

I lattini sono tutti uguali?

Angela Alfarano*, Elena Cama*, Marina Foti*, Maria Carmela Lia*, Giuseppe De Caro**

*Specializzande in Pediatria; **Specializzando in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università di Messina

Gli Autori di questo scenario appartengono a un gruppo di lavoro e di formazione coordinato da Giuseppe Magazzù, professore ordinario presso la Clinica Pediatrica di Messina e Direttore della UO di Fibrosi Cistica e Gastroenterologia Pediatrica, da Maria Francesca Siracusano e Sergio Conti Nibali. Il gruppo, composto da giovani pediatri e specializzandi, collabora alla rubrica "Scenari" già da alcuni anni. Questo "Scenario" è il primo di una serie che si propone la valutazione critica con metodologia EBM della letteratura in tema di componenti nutrizionali dei lattini adattati.

Abstract

Are all infant formula the same?

In Italy all infant formula apply to the CODEX Standard for Infant Formula; they may have different concentration and content of the so called: "functional nutrients": among which LC-PUFA. This variability should justify the increased cost. In order to verify whether LC-PUFA content in these formula really improves neurocognitive and visual development and prevents allergies in preterm and at term infants we searched for evidenced based literature. There is no evidence showing the need of LC-PUFA supplementation in infant formula for the three outcomes considered.

Quaderni acp 2005; 12(6): 265-269

Key words Fatty acids unsaturated. Child development. Visual acuity. Hypersensitivity

In Italia le formule adattate presenti in commercio sono tutte conformi ai requisiti del CODEX Standard for Infant Formula, ma variano per contenuto e concentrazione dei cosiddetti "nutrienti funzionali": fra questi gli LC-PUFA. Questo giustificherebbe la differenza di costo. Abbiamo cercato in letteratura se esistano evidenze scientifiche che giustifichino la scelta di una formula in base alla presenza o meno di acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA), responsabili, secondo alcuni Autori, di un migliore sviluppo neurocognitivo e visivo, e della prevenzione delle allergie in bambini sani e nati a termine. Gli studi pubblicati non mostrano evidenze sui benefici della supplementazione con LC-PUFA nelle formule rispetto ai tre outcomes considerati.

Parole chiave Acidi grassi polinsaturi. Sviluppo del bambino. Acuità visiva. Ipersensibilità

Abbreviazioni: acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA); acido alfa-linolenico (ALA); acido eicosapentaenoico (EPA); acido docosaesanoico (DHA); acido linoleico (LA); acido arachidonico (ARA).

Scenario clinico

L'entrata in commercio di formule adattate a basso costo, disponibili, oltre che nelle farmacie, anche presso i punti vendita della grande distribuzione, ha acceso in Italia un interessante dibattito. Alcuni neonatologi, pediatri e nutrizionisti si

sono schierati a favore delle formule a più alto costo, sostenendo che questo atteggiamento è giustificato da una migliore qualità del latte. La differenza sarebbe data dall'aggiunta di "nutrienti funzionali". Tra questi gli LC-PUFA. Ci siamo chiesti se effettivamente esistano differenze qualitative e quantitative tra i lattini adattati e se la supplementazione con LC-PUFA migliori – come si sostiene – lo sviluppo neurocognitivo e l'acuità visiva e prevenga le allergie. Tutto questo in bambini sani nati a termine e allattati artificialmente.

Background

Studi osservazionali hanno evidenziato in bambini allattati al seno un miglior sviluppo neurocognitivo nel primo anno di vita rispetto a quelli allattati con formula, suggerendo la presenza nel latte materno di fattori responsabili del miglioramento delle facoltà cognitive (1,2). Tra questi fattori sono stati segnalati gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena. I precursori degli LC-PUFA sono l'acido alfa-linolenico (ALA), da cui derivano l'acido eicosapentaenoico (EPA), l'acido docosaesanoico (DHA) e l'acido linoleico (LA), da cui deriva l'acido arachidonico (ARA). Gli LC-PUFA costi-

TABELLA 1: CONTENUTO (G/100 ML) DI LC-PUFA NEL LATTE MATERNO E IN ALCUNE DELLE FORMULE SUPPLEMENTATE PRESENTI IN COMMERCIO IN ITALIA

