DUGOTRAJNI UČINCI DOJENJA NA ZDRAVLJE

LONG-TERM HEALTH EFFECTS OF BREASTFEEDING

ANITA PAVIČIĆ BOŠNJAK, JOSIP GRGURIĆ*

Deskriptori: Dojenje, mlijeko, humano – kemija; Spoznaja; Kardiovaskularne bolesti – epidemiologija; Gojaznost – epidemiologija; Hipertenzija – epidemiologija

Sažetak. Posljednjeg desetljeća sve se više pozornosti posvećuje dugotrajnim učincima dojenja na zdravlje djece i odraslih. Većina relevantnih studija objavljenih u razdoblju 2001–2006. god. pokazuje protektivni učinak dojenja na debljinu, dijabetes tipa I, celijakiju, Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i određene maligne bolesti dječje dobi. Povoljan učinak dojenja očituje se i u svezi s rizičnim čimbenicima kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja povezanosti dojenja i kognitivnog razvoja daju najdosljednije rezultate pokazujući da dojene osobe imaju bolji kognitivni razvoj, dok se najkontroverzniji rezultati odnose na povezanost dojenja i atopijskih bolesti. Razmotreni su mehanizmi protektivnog učinka dojenja na kognitivni razvoj i navedene bolesti. Dosadašnje spoznaje upućuju na mogući programirajući učinak dojenja na zdravlje u kasnijoj dobi, iako je većina studija opažajna i ne potvrđuje kauzalitet. Aktivnosti u promicanju dojenja od velikog su značenja, a porast stope dojenja moguć je učinkovit način prevencije nekih od najvažnijih zdravstvenih rizika na populacijskom nivou.

Descriptors: Breast feeding; Milk, human – chemistry; Cognition; Cardiovascular diseases – epidemiology; Obesity – epidemiology; Hypersensitivity – epidemiology

Summary. During the last decade there has been increasing interest in possible long-term benefits of breastfeeding for health and development. Most relevant studies published from the second half of 2001 to 2006 suggest that breastfeeding is likely to protect against later obesity, type 1 diabetes, coeliac disease, inflammatory bowel diseases and childhood cancer. Also, breastfeeding seems to have beneficial effects on later cardiovascular risk factors. A positive association between breastfeeding and cognitive development continues to be the most consistent and important effect, whereas the effect of breastfeeding in the prevention of atopy remains controversial. Possible mechanisms which might mediate the protective effect of breastfeeding are considered. Evidence suggests that breastfeeding can to some degree programme future health, although most studies are observational and cannot prove causation. Promotion of breastfeeding is of great importance and may contribute to the prevention of some major health risks at the population level.

Liječ Vjesn 2007;129:293–298

Najnovije preporuke u svezi s prehranom dojenčadi i male djece zalažu se za isključivo dojenje do 6 mjeseci dojenačke dobi, a potom nastavak dojenja uz odgovarajuću dohranu najmanje do navršenih godinu dana,[1] odnosno dvije godine,[2] pa i duže, dok god to majka i dijete žele. Pozitivan utjecaj dojenja uvjetovan je povoljnim sastavom nutrijenata majčina mlijeka koji osiguravaju optimalan rast djeteta, no u širem smislu pozitivni se učinci očituju u smanjenju mortaliteta i morbiditeta dojene djece, pospješivanju razvojnih procesa kao što su npr. imunosni i kognitivni razvoj djeteta te utjecaju na zdravlje do u odraslu dob. Tijekom dojenačkog razdoblja djeca na prirodnoj prehrani imaju manju učestalost proljeva, upala dišnih putova i upala uha te manji rizik od pojave atopijskih bolesti,[3] a prijevremeno rođena djeca manji rizik od pojave nekrotizirajućeg enterokolitisa i sistemskih infekcija.[4] To su dobro poznati kratkoročni povoljni učinci dojenja.

Posljednjeg desetljeća sve se više pažnje posvećuje dugoročnim povoljnim učincima dojenja. Smatra se da prehrana u ranoj životnoj dobi ima programirajući učinak. Programiranje je definirano kao proces u kojem stimulus ili inzult, djelujući u kritičnom razdoblju tijekom ranoga životnog perioda, ima dugoročne posljedice na strukturu ili funkciju organizma.[5] Pretpostavlja se da dojenje djeluje kao programirajući stimulus na razvoj djece i zdravlje odraslih, iako je teško dokazati uzročno-posljedičnu vezu zbog metodoloških osobitosti istraživanja u području prirodne prehrane.

Ovaj pregledni rad prikazuje rezultate važnijih istraživanja objavljenih u stručnoj literaturi u razdoblju rujan 2001. – rujan 2006. god., posebice rezultate kohortnih studija i metaanaliza, u kojima je proučavan učinak dojenja na kognitivni razvoj te na kardiovaskularne bolesti, debljinu, šećernu bolest, atopiju, imunosne bolesti i maligne bolesti.

