

미숙아의 영양관리

Nutritional Support in Premature Infants

장윤실

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

Yun Sil Chang, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 135-710, 서울시 강남구 일원로 81

삼성서울병원 소아청소년과

Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043

E-mail: yschang@skku.edu

투고일자: 2011년 9월 5일, 심사일자: 2011년 9월 7일, 게재확정일자: 2011년 10월 7일

Abstract

In the early postnatal period, prematurely born infants, especially those born at the earliest limits of viability, face a nutritional crisis. A lack of essential nutrients may result in substantial developmental morbidity. In particular, because this period is crucial to proper neurodevelopment, a central concern must be providing essential nutrition for proper neurodevelopment, and the prevention of long-term neurodeficits. Therefore, providing appropriate nutrition for growth and development is one of the most essential concerns in the care of preterm infants. The optimal goal for providing nutrition in the preterm infant is to achieve a postnatal growth rate approximating that of the normal fetus at the same gestational age. However, extra-uterine growth restriction develops during the course of care for most very low birth weight infants admitted to the neonatal intensive care unit. Herein, the optimal nutrient requirements and most recently recommended total parenteral and enteral

feeding strategies are reviewed to provide neonatal clinicians with current guidelines for nutritional care that can improve neurodevelopmental outcomes in preterm infants during and after treatment in the neonatal intensive care unit.

Key Words: Infant, Premature; Nutritional Status; Growth; Intensive Care, Neonatal; Feeding Methods

서론

최근 국내외로 극소 및 초극소 저체중 출생아를 비롯한 전 반적인 미숙아의 생존율이 급격하게 향상되고 있다. 이는 주산의학과 신생아 집중치료술의 발달로 여러 치료법이 향상되고 수액 및 전해질 요법의 세심한 관리와 함께 영양과 성장을 개선시키기 위한 노력에 기인한다 하겠다[1]. 미숙아의 출생 후 성장은 동일 주수에 해당하는 자궁 내 태아와 유사한 성장을 목표로 한다[2]. 그러나 일반적으로 미숙아의 생리적 한계점으로 인하여 재태주수와 출생체중이 낮을 수록 필요한 권장 영양량을 모두 공급하기 어렵고, 또한 기존의 권장 영양량을 모두 공급하여도 출생 후 성장 지연에 빠지기 쉬운 문제점이 있다[3]. 특히 출생체중 1,500 g 이하의 극소 저체중 출생아인 경우 출생 직후 영양학적으로 의학적 응급 상태에 놓이는 만큼, 질과 양 양면이 고려된 영양공급이 신생아집중치료를 있어 매우 중요하다. 상당수의 극소 저체중 출생아들이 신생아 집중치료 후 교정 연령 36주에 성장부진 상태에 놓이게 되는데[4] 이는 재태주수와 출생체중이 작을수록 더욱 심하다. 더욱 중요한 것은 이러한 영양 공급 부전에 의한 성장부진이 추후 장기적 신경 발달에 있어서 좋지 않은 예후와 밀접하게 연관된다는 점이다[5]. 이에 미숙아들에 있어 양호한 성장을 위한 적절한 영양 공급은 장기 신경학적 예후에 있어서도 매우 중요한

바 본론에서는 미숙아의 영양 공급의 관점에서 정맥영양(parenteral nutrition)과 장관영양(enteral nutrition)으로 나누어 주 영양소에 대한 요구도 충족을 위한 공급 원칙을 중심으로 기술하고자 한다.

본론

1. 정맥영양(parenteral nutrition)

미숙아 위장관의 생리적 미성숙과, 운동성 저하, 소화 효소를 비롯한 호르몬 불균형 등으로 인해 출생 직후 장관영양으로 모든 영양 필요량을 공급하는 것은 불가능하여, 생후 초기에 정맥 영양이 반드시 필요한 경우가 많다. 특히 극소 및 초극소 미숙아들은 태아에서 자궁 외 환경으로 전이되는 출생 직후, 태반 영양 공급이 갑자기 끊어짐에 따라 외부 정맥영양에 전적으로 의존하게 되는 영양학적인 응급상황(nutritional emergency)에 놓이게 되므로 가능한 한 빨리 정맥영양 공급이 이루어져야 한다. 미숙아 정맥 영양에 있어 실제로 투여 시 필요한 수액량과 에너지, 그리고 주 영양소 증가 목표 제시가 필요한데 Table 1은 2005년도 유럽에서 발표된 미숙아 정맥영양의 수액과 주 영양소에 대한 권장량이다[6].