LC-PUFA	Latte materno (a) (17)	Humana1(28)	Aptamil1 (29)	Nidina 1PE (28)	Coop1 (28)	Neolatte1 (28)	Bebilac1 (28)
LA	0.71 ± 0.40	0.532	0.446	0.520	0.63	0.64	0.63
ALA	0.05 ± 0.02	0.051	0.071	0.067	0.06	0.07	0.06
ARA	0.02 ± 0.01	0.015	0.012				
DHA	0.01 ± 0.004	0.007	0.007				
EPA	0.003 ± 0.001						

(a) x ± DS

Per corrispondenza:
 Angela Alfarano
 e-mail: angela.alfarano@virgilio.it

scenari leggere e fare

TABELLA 2: RCT IN DOPPIO CIECO CHE VALUTANO L'EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON LC-PUFA SULLO SVILUPPO NEURO-COGNITIVO E VISIVO

Autore	Pazienti-intervento	Outcome	Risultati	Commenti
Birch 2005 (11)	103 bambini randomizzati entro 5 gg di vita in 2 gruppi: (b) CF=52 (c) DHA + ARA=51 per 52 settimane	(d) ERG a 6 settimane di vita (e) PEV, stereocuità a 6, 17, 39, 52 settimane di vita	PEV significativamente migliori nel gruppo supplementato rispetto al controllo a 6, 17, 39 e 52 sett. (p<0.001) Stereocuità significativamente migliore nel gruppo supplementato rispetto al controllo a 17 settimane (p<0.001), ma non a 39 e 52 sett.	Persi al follow-up: 17% Dati espressi in medie e non analizzabili in tabelle 2x2 I risultati relativi all'ERG non vengono esposti ma si rimanda a un successivo articolo
Bouwstra 2005 (12)	474 bambini randomizzati nei primi giorni di vita in 3 gruppi: (f) BF=159 (b) CF=169 DHA+ARA=146 per 2 mesi	A 18 mesi: (g) val. Hempel Bayley scales of Infant Development	Nessuna differenza significativa tra i vari gruppi	Il 46% dei BF riceveva prima dei due mesi DHA + ARA per una media di 3 settimane
Xiao-Ming 2004 (13)	271 bambini 1 ^a coorte (245 b.): randomizzati, entro 1 ^a sett. di vita, in 3 gruppi: (h) F.A =69 (h) F.A. + BF=124 (i) F.H (52 b.) per 6 mesi 2 ^a coorte (26 b.): (f) BF	A 3 e a 6 mesi: 1) Bayley Scales of Infant Development 2) incidenza di infezioni del tratto respiratorio/gastrointestinale	Nessuna differenza significativa tra i vari gruppi	Risultati parzialmente espressi come differenza di score MDI a tre mesi
Bouwstra 2003 (14)	397 bambini 1 ^a coorte (250 b.): randomizzati, nei primi giorni di vita, in 2 gruppi: (b) CF=131 DHA+ARA=119 2 ^a coorte: (f) BF=147	Qualità dei "movimenti mediamente anormali" (l) a 3 mesi	Incidenza di "movimenti mediamente anormali" significativamente maggiore nel gruppo CF rispetto al gruppo supplementato (p=0.04). NNT 8.4 (IC 95%: 4.4-78.2)	Persi al follow-up: 24% Outcome surrogato
Auestad 2003 (15)	277 bambini 1 ^a coorte (197 b.) randomizzati nei primi giorni di vita in 3 gruppi (b) CF= 65 DHA= 65 DHA+ARA= 66 per 12 mesi 2 ^a coorte (80 b.): (f) BF per 3 mesi	QI (Stanford Binet), vocabolario espressivo e recettivo, acuità visiva (Teller Acuity Cards) a 12, 14 e 39 mesi	Nessuna differenza significativa tra i vari gruppi	
Voigt 2002 (16)	80 bambini randomizzati in 4 gruppi e allattati, dalla nascita a 120 giorni di vita, con formule aventi rispettivamente: - ALA 0.4% = 20 - ALA 1.0% = 20 - ALA 1.7% = 20 - ALA 3.2% = 20	A 1 anno: - Bayley Scales of Infant Development (m) CAT/CLAMS (n) GM	Nessuna differenza significativa tra i vari gruppi per Bayley Scales of Infant Development e CAT/CLAMS; Scores GM significativamente minori nel gruppo allattato con formula contenente ALA 0.4% rispetto ALA 1.0% (p<0.05)	Persi al follow-up: 45% Dati espressi in medie non analizzabili in tabelle 2x2
Birch 2002 (17)	65 bambini (f) BF per 6 sett. (consentiti max 120 ml/die di latte artificiale), quindi randomizzati in 2 gruppi: (b) CF = 33 DHA+ARA = 32 per 1 anno. Dopo la randomizzazione sospensione allattamento al seno entro 2 settimane	- PEV a 6, 17, 26 e 52 settimane di vita - Stereocuità a 17, 26, 39 e 52 settimane di vita	PEV significativamente migliori nel gruppo supplementato rispetto al controllo a 17 (p<0.003), 26 e 52 settimane (p<0.001). Stereocuità significativamente migliore nel gruppo supplementato rispetto al controllo (p<0.005) a 17 settimane ma non ai successivi controlli	Persi al follow-up: 18% Dati espressi in medie non analizzabili in tabelle 2x2 Criticabile dal punto di vista etico