Metodološke osobitosti studija u kojima se ispituju dugoročni učinci dojenja

Dojenje se preporučuje kao jedna od mjera prevencije kardiovaskularnih bolesti, debljine i atopije zbog vjerojatnoga protektivnog učinka na pojavu navedenih bolesti. Za dokaz kauzaliteta potrebne su randomizirane studije, koje,

* **Odsjek za neonatologiju, Klinika za ginekologiju i porodništvo, OB »Sveti Duh«** (mr. sc. Anita Pavičić Bošnjak, dr. med.); **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Grgurić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. A. Pavičić Bošnjak, OB »Sveti Duh«, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Odsjek za neonatologiju, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, e-mail: apavicic@net.hr

Primljeno 2. studenoga 2006.; prihvaćeno 24. srpnja 2007.

kada se radi o dojenoj djeci, nisu prihvatljive iz etičkih razloga. Stoga je većina studija opažajna, pri čemu dobiveni rezultati upućuju samo na povezanost dojenja i određene pojave/bolesti, a ne potvrđuju kauzalitet. Glavni limit opažajnih studija je prisutnost čimbenika koji determiniraju dojenje i određenu pojavu, tj. bolest koja je predmet proučavanja te tako dodatno utječu na rezultate istraživanja. Takvi se čimbenici nazivaju zbunjujuće varijable (engl. confounding factors), a njihov se utjecaj nastoji potvrditi i kontrolirati statističkom analizom. Kao primjer možemo navesti ispitivanje povezanosti dojenja i kognitivnog razvoja. Poznato je da češće doje majke bolje naobrazbe, veće inteligencije, boljeg socioekonomskog statusa, koje ne puše i sklone su pozitivnomu zdravstvenom ponašanju. Osim što determiniraju dojenje, svaki od ovih čimbenika zasebno utječe na kognitivni razvoj djeteta, kao i nekoliko drugih perinatalnih i socijalnih čimbenika. Zbog toga tijekom prikupljanja i analize podataka sve ove čimbenike, tj. zbunjujuće varijable valja uzeti u obzir, što novije opažajne studije i čine. Osim toga, teško je zaključivati o povezanosti dojenja i određene pojave/bolesti na temelju rezultata pojedinačnih opažajnih istraživanja jer su mnoge studije limitirane malim brojem ispitanika, retrospektivnim prikupljanjem podataka o vrsti prehrane u dojenačkom razdoblju, uporabom različitih definicija dojenja i gubitkom većeg dijela ispitanika tijekom studijskog praćenja. Najrealnije rezultate daju metaanalize.

Malobrojne randomizirane studije među prijevremeno rođenom djecom jasno pokazuju da dojena djeca ostvaruju zdravstvenu korist tijekom djetinjstva i adolescencije. Kako se radi o malenoj i visokoselekcioniranoj skupini djece, nažalost nije moguća ekstrapolacija rezultata na opću populaciju.

Dojenje i kognitivni razvoj

Rezultati kohortnih studija objavljenjih u posljednjih 5 godina pokazuju da dojena djeca ostvaruju intelektualnu korist i u suglasju su s rezultatima jedne od najvažnijih metaanaliza u ovom području iz 1999. god. koja je utvrdila da dojena djeca imaju 3,1 IQ-bod više na testu kognitivnog razvoja u odnosu na nedojenu djecu (i to nakon što su se uzeli u obzir različiti socijalni i perinatalni čimbenici koji utječu na kognitivni razvoj) te da bolje rezultate testova ostvaruju dojena djeca malene porođajne težine (TM<2500 g) u odnosu na djecu normalne porođajne težine i duže dojena djeca u odnosu na kraće dojenu djecu (engl. dose-response effect).[6]

Ispitivanje povezanosti trajanja dojenja i kvocijenta inteligencije među filipinskom djecom u dobi od 8,5 god. utvrdilo je da su djeca dojena 12–18 mj. ostvarila bolji rezultat IQ-testa nego kratko dojena djeca (<6 mj.), i to 1,6 IQ-boda više ako su bila normalne porođajne težine te čak 9,8 IQ-bodova više ako su bila malene porođajne težine. Studija je važna jer uklanja utjecaj socijalnog statusa na kognitivni razvoj, budući da je u populaciji Filipina dojenje obrnuto povezano sa socio-ekonomskim statusom.[7] Studija na predškolskoj djeci iz Novog Zelanda također je pokazala da djeca malene porođajne težine ostvaruju korist od dugotrajnog dojenja (6,0 IQ-bodova više ako su bila dojena duže od 12 mj.), dok kod djece normalne porođajne težine dojenje nije imalo učinak na kognitivni razvoj.[8]

Pozitivni učinci dojenja na inteligenciju protežu se do u odraslu dob, što pokazuje studija dviju kohorta mladih muškaraca prosječne dobi 19 i 27 god.[9] te studija kod 53-godišnjaka.[10] U Caerphilly studiji, u kojoj su sudjelovali muškarci dobi 60–74 god., nađen je pozitivan učinak dojenja (6 IQ-bodova više) samo u skupini onih koji su imali malenu porođajnu težinu.[11]

Smatra se da dojenje pospješuje kognitivni razvoj međudjelovanjem nekoliko mehanizama: prvo, optimalnog sastava majčina mlijeka, tj. utjecaja pojedinih sastojaka koji stimuliraju razvoj mozga, a nema ih u drugim vrstama mlijeka; drugo, odgovarajuće povezanosti (engl. bonding) majke i djeteta tijekom čina dojenja; treće, nedefiniranog čimbenika ili čimbenika koji je teško kontrolirati statističkom analizom, a koji je u svezi s izborom načina prehrane djeteta, jer se pretpostavlja da majke koje doje imaju drugačiji obrazac ponašanja.[12] Jedna od hipoteza govori o tome da je trajanje dojenja indikator interesa, vremena i energije koju je majka voljna investirati u razvoj djeteta. Pretpostavlja se da majke koje dugo doje provode više vremena s djetetom i u periodu nakon prestanka dojenja, ostvarujući interakciju koja pogoduje njegovu kognitivnom i intelektualnom razvoju.

