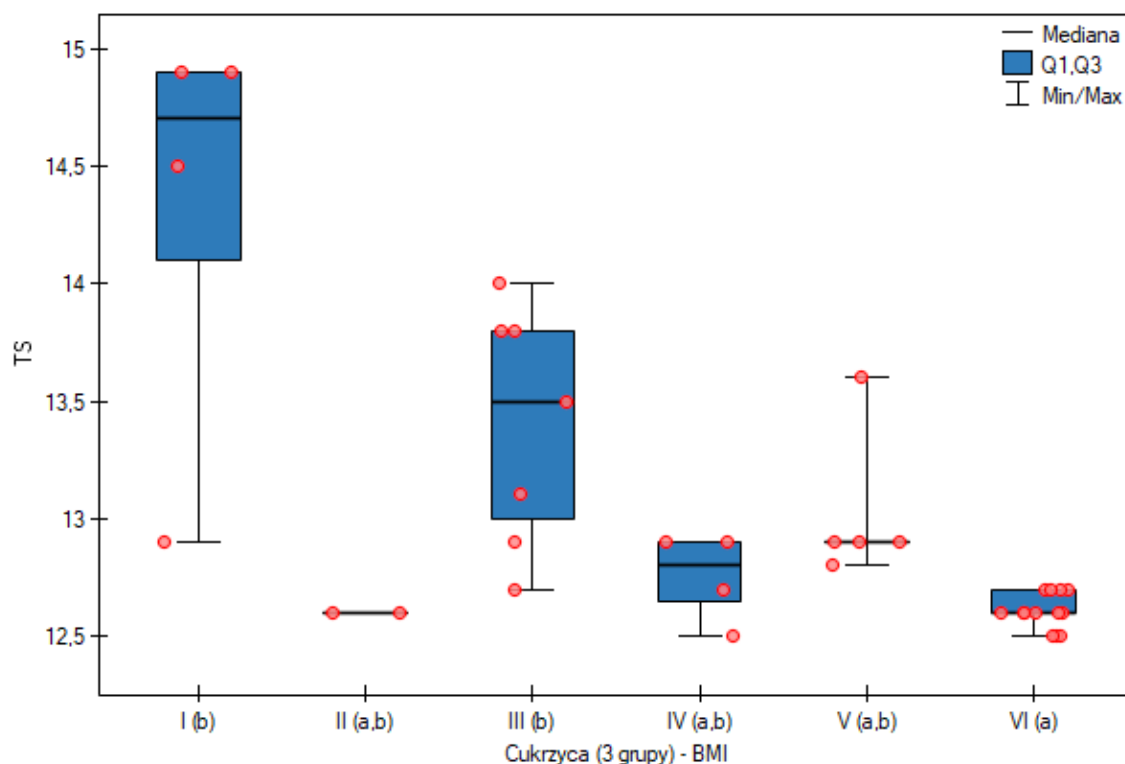


Rycina 14. Masa sucha siary w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

W teście Kruskala-Wallisa odnotowano wysoce istotne statystycznie różnice zawartości TS mleka przejściowego ($p=0,0001$) w zależności od występowania cukrzycy i otyłości. Najwyższe wyniki uzyskano w grupie z cukrzycą ciążową i nadwagą a istotnie statystycznie niższe u kobiet bez nadwagi i cukrzycy. Wysoce istotnie wyższą różnicę wykazano porównując grupy I i VI ($p=0,0022$) oraz III i VI ($p=0,0037$). Wykazano, że zawartość TS jest wyższa u pacjentek z cukrzycą ciążową na diecie oraz cukrzycą typu 1, u których stwierdzono nadwagę lub otyłość. Wyższe wartości TS stwierdzono również u pacjentek zdrowych z nadwagą i otyłością (grupa V; $Me=12,9$) lecz analiza POST-HOC nie wskazała różnic istotnych statystycznie w porównaniu z innymi grupami (Tabela XIV, Rycina 15).

Tabela XIV. Masa sucha mleka przejściowego pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Masa sucha (TS)		Doba pobrania próbki: 6 do 7					
		Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
		(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna		14,3	12,6	13,4	12,75	13,02	12,6077
Odchylenie standardowe		0,9522	0	0,5033	0,1915	0,3271	0,076
Mediana		14,7	12,6	13,5	12,8	12,9	12,6
Minimum		12,9	12,6	12,7	12,5	12,8	12,5
Maksimum		14,9	12,6	14	12,9	13,6	12,7
Dolny kwartył		14,1	12,6	13	12,65	12,9	12,6
Górny kwartył		14,9	12,6	13,8	12,9	12,9	12,7
Test Kruskala-Wallisa	H	25,0209					
	p	0,0001					
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,1407	1	0,4941	1	0,0022
	II	0,1407		0,3785	1	1	1
	III	1	0,3785		1	1	0,0037
	IV	0,4941	1	1		1	1
	V	1	1	1	1		0,1188
	VI	0,0022	1	0,0037	1	0,1188	
Jednorodne grupy		b	ab	b	ab	ab	a



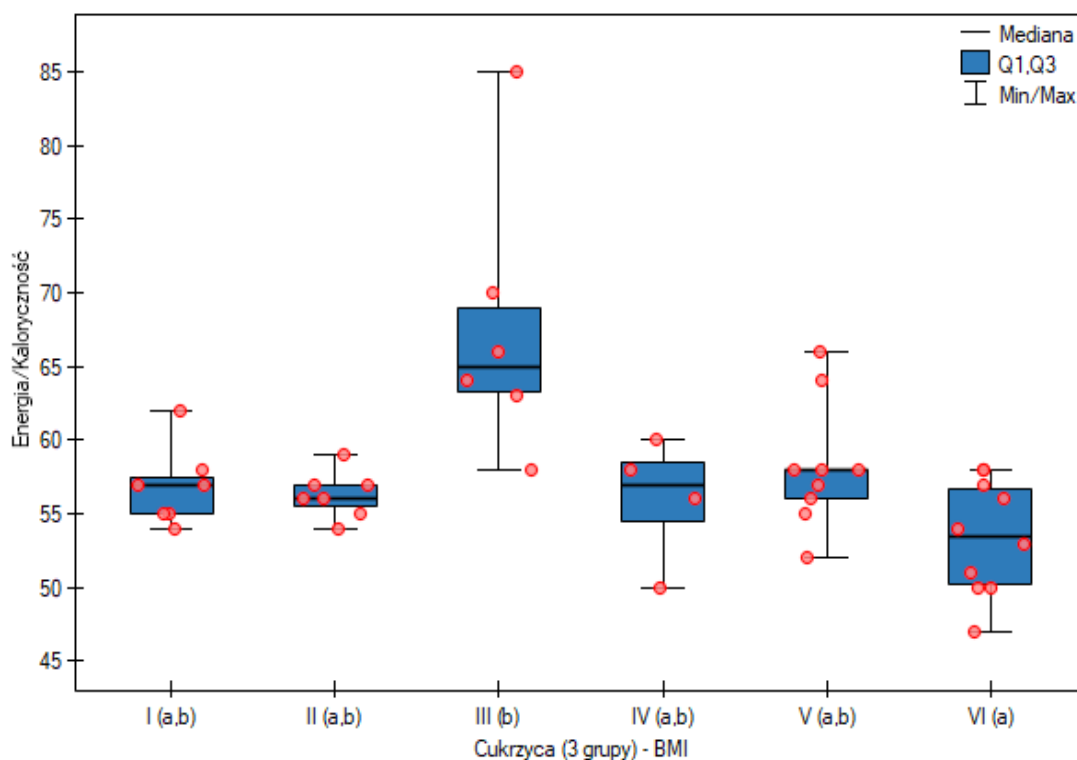
Rycina 15. Masa sucha mleka przejściowego w zależności występowania cukrzycy i otyłości.

Kaloryczność

Wykazano, iż kaloryczność mleka pobranego w okresie od 2 do 4 dnia po porodzie różni się wysoce istotnie statystycznie w zależności od występowania cukrzycy i otyłości ($p=0,0045$). Najwyższe wartości kaloryczności uzyskano w grupie z cukrzycą typu 1 i nadwagą (Me: 65 kcal/100 ml). Istotnie niższe wyniki stwierdzono u kobiet zdrowych o prawidłowym BMI (Me: 53,5 kcal/100 ml). Mediana kaloryczności jest wyższa w każdej grupie pacjentek, u których wystąpiła nadwaga lub otyłość w stosunku do analogicznych grup pacjentek o prawidłowej masie ciała. Porównanie grupy III (pacjentek z cukrzycą typu 1 i otyłością lub nadwagą) do grupy VI (pacjentek zdrowych o prawidłowym BMI) wykazały różnice istotne statystycznie ($p=0,001$) (Tabela XV, Rycina 16).