1) 단백질과 아미노산

만삭 신생아의 일반적인 이화작용을 예방하기 위해서는 1.5-2 g/kg/day의 단백질 공급이 필요하나, 초극소 미숙아들의 성장을 태아시기의 단백 축적율과 동일하게 하기 위한 단백질 필요량은 3.8-4.0 g/kg/day에 달한다[7-9]. 과거에는 고요소혈증과 대사성 산증을 우려하여 생후 초기 단백질 공급을 제한하였으나, 이는 주로 초기 아미노산 수액

제제의 불완전성에 기인하였던 것으로 최근에는 개선된 아미노산 제제로 비교적 높은 농도의 단백질 공급을 출생 초기에 공급하는 것이 일반적으로 권장되고 있다. 미숙아에서 출생 첫날 1 g/kg/day 또는 3 g/kg/day의 단백질 공급에 따라 군을 나누어 비교하였을 때, 대사성 산증이나 blood urea nitrogen (BUN) 수치가 두 군간에 차이가 없었으며, 3 g/kg/day의 단백질을 공급한 미숙아들과 임신 제 2기, 또는 3기의 태아에서 채취한 혈액에서의 필수 그리고 비 필수 아미노산 농도가 비교적 같은 구성을 보이고, 1 g/kg/day의 단백을 공급받은 미숙아군보다 2배 이상의 높은 농도를 보이는 등 생후 초기 증가된 단백질 공급의 타당성에 대한 연구가 발표되었다[9]. 임상에서 단백질 공급 모니터링 지표로 BUN을 이용하고 있으나, 실제 아미노산 공급량과 BUN과는 직접적인 상관관계를 보이지 않는다는 보고도 있어 아미노산의 초과 독성에 대한 모니터링을 위한 적절한 방법을 찾기 어려운 실정이다[10]. 현재까지는 미숙아들에서 생후 초기 수일에 걸쳐서 천천히 단백질 공급량을 늘려가는 방법이 많이 추천되고 있으나 이 또한 단백질에 대한 내성을 향상시킨다는 명확한 증거는 없다. 단백질의 필요량은 개개인의 아미노산 필요량에, 특히 생체에서 합성 불가능한 필수 아미노산의 필요 정도에 따라 달라지는데, 초극소 미숙아들의 혈장내 아미노산 구성에 대한 충분한 정보는 아직 미흡하다. 미숙아에서 필수 아미노산 중 threonine과 lysine은 부족시 단백 합성이 제한될 수 있는 매우 필수적인 요소이고[9], 조건부 필수 아미노산으로 분류되고 있는 cysteine, tyrosine은 액체에 잘 녹지 않는 문제점이 있으며, 특히 cysteine은 수액제제에서 불안정한 성분이어서 보편적으로 사용하는 단백질 수액제제에 거의 포함되어 있지 않다[11-13]. 글루타민 역시 회전이 빠른 세포에서 중요한 에너지원으로 사용되고, 핵산과 단백질의 중요한 전구체로

Table 1. Fluid and Macronutrient Guidelines for Parenterally Fed Premature Infants by the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism in 2005

	Goal, per kg/day	When to start
Fluid, ml		
BW <1.5 kg	160-180	immediately with 80-90 ml/kg per day
BW >1.5 kg	140-160	immediately with 60-80 ml/kg per day
Energy, kcal	110-120	
Protein, g	1.5-4.0	postnatal day 1
Lipids, g	up to 3-4	postnatal days 1-3
Carbohydrates, g	up to 11.5-18.0 (8.0-12.5 mg/kg per min)	immediately with 5.8-11.5 g/kg per day (4-8 mg/kg per min)

써 미숙아에게 중요한 조건부 필수 아미노산이지만, 이 또한 수액제에서는 불안정한 문제가 있다[14].