Među brojnim tvarima koje sadržava majčino mlijeko nalaze se i dugolančane višestrukonezasićene masne kiseline (engl. LCPUFA) iz skupine n-6 i n-3 masnih kiselina koje su strukturne komponente membranskih lipida mozga i mrežnice. Najvažnije LCPUFA su dokozaheksaenska kiselina (DHA, 22:6n-3) i arahidonska kiselina (AA, 20:4n-6) koje se u većoj količini nakupljaju tijekom perioda ubrzanog razvoja mozga, od zadnjeg tromjesečja trudnoće do 2 god. Obje kiseline imaju važnu ulogu u neurorazvoju, osobito DHA koja utječe na funkciju vida, ponašanje i kognitivni razvoj, dok je AA važna za normalan rast djeteta i funkciju vaskularnog sustava.[13] Nakon rođenja opskrba mozga ovim kiselinama ovisi gotovo u cijelosti o unosu putem majčina mlijeka. Komercijalno dostupne dojenačke formule ne sadržavaju DHA i AA. Zbog toga dojena djeca imaju veću koncentraciju DHA u krvi i moždanoj tvari nego djeca hranjena dojenačkim formulama.[14] Posljednjih godina interes istraživača je usmjeren na ispitivanje učinka dojenačkih formula s dodatkom DHA i/ili AA. Dvije Cochranove analize rezultata randomiziranih studija koje su uspoređivale kognitivni razvoj u ovisnosti o prehrani dojenačkim formulama s dodatkom i bez dodatka DHA i/ili AA pokazale su da i kod terminske i kod prijevremeno rođene djece rezultati nisu jednoznačni i da ukupno gledano nema jasnih dokaza o pozitivnom učinku uporabe formula s dodatkom DHA i AA na kognitivni razvoj.[15,16] Kao moguće objašnjenje različitosti rezultata navodi se uporaba formula s različitom koncentracijom DHA i/ili AA i uporaba različitih testova u ispitivanju kognitivne funkcije. Također se pretpostavlja da postoji tek malena razlika u koncentraciji DHA u mozgu djece hranjene dojenačkim formulama s dodatkom i bez dodatka DHA, što vjerojatno rezultira suptilnim razlikama u kognitivnoj funkciji koje nije moguće otkriti dostupnim testovima. Dakako, osim DHA i AA majčino mlijeko sadržava i druge tvari potencijalno važne za razvoj mozga (hormone, oligosaharide, faktore rasta) čiji utjecaj još nije razjašnjen.

Dojenje i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti su jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema današnjice zbog čega je naglasak na preventivnim mjerama, među ostalim i prehrani majčinim mlijekom. Metaanaliza Martina i sur. na rezultatima 15 studija koje su uključile 17 503 ispitanika pokazala je da dojenje snižava sistolički tlak za 1,4 mmHg (95% CI [CI prema engl. confidence interval=raspon pouzdanosti]-2,2 -0,6), a dijastolički tlak za 0,5 mmHg (95% CI -0,9 -0,04).[17] Podaci iz European Youth Heart Study za 1174-ero djece iz Esto-

nije i 1018-ero djece iz Danske u dobi 9–15 god. pokazuju da samo dojena djeca imaju nižu vrijednost sistoličkog tlaka za 1,7 mmHg (95% CI -3,0 -0,5) u usporedbi s djecom koja nisu bila isključivo dojena te da je duže trajanje isključivog dojenja povezano s nižim sistoličkim tlakom.[18] Povoljan učinak dojenja na krvni tlak objašnjava se djelovanjem više mehanizama: smanjenim unosom natrija tijekom dojenačke dobi, povećanim unosom dugolančanih višestrukonezasićenih masnih kiselina koje djeluju na vaskularni endotel, protektivnim učinkom od hiperinzulinemije u dojenačkoj dobi te protektivnim učinkom od inzulinske rezistencije u adolescenciji i odrasloj dobi. Izračunano je da bi smanjenje srednje vrijednosti tlaka za 2 mmHg smanjilo prevalenciju hipertenzije za 17%, koronarne bolesti srca za 6% te cerebrovaskularnog inzulta i prolazne ishemijske atake za 15%.[19] Učinak dojenja na sniženje krvnog tlaka sličan je, pa čak i izraženiji od učinka nefarmakoloških mjera koje se primjenuju u odraslih osoba kao što su restrikcija unosa soli (–1,3 mmHg) i primjena fizičke aktivnosti (–0,7 mmHg).[20] Zbog toga bi porast broja dojene djece na populacijskom nivou mogao značajno pridonijeti prevenciji jednog od najvećih zdravstvenih rizika.

U svezi s povezanosti dojenja i koronarne bolesti srca, dvije velike epidemiološke studije pokazuju oprečne rezultate. Caerphilly studija, u kojoj su sudjelovali muškarci dobi 45–49 god., pokazuje da dojenje povećava rizik od pojave koronarne bolesti srca za 54%, a rizik mortaliteta za 73%,[21] dok Nurses' Health studija, u kojoj su sudjelovale žene dobi 30–55 god., pokazuje da dojenje smanjuje rizik od pojavnosti i mortaliteta od koronarne bolesti srca za 8%.[22]

Ni povezanost dojenja i ateroskleroze nije razjašnjena. The Boyd Orr studija pokazuje da dojenje smanjuje rizik od ateroskleoreze. Stupanj ateroskleroze je određivan ultrazvučnim mjerenjem debljine intime i medije kod ispitanika prosječne dobi 71 godina (raspon 63–82 god.). Dojeni ispitanici imali su manje zadebljanje intime i medije krvnih žila nego nedojeni, ali trajanje dojenja nije imalo utjecalo na stupanj ateroskleroze.[23] Za razliku od toga, recentna studija upućuje na to da je veća dužina dojenja povezana s porastom arterijskog otvrdnuća (engl. stiffness) u djece dobi 10 god.,[24] što je uočeno i u mladih odraslih osoba,[25] no značenje ovog nalaza za kardiovaskularno zdravlje u dugoročnom smislu nije poznato.