Autore	Pazienti-intervento	Outcome	Risultati	Commenti
Auestad 2001 (18)	404 bambini 1 ^a coorte (165 b.): (f) BF 2 ^a coorte (239 b.): randomizzati, entro 9 giorni di vita, in 3 gruppi (b) CF= 77 (o) DHA + ARA 1 = 80 (o) DHA + ARA 2 = 82	- acuità visiva (Teller Acuity Cards) a 2, 4, 6, 12 mesi - Fagan Test of Infant Intelligence a 6-9 mesi - Bayley Scales of Infant Development a 6-12 mesi (p) Linguaggio 9-14 mesi (q) Temperamento a 6-12 mesi	Nessuna differenza significativa tra i vari gruppi	
Makrides 2000 (19)	176 bambini 1 ^a coorte (103): (f) BF 2 ^a coorte (73): randomizzati in 4 ^a giornata di vita in 2 gruppi: (r) LA/ALA 10:1= 36 (r) LA/ALA 5:1= 37 per 34 settimane	PEV a 16 e 34 settimane	Nessuna differenza significativa tra i vari gruppi	
Hoffman 2000 (20)	141 bambini 1 ^a coorte (33 b.) randomizzati in 3 gruppi: (b) CF = (s) NP DHA = (s) NP DHA + ARA = (s) NP 2 ^a coorte=79 b. randomizzati in 3 gruppi: (b) CF = 26 DHA = 26 DHA + ARA = 27 3 ^a coorte (29 b.) = (f) BF	1 ^a coorte: (d) ERG a 6 e 17 sett. 2 ^a coorte: PEV a 6, 17, 26, 52 sett. 3 ^a coorte: PEV a 6, 17, 26, 52 sett.	1 ^a coorte: ERG dei gruppi supplementati significativamente migliori rispetto al controllo (p=0.04) a 6 sett. ma non a 17 sett. 2 ^a coorte: PEV dei gruppi supplementati significativamente migliori rispetto al controllo a 17 (p=0.04) e a 52 sett. (p<0.0005) ma non a 26 sett.	Persi al follow-up: 28% Dati espressi in medie e non analizzabili in tabelle 2x2 L'articolo nella descrizione della popolazione fa riferimento a un altro articolo (30) dove la prima coorte non è descritta

(b) CF = formula controllo; (c) DHA + ARA = formula supplementata con DHA + ARA; (d) ERG = elettroretinogramma; (e) PEV = potenziali evocati visivi; (f) BF= latte materno; (g) Tecnica di Hempel: misura le funzioni motorie, tono muscolare, riflessi e funzionalità nervi cranici assegnando un punteggio; (h) FA= Frisolac Advanced, formula contenente LA, ALA, ARA e DHA; (i) FH = Frisolac H, formula contenente ALA + LA; (l) General movements: movimenti globali tipici dei primi mesi di vita che interessano tutte le parti del corpo valutati mediante videoregistrazione; (m) CAT Clinical Adaptive Test; CLAMS Clinical Linguistic Auditory Scale; (n) GM=Gross Motor Scale of the released gessel developmental inventory; (o) DHA+ARA 1=formula contenente DHA+ARA derivati dall'uovo; DHA+ARA 2=formula contenente DHA+ARA derivati dall'olio di pesce e fungo; (p) MacArthur Communicative Development Inventories; (q) Infant Behavior Questionnaire; (r) LA/ALA = formula supplementata con LA+ALA nella proporzione indicata; (s) NP= dati non pubblicati

tuiscono i principali acidi grassi della serie n-6 e n-3 presenti nel tessuto nervoso (3-5); il DHA è anche il maggiore componente dei fotorecettori di membrana nella retina (5). Essi vengono incorporati durante la vita intrauterina e continuano ad accumularsi fino al 2° anno di vita (6-8), perché il neonato è in grado di sintetizzarli a partire dai loro precursori. Per quel che riguarda la prevenzione delle allergie, è stato evidenziato che una dieta ad alto contenuto di olio di pesce, ricco di n-3, può avere effetti antinfiammatori tramite l'inibizione competitiva sul metabolismo dell'acido arachidonico,