2) 포도당, 탄수화물

포도당은 신생아의 뇌 대사에 이용되는 유일한 물질로써 이를 충족하기 위한 포도당 생성속도는 만삭아에서 3-5 mg/kg/min[15], 초극소 미숙아에서는 더 높아서 8-9 mg/kg/min 으로 알려져 있다[16]. 미숙아에서 정상 혈당 농도를 유지하고 당의 필요량을 충족시키기 위한 정맥영양으로의 당 공급량은 생후 첫날 6 mg/kg/min으로 시작하여 단계적으로 10-12 mg/kg/min 까지 증가시키는 지침이 권장되고 있다[1]. 초극소 미숙아들에서 적어도 혈당은 40 mg/dL 이상으로 유지하여 저혈당을 방지해야 하나 오히려 이들에서는 고혈당이 더 흔한 부작용으로 약 20-85%에서 나타나고 고혈당이 되는 경우에 정맥으로 공급되는 포도당 농도를 낮추게 되므로 이로 인한 당의 공급에 제한이 초래되는 경우가 많다[17]. 고혈당은 보통 혈장에서 포도당 수치가 150 mg/dL 이상인 경우라고 알려져 있으나 보통 200 mg/dL 이하인 경우에는 특별한 치료를 요하지 않는다[18]. 초극소 미숙아에서 고혈당이 흔한 이유는 말초에서의 당 이용을 촉진하고, 간의 당 생성을 억제하여 조절하는 기능을 수행하는 인슐린의 저항성에 기인한다. 고혈당은 당의 공급을 억제하여 충분한 칼로리 공급을 받지 못하게 할 뿐만 아니라, 혈액의 삼투압을 높여 고장성 당뇨와 탈수, 전해질 불균형을 초래하고, 뇌실 내 출혈을 야기하는 것으로 알려져 있으나[19,20], 실제 임상에서 삼투압에 의미 있는 영향을 주는 혈당 수치는 360 mg/dL 이상 이라는 보고도 있어 [21] 이에 대해 아직 논란이 많다. 고혈당에 대한 조절 방법은 당의 공급을 제한하거나, 어느 정도 범위까지의 고혈당을 허용하거나, 추가로 인슐린 치료를 시작하는 방법이 사용되고 있다. 극소 미숙아들에서 인슐린을 병합하여 사용하는 것이 효과적으로 당의 농도를 낮추면서 칼로리를 보강함으로써 몸무게를 증진시키는 것에 효과적이라는 보고가 있으나[22,23], 한편으로 초극소 미숙아들에서 단백질 동화작용에 별 효과가 없었다는 보고도 있다[24]. 무엇보다도 최근 극소저체중 출생아에서 시도된 초기 인슐린 치료가 고혈당증을 낮추어 이들의 생존율을 향상시킬 수 있는가 하는 국제적인 무작위 전향적 연구가 시도되었으나[25], 오히려 초기 인슐린 치료군에서 저혈당의 빈도가 높고 28일

째 사망률이 올라가는 예측치 못한 결과로 인해 조기 중단되었다. 따라서 극소 미숙아들에서 인슐린의 일상적인 사용은 권유되지 않는다[26]. 한편 고용량의 정맥영양 단백질을 공급한 경우, 저용량의 단백질을 공급한 경우보다 측정되는 인슐린의 양이 약 2배 정도로 증가하기에[9] 정맥영양에 있어 아미노산을 충분히 공급하면 인슐린 호르몬의 분비를 증가시키고 따라서 당의 농도를 낮출 수 있다는 기대가 있다.