Od posebnog je interesa visoka razina kolesterola u krvi dojenčadi na prirodnoj prehrani, s obzirom na to da majčino mlijeko sadržava kolesterol, dok ga tvornički mliječni pripravci ne sadržavaju. Metaanaliza Owena i sur. pokazuje da je kod dojene djece koncentracija kolesterola u dojenačkoj dobi veća za 0,64 mmol/l, a u odrasloj dobi manja za 0,18 mmol/l u usporedbi s djecom hranjenom dojenačkim formulama.[26] Smatra se da visoka razina kolesterola u dojenačkoj dobi ima zaštitnu ulogu i pridonosi nižoj razini kolesterola u odrasloj dobi. Randomizirana studija Singhala i sur. kod adolescenata koji su bili prijevremeno rođeni utvrdila je da su djeca hranjena majčinim mlijekom imala 14% manji omjer kolesterola LDL/HDL te manji omjer apolipoproteina B/apolipoproteina A1 nego djeca hranjena dojenačkom formulom. Navedeni učinak smanjenja omjera lipida u krvi je bio izraženiji kod duže dojene djece, neovisno o gestacijskoj dobi i utjecaju zbunjujućih varijabli.[27] Slične studije kod dojene terminske djece pokazuju 10–16% manji omjer kolesterola LDL/HDL u odrasloj dobi.[28,29] Ako, dakle, uzmemo da se u dojenih osoba postiže smanjenje LDL-kolesterola od 10%, izračun bi pokazao da se time u odraslih smanjuje incidencija kardiovaskularnih bolesti za 25%[30] i mortalitet za 13–14%.[31] Prema tome, i u ovom segmentu dojenje ima preventivni potencijal, tim više što se zna da dijetalna prehrana u odraslih smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola samo za 3–6%.

Dojenje i debljina

U dječjoj populaciji debljina sve više poprima epidemijske razmjere – procjenjuje se da diljem svijeta od debljine pati oko 22 milijuna djece u dobi do 5 godina.[32] S preventivnog aspekta promicanje dojenja zaslužuje važno mjesto. Dvije novije metaanalize, jedna koja je obuhvatila 9 studija s više od 69 000 ispitanika[33] i druga koja je obuhvatila 28 studija s 298 900 ispitanika,[34] pokazuju da dojena djeca imaju 15–20% manji razik od pojave debljine. Protektivni učinak dojenja pripisuje se sastavu majčina mlijeka, sekreciji inzulina i modulaciji razvoja adipocita. Dojenjem na zahtjev djeca sama reguliraju unos hrane, a time i ukupan unos energije, koji je u dojene djece manji nego u djece hranjene tvorničkim mliječnim pripravcima. Dugolančane višestrukonezasićene masne kiseline koje se nalaze u majčinu mlijeku, a nema ih u komercijalno dostupnim dojenačkim formulama, omogućuju odgovarajuću ekspresiju i primjerenu funkciju inzulinskih receptora kod dojene djece. Stimulacija adipocita ovisi o sekreciji inzulina. U usporedbi s dojenom djecom, djeca hranjena dojenačkom formulom imaju veći unos bjelančevina čime se potiče sekrecija inzulina i IGF1 (engl. insulin like growth factor), a posljedično tomu stimuliraju adipociti i povećava odlaganje masti već od najranije dobi.

Što se tiče povezanosti trajanja dojenja i pojave debljine, metaanaliza Hardera i sur. je pokazala da se za svaki dodatni mjesec dojenja rizik od pojave prekomjerne tjelesne težine smanjuje za 4%.[35] Među istraživanjima objavljenim u posljednjih godinu dana jedna studija u kojoj je korišteno direktno mjerenje debljine tehnikom DXA (engl. dual-energy X-ray absorptiometry) pokazuje da dojenje i vrijeme uvođenja dohrane ne utječu na debljinu 5-godišnjaka.[36] Zakanj i sur. su utvrdili da dojenje štiti od pojave debljine kod djece hranjene na prsima najmanje 3 mj.,[37] što su pokazale i studije drugih autora,[38,39] dok je jedno ispitivanje u adolescenata pokazalo da protektivno djeluje dojenje ≥6 mj., no nakon što su u statističkoj analizi uzete u obzir zbunjujuće varijable, protektivni učinak dojenja više nije bio izražen.[40]