precursore dei leucotrieni, tra i principali mediatori chimici responsabili dell'insorgenza del broncospasmo (9). Nel 2001 è stata pubblicata una revisione sistematica (10), che prende in esame 9 RCT pubblicati dal 1996 al 2000, il cui outcome era di valutare se la supplementazione con LC-PUFA in bambini sani e nati a termine allattati al seno o con formula sia sicura e abbia effetti benefici su funzioni visive e sviluppo neurocognitivo valutati attraverso specifici test (*nota 1*). L'intervento consiste nella supplementazione della formula con LC-PUFA (LA, ALA e i loro derivati DHA, ARA, EPA in

varie combinazioni) e il confronto è attuato con latte materno e/o formula non supplementata. Gli Autori dichiarano che: "esistono poche evidenze a supporto dell'ipotesi che la supplementazione con LC-PUFA conferisca un beneficio riguardo allo sviluppo visivo o generale nei nati a termine...". Scrivono anche che gli studi esaminati sono di scarsa consistenza metodologica nella valutazione dello sviluppo neurologico dei bambini che assumono la formula supplementata, che la composizione delle formule utilizzate è molto variabile, per cui concludono che il beneficio deve essere dimostra-

TABELLA 3: RCT IN DOPIO CIECO CHE VALUTANO L'EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON LC-PUFA PER LA PREVENZIONE DELLE ALLERGIE

Autore	Pazienti-intervento	Outcome	Risultati	Commenti
Mihrshahi 2003 (23)	616 bambini nati da madri con asma allergico, randomizzati in 4 gruppi: - placebo. Non profilassi ambientale = 149 - placebo + profilassi ambientale = 155 - (t) dieta supplementata. Non profilassi ambientale = 159 - dieta supplementata + profilassi ambientale = 153	A 18 mesi: - valutazione di asma, wheeze, tosse ed eczema attraverso questionario ai genitori - prick test e IgE totali	Nessuna differenza significativa tra i gruppi tranne per: - (u) asma persistente (p=0.02); OR 0,67 (IC 95%: 0,48-0,93) - wheeze > 1 sett. (p=0,04); OR 0,66 (IC 95%: 0,45-0,97) nei pazienti che praticavano dieta supplementata versus i non supplementati	Persi al follow-up: 10% Supplementazione in epoche di vita variabili
Mihrshahi 2004 (24)	Stesse coorti dello studio precedente	A 18 mesi: - valutazione di asma, wheeze e tosse attraverso questionario ai genitori - prick test e IgE totali	Nessuna differenza significativa tra i gruppi tranne per: - wheeze (p=0.031) - uso di broncodilatatori (p=0.001) - tosse notturna (p<0.001) nei pazienti con più alti livelli ematici di LC-PUFA	Persi al follow-up: 38% Dati espressi in medie e non analizzabili in tabelle 2x2. Supplementazione in epoche di vita variabili. L'outcome non tiene conto delle variabili relative alla profilassi ambientale
Peat 2004 (25)	Stesse coorti dello studio precedente	A 3 anni: - valutazione di asma, wheeze, tosse ed eczema attraverso questionario ai genitori - prick test e IgE totali	Nessuna differenza significativa tra i gruppi tranne per: - tosse (p=0.03): OR= 0,64 (IC 95%: 0,45-0,90) - tipo di tosse: (v) atopica/non atopica (p=0.003): OR=0,48 (IC 95%: 0.30-0.77) nei pazienti con dieta attiva rispetto ai non supplementati	Persi al follow-up: 15% Supplementazione in epoche di vita variabili

(t) formula supplementata con DHA + EPA fino ai 6 mesi. Capsule di olio di pesce aggiunto agli alimenti, a partire dai 6 mesi di vita o all'introduzione del latte artificiale; (u) asma persistente = presenza, in meno di 6 settimane, di 3 o più episodi di wheeze, almeno un episodio di tosse notturna e uso giornaliero di farmaci antiasmatici; (v) tosse atopica e non atopica: definita in base alla positività o negatività dei prick rispettivamente

to da studi con prove di maggiore numerosità e durata.