3) 지방

아직도 태아의 성장과 발달에 필요한 지방의 정상 요구량에 대한 연구가 충분히 이루어져 있지 않은 상태이나 필수 지방산이 장기간 공급되지 않는다면 신경 수초 형성이 부적절하게 이루어져 신경세포의 발달 및 시냅스 형성과 기능 장애를 초래하므로 가급적 출생 초기 공급이 필요하다 [27]. 정맥영양의 경우 현재 시판되는 제품들의 필수 지방산의 구성비율이 다르나 총 0.5 g/kg/day 이상을 공급하는 경우 필수지방산 필요량은 충족이 가능하며[28], 출생 후 외부에서 4일 이상 지방이 공급되지 않는 경우 필수 지방산의 결핍이 초래되기에, 이를 예방하기 위해서는 적어도 0.5-1 g/kg/day 이상의 지방이 공급되어야 한다[29]. 한편 정맥내 지방 공급은 당 생성을 유도하는 간의 지방산의 산화과정에 관여하는 보조인자들과 효소들을 촉진함으로써 결과적으로 초기의 당 신생에 기여하여 고혈당 발생과 연관이 있다[30]. 현재까지는 지방 불내성, 고혈당증, 면역 기능 저하, 빌리루빈 대사 저하, 폐기능 저하 등의 가능성을 우려하여, 초기에 그리고 빠른 속도로 지방을 공급하는 것을 꺼려왔으나 최근에는 조기 지방 공급이 미숙아의 만성폐질환 위험 증가와는 관련 없음 또한 보고되고 있다[31]. 초기에 정맥을 통한 지방 주입이 단기간의 성장 촉진과 예후의 개선에 매우 효과적이라고 결론을 내리기는 어려우나, 생후 첫날부터 지방을 공급하는 것에 대한 명확한 금기 또한 없다. 따라서 최근에는 정맥영양에서 지방은 총 칼로리의 25-40% 정도를 구성하도록 하고, 지방수액제제로 10%보다는 20%를 사용하여 24시간에 걸쳐서 천천히 투입하며, 첫 수일 내에 0.5 g/kg/day으로 시작, 증량하여 3-4 g/kg/day 이상을 초과하지 않도록 하고, 트리글리세리드 혈장 수치를 모니터링 하여 200 mg/dL 이하를 유지토록 권고하고 있다 [1].

4) 기반시설과 바람직한 지원

실제적으로 신생아의 정맥영양이 잘 수행되기 위해서는 미숙아에서 정맥영양에 의한 효과 및 부작용을 정확히 알고 있는 의료진에 의해 처방되는 것이 중요하다. 그 뿐만 아니라 정맥영양 수액제를 무균적 상태에서 제조하고 저장할 수 있도록 잘 준비된 병원과 약국 시설 등이 필요하고, 중심 정맥의 정확한 위치를 확인할 수 있는 이동식 X-ray 장치 등과 정맥영양의 부작용을 빠르고 정확히 모니터링할 수 있는 혈액 검사실 가동 등의 기반 시설들이 필수적이다. 무엇보다도 미숙아의 영양 및 임상 상태의 변화에 따라 매일매일 처방을 조정할 수 있어야 하며 이를 위해 신생아의사를 보조하는 약사, 또는 영양사 등의 영양 보조팀이 함께 운영될 수 있다면 신생아중환자실 입원 중 미숙아 환자 개인별로 좀더 많은 영양 및 단백질 공급을 공급하여 성장 증가를 유도할 수 있는 개별화된 영양 치료를 시행하는데 있어서 매우 이상적일 수 있다. 이러한 노력들은 궁극적으로 미숙아 환자들의 유병과 사망을 줄이고 병원재원 일수를 줄일 수 있기에 충분한 투자가 고려되어야 한다.

2. 장관 영양(enteral nutrition)

태아는 산모의 자궁 내에서 양수를 삼키면서 장의 성숙과 발달이 이루어진다. 태아는 하루 150 cc/kg 정도의 양수를 삼키면서 단백질 공급량의 25%를 충족하는데 만약 이 과정이 이루어지지 않게 된다면 장이 위축되게 된다[32]. 24주에서 32주 사이 태아의 장에는 소화효소와 위산이 존재하며, lactase도 비록 만삭아 보다 적은 양이나 분비 가능하다. 따라서 조기에 출생한 미숙아들에게 장관영양을 진행하여도 어느 정도 소화와 흡수가 가능하며, 장관 영양이 장기간 이루어지지 않으면 위장관 위축이 초래된다는 것이 비교적 잘 알려져 있다[33]. 소량의 장관 영양이 위장관에 영양학적인 자극을 주고, 총 정맥영양 만으로는 부족한 복합적인 영양분을 공급하며, 정맥 영양이 장기화 되는 것을 예방할 수 있기 때문에, 적극적인 초기 영양 공급에 있어 초기 장관 영양 도입은 간과할 수 없는 중요한 요소이다[1,34]. 현재까지 미숙아에서 조기에 장관 영양 시작을 주저하였던 가장 큰 이유는 미숙아 괴사성 장염의 위험이 증가하는 것에 대한 두려움에 기인하였다. 그러나, 모유 특히 초유를 공급하였을 때, 초기 장관 영양이 장의 위축을 예방하고, 장 성숙을

Table 2. Fluid and Macronutrient Guidelines for Enterally Fed Premature Infants by ESPGHAN in 2010