Tabela XV. Kaloryczność siary pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Kaloryczność kcal/100 ml	Doba pobrania próbki: 2 do 4					
	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na diecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna	56,8571	56,2857	67,6667	56	58,2222	53,4
Odchylenie standardowe	2,6726	1,6036	9,3524	4,3205	4,3237	3,8355
Mediana	57	56	65	57	58	53,5
Minimum	54	54	58	50	52	47
Maksimum	62	59	85	60	66	58
Dolny kwartył	55	55,5	63,25	54,5	56	50,25
Górny kwartył	57,5	57	69	58,5	58	56,75
Test Kruskala-Wallisa	H	16,9834				
	p	0,0045				
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		1	0,1572	1	1
	II	1		0,0853	1	1
	III	0,1572	0,0853		0,4777	0,6336
	IV	1	1	0,4777		1
	V	1	1	0,6336	1	
	VI	1	1	0,001	1	0,4578
Jednorodne grupy	Ab	ab	b	Ab	ab	a

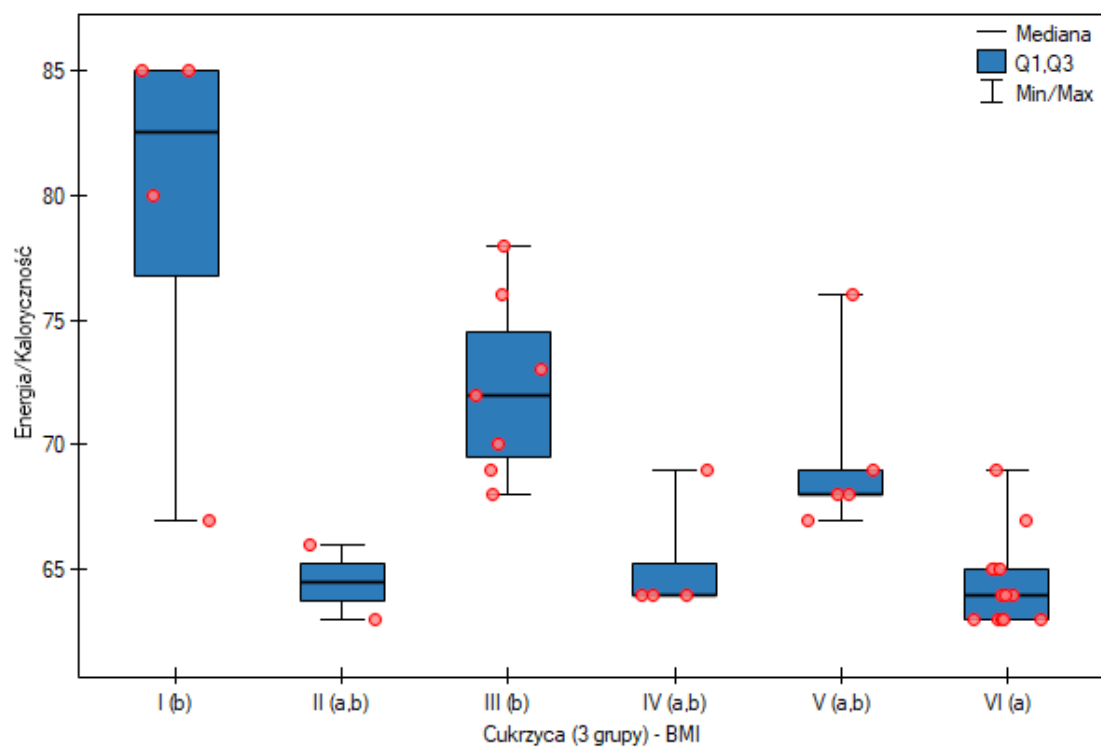


Rycina 16. Kaloryczność siary w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

W okresie 6 do 7 dnia, w mleku przejściowym wykazano istotną statystycznie zależność kaloryczności mleka pomiędzy badanymi grupami ($p=0,0004$). Najwyższe wartości kaloryczności stwierdzono w grupie z cukrzycą ciążową i nadwagą a najniższe u kobiet bez nadwagi i bez cukrzycy. Istotne statystycznie różnice wykazano w porównaniu grupy I i VI ($p=0,0091$) oraz III z VI ($p=0,004$). U pacjentek zdrowych z nadwagą i otyłością stwierdzono wyższą kaloryczność mleka ($Me=68$), ale w porównaniu z innymi grupami nie jest to wynik istotny statystycznie. Wyższą kaloryczność wykazano w mleku przejściowym pacjentek z cukrzycą zarówno ciążową jak i typu 1, u których wystąpiła otyłość lub nadwaga lecz głównym czynnikiem determinującym jest tu cukrzyca (Tabela XVI, Rycina 17).

Tabela XVI. Kaloryczność mleka przejściowego pacjentek z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową oraz kobiet zdrowych z uwzględnieniem BMI.

Kaloryczność kcal/100 ml		Doba pobrania próbki: 6 do 7					
		Pacjentki z cukrzycą ciążowa na dziecie, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą ciążową na dziecie – BMI prawidłowe	Pacjentki z cukrzycą typu 1, z nadwagą lub otyłością	Pacjentki z cukrzycą typu 1 – BMI prawidłowe	Pacjentki zdrowe z nadwagą lub otyłością	Pacjentki zdrowe – BMI prawidłowe
		(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
Średnia arytmetyczna		79,25	64,5	72,2857	65,25	69,6	64,4615
Odchylenie standardowe		8,5	2,1213	3,6839	2,5	3,6469	1,8081
Mediana		82,5	64,5	72	64	68	64
Minimum		67	63	68	64	67	63
Maksimum		85	66	78	69	76	69
Dolny kwartył		76,75	63,75	69,5	64	68	63
Górny kwartył		85	65,25	74,5	65,25	69	65
Test Kruskala- Wallisa	H	22,9081					
	p	0,0004					
POST-HOC (Dunn Bonferroni)	I		0,3242	1	0,2994	1	0,0091
	II	0,3242		0,4546	1	1	1
	III	1	0,4546		0,394	1	0,004
	IV	0,2994	1	0,394		1	1
	V	1	1	1	1		0,233
	VI	0,0091	1	0,004	1	0,233	
Jednorodne grupy		b	ab	b	Ab	ab	a



Rycina 17. Kaloryczność mleka przejściowego w zależności od występowania cukrzycy i otyłości.

V. Dyskusja

Mleko matki zawiera wszystkie składniki odżywcze, których potrzebuje niemowlę aby zapewnić mu najlepsze możliwości wzrostu i rozwoju. Z tych powodów organizacje, takie jak: WHO, *American Academy of Pediatrics* oraz *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) zgodnie twierdzą, że mleko ludzkie jest fizjologiczną i niezrównaną metodą karmienia niemowląt, co najmniej do pierwszych sześciu miesięcy życia, a wraz z pokarmami uzupełniającymi do drugiego roku życia lub dłużej. Wartość odżywcza mleka matki jest szeroko rozpatrywana i omawiana w literaturze. Jego skład pod względem makro- i mikroelementów był i nadal jest szeroko badany, szczególnie pod względem dynamiki zmian ich stężeń w zależności od wielu czynników, zarówno matczynych jak i noworodkowych [75].

Analizując czynniki matczyne należy wymienić: stan odżywienia kobiety, jej wiek, przyjmowane pokarmy, okres laktacji, czas karmienia piersią, nawyki behawioralne (palenie tytoniu i spożywanie alkoholu), choroby matki (cukrzyca i nadciśnienie). Ich wpływ jest przedmiotem wielu badań, których wyniki nie są jednak rozstrzygające. W badaniach z 2021 roku Amaral i wsp. [76] wykazali, że matki ≤ 19 roku życia, u których przed ciążą stwierdzono niedowagę miały niższą zawartość białka całkowitego aniżeli kobiety ≥ 34 roku życia. Badaniami objęto matki, u których stwierdzono nadciśnienie oraz cukrzycę a także kobiety palące. Analizy te były jednak przeprowadzone wśród pacjentek dwa miesiące po porodzie, czyli już na mleku dojrzałym. Tymczasem w badaniach własnych przeprowadzonych na mleku początkowym oraz przejściowym matek zdrowych w różnym wieku, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomach białka całkowitego a także węglowodanów, białka prawdziwego, energii i masy suchej. Odnotowano także istotnie wyższe stężenia lipidów w siarze kobiet ≥ 30 roku życia w stosunku do kobiet młodszych.