Sigurno je da sociokulturološke determinante dojenja i debljine mogu utjecati na rezultate istraživanja. Poznato je da je majčina debljina najvažniji prediktor debljine u djece, kao i to da majke s prekomjernom tjelesnom težinom i niskim socijalnim statusom doje rjeđe i kraće. Jedna od metaanaliza je pokazala da kad se uzme u obzir utjecaj debljine roditelja, pušenja majke i socijalnog statusa, dojenje još uvijek smanjuje rizik od nastanka debljine.[34] No postoje i drugi čimbenici koje je teško mjeriti i kontrolirati statističkom analizom, a odnose se na uspostavljanje i trajanje dojenja kao npr. interakcija majka-dijete, spremnost za brigu o djetetu i općenito ponašanje majke u svezi s zdravljem. Zbog toga neki autori predlažu analizu pojave debljine u obitelji (engl. within-family analysis) jer istraživanja provedena među braćom i sestrama, koji odrastaju u gotovo jednakom socijalnom, ekonomskom i kulturnom okružju, smanjuju varijabilnost teško mjerljivih/nemjerljivih čimbenika, što pridonosi točnijem uvidu u utjecaj dojenja na debljinu. Jedno takvo istraživanje usporedilo je pojavu debljine u adolescentnoj dobi kod 112 parova braće i sestara, gdje je jedno dijete bilo dojeno, a drugo nije i utvrdilo da dojenje nema učinak

na pojavu debljine.[41] Slično istraživanje (n=2 372) ispitivalo je povezanost trajanja dojenja i debljine. Prosječna razlika u trajanju dojenja među braćom i sestrama iznosila je 3,7 mj. Utvrđeno je da je rizik od pojave debljine unutar obitelji kod duže dojene djece (>7 mj.) u odnosu na kraće dojenu djecu (<3 mj.) sličan riziku od pojave debljine u čitavoj skupini ispitanika uspoređenih s obzirom na različito trajanje dojenja (OR [OR prema engl. odds ratio=omjer vjerojatnosti] 0,92 vs. OR 0,94). Rezultati potvrđuju protektivni učinak dojenja i sugeriraju da teško mjerljivi sociokulturološki čimbenici nemaju važniji utjecaj na navedeni učinak.[42] Raznolikost rezultata svakako zahtijeva razjašnjenje provedbom opsežnijih studija ili primjenom drugačijih metoda mjerenja izloženosti pojavi kojom se ne može manipulirati, kao što je to dojenje.

Dojenje, astma i atopijske bolesti

Danas je nezamislivo govoriti o primarnoj prevenciji astme i alergijskih bolesti a pri tome ne istakuti ulogu dojenja. Ipak, još nema jasnog i jednoznačnog odgovora na pitanje da li prehrana majčinim mlijekom sprječava nastanak alergijskih bolesti. Dvije recentne metaanalize studija objavljenih u razdoblju 1966–2000. god. pokazuju da dojenje ima protektivni učinak na razvoj atopijskog dermatitisa, osobito u djece s visokim rizikom od razvoja atopije (koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu ili povišenu koncentraciju IgE u krvi pupkovine) te protektivni učinak na razvoj astme u visokorizične djece koja su isključivo dojena najmanje 3 mj. Međutim, kod djece s niskim rizikom od atopije dojenje nema učinak ni na razvoj atopijskog dermatitisa ni na nastanak astme.[43,44]

Rezultati novijih istraživanja su kontroverzni i pokazuju da dojenje može imati protektivni učinak, biti bez učinka ili čak povećati rizik od nastanka astme i atopije. Tako su Sears i sur. prateći kohortu novozelandske djece (n=1 037), utvrdili da dojena djeca (4 i više tjedna) imaju značajno veći rizik od pojave astme u dobi 9 do 26 god. (OR 1,8; 95% CI 1,4–2,5) nego nedojena djeca.[45] Nedavno objavljenja studija među 14-godišnjacima u Australiji pokazuje, pak, da dojenje (uključivo i različitu dužinu dojenja) niti povećava niti smanjuje prevalenciju astme.[46] Za razliku od toga, Kull i sur. su kod švedske djece (n=4 089) ustanovili da dojenje smanjuje rizik od nastanka astme u prve 4 godine života. Prevalencija astme kod djece koja su bila isključivo dojena <4 mj. iznosila je 9,1%, dok je u djece isključivo dojene ≥4 mj. iznosila 6,4% (OR 0,72; 95% CI 0,53–0,97).[47]

Veću prevalenciju atopijskog dermatitisa neki autori povezuju s dužim trajanjem dojenja.[48,49] Tako su Bergmann i sur. utvrdili da se u djece do 7 god. učestalost atopijskog dermatitisa povećava sa svakim dodatnim mjesecom dojenja (OR 1,03; 95% CI 1,00–1,06) i s pozitivnom obiteljskom anamnezom za atopijski dermatitis (OR 2,06; 95% CI 1,38–3,08).[49] Kull i sur. su, međutim, utvrdili da isključivo dojenje ≥4 mj. smanjuje rizik od pojave egzema u dobi od 4 godine, neovisno o pridruženosti astme i senzibilizacije na uobičajene alergene kod ispitivane djece te obiteljskoj anamnezi o atopijskim bolestima.[50]