	Goal (per kg/day)	Goal (per 100 kcal)
Fluid, ml	135-200	not applicable
Energy, kcal	110-135	not applicable
Protein, g		
BW <1 kg	4.0-4.5	3.6-4.1
BW >1 kg	3.5-4.0	3.2-3.6
Lipids, g	4.8-6.6	4.4-6.0
Carbohydrates, g	11.6-13.2	10.5-12.0

Modified from Ref. 37 with permission from Wolters Kluwer Health

촉진하며, 장기적으로 수유 곤란을 줄이고, 괴사성 장염 또한 줄이는 것이 보고되었다[35,36]. 초극소 미숙아에서 장관 영양을 시작하고 진행하는 것에 대한 명확한 기준에 대해서는 아직 논란이 있으나 장관영양 영양 필요량에 있어 총 에너지뿐만 아니라 충분한 단백질 공급이 미숙아 성장의 질적인 면에서 매우 중요하다고 강조되고 있다. Table 2는 유럽에서 최근에 발표한 미숙아 장관 영양에 있어 필요한 수액과 주 영양소의 필요 요구량에 대한 권장 기준이다 [37].

1) 최소 경관 수유(Minimal enteral feeding)

보편적으로 미숙아들에게 5-25 cc/kg/day 정도 소량의 모유 또는 분유로 위장관 영양을 시도하는 것을 minimal enteral feeding (MEF)이라 한다. 이는 위장관의 기능을 촉진하는 면에서 “priming feeding” 또는 장관의 성장에 긍정적인 영향을 고려하여 “trophic feeding” 혹은, 영양 공급의 1차적인 주된 비중이 아닌 면에서 “non nutritive feeding”이라고도 부르기도 한다[38]. 이에 대한 여러 동물실험에서 짧은 기간이라도 초기 장관 영양을 공급하였을 때, 공급하지 않은 신생 동물들과 비교하여, 장 점막 질량이 현저히 증가되고, 장 점막의 성장 발달, 운동성 뿐만 아니라 간과 췌장의 대사에 관여하는 위장관 호르몬이 의미 있게 증가됨이 관찰되었다[36]. 또한 장관 영양을 하루에 12 cc/kg 정도로 소량 진행하여도 6일 이상이 되면 위의 호르몬 농도가 의미 있게 증가하는 소견 또한 보고되었다[38]. 여러 임상 연구들에서도 조기에 MEF를 시행한 미숙아 군에서 완전 장관 영양 도달 시기가 더 빠르고, 몸무게가 더 빠르게 증가하며, 수유 곤란이 적고 광선치료의 필요가 줄고, 혈중 gastrin 농도가 증가하고, 소장의 기능과 구조적 성숙

이 촉진되고, 재원기간이 줄어드는 결과들이 보고 되었다 [39,40]. 이는 국내 단일기관 연구에서도 동일한 결과를 보인 바 있다[41,42].

2) 모유 수유

분유에 비하여 모유 수유는 미숙아들에서 감염과 알러지의 유발, 괴사성 장염의 발생률을 의미 있게 낮추는 것으로 알려져 있다[43]. 대부분의 신생아 집중 치료실에서는 첫 수유로 모유를 가장 선호하고 있으나, 모유만으로는 미숙아의 영양 요구량을 충족시켜 이상적인 성장을 유도하기 위한 칼로리 단백질, 나트륨과 칼슘, 인 등의 무기질의 공급은 불충분하다. 이러한 제한점을 극복하기 위하여 미숙아 모유 수유 시 부족한 성분들을 보충하여 제공할 수 있는 모유 강화제들이 개발되어 널리 사용되고 있다[44,45].

모유 강화제는 미숙아들이 정상적으로 성장하는 데에 필요한 영양 공급과 함께 전적인 모유수유가 가능하도록 설계된 특수 영양식으로, 탄수화물은 정제 유당과 텍스트린으로 구성하여 소화와 용이하도록 하고, 유청단백질 대 카세인의 비율이 모유와 유사한 수준으로 맞추어져 구성되어있다. medium chain triglyceride (MCT) 와 b-palmitate로 흡수를 증진을 유도하고, 칼슘, 인, 나트륨, 칼륨, 망간, 구리 등과 지용성 비타민(Vitamin D, E, K)을 보강, 강화하도록 조제되었다[44,46].