Il confronto tra le formule adattate presenti in commercio in Italia per qualità e concentrazione di acidi grassi mostra che, pur essendo conformi alle raccomandazioni del CODEX Standard for Infant Formula (che prescrive solo il contenuto minimo di LA e del totale dei lipidi), esse presentano diversa concentrazione e composizione in LC-PUFA. La principale differenza riguarda la presenza di DHA e ARA: i pochi latti che li contengono hanno costo maggiore rispetto agli altri e sono acquistabili esclusivamente in farmacia. L'ALA è invece presente in tutti i latti, pur non essendo raccomandato dal CODEX, con concentrazioni spesso maggiori nei latti più economici.

La **tabella 1** mostra gli LC-PUFA presenti nel latte materno e quelli aggiunti

ad alcune tra le formule più diffuse in commercio, differenti per prezzo e modalità di distribuzione.

La domanda

Nei **bambini sani a termine** [POPOLAZIONE], la **supplementazione della formula con LC-PUFA** [INTERVENTO] rispetto a formule non supplementate [CONFRONTO] ha effetti benefici su **sviluppo neurocognitivo e visivo** [1° OUTCOME] e sulla **prevenzione delle allergie** [2° OUTCOME]?

Strategia di ricerca

Inizialmente è stata condotta una ricerca nel Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) utilizzando il termine "**Fatty Acids, Unsaturated**", che non conteneva aggiornamenti alla revisione del 2001, contenuta anche nel Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE) con il termine "**Fatty Acids**" (10).

La ricerca delle fonti primarie

Per l'**OUTCOME**: *sviluppo neurocognitivo e visivo*.

Dopo aver verificato l'esistenza dei termini MeSH "**Fatty Acids, Unsaturated**" AND "**Child Development**" OR "**Visual acuity**", abbiamo condotto la nostra ricerca su PubMed inserendo la funzione LIMITS (*All Infants: birth-23 months, Publication Date from 2000 to 2005, Human, English, RCT*). Sono stati selezionati 48 articoli, di cui 13 RCT in doppio cieco pertinenti (11-22), tutti effettuati su popolazioni di bambini sani e nati a termine. Di questi, due sono compresi tra quelli analizzati dalla Cochrane (21, 22), per cui non saranno oggetto dell'analisi. Abbiamo escluso gli articoli in cui la supplementazione con LC-PUFA avveniva tramite alimenti diversi dalla formula o iniziava in gravidanza (**tabella 2**). Per l'**OUTCOME**: *prevenzione delle al-*

lergie. Abbiamo proseguito la nostra ricerca utilizzando i termini MeSH “*Fatty Acids, Unsaturated*” AND “*Hypersensitivity*”; con la funzione LIMITS (*All Infant: birth-23 months, English, Humans, RCT*). Abbiamo ristretto la ricerca a 85 articoli, di cui 6 pertinenti (23-27). Di questi, uno è stato analizzato dalla Cochrane (26) e un secondo è il design paper dei due studi condotti dal gruppo Mihrshahi e coll. (27) (tabella 3).

Risultati

L'analisi degli RCT condotti in doppio cieco evidenzia la disomogeneità della dimensione del campione (da 65 pazienti a 616), della durata dell'intervento (formula supplementata somministrata da 8 a 52 settimane), degli outcome e dei criteri di valutazione (tabelle 2 e 3).

Degli studi esaminati che hanno come outcome lo sviluppo cognitivo uno solo (14) dimostrerebbe che la supplementazione della formula con DHA + ARA determina una riduzione dei “*movimenti mediamente anormali*” (General Movements) che hanno, però, una dubbia predittività sullo sviluppo neurocognitivo del bambino. Gli Autori, giudicando significative le differenze riscontrate ($p=0.04$), non calcolano l'NNT che risulta pari a 8.4 (IC 95% da 4.4 a 78.2). Lo studio è inoltre gravato da un'alta percentuale di persi al follow-up (24%); l'analisi dei risultati non è condotta secondo intention to treat. Gli articoli che sostengono l'efficacia della supplementazione con DHA + ARA (11, 17, 20) o con solo DHA (20) nel migliorare l'acuità visiva a 52 settimane sono gravati da un'alta percentuale di persi al follow-up. I risultati inoltre sono espressi in medie perciò, pur se statisticamente significativi, non sono valutabili in termini di stima del beneficio atteso per il singolo paziente.

Tre articoli (23-25) suggeriscono un vantaggio dell'associazione DHA + EPA in alcune forme di asma. Tali studi utilizzano la popolazione di un unico RCT, con una notevole percentuale di persi al follow-up. Va inoltre sottolineato che non esiste attualmente in commercio in Italia una formula contenente l'associazione di LC-PUFA utilizzata nello studio.