Poznato je da je pozitivna obiteljska anamneza za atopijske bolesti jedan od najvažnijih čimbenika utjecaja na pojavu bolesti u djece. U kakvoj su povezanosti dužina isključivog dojenja i atopija u obitelji s obzirom na pojavu atopije u djeteta? Wright i sur. su ispitujući pojavu astme kod djece (n=1 246) čije su majke imale astmu, utvrdili da dojenje ima protektivan učinak samo u prve dvije godine života, dok su u dobi od 6 do 13 god. isključivo dojena djeca (≥4 mj.) imala povećani rizik od nastanka astme.[51] Za razliku od toga, Oddy i sur. su ispitujući australsku djecu (n=2 602), našli da majčina astma nije rizični čimbenik za nastanak astme kod isključivo dojene djece.[52] Što se tiče pojave atopijskog dermatitisa, GINA-studija je utvrdila protektivni učinak isključivog dojenja ≥4 mj. u djece čija oba roditelja imaju atopiju,[53] dok je nedavno objavljena studija Pesonena i sur. pokazala da dugotrajno isključivo dojenje (tijekom 9 i više mj.) povećava rizik od pojave atopijskog dermatitisa kod 5-godišnjaka s pozitivnom obiteljskom anamnezom.[54] Protektivni učinak majčina mlijeka na pojavu atopije objašnjava se djelovanjem antimikrobnih, antiinflamatornih i imunomodulacijskih tvari u mlijeku. Istraživanja pokazuju da se mlijeko majki s atopijom razlikuje od mlijeka majki bez atopije u sastavu leukocita, citokina, kemokina i masnih kiselina.[55–58] Neki autori nalaze da je visok sadržaj n-3 LCPUFA u mlijeku povezan s manjim rizikom od pojave atopije kod djece čije majke imaju atopiju,[59,60] dok je jedno istraživanje pokazalo upravo suprotno, tj. da visok sadržaj n-3 PUFA povećava rizik od pojave atopije.[61]

Kontroverznost rezultata svakako zahtijeva daljnja istraživanja u ovom području, a dotle većina stručnjaka smatra da u cilju sprječavanja atopijskih bolesti dojenje treba preporučivati kako za djecu s visokim rizikom od nastanka atopije tako i za djecu s niskim rizikom.[62,63]

Dojenje i dijabetes tipa I

Istraživanja etiologije dijabetesa tipa I sugeriraju da dojenje ima protektivan učinak na pojavu ove bolesti, odnosno da izloženost proteinima kravljeg mlijeka može djelovati kao »trigger« na pojavu dijabetesa tipa I u genski predisponirane djece. Europska multicentrična studija je pokazala da dojenje smanjuje rizik za 41%, i to neovisno o trajanju dojenja.[64] Studija iz Njemačke u kojoj su genski predisponirana djeca (n=1 610) praćena do 5 god. nije utvrdila povezanost dojenja i pojave protutijela vezanih uz dijabetes tip I, i to protutijela na inzulin (engl. IAA), protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. GADA) i protutijela na tirozin fosfatazu (engl. IA-2A), ali je pokazala da rano uvođenje glutena u dojenačku prehranu (prije navršena 3 mj.) povećava rizik od pojave navedenih protutijela.[65] Za razliku od toga, Wahlberg i sur. su u kohorti švedske djece (n=7 208) utvrdili da su kod 2,5-godišnjaka rizični čimbenici od pojave protutijela GADA i IA-2A kratko trajanje dojenja (< 2 mj.), rano uvođenje uobičajenih dojenačkih formula, kasno uvođenje glutena i obilna konzumacija mlijeka u dobi od godine dana.[66]

Važan doprinos razjašnjenju uloge kravljeg mlijeka u etiologiji dijabetesa tipa I očekuje se od TRIGR (Trial to Reduce Type 1 Diabetes in the Genetically at Risk) istraživanja započetog 1992. god. U istraživanju sudjeluju genski predisponirana djeca koja su nakon 6–8 mj. dojenja slučajnim odabirom dobivala ili hidroliziranu formulu ili uobičajenu dojenačku formulu. Predviđeno je praćenje djece do dobi od 10 god., a rezultati bi mogli uputiti na način prevencije dijabetesa tipa I određenom vrstom prehrane, odnosno odgovoriti trebaju li genski predisponirana djeca nakon dojenja biti hranjena hidroliziranom formulom kako bi se spriječila pojava bolesti. Preliminarni rezultati (prosječna dob djece 4,7 god.) pokazuju da je uporaba hidroliziranih formula vezana uz smanjenje autoimunosti na β-stanice gušterače.[67]

Dojenje i ostale imunosno uvjetovane bolesti

Isključivo dojena djeca imaju smanjen rizik od obolijevanja od Crohnove bolesti (OR 0,67; 95% CI 0,52–0,86) i ulceroznog kolitisa (OR 0,77; 95% CI 0,61–0,96) kako to pokazuje metaanaliza 17 studija koje su istraživale ovu problematiku.[68] Zaštita od pojave imunosno posredovanih bolesti crijeva pripisuje se imunomodulacijskom učinku bioaktivnih tvari u mlijeku.

Celijakija je još jedna bolest gdje dojenje ima protektivan učinak, što pokazuju rezultati metaanalize šest studija objavljenih između 1966. i 2004. god. Rizik od pojave celijakije kod djece koja su za vrijeme uvođenja prehrane glutenom još uvijek na prirodnoj prehrani značajno je smanjen, i to za 52% u usporedbi s djecom koja u vrijeme uvođenja glutena nisu dojena. Dugotrajno dojenje također smanjuje rizik od pojave celijakije. Mehanizam na koji majčino mlijeko štiti od pojave ove bolesti nije točno poznat, a pretpostavlja se ovo: prvo, djeca koja su u vrijeme uvođenja prehrane glutenom na majčinu mlijeku dobivaju manje količine glutena nego djeca hranjena dojenačkim formulama; drugo, tijekom infekcija gastrointestinalnog trakta povećava se permeabilnost sluznice crijeva za gluten, a dojenje štiti od infekcija; i treće, imunomodulacijski učinak putem IgA-protutijela i supresija T-limfocita.[69]