Tuszcze mleka kobiecego stanowią połowę łatwo przyswajalnego źródła energii w czasie posiłku noworodka i są jedną z najbardziej zróżnicowanych składowych HM. Badania ich stężeń potwierdzają, że ich zawartość w mleku jest zależna od czynników takich jak: skład organizmu matki, jej BMI oraz przyjmowanych przez nią pokarmów [77].

W badaniach własnych, w mleku przejściowym nie uwidoczniło istotnych statystycznie różnic ani w poziomie lipidów ani innych badanych komponentów. Analizując wpływ wieku na zawartość makroskładników HM nie randomizowano pacjentek pod względem BMI mając na uwadze zbyt niską liczebność danych podgrup. Podobne wnioski przedstawili Lubetzky i wsp. [78] oceniając zawartość makroskładników w siarze, mleku przejściowym i mleku dojrzałym matek w różnym wieku. W cytowanej pracy wykazali

wyższą zawartość tłuszczu w sianie matek starszych (≥ 35 roku życia) w stosunku do matek młodszych (≤ 35 roku życia). Jednocześnie wykazali brak istotnego związku BMI badanych kobiet a zawartością tłuszczu, energii oraz białka na każdym etapie swoich badań [78].

Hausman Kedem i wsp. [79] badali makroelementy siary, mleka przejściowego i dojrzałego matek w różnym wieku i o różnej diecie. Grupy kobiet nie różniły się od siebie pod względem BMI, wieku ciążowego, diety matki czy też masy urodzeniowej noworodka. Z przeprowadzonych przez wspomnianych autorów wynika, że zawartość tłuszczu w sianie matek ≥ 35 roku życia jest istotnie statystycznie wyższa niżeli wśród matek młodszych, tj. ≤ 35 roku życia. Stwierdzili także obecność dodatniej korelacji z wyższą zawartością węglowodanów w mleku dojrzalym starszych kobiet oraz brak istotnego wpływu BMI badanych na zawartość w nim energii, białka, tłuszczu i laktozy.

Karmienie piersią największe trudności przysparza pierwiastkom. Kobiety po porodzie drogami natury lepiej sobie radzą z przystawieniem dziecka do piersi niż kobiety po porodzie drogą cięcia cesarskiego, co wynika między innymi z trudnościami w poruszaniu się po operacji. Badania wykazują, że częściej dokarmia się mlekiem sztucznym dzieci urodzone poprzez cięcie cesarskie. Częściej też używa się u nich smoczków jako „uspokajaczy”. Wynika to między innymi z faktu, iż po porodzie cięciem cesarskim zazwyczaj nie jest zapewniony bezpośredni długi kontakt matki i dziecka „skóra do skóry”. Kontakt ten odbywa się zwykle po zakończonej operacji. Stąd, opóźniony jest pierwszy kontakt z matką i przystawienie dziecka do piersi, co negatywnie wpływa na laktogenezę [80].

Wpływ sposobu porodu noworodka (cięcie cesarskie lub drogą pochwową) na skład odżywczy mleka ludzkiego jest przedmiotem nielicznych badań. Biorąc pod uwagę rosnącą częstość cięć cesarskich na całym świecie, poznanie mechanizmów wpływu cięcia cesarskiego na skład odżywczy HM ma zasadnicze znaczenie.

O czynnikach mogących mieć wpływ na proces laktogenezy mówią badania przeprowadzone na mleku początkowym przez australijskich badaczy pod kierunkiem Jane A. Scott [81]. We wspomnianych badaniach jako predyktory opóźnionej laktogenezy II wzięto pod uwagę: sposób zakończenia ciąży, BMI pacjentki przed ciążą, jej wiek, zaawansowanie ciąży, dietę oraz palenie w czasie ciąży tytoniu. Badacze wykazali, że opóźnienie procesu laktogenezy II było istotnie związane ze sposobem zakończenia ciąży, pierwotnością i pierwszym przyłożeniem niemowlęcia do piersi w 30 lub więcej minucie po urodzeniu. Kobiety które urodziły poprzez cięcie cesarskie w porównaniu do kobiet po porodzie naturalnym były znacznie bardziej narażone na opóźnienie procesu laktogenezy II. Jednak w badaniu tym nie dokonano zróżnicowania cięcia cesarskiego na wykonane w trybie nagłym lub elektywnym. Chociaż większy odsetek kobiet, u których wystąpiło opóźnienie

laktacji (DL II) charakteryzował się nadwagą lub otyłością w porównaniu z tymi, u których opóźnienia nie odnotowano (40,8% vs. 32,1%). Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna [81].

W opublikowanych w 2016 roku badaniach Iski i wsp. [82] wykazano, iż cięcie cesarskie ma negatywny wpływ na karmienie piersią jako czynnik predysponujący do opóźnienia laktogenezy.

Wpływ sposobu zakończenia porodu na zawartość makroskładników w mleku matki badali także Dizdar i wsp. [83]. Stwierdzili, że poród pochwowy ma związek z wyższą zawartością białka w sianie, co może mieć związek z aktywnością hormonalną wywołaną bólem porodowym i skurczami macicy.

Czynniki wpływające na opóźnienie laktogenezy w grupie 431 kobiet karmiących badali również Nommsen-Rivers i wsp. [35]. Wykazali, że wśród pierworódek, które rozpoczęły karmienie piersią, częstość występowania DL II stopniowo wzrastała wraz ze wzrostem BMI matek (od 31% wśród kobiet o prawidłowym BMI, do 43% wśród kobiet z nadwagą i 52% wśród kobiet z otyłością). Większa masa urodzeniowa noworodka (>3600 g) i starszy wiek matki (≥ 30 lat) były w badaniu dodatkowymi czynnikami ryzyka DL II w modelu skorygowanym o BMI matki. Poród drogą cesarskiego cięcia nie był istotnym czynnikiem prognostycznym po włączeniu do modelu BMI. Wśród kobiet ze wszystkimi 3 czynnikami ryzyka (otyłość, starszy wiek, większa masa urodzeniowa niemowlęcia) u 76% odnotowali DL II. Twierdzą, że z klinicznego punktu widzenia, pierworódki, które są starsze, mają nadwagę lub rodzą niemowlę o masie >3600 g, są bardziej narażone na DL II i dlatego należy im zapewnić odpowiednie wspomaganie laktacji do momentu wystąpienia laktogenezy i prawidłowego przybierania na wadze.

Metaanaliza przeprowadzona w 2012 roku przez Prior i wsp. [84] obejmująca 53 badania (554 568 kobiet pochodzących z 33 krajów) wykazała, że kobiety, które urodziły przez planowane cesarskie cięcie rzadziej rozpoczynały karmienie piersią, podczas gdy cięcie cesarskie wykonane w trybie nagłym nie miało znaczącego wpływu na inicjację oraz utrzymanie laktacji. Autorzy metaanalizy potwierdzili, że na całym świecie istnieje związek między planowanym cięciem cesarskim a niższymi wskaźnikami karmienia piersią.

Badanie prospektywne Hobbs i wsp. [85] rozpoczęte w 2008 i prowadzone do 2016 roku pod nazwą *All Our Babies* obejmowało 3021 kobiet karmiących w Calgary (Alberta, Kanada) wykazało, że planowane cesarskie cięcie wiąże się z wczesnym zaprzestaniem karmienia piersią w pierwszych 4 miesiącach po porodzie w porównaniu z porodami naturalnymi i cięciami cesarskimi wykonanymi w trybie nagłym. W badaniach tych wykazano także, że planowane cesarskie cięcie negatywnie wpływa na rozpoczęcie i czas trwania

karmienia piersią. Należy jednak mieć na uwadze, iż znaczna część badanych, które miały mieć wykonane planowe cięcie cesarskie zadeklarowała, że nie planuje karmić piersią. Warto też wspomnieć, że analiza ta wykazała brak istotnej różnicy w zaprzestaniu karmienia piersią między kobietami, które przeszły cięcie cesarskie z przyczyn nagłych a kobietami, które urodziły drogą pochwową [85].