미숙아에서 권장되는 모유 수유의 지침으로는 신선하거나, 48시간 이내에 유축하여 냉장시킨 모유 또는 냉동 모유로 출생 첫날부터 MEF를 시작하여 환자의 종합적인 상태를 모니터링하면서 수유 정도를 관찰하여, 점진적으로 증량하는 것을 원칙으로 한다. 점차 수유량을 증량하여 100 cc/kg/day 이상 수유 가능하게 되면, 모유 강화제를 시작하고, 몸무게는 15 g/kg/day, 키는 1 cm/week 정도 증가하며, 소변의 칼슘 배설량은 6 mg/kg/day 이하, 인은 4 mg/kg/day 이하의 소변 배설량을 보이는 것이 이상적이다[47]. 미숙아의 몸무게가 성장하여 1,800-2,000 g 정도 될 때까지 혹은 직접 수유에 도달 하는 시점까지 모유 강화제를 지속하는 것이 권장된다.

3) 특수 조제유

미숙아들에게 사용되는 미숙아 분유는 주로 유당의 양을 줄이고 glucose polymer를 늘리고 지방성분으로 MCT를

첨가하고 단백질의 양을 늘리고 칼슘과 인, 비타민의 함량을 늘여서 미숙아 영양 권장량에 부합하도록 제조되고 있다. 또한 장의 흡수 부전이 의심되는 경우에는 단백질의 성분을 콩단백 또는 가수분해 또는 완전 아미노산베이스로, 탄수화물은 유당을 제한한 특수 분유들을 일시적으로 사용해 볼 수 있다.

이전에는 미숙아분유 사용은 신생아집중치료실 퇴원 전까지 국한하고 퇴원 후에는 만삭아 분유로 바꾸어 주었으나, 특히 극소 미숙아들의 경우 퇴원 당시 만삭 몸무게에 이르지 못하고 따라잡기 성장을 위한 영양 요구량이 높아 퇴원 후 만삭아 분유만으로는 이들의 따라잡기 성장을 충족시키기 어려운 점이 부각되었다. 따라서 극소저체중 출생아인 경우 미숙아 분유 및 모유 강화제의 사용 필요성이 지속적으로 제기되고 있으며, 퇴원 후 이들 수유가 만삭아 분유 수유보다 퇴원 후 성장과 신경학적 발달에 있어 긍정적이라는 결과들이 보고되고 있다[48,49]. 따라서 최근에 극소 저체중 출생아의 경우에는 미숙아 분유와 만삭아 분유 사이의 성분으로 조성된 미숙아 퇴원 분유(preterm discharge formula)를 퇴원 후 수개월간 사용하고, 모유 수유를 할 경우 모유 강화제를 사용하는 것이 권장되고 있다.

결론

미숙아의 영양 공급은 자궁 내 태아 성장과 같은 이상적인 성장을 유도하기 위해서이나 극소, 초극소 미숙아들에 있어서 이를 충족시키기는 매우 어렵다. 따라서 완전한 영양 공급과 수유 지침을 개발하기 위해서는 아직도 더 많은 연구와 개선이 필요한 상태이다. 신생아중환자실 입원 중 또는 퇴원 후 미숙아 영양에 대해서는 적절한 영양공급 방법의 효과와 부작용에 대한 숙지와 함께 정맥영양 및 보조가 가능한 기반시설 또한 필수적이다. 체계화된 정맥영양 및 장관영양 공급은 환자 개개인에 따른 개별 적정화가 필요하고 이를 통해 단기간의 성장 호전에 대한 효과와 함께 장기적으로 양호한 신경발달도 기대할 수 있는 지속적인 노력과 관심이 필요하다.