Dojenje i neoplastične bolesti

Mogući protektivni učinak majčina mlijeka na pojavu malignoma objašnjava se stimulirajućim i modifikacijskim djelovanjem na imunosni sustav te pospješivanjem njegove maturacije. Što se tiče pojave malignoma u dječjoj dobi, Martin i sur. su na temelju rezultata 26 studija utvrdili da dojenje smanjuje rizik od pojave akutne limfoblastične leukemije (ALL) za 9%, Hodgkinove bolesti za 24% i neuroblastoma za 41%. Nije nađena povezanost dojenja i ostalih tumora kao što su akutna ne-limfoblastična leukemija, non-Hodgkinov limfom, tumori SŽS-a, maligni tumor germinativnih stanica i juvenilni tumor kosti.[70] U nedavno objavljenome preglednom članku o utjecaju dojenja na rizik od pojave leukemije u djece, od četiri rada koja su bila dovoljno visoke kvalitete za traženu analizu, samo su dva pokazala da dojenje smanjuje rizik od pojave ALL.[71] Recentna studija iz SAD-a je, pak, utvrdila da dojenje (i trajanje dojenja) ne utječe na rizik od pojave ALL u djece dobi 0–14 god.[72]

Također je zanimljivo pitanje da li prehrana majčinim mlijekom utječe na pojavu karcinoma u odrasloj dobi. Prema rezultatima The Boyd Orr studije dojenje ne utječe niti na rizik od ukupne pojave karcinoma u odraslih, niti na rizik od pojave pojedinih karcinoma, i to prostate, dojke, želuca i debelog crijeva. Dodatna analiza povezanosti dojenja i karcinoma dojke, koja je osim rezultata ove studije uključila još i rezultate 10 drugih studija, potvrdila je da nema povezanosti, no utvrđeno je da žene koje doje imaju manji rizik od pojave premenopauzalnog karcinoma dojke.[73]

Zaključak

Posljednjih 5 godina istraživači posvećuju sve više pozornosti dugotrajnim učincima dojenja na zdravlje djece i odraslih. Budući da se iz etičkih i praktičnih razloga zdrava djeca ne mogu randomizirati na one koji će biti dojeni i one koji će se hraniti dojenačkom formulom, zaključci se većinom temelje na opažajnim studijama koje govore o povezanosti dojenja i određene pojave ili bolesti, ali ne potvrđuju kauzalitet. Najkonzistentniji rezultati odnose se na povezanost dojenja i kognitivnog razvoja pokazujući da dojene osobe imaju bolji kognitivni razvoj, dok se najkontroverzniji rezultati odnose na povezanost dojenja i atopijskih bolesti. Buduća istraživanja trebala bi jasnije utvrditi dugotrajni programirajući učinak rane prehrane majčinim mlijekom. Ako dojena djeca imaju smanjen rizik od pojave određenih kroničnih dječjih bolesti, a to pokazuje većina dosadašnjih istraživanja, promicanje dojenja i povećanje broja dojene djece bio bi učinkovit način prevencije navedenih bolesti, a ujedno i prevencije nekih od najznačajnijih zdravstvenih rizika na populacijskom nivou. Pedijatri i ostali zdravstveni djelatnici, ali i društvo u cjelini, trebali bi još aktivnije nego do sada podupirati dojenje kao najbolji i najekonomičniji način prehrane djeteta te najbolji način sprečavanja bolesti, promicanja zdravlja i ostvarivanja dobrobiti obitelji i društva.

LITERATURA

1. *American Academy of Pediatrics.* Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005;115:496–506.
2. *WHO.* Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003.
3. *Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED i sur.* Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. JAMA 2001;285:413–20.
4. *Lucas A, Cole TJ.* Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. Lancet 1990;336:1519–23.
5. *Lucas A.* Role of nutritional programming in determining adult morbidity. Arch Dis Child 1994;71:288–90.
6. *Anderson JW, Johnstone BM, Remley D.* Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999;70:525–35.
7. *Daniels MC, Adair LS.* Breast-feeding influences cognitive development in Filipino children. J Nutr 2005;135:2589–95.
8. *Slykerman RF, Thompson JMD, Becroft DMO i sur.* Breastfeeding and intelligence of preschool children. Acta Paediatr 2005;94:832–7.
9. *Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders S, Reinish JM.* The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. JAMA 2002; 287:2365–71.
10. *Richards M, Hardy R, Wadsworth ME.* Long-term effects of breastfeeding in a national birth cohort: educational attainment and midlife cognitive function. Public Health Nutr 2002;5:631–5.
11. *Elwood PC, Pickering J, Gallacher JE, Hughes J, Davies D.* Long term effect of breast feeding: cognitive function in the Caerphilly cohort. J Epidemiol Community Health 2005;59(2):130–3.
12. *Rodgers B.* Feeding in infancy and later ability and attainment: a longitudinal study. Develop Med Child Neurol 1978;20:421–6.
13. *Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF.* The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. Prog Lipid Res 2001;38:1–94.
14. *Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA.* Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. Am J Clin Nutr 1994;60:189–94.
15. *Simmer K.* Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD000376.
16. *Simmer K, Patole S.* Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;1: CD000375.
17. *Martin RM, Gunnell D, Smith GD.* Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: Systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2005;161:15–26.
18. *Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS i sur.* Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. Arch Dis Child 2005;90:582–8.
19. *Cook NR, Cohen J, Herbert PR, Taylor JO, Hennekens CH.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med 1995;155:701–9.
20. *Ebrahim S, Davey Smith G.* Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. J Public Health Med 1998;20:441–8.
21. *Martin RM, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, Elwood P, Yarnell JW, Davey Smith G.* Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: the Caerphilly study. J Epidemiol Community Health 2005;59:121–9.
22. *Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE i sur.* Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in adulthood. Epidemiology 2004;15:550–6.