W badaniach własnych nie wykazano wpływu sposobu zakończenia ciąży na skład mleka. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w poziomach stężeń makroelementów mleka przejściowego i siary wśród matek po porodzie pochwowym w stosunku do matek, które rodziły poprzez cesarskie cięcie. Jednakże należy zaznaczyć, że analizie nie poddano trybu wykonania cięcia cesarskiego, tak jak to zostało zrobione w badaniach Hobbs i wsp. [85] oraz nie wzięto pod uwagę BMI pacjentek, tak jak tego dokonano w badaniach prowadzonych przez zespół Scott i wsp. [81]. Wykluczono natomiast pacjentki palące, a analizy dokonano tylko na mleku zdrowych kobiet.

Wyniki badań własnych potwierdza analiza opublikowana przez Samuel i wsp. [86]. Przeprowadzili oni wielośrodkowe badania kohortowe ATLAS obejmujące siałę i mleko dojrzałe 317 kobiet zdrowych. Wykazali różnice w stężeniach składników odżywczych HM (głównie kwasów tłuszczowych) wśród kobiet, które urodziły przez cesarskie cięcie. W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej próbek HM wykazali dodatni związek między zawartością lipidów w HM po cesarskim cięciu. Natomiast wyższą zawartość węglowodanów stwierdzili w HM po porodzie pochwowym. Związek wyższej zawartości węglowodanów i białka z porodem pochwowym odnotowali również w siałce i dojrzałym mleku po porodzie przedwczesnym. Badanie oceniające wpływ sposobu porodu na zawartość makroskładników w siałce matek karmiących wykazało, że poziom białka w siałce w grupie po cesarskim cięciu był znacząco niższy w porównaniu z grupą rodzących drogami natury. Wykazali również brak różnic między badanymi grupami pod względem kaloryczności, stężeń lipidów i węglowodanów. Stosując analizę regresji liniowej wykazali, że oprócz porodu drogą cesarskiego cięcia wiek matki był również niezależnie związany z niższą zawartością białka w siałce.

Można postawić hipotezę, że związane ze stresem uwalnianie hormonów wywołane bólem porodowym i skurczami macicy może wyjaśniać zmiany w składzie białkowym HM, ułatwiając optymalny rozwój ważnych funkcji fizjologicznych u noworodków. Różnice między prezentowanymi wynikami badań można przypisać różnicom populacyjnym lub regionalnym, różnicom w nawykach żywieniowych i czynnikach środowiskowych, różnicom w metodologii analiz składowych HM a także etapie laktacji, w którym analizowano skład HM.

Innym czynnikiem, często brany pod uwagę w badaniach, mogącym mieć wpływ na poziomy makroskładników mleka kobiecego jest cukrzyca. Wiadomo, iż u noworodków matek chorujących na cukrzycę znacznie częściej występują urazy okołoporodowe, wady wrodzone, makrosomia płodu, kardiomiopatie, zaburzenia oddychania, hiperbilirubinemia czy zaburzenia metaboliczne a także otyłość we wczesnym dzieciństwie [87, 88].

U dzieci matek, u których wykryto cukrzycę ciążową, które karmiły naturalnie stwierdzono zmniejszone ryzyko nietolerancji glukozy w okresie poporodowym. Podobną zależność odnotowano także u matek [89, 90]. Przeprowadzone badania wykazały zmniejszone ryzyko wystąpienia otyłości i cukrzycy typu 2 u dzieci, które były karmione piersią przez okres co najmniej 4 tygodni a ich matki chorowały na cukrzycę typu 1 lub cukrzycę ciążową [88, 89].

Istotne znaczenie ma również fakt, iż kobiety otyłe i chore na cukrzycę karmią swoje dzieci krócej i rzadziej niżeli kobiety zdrowe [91]. Może to mieć związek z wystąpieniem DLII wśród matek zarówno z cukrzycą insulinozależną jak i GDM [92, 93]. Dlatego tak ważne jest, aby kobiety z rozpoznanym GDM oraz cukrzycą typu 1, które decydują się na karmienie piersią, otrzymywały profilaktyczne wsparcie w celu wczesnego rozwiązania problemów związanych z karmieniem niemowląt. Jedna trzecia kobiet z niedawną GDM doświadcza DL II. Otyłość matki, leczenie insuliną i nieoptymalne karmienie piersią w szpitalu były w badaniu Matias i wsp. [94] kluczowymi czynnikami ryzyka DL II.

Dane pochodzące z badania przeprowadzonego przez Neubauer i wsp. [95] wskazują na opóźnioną laktogenezę u kobiet z cukrzycą insulinozależną (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM), która występowała na skutek złej kontroli metabolicznej. Różnice w składzie mleka kobiet z IDDM nie wykluczają jednak karmienia niemowląt piersią.

Otyłość jest również czynnikiem, który może mieć wpływ na przebieg laktacji oraz skład HM. Badania poziomów stężeń makroskładników w HM wśród kobiet z nadwagą lub otyłością nie są jednoznaczne.

Oddy i wsp. [96] wykazali, że wskaźnik BMI przed ciążą wiąże się ze skróceniem okresu karmienia piersią, a matki z nadwagą lub otyłością przed zajściem w ciążę zwykle karmiły piersią krócej niż kobiety o prawidłowej masie ciała, niezależnie od statusu społeczno-ekonomicznego i demograficznego. W badaniu odnotowali zmniejszoną częstość rozpoczynania karmienia piersią u kobiet z nadwagą i otyłością w porównaniu z kobietami z prawidłową masą ciała, która zbliżała się do istotności statystycznej. Matki z nadwagą i otyłe próbowały karmić piersią, ale z mniejszym powodzeniem kontynuowały karmienie poza pierwszymi tygodniami po porodzie. Możliwe, że niektóre matki z nadwagą podjęły wysiłek, aby rozpocząć karmienie piersią, ale nie udało im się mleka uzyskać.

W rzeczywistości mogą istnieć mechanizmy biologiczne, które wiążą masę ciała matki z czasem karmienia piersią. Zaobserwowano także różnice w stężeniach hormonów steroidowych związanych z laktacją. Niemowlęta kobiet o wysokim BMI mogą mieć duże zapotrzebowanie na energię, stąd pojawia się zapotrzebowanie na większe porcje mleka matki, co z kolei może prowadzić do wczesnego wprowadzenia mleka modyfikowanego. Co więcej, niemowlęta otyłych kobiet mogą mieć fizyczne trudności z uchwyceniem tkanki piersi lub mogą nie być w stanie uchwycić dużej piersi.

Dlatego ważne jest, aby zastanowić się nad ograniczeniami karmienia piersią wśród otyłych kobiet. Oczywistym spostrzeżeniem jest to, że kobiety otyłe zazwyczaj mają większe piersi, co może stanowić mechaniczną barierę, która uniemożliwia prawidłowe przystawienie dziecka do piersi, a zatem może mieć negatywny wpływ na produkcję i wydzielanie mleka. Znacznie wyższy odsetek kobiet otyłych zgłasza trudności w karmieniu piersią (np. pęknięte brodawki, zmęczenie lub trudności w rozpoczęciu karmienia piersią) jeszcze w oddziale położniczym, jak również w następnych okresach w porównaniu z kobietami o masie ciała prawidłowej.

W badaniach własnych wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy składem mleka pacjentek zdrowych a tych z cukrzycą i było to skorelowane z otyłością i nadwagą, która występowała przed ciążą. Nie dokonano jednak analizy statusu społeczno-ekonomicznego badanych kobiet, co sugerują Hilson i wsp. [97] oraz Mok i wsp. [98]. W populacji podlaskiej wykazano istotną statystycznie różnicę w stężeniach tłuszczu mleka przejściowego matek z cukrzycą, które były otyłe lub miały nadwagę. U matek, które miały prawidłową masę ciała stwierdzono istotnie statystycznie niższe stężenia lipidów w mleku przejściowym, niezależnie od tego czy wystąpiła u nich cukrzyca czy też nie. W badaniach nie odnotowano istotnych różnic w stężeniach tłuszczu w sianie pacjentek chorujących na cukrzycę i tych zdrowych. Jednak dokonując pogłębionej analizy, która wyodrębnia pacjentki z cukrzycą ciążową i cukrzycą insulinozależną typu 1 wykazano, iż siana pacjentek z cukrzycą typu 1, u których wystąpiła otyłość lub nadwaga przed ciążą zawiera wysoce istotnie statystycznie więcej lipidów aniżeli w sianie pacjentek z cukrzycą ciążową będących na diecie cukrzycowej niezależnie od ich BMI. Wskazuje to na fakt, iż większy wpływ na poziomy makroskładników mleka ma choroba współistniejąca aniżeli otyłość. W mleku przejściowym analiza zgromadzonych danych wykazała iż, w każdej z badanych grup (chorych z cukrzycą typu 1 i GDM) stężenia lipidów w mleku kobiet z nadwagą są wyższe niż u tych z prawidłową masą ciała. Fakt, że nadwaga i otyłość matki miały mniejszy wpływ na stężenie tłuszczu w HM we wcześniejszych etapach laktacji, tj. w sianie, jest zgodny z wynikami badań, które wskazują, że skład mleka jest wrażliwy na czynniki matczyne (masę