References

1. Hay WW, Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94:245-54.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;75:976-86.
3. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007;31:56-60.
4. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
5. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337-43.
6. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
7. Rivera A, Jr., Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993;33:106-11.
8. Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, Melara DL, Hay WW, Jr., Fennessey PV. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1128-35.
9. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW, Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53:24-32.
10. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005;25:130-3.
11. Roberts SA, Ball RO, Filler RM, Moore AM, Pencharz PB. Phenylalanine and tyrosine metabolism in neonates receiving parenteral nutrition differing in pattern of amino acids. *Pediatr Res* 1998;44:907-14.
12. Wykes LJ, House JD, Ball RO, Pencharz PB. Aromatic amino acid metabolism of neonatal piglets receiving TPN: effect of tyrosine precursors. *Am J Physiol* 1994;267:E672-9.
13. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Cysteine supplementation to cysteine-free intravenous feeding regimens in newborn infants. *Am J Clin Nutr* 1981;34:914-23.
14. Parimi PS, Kalhan SC. Glutamine supplementation in the newborn infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:19-25.
15. Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol* 1986;251:E71-7.
16. Hertz DE, Karn CA, Liu YM, Liechty EA, Denne SC. Intravenous glucose suppresses glucose production but not proteolysis in extremely premature newborns. *J Clin Invest* 1993;92:1752-8.
17. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004;9:37-47.
18. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:377-87.
19. Stonestreet BS, Rubin L, Pollak A, Cowett RM, Oh W. Renal functions of low birth weight infants with hyperglycemia and glucosuria produced by glucose infusions. *Pediatrics* 1980;66:561-7.
20. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:1811-8.
21. Kairamkonda VR, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr* 2008;45:29-38.
22. Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth

- weight infants with hyperglycemia, *J Pediatr* 1989;114:273-80.
23. Ditzenberger GR, Collins SD, Binder N. Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants, *J Perinat Neonatal Nurs* 1999;13:70-82.
 24. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants, *J Pediatr* 1998;132:948-53.
 25. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants, *N Engl J Med* 2008;359:1873-84.
 26. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007615.
 27. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development, *Semin Neonatol* 2001;6:437-49.
 28. Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia, *Am J Clin Nutr* 1996;63:687-97.
 29. Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, Tolley EA. Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation, *Am J Clin Nutr* 1993;58:35-42.
 30. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants, *Pediatr Res* 2003;54:480-6.
 31. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005256.
 32. Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie, *Clin Perinatol* 2000;27:221-34, viii.
 33. Simon J N. Gastrointestinal function and its ontogeny: how should we feed the preterm infant? *Semin Neonatol* 1996;1:59-66.
 34. Hay WW, Jr. Nutritional needs of the extremely low-birth-weight infant, *Semin Perinatol* 1991;15:482-92.
 35. Stoddart RW, Widdowson EM. Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 h after birth, III. Fluorescence histochemistry of the carbohydrates of the intestine, *Biol Neonate* 1976;29:18-27.
 36. Heird WC, Schwarz SM, Hansen IH. Colostrum-induced enteric mucosal growth in beagle puppies, *Pediatr Res* 1984;18:512-5.
 37. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for pre-term infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
 38. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and 'minimal enteral feeding', *Acta Paediatr Scand* 1986;75:719-23.
 39. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000504.
 40. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000504.
 41. Jeon GW, Park SE, Choi CW, Hwang JH, Chang YS, Park WS. The effects of early enteral feeding in extremely low birth-weight infants, *Korean J Pediatr* 2005;48:711-5.
 42. Lee HY, Lee GY, Kim MJ, Jeon GW, Shim JW, Chang YS, et al. The effect of early enteral trophic feeding within 24 hours after birth in extremely low birth weight infants of 26 weeks and less, and birth weight below 1,000 g, *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:59-65.
 43. Kosloske AM. Breast milk decreases the risk of neonatal necrotizing enterocolitis, *Adv Nutr Res* 2001;10:123-37.
 44. Schanler RJ. Human milk fortification for premature infants, *Am J Clin Nutr* 1996;64:249-50.
 45. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants, *Am J Clin Nutr* 1996;64:142-51.
 46. Corvaglia L, Aceti A, Paoletti V, Mariani E, Patrono D, Ancora G, et al. Standard fortification of preterm human milk fails to meet recommended protein intake: bedside

- evaluation by Near-Infrared-Reflectance-Analysis. *Early Hum Dev* 2010;86:237-40.
47. Lawrence RA. Breastfeeding in the premature infant. *J Arab Neonatal Forum* 2005;2:43-9.
48. Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, et al. Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics* 2001;107:683-9.
49. Jeon GW, Jung YJ, Koh SY, Lee YK, Kim KA, Shin SM, et al. Preterm infants fed nutrient-enriched formula until 6 months show improved growth and development. *Pediatr Int* 2011;53:683-8.