23. *Martin RM, Ebrahim S, Griffin M i sur.* Breastfeeding and atherosclerosis. Intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Body Orr cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1482–8.
24. *Schack-Nielsen L, Molgaard C, Larsen D, Martyn C, Michaelsen KF.* Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. Br J Nutr 2005;94:1004–11.
25. *Leeson CPM, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A.* Duration of breastfeeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. BMJ 2001;322:643–7.
26. *Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG.* Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. Pediatrics 2002;110:597–608.
27. *Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A.* Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomized study. Lancet 2004;363:1571–8.
28. *Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP.* Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure and obesity. Arch Dis Child 2000;82:248–52.
29. *Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PMS, Hales CN.* Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. Br Med J 1992;304:801–5.
30. *Law MR, Wald NJ, Thompson SG.* By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Br Med J 1994;308:367–73.
31. *Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JK, Furberg CD.* Cholesterol reduction yields clinical benefit: a new look at old data. Circulation 1995;91:2274–82.
32. *Deckelbaum RJ, Williams CL.* Childhood obesity: the health issue. Obes Res 2001;4:239–43.
33. *Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R.* Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1247–56.
34. *Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG.* Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. Pediatrics 2005;115:1367–77.
35. *Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A.* Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2005;162:397–403.
36. *Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR.* Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. Am J Clin Nutr 2006;83:550–8.
37. *Zakanj Z, Wickerhauser-Majer T, Grgurić J.* Prevenira li dojenje nastanak debljine? Paediatr Croat 2004;48:47–52.
38. *Li C, Kaur H, Choi WS, Huang TT, Lee RE, Ahluwalia JS.* Additive interactions of maternal pregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. Obes Res 2005;13:362–71.
39. *Burke V, Beilin LJ, Simmer K i sur.* Breastfeeding and overweight: longitudinal analysis in an Australian birth cohort. J Pediatr 2005;147: 56–61.
40. *Shields L, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W.* Breastfeeding and obesity at 14 years: a cohort study. J Paediatr Child Health 2006;42:289–96.
41. *Nelson MC, Gordon-Larsen P, Adair LS.* Are adolescents who were breast-fed less likely to be overweight? Analyses of sibling pairs to reduce confounding. Epidemiology 2005;16:247–53.
42. *Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Berkey CS i sur.* Breast-feeding and overweight in adolescence. Epidemiology 2006;17:112–4.
43. *Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M.* Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Acad Dermatol 2001;45: 520–7.
44. *Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M.* Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 2001;139:261–6.
45. *Sears MR, Greene JM, Willan AR i sur.* Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. Lancet 2002;360:901–7.
46. *Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ.* Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. Pediatrics 2006;117:e787–e792.
47. *Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M.* Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. J Allergy Clin Immunol 2004;114:755–60.
48. *Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM i sur.* Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. Br J Dermatol 2005;152:742–9.
49. *Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O i sur.* MAS-study group. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. Clin Exp Allergy 2002;32:205–9.
50. *Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M.* Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. J Allergy Clin Immunol 2005;116:657–61.
51. *Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD.* Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. Thorax 2001;56:192–7.
52. *Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH.* Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2002;110: 65–7.
53. *Zutavern A, Lauberau B, von Berg A, Koletzko S, Wichmann E, Heinrich J.* Does the effect of breast-feeding on atopic dermatitis depend on family history of allergy? J Pediatr 2005;147:129.
54. *Pesonen M, Kallio MJT, Siimes MA.* Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. Clin Exp Allergy 2006;36:1011–8.
55. *Järvinen KM Suomalainen H.* Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:243–54.
56. *Böttcher MF, Jenmalm MC, Björksten B, Garofalo RP.* Chemoattractant factors in breast milk from allergic and non-allergic mothers. Pediatr Res 2000;47:592–7.
57. *Laiho K, Lampi AM, Hamalainen M i sur.* Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease. Pediatr Res 2003;53:642–7.
58. *Laitinen K, Hoppu U, Hamalainen M, Linderborg K, Moilanen E, Isolauri E.* Breast milk fatty acids may link innate and adaptive immune regulation: analysis of soluble CD 14, prostaglandin E2, and fatty acids. Pediatr Res 2006;59:723–7.
59. *Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E.* Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:335–8.
60. *Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M i sur.* Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study. J Allergy Clin Immunol 2006;117:440–7.
61. *Stoney RM, Woods RK, Hosking CS i sur.* Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. Clin Exp Allergy 2004;34:194–200.
62. *American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Hypoallergenic infant formulas.* Pediatrics 2000;106:346–9.
63. *Host A, Koletzko B, Dreborg S i sur.* Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80–4.
64. *EURODIAS Substudy 2 Study Group.* Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. Diabetes Care 2002;25:1755–60.
65. *Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E.* Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003;290:1721–8.
66. *Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J.* ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2 ½ year-old Swedish children. Br J Nutr 2006;95:603–8.
67. *Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J i sur.* National TRIGR Study Groups. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. Diabetologia 2005;48: 829–37.
68. *Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S.* Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr 2004;80:1342–52.
69. *Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF.* Effect of breast feeding on risk of celiac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child 2006;91:39–43.
70. *Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD.* Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. Int J Cancer 2005;117:1020–31.
71. *Guise JM, Austin D, Morris CD.* Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. Pediatrics 2005;116:e724–e731.
72. *Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL i sur.* Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Cancer 2005;93: 379–84.
73. *Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD.* Breastfeeding and cancer: the Body Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:1446–57.