ciała, jego skład i stosowaną dietę) w późniejszym okresie laktacji niż w pierwszych dniach po porodzie. Możliwe, że szybka mobilizacja zapasów tłuszczu w ciąży oraz dynamiczne zmiany składu HM, które występują w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, utrudniają wykrycie wpływu innych czynników zewnętrznych na skład HM aż do późniejszego okresu laktacji [97, 98]. Podobne wyniki wskazujące na korelację stężenia tłuszczu i BMI uzyskała Dritsakou i wsp. [99]. Wykazali oni w swoich badaniach wyższe stężenia tłuszczu zarówno w sianie jak i w mleku przejściowym kobiet z nadwagą i otyłością. Leghi i wsp. [100] przeprowadzili szeroki przegląd systematyczny i w metaanalizie nie odnotowali różnicy w stężeniu tłuszczu w sianie kobiet z nadwagą, otyłością i prawidłową masą ciała. Jednak w tej samej metaanalizie wykazali, że stężenie tłuszczu w mleku przejściowym było niższe u kobiet z nadwagą i otyłością w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała. Do syntezy jakościowej włączyli 31 badań (5078 kobiet karmiących piersią), a do syntezy ilościowej 9 badań (872 kobiet karmiących). Wskaźnik BMI i otyłość były związane z wyższymi stężeniami tłuszczu i laktozy w HM na różnych etapach laktacji, podczas gdy stężenie białka w HM nie różniło się między kobietami karmiącymi z nadwagą i/lub otyłością a prawidłową masą ciała. Jednak biorąc pod uwagę znaczną zmienność wyników pomiędzy analizowanymi badaniami sugerują potrzebę dalszych badań w celu ustalenia wpływu nadwagi i otyłości matki na skład HM. Jest to szczególnie istotne ze względu na potencjalne implikacje wyższego stężenia tłuszczu HM zarówno dla wzrostu, jak i odkładania tłuszczu w ciągu pierwszych kilku miesięcy niemowlęstwa oraz długoterminowego ryzyka otyłości. Na uwagę zasługuje również fakt, że stężenie białka w HM nie różniło się między kobietami z nadwagą i/lub otyłością a prawidłową masą ciała. W cytowanych powyżej badaniach nie potwierdzono wpływu nadwagi i otyłości karmiącej matki na stężenie tłuszczu w mleku początkowym [97, 98, 99].

Nommsen i wsp. [101] analizowali czynniki związane ze stężeniem składników odżywczych dostarczających energię w mleku ludzkim w 3, 6, 9 i 12 miesiącu po porodzie w badaniu DARLING (*Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth*). Próbkę pobierali z naprzemiennych piersi w ciągu 24 godzin. Wykazali, że kaloryczność mleka była silnie skorelowana ze stężeniem lipidów. Zarówno kaloryczność jak i stężenia lipidów były skorelowane dodatnio z odsetkiem idealnej masy ciała matki (% IBW) w 6, 9 i 12 miesiącu laktacji, a ujemnie w stosunku do objętości mleka w 3 miesiącu i do liczby odbytych porodów w 12 miesiącu. Stężenie białka mleka było ujemnie skorelowane z objętością mleka w 6 i 9 miesiącu i dodatnio skorelowane z częstotliwością karmienia w 6 miesiącu i z % IBW w 9 miesiącu. Stężenie laktozy w mleku było dodatnio związane z objętością mleka w 6 i 9 miesiącu oraz z utrzymującym się brakiem miesiączki

w 9 miesiącu. Autorzy badania sugerują, że skład mleka jest bardziej wrażliwy na czynniki matczyne, takie jak skład ciała, dieta i liczba porodów w późniejszych niż w początkowych etapach laktacji.

Sprawdzenie hipotezy zerowej mówiącej, że zawartość makroskładników pokarmowych (tłuszcz, laktoza, białko) w mleku ludzkim jak i kaloryczność HM u kobiet z cukrzycą ciążową (GDM) jest podobna do tej u kobiet bez GDM stanowiło cel badań Shapiro i wsp. [102]. Grupy badane bez GDM i z GDM nie różniły się pod względem wieku matki, masy ciała przed ciążą, wzrostu, diety, przyrostu masy ciała w ciąży, wieku ciążowego i masy urodzeniowej noworodka. Wykazali, że zawartość makroskładników w sianie i mleku przejściowym nie różniła się między grupami. Zawartość tłuszczu i energii w dojrzałym HM była wyższa w próbkach bez GDM niż z GDM.

Celem badań Dritsakou i wsp. [99] było zbadanie wpływu określonych czynników związanych z matką i noworodkiem na makroskładniki odżywcze i kaloryczność mleka kobiecego. Wykazali, że wcześniactwo, wiek matki, GDM kontrolowana dieta i wysoki po ciąży BMI mają statystycznie istotny wpływ na stężenie makroskładników odżywczych mleka i jego kaloryczność. Z przeprowadzonych badań stwierdzili, iż siara, mleko przejściowe oraz mleko dojrzałe kobiet z GDM miały wyższą kaloryczność. Z kolei zawartość białka całkowitego i prawdziwego była niższa w przypadkach pacjentek z GMD zarówno w mleku przejściowym, jak i dojrzałym. Należy jednak mieć na uwadze, że badania Dritsakou i wsp., były prowadzone zarówno na mleku kobiet, które urodziły o czasie jak i tych które rodziły przed skończonym 37 tygodniem ciąży, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. Wiadomo bowiem, że poród przedwczesny w sposób znaczny wpływa na skład HM [43, 50].

W badaniach własnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentkami z cukrzycą a tymi zdrowymi w zakresie stężeń białka prawdziwego i białka całkowitego zarówno w mleku początkowym, jak i przejściowym. Pogłębiona analiza statystyczna obejmująca te dwa makroskładniki w grupach pacjentek z cukrzycą typu 1 i GDM oraz zdrowych z uwzględnieniem BMI nie wykazała istotnych różnic. Analiza jakościowa i ilościowa mleka pacjentek pochodzących z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku wykazała istotny wpływ cukrzycy i otyłości na kaloryczność siary, która była najwyższa w grupie kobiet z cukrzycą i nadwagą a istotnie statystycznie niższa w grupie kobiet zdrowych o prawidłowej masie ciała. Podobnie, w mleku przejściowym stwierdzono wysoce istotny wpływ cukrzycy i otyłości na kaloryczność mleka. Poziom kaloryczności był najwyższy w grupie kobiet z cukrzycą i nadwagą. Istotnie niższe wartości wykazano u kobiet o prawidłowej masie ciała niezależnie od współistnienia cukrzycy.

Dalsze badania wykazały, że siera pacjentek z cukrzycą typu 1, u których występowała otyłość lub nadwaga zawierała istotnie wyższą statystycznie kaloryczność. U kobiet z cukrzycą typu 1, które miały prawidłową masę ciała kaloryczność mleka nie różniła się istotnie statystycznie. Istotnie niższe wyniki tego parametru odnotowano w mleku początkowym kobiet bez nadwagi i bez cukrzycy. Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że zarówno w sianie jak i w mleku przejściowym widoczna jest zależność kaloryczności mleka pacjentek z nadwagą i otyłością w każdej badanej grupie, tj. wśród pacjentek z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu 1 a także zdrowych pacjentek. W mleku przejściowym najwyższą kaloryczność wykazano w grupie kobiet z cukrzycą ciążową oraz cukrzycą typu 1 i towarzyszącą im nadwagą. Możliwym wyjaśnieniem takiego stanu jest fakt, że wyższy poziom kaloryczności mleka jest powiązany bezpośrednio z wyższym poziomem lipidów. Tym bardziej, że analizując stężenia węglowodanów w mleku początkowym, nie stwierdzono istotnie wyższych stężeń tego makroskładnika ani wśród matek z cukrzycą ani u otyłych zdrowych pacjentek. Dalsza analiza poziomów stężeń węglowodanów w mleku przejściowym badanych kobiet wykazała, że wysoce istotnie statystycznie wyższe ich poziomy stwierdza się w grupie kobiet z cukrzycą ciążową, które były otyłe lub z nadwagą. Co ciekawe istotnie niższe stężenia tego makroskładnika stwierdzono wśród kobiet z cukrzycą typu 1, zarówno u tych z otyłością jak i u tych z prawidłowym BMI. Wskazywać to może na fakt wystąpienia opóźnionej laktogenezy II.

Potwierdzają to badania Neubauera i wsp. [95] oraz Arthur i wsp. [103], którzy oceniali markery charakteryzujące początek laktacji. Jednym z nich jest laktoza, główny cukier HM. Artur i wsp. [103] stwierdzili, że najwyższe stężenie laktozy w mleku występuje znacznie później u kobiet z IDDM, co sugeruje, że laktacja była opóźniona. Dane te potwierdzają Neubauer i wsp. [95] wykazując istotnie statystycznie niższą zawartość laktozy w sianie badanych pacjentek z cukrzycą typu 1 w stosunku do kobiet zdrowych. Powyższe wyniki jednoznacznie wskazują na fakt, iż cukrzyca insulinozależna jest czynnikiem, który powoduje wystąpienie procesu DL II.

Przeciwstawne wnioski prezentuje van Beusekom i wsp. [104], którzy badali skład mleka pacjentek ze ściśle kontrolowaną cukrzycą insulinozależną i kobiet zdrowych. Podobnie jak w badaniach własnych pobierał on siarę oraz mleko przejściowe a także mleko dojrzałe. Nie wykazali żadnych zmian w stężeniach makroskładników mleka kobiet z cukrzycą w porównaniu do mleka kobiet zdrowych. Należy jednak zaznaczyć, że zarówno grupa badana jak i kontrolna były mało reprezentatywne.

Butte i wsp. [105] badali zawartość makroskładników i minerałów śladowych w mleku kobiet z cukrzycą insulinozależną 3 miesiące po porodzie. Stężenia całkowitego

azotu, laktozy, tłuszczu i kaloryczność nie różniły się od tych stwierdzanych w mleku kobiet bez cukrzycy. Stężenia glukozy w mleku kobiet z cukrzycą były istotnie wyższe i bardziej zmienne. Skład mleka kobiet z cukrzycą insulinozależną nie różnił się od składu w populacji referencyjnej,

Wyniki badań własnych potwierdzają wpływ otyłości i cukrzycy na zawartość masy suchej, która to w mleku początkowym różniła się istotnie statystycznie. Najwyższe wartości wykazano w grupie kobiet z cukrzycą typu 1 i nadwagą. W mleku przejściowym masa sucha była istotnie statystycznie wyższa u kobiet z cukrzycą ciążową i nadwagą.

W dostępnym piśmiennictwie znajduje się niewiele badań oceniających skład mleka kobiecego matek z cukrzycą. Zasadniczym stwierdzeniem z nich wynikającym jest fakt, że GDM i IDDM mogą wpływać na skład jakościowy i ilościowy mleka. Wpływ na HM obserwowany jest nie tylko w pierwszych dniach po porodzie, ale utrzymuje się przez wszystkie fazy laktacji. Badania te potwierdzają hipotezę, że modyfikacja poziomu stężeń poszczególnych makroskładników wywoływana zarówno przez współistniejącą cukrzycę ciążową jak i cukrzycę typu 1 jest związana z otyłością.

Wpływ zaburzeń metabolicznych u matki na żywienie noworodka we wczesnym okresie poporodowym jest niezwykle interesujący, ponieważ ich potomstwo jest narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie życia, mimo, że dane epidemiologiczne świadczą o długotrwałym działaniu ochronnym karmienia piersią przed otyłością i cukrzycą typu 2 u potomstwa [105]. W oparciu o tę silną korelację między zachorowalnością matek i noworodków ważne jest poznanie wpływu tego stanu na skład HM, zwłaszcza w odniesieniu do korzyści, jakie HM zapewnia dla noworodków. Praktyka kliniczna powinna nadal promować i wspierać karmienie piersią, jak wskazano w uznanych międzynarodowych wytycznych WHO i AAP [106, 107].

Biorąc pod uwagę rosnącą częstość występowania cukrzycy ciążowej i cukrzycy typu 1 w połączeniu z otyłością, uważam, że ważne jest planowanie przyszłych badań w celu określenia możliwego wpływu tych czynników na ludzkie mleko. Przyszłe odkrycia są ważne dla indywidualizacji i modyfikacji terapii matek z tymi zaburzeniami metabolicznymi oraz ewentualnego uzupełniania żywienia niemowląt. Dokonując podsumowania warto mieć na uwadze, że w badaniach własnych nie został wzięty pod uwagę jeden z czynników, który według niektórych autorów może mieć wpływ na uzyskane wyniki badań - płeć dziecka.

Bzikowska-Jura i wsp. [108] donoszą, iż istnieje związek między stężeniem węglowodanów w HM a płcią niemowląt. Według nich matki niemowląt płci męskiej produkują HM z większą zawartością węglowodanów. Jednocześnie nie znaleźli oni związku między płcią niemowląt a innymi makroskładnikami odżywczymi w HM. Jednak jak

wskazuje sama autorka powyższych badań, mają one również ograniczenie w postaci faktu, iż w porównaniu noworodków płci żeńskiej i męskiej występowały różnice w czynnikach matki takich jak BMI, masa ciała a także sposób zakończenia ciąży [108].

W badaniach własnych wykazano, że czynniki matczyne a zwłaszcza cukrzyca typu 1 jak i ciążowa oraz wskaźnik masy ciała i wiek matki mają wpływ na skład pokarmu kobiecego. Na przestrzeni lat przeprowadzono wiele badań nad wpływem czynników matczynych na zawartość makroelementów mleka ludzkiego w poszczególnych etapach laktacji. Jednak tylko kilka oceniały wpływ cukrzycy insulinozależnej na HM. Przedstawione wyniki badań własnych potwierdzają związek cukrzycy a także otyłości ze zmiennością stężeń makroelementów w HM. Wymagane jest jednak przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie na bardziej reprezentatywnej grupie pacjentek, z uwzględnieniem innych czynników wpływające na skład HM.

VI. Wnioski

1. Analiza składu podstawowych komponentów mleka ludzkiego u kobiet zdrowych i z cukrzycą wykazała różnice istotne statystycznie w zakresie stężeń tłuszczu oraz kaloryczności zarówno w siarze jak i w mleku przejściowym.
2. Cukrzyca zarówno typu 1 insulinozależna jak i cukrzyca ciążowa wpływają na poziomy stężeń makroelementów HM.
3. Wiek kobiety ma istotny wpływ na stężenie lipidów zawarte w mleku.
4. Sposób zakończenia ciąży nie ma istotnego statystycznie wpływu na składniki mleka początkowego i przejściowego.
5. Wskaźnik BMI badanych kobiet wykazuje istotny statystycznie związek ze stężeniami makroskładników HM.
6. Należy udzielić szczególnego wsparcia kobietom z otyłością i nadwagą ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia opóźnionego procesu laktogenezy II.

VII. Piśmiennictwo

1. David R. The art of healing in ancient Egypt: a scientific reappraisal. *Lancet*. 2008, 372(9652):1802-3.
2. Wawak-Sobierajska B. Psychologiczne uwarunkowania naturalnego karmienia niemowląt. Katowice: Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego. 2002.
3. Nehring-Gugulska M., Monika Żukowska-Rubik M., Pietkiewicz A (red.): Certyfikowany Doradca Laktacyjny. Warszawa: CNoL; 2010: 140–151.
4. Nawrot-Borowska M. Mamki – najemne karmicielki w świetle literatury poradnikowej z drugiej połowy XIX i początku XX wieku. *Biuletyn Historii Wychowania*. 2014: 85–111.
5. Krawczyński M, Sidora T, Silska S. Mamka i jej rola w ewolucji sposobów żywienia niemowląt. Część I. *Pediatrica Polska*. 2012, 587(1):109-116.
6. Jeleń K, Musiał-Morsztyn D, Bogdał G, Królak – Olejnik B. Karmienie piersią na przestrzeni dziejów. Część II – Aktualne inicjatywy i rekomendacje. *Piel. Zdr. Publ*. 2014,4(1):65-68.
7. Gerrard JW. Breast -feeding: second thoughts. *Pediatrics* 1974;54 (6): 64-757.
8. Lutter CK, Morrow AL. Protection, promotion, and support and global trends in breastfeeding. *Advances in Nutrition*. 2013,4(2):213-219.
9. World Health Organization. UNICEF. Global Strategy for Infant and Young Child. Feeding. WHO; Geneva, Switzerland: 2003.
10. ONZ 1989. Konwencja o Prawach Dziecka. Artykuł 24. Rezolucja WHA 46.27, ratyfikowana przez Polskę w 1991 roku. Wersja polska: Polski Komitet UNICEF 1992.
11. UNICEF/WHO 1989. Protecting, Promoting and Supporting Breast-feeding: The special role of Maternity Services. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1989:13-18.
12. Szajewska H, Socha P, Horvath, A, Rybak A, Zalewski B.M, Nehring-Gugulska M, Czerwonka-Szaflarska M, Gajewska D, Helwich E, Jackowska T, Książyk J, Layterbach R, Olczak-Kowalczyk D, Weker H. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. *Pediatrica*. 2021, 11:321-338.
13. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen K.F, Mihatsch W, Moreno L.A, PuntisJ, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on

- Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009, 49:112-125.
14. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdottir I. Breastfeeding, introduction of other foods and effects on health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013;57:10.
 15. World Health Organization Recommendations on Postnatal Care of the Mother and Newborn. Geneva, World Health Organization, 2013.
 16. Marinelli KA, Ball HL, McKenna JJ, Blair PS. An Integrated Analysis of Maternal-Infant Sleep, Breastfeeding, and Sudden Infant Death Syndrome Research Supporting a Balanced Discourse. *J Hum Lact.* 2019 Aug;35(3):510-520.
 17. Guo M. Human milk biochemistry and infant formula manufacturing technology. Woodhead Publishing 2020, 8-10.
 18. Gibas-Dorna M, Adamczak-Ratajczak A, Kupsz J. Korzyści karmienia piersią dla matki. *Pediatr Med Rodz.* 2012, 8 (4): 370-374
 19. Gila-Díaz A, Herranz Carrillo G, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D. Healthy Habits and Emotional Balance in Women during the Postpartum Period: Differences between Term and Preterm Delivery. *Children (Basel).* 2021;8(10):937.
 20. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol.* 2017 Jun;129(6):1059-1067.
 21. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, Ghadirian P, Neuhausen SL, Demsky R, Tung N, Ainsworth P, Senter L, Eisen A, Eng C, Singer C, Ginsburg O, Blum J, Huzarski T, Poll A, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012 Mar 9;14(2):42.
 22. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, et al. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study [published correction appears in *Am J Med.* 2011 Oct;124(10):9. *Am J Med.* 2010;123(9):863

23. Calik-Ksepka A, Stradczuk M, Czarnecka K, Grymowicz M, Smolarczyk R. Lactational Amenorrhea: Neuroendocrine Pathways Controlling Fertility and Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1633.
24. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett.* 2017 Jul 13;22:11.
25. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir.* 2017 Jun 28;39(2):155.
26. Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(8):301-309.
27. Kamińska-El-Hassan E, Mikulska A, Wójtowicz J, Witkowska-Zimny M. Cellular components of human breastmilk. *Postępy Nauk Medycznych.* 2017, 9:493-499.
28. Smith C, Goldman A. The Cells of Human Colostrum. I. In Vitro Studies of Morphology and Functions. *Pediatr Res.* 1968, 2:103–109.
29. Kowalska D, Gruczyńska E, Bryś J. Mleko matki–pierwsza żywność w życiu człowieka. *Probl Hig Epidemiol.* 2015, 96(2):387-398.
30. Hurst NM. Recognizing and treating delayet or failed lactogenesis II. *J Midwifery Womens Healt.* 2007;52:588-594.
31. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:13-34.
32. Matias SL, Nommsen-Rivers LA, Creed-Kanashiro H, Dewey KG. Risk factors for early lactation problems among Peruvian primiparous mothers. *Matern Child Nutr.* 2010 Apr;6(2):120-33.
33. Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretrion. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia,* 2002, 7.1: 49-66.
34. Fu M, Zhang L, Ahmed A, Plaut K, Haas DM, Szucs K, Casey TM. Does Circadian Disruption Play a Role in the Metabolic-Hormonal Link to Delayed Lactogenesis II. *Front Nutr.* 2015 Feb 23, 2:4.
35. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Cohen RJ. Delayed onest of lactogenesis among first-time mother is related to maternal obesity and factors associated with inffective breastfeeding. *Am J Clin Nutr.* 2010, 92:574-584.
36. Kulski JK, Hartmann PE. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1981 Feb;59(1): 101-14.
37. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1): 49-74.

38. Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol.* 1979 Jul;3(3): 225-39.
39. Kowalówka M, Kosewski G, Przysławski J. Porównanie potencjału antyoksydacyjnego mleka kobiecego - siara vs mleko przejściowe. *Bromat. Chem. Toksykol.* – LIII. 2020,1: 23–29.
40. Kosewski G, Kowalówka M, Przysławski J. Profil wybranych kwasów tłuszczowych w mleku kobiecym we wczesnym stadium laktacji. *Bromat. Chem. Toksykol.* – LIII. 2020,1:16–22.
41. Nehring-Gugulska M, Żukowska-Rubik M, Pietkiewicz A, et al., eds. Karmienie piersią w teorii i praktyce: podręcznik dla doradców i konsultantów laktacyjnych oraz położnych, pielęgniarek i lekarzy. *Medycyna Praktyczna.* 2017:51-57.
42. Mangili G, Garzoli E. Feeding of preterm infants and fortification of breast milk. *Pediatr Med Chir.* 2017 Jun 28;39(2):158.
43. van Goudoever JB. Nutrition for Preterm Infants: 75 Years of History. *Ann Nutr Metab.* 2018;72 Suppl 3(Suppl 3):25-31.
44. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, Goudoever JBV, Joosten KFM, Chaves I, Vermeulen MJ. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Aug 4;12(8):2328
45. Khan S, Hepworth AR, Prime DK, Lai CT, Trengove NJ, Hartmann PE. Variation in fat, lactose, and protein composition in breast milk over 24 hours: associations with infant feeding patterns. *J Hum Lact.* 2013 Feb;29(1):81-9.
46. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, Goudoever JBV, Joosten KFM, Chaves I, Vermeulen MJ. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Aug 4;12(8):2328
47. Lund AM, Domellöf M, Pivodic A, Hellström A, Stoltz Sjöström E, Hansen-Pupp I. Mother's Own Milk and Its Relationship to Growth and Morbidity in a Population-based Cohort of Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Feb 1;74(2):292-300.
48. Brownell EA, Matson AP, Smith KC, Moore JE, Esposito PA, Lussier MM, Lerer TJ, Hagadorn JI. Dose-response Relationship Between Donor Human Milk, Mother's Own Milk, Preterm Formula, and Neonatal Growth Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Jul;67(1):90-96.

49. Ryoo CJ, Kang NM. Maternal Factors Affecting the Macronutrient Composition of Transitional Human Milk. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 11;19(6):3308.
50. Eriksen KG, Christensen SH, Lind MV, Michaelsen KF. Human milk composition and infant growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 May;21(3):200-206.
51. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8(5):279.
52. Zdrojewicz Z, Herman M, Sałamacha M, Starostecka E. Ludzkie mleko – fakty i mity. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2017;13:11–20.
53. Gridneva Z, Rea A, Tie WJ, Lai CT, Kugananthan S, Ward LC, Murray K, Hartmann PE, Geddes DT. Carbohydrates in human milk and body composition of term infants during the first 12 months of lactation. *Nutrients*. 2019;11(7), 1472.
54. Cheema AS, Gridneva Z, Furst AJ, Roman AS, Trevenen ML, Turlach BA, Lai CT, Stinson LF, Bode L, Payne MS, Geddes DT. Human Milk Oligosaccharides and Bacterial Profile Modulate Infant Body Composition during Exclusive Breastfeeding. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 5;23(5):2865.
55. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018 Feb 28;9:361.
56. Soyylmaz B, Mikš MH, Röhrig CH, Matwiejuk M, Meszaros-Matwiejuk A, Vignæs LK. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation. *Nutrients*. 2021 Aug 9;13(8):2737.
57. de Wolf JR, Lenferink A, Lenferink A, Otto C, Bosschaart N. Evaluation of the changes in human milk lipid composition and conformational state with Raman spectroscopy during a breastfeed. *Biomed Opt Express*. 2021 Jun 8;12(7):3934-3947.
58. Hernell O, Timby N, Domellof M, Lönnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J Pediatr*. 2016;173: 60-65.
59. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8(5):279.
60. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab*. 2016, 69(2): 28-40.
61. Liao Y, Weber D, Xu W, Durbin-Johnson BP, Phinney BS, Lönnerdal B. Absolute Quantification of Human Milk Caseins and the Whey/Casein Ratio during the First Year of Lactation. *J Proteome Res*. 2017 Nov 3;16(11):4113-4121.

62. Martinez Galan BS, Giolo De Carvalho F, Carvalho SCS, Cunha Brandao CF, Morhy Terrazas SI, Abud GF, Meirelles MSS, Sakagute S, Ueta Ortiz G, Marchini JS, Aristizabal JC, Cristini de Freitas E. Casein and Whey Protein in the Breast Milk Ratio: Could It Promote Protein Metabolism Enhancement in Physically Active Adults? *Nutrients*. 2021 Jun 23;13(7):2153.
63. Czosnykowska-Łukacka M, Orczyk-Pawłowicz M, Broers B, Królak-Olejek B. Lactoferrin in Human Milk of Prolonged Lactation. *Nutrients*. 2019 Oct 2;11(10):2350.
64. Donovan SM. Human Milk Proteins: Composition and Physiological Significance. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019;90:93-101.
65. Bauer J, Gerst J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr*. 2011 Apr;30(2):215-20.
66. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2016 Aug;16(8):76.
67. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328(7445):915.
68. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11):3342.
69. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Nov;8(11):639-49.
70. Peila C, Gazzolo D, Bertino E, Cresi F, Coscia A. Influence of Diabetes during Pregnancy on Human Milk Composition. *Nutrients*. 2020 Jan 9;12(1):185.
71. Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):138.
72. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Oct;34(7):3042.
73. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernandez-Martinez A. Relationship between maternal body mass index with the onset of breastfeeding and its associated problems: an online survey. *Int Breastfeed J*. 2020 Jun 15;15(1):55.

74. Preusting I, Brumley J, Odibo L, Spatz DL, Louis JM. Obesity as a Predictor of Delayed Lactogenesis II. *J Hum Lact*. 2017 Nov;33(4):684-691.
75. Vizzari G, Morniroli D, Ceroni F, Verduci E, Consales A, Colombo L, Cerasani J, Mosca F, Gianni ML. Human Milk, More Than Simple Nourishment. *Children (Basel)*. 2021 Sep 28;8(10):863.
76. Amaral Y, Silva L, Soares F, Marano D, Nehab S, Abranches A, Costa AC, Moreira ME. What Are the Maternal Factors that Potentially Intervenes in the Nutritional Composition of Human Milk? *Nutrients*. 2021 May 10;13(5):1587.
77. Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, de Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Aug 12;15:166.
78. Lubetzky R, Sever O, Mimouni FB, Mandel D. Human Milk Macronutrients Content: Effect of Advanced Maternal Age. *Breastfeed Med*. 2015 Nov;10(9):433-6.
79. Hausman Kedem M, Mandel D, Domani KA, Mimouni FB, Shay V, Marom R, Dollberg S, Herman L, Lubetzky R. The effect of advanced maternal age upon human milk fat content. *Breastfeed Med*. 2013 Feb;8(1):116-9.
80. Moore ER, Anderson GC, Bergman N, Dowswell T. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5(5):3519
81. Scott JA, Binns CW, Oddy WH. Predictors of delayed onset of lactation. *Matern Child Nutr*. 2007 Jul;3(3):186-93.
82. Isik Y, Dag ZO, Tulmac OB, Pek E. Early postpartum lactation effects of cesarean and vaginal birth. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):426-30.
83. Dizdar EA, Sari FN, Degirmencioglu H, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Effect of mode of delivery on macronutrient content of breast milk. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Jul;27(11):1099-102.
84. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr*. 2012 May;95(5):1113-35.
85. Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Apr 26;16:90.

86. Samuel TM, Thielecke F, Lavalley L, Chen C, Fogel P, Giuffrida F, Dubascoux S, Martínez-Costa C, Haaland K, Marchini G, Agosti M, Rakza T, Costeira MJ, Picaud JC, Billeaud C, Thakkar SK. Mode of Neonatal Delivery Influences the Nutrient Composition of Human Milk: Results From a Multicenter European Cohort of Lactating Women. *Front Nutr*. 2022 Apr 6;9:834394.
87. Uusitalo UM, Yang J, Virtanen SM, Koletzko S, Andrén Aronsson C, Ziegler AG, Beyerlein A; TEDDY study group. Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy with Overweight in Offspring: Results from the Prospective TEDDY Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Sep;26(9):1457-1466.
88. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, Jacqueminet S. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017 Apr;60(4):636-644.
89. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Lo JC, Crites Y, Walton D, Dewey KG, Azevedo RA, Young S, Fox G, Elmasian CC, Salvador N, Lum M, Sternfeld B, Quesenberry CP Jr; Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes After GDM Pregnancy Investigators. Lactation and Progression to Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 15;163(12):889-898.
90. Jäger S, Jacobs S, Kröger J, Fritsche A, Schienkiewitz A, Rubin D, Boeing H, Schulze MB. Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014 Jul;57(7):1355-65.
91. Jing H, Xu H, Wan J, Yang Y, Ding H, Chen M, Li L, Lv P, Hu J, Yang J. Effect of breastfeeding on childhood BMI and obesity: the China Family Panel Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Aug;93(10):55.
92. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012 Dec;97(12):1019-26.
93. Wojcicki JM. Maternal prepregnancy body mass index and initiation and duration of breastfeeding: a review of the literature. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Mar;20(3):341-7.
94. Matias SL, Dewey KG, Quesenberry CP Jr, Gunderson EP. Maternal prepregnancy obesity and insulin treatment during pregnancy are independently associated with delayed lactogenesis in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jan;99(1):115-121.

95. Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Jensen RG, Bendel RB, Green KW. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jul;58(1):54-60.
96. Oddy WH, Li J, Landsborough L, Kendall GE, Henderson S, Downie J. The association of maternal overweight and obesity with breastfeeding duration. *J Pediatr.* 2006 Aug;149(2):185-91.
97. Hilson JA, Rasmussen KM, Kjolhede CL. High prepregnant body mass index is associated with poor lactation outcomes among white, rural women independent of psychosocial and demographic correlates. *J Hum Lact.* 2004 Feb;20(1):18-29.
98. Mok E, Multon C, Piguel L, Barroso E, Goua V, Christin P, Perez MJ, Hankard R. Decreased full breastfeeding, altered practices, perceptions, and infant weight change of prepregnant obese women: a need for extra support. *Pediatrics.* 2008 May;121(5):1319-1324.
99. Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliakou M. The impact of maternal- and neonatal-associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun;30(11):1302-1308.
100. Leghi GE, Netting MJ, Middleton PF, Wlodek ME, Geddes DT, Muhlhausler ABS. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020 Mar 27;12(4):934.
101. Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lönnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr.* 1991 Feb;53(2):457-65.
102. Shapira D, Mandel D, Mimouni FB, Moran-Lev H, Marom R, Mangel L, Lubetzky R. The effect of gestational diabetes mellitus on human milk macronutrients content. *J Perinatol.* 2019 Jun;39(6):820-823.
103. Arthur PG, Smith M, Hartmann PE. Milk lactose, citrate, and glucose as markers of lactogenesis in normal and diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 Nov;9(4):488-96.
104. van Beusekom CM, Zeegers TA, Martini IA, Velvis HJ, Visser GH, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Milk of patients with tightly controlled insulin-dependent diabetes mellitus has normal macronutrient and fatty acid composition. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jun;57(6):938-43.

105. Butte NF, Garza C, Burr R, Goldman AS, Kennedy K, Kitzmiller JL. Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987 Nov-Dec;6(6):936-41.
106. World Health Organization Global Strategies for Infant and Young Child Feeding. [(accessed on 10 March2019)]; Available online: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241595193/en/index.html
107. American Academy of Paediatrics Breastfeeding and use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129:827–841.
108. Bzikowska-Jura A, Sobieraj P, Szostak-Węgierek D, Wesołowska A. Impact of Infant and Maternal Factors on Energy and Macronutrient Composition of Human Milk. *Nutrients.* 2020 Aug 26;12(9):2591.

ISBN 978-83-68268-51-5