Conclusioni

Dalla revisione degli RCT in doppio cieco non sono emerse evidenze a supporto di un reale beneficio dell'alimentazione con formula supplementata con

LC-PUFA sullo sviluppo neurocognitivo e visivo e sulla prevenzione delle allergie nei bambini sani e nati a termine. Non vi è sulla base delle evidenze pubblicate una obiettiva ragione per consigliare di nutrire i bambini allattati artificialmente con una formula addizionata con LC-PUFA, che è anche più costosa. ♦

Nota

(1) Sviluppo visivo: potenziali evocati visivi (PEV) e/o misure dell'acuità visiva (Teller acuity cards). Sviluppo neurocognitivo: Bayley Scales of Infant Development, test di Knobloch, Passamanick and Sherrards, test di Brunet-Lézine, Fagan Test of Infant Intelligence, Stanford Binet IQ, Problem solving test, scale di sviluppo del linguaggio come la McArthur Communicative Development Inventory e il Peabody Picture Vocabulary Test.

Bibliografia

- (1) Tembrouy MC, Otero A, Polanco I et al. Influence of breast feeding on the infant's intellectual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:32-6.
- (2) Horwood LJ, Fergusson DM. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics* 1998;101:1-7.
- (3) Jensen CL, Heird WC. Lipids with an emphasis on long chain polyunsaturated fatty acids. *Clin Perinatol* 2002;29:261-81.
- (4) Clandinin MT, Chappel JE, Leong S et al. Intrauterine fatty acids accretion rates in human brain: implication for fatty acids requirements. *Early Hum Dev* 1980;4:121-9.
- (5) Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120:S 129-38.
- (6) Green P, Glozman S, Kamensky B. Developmental changes in rat brain membrane lipids and fatty acids. The preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1999;40: 960-6.
- (7) Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:315S-322S.
- (8) Cetin I, Giovannini N, Alvino G et al. Intrauterine growth restriction is associated with changes in polyunsaturated fatty acid fetal-maternal relationships. *Pediatr Res* 2002;52:750-5.
- (9) Mihrshahi S, Peat JK, Webb K et al. The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma. *Control Clin Trials* 2001;22:333-54.
- (10) Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4.
- (11) Birch EE, Castaneda YS, Wheaton DH et al. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2005;81:871-9.
- (12) Bouwstra H, Dijk-Brouwer DA, Boehm G et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Paediatr* 2005;94:26-32.
- (13) Ben XM, Zhou XY, Zhao WH et al. Growth and development of term infants fed with milk with long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1268-70.
- (14) Bouwstra H, Dijk-Brouwer DA, Wildeman JA et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids

have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr* 2003;78:313-8.

(15) Auestad N, Scott DT, Janowsky JS et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics* 2003;112:e177-83.

(16) Voigt RG, Jensen CL, Fraley JK et al. Relationship between omega3 long-chain polyunsaturated fatty acid status during early infancy and neurodevelopmental status at 1 year of age. *J Hum Nutr Diet* 2002;15:111-20.

(17) Birch EE, Hoffman DR, Castaneda YS et al. A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr* 2002;75:570-80.

(18) Auestad N, Halter R, Hall RT et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 2001;108:372-81.

(19) Makrides M, Neumann MA, Jeffrey B et al. A randomized trial of different ratios of linoleic to alpha-linolenic acid in the diet of term infants: effects on visual function and growth. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:120-9.

(20) Hoffman DR, Birch EE, Birch DG et al. Impact of Early Dietary Intake and Blood Lipid Composition of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on Later Visual Development. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2000; 31:540-53.

(21) Birch EE, Garfield S, Hoffman DR et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:174-81.

(22) Makrides M, Neumann MA, Simmer K et al. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;105:32-8.

(23) Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB et al. Childhood Asthma Prevention Study. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162-8.

(24) Mihrshahi S, Peat JK, Webb K et al. CAPS Team. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 517-22.

(25) Peat JK, Mihrshahi S, Kemp AS et al. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:807-13.

(26) Lucas A, Stafford M, Morley R et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:1948-54.

(27) Mihrshahi S, Peat JK, Webb K et al. The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma. *Control Clin Trials* 2001;22:333-54.

(28) Prezzo giusto, latte uguale. *Altroconsumo* 2005;182:16-7.

(29) Giovannini M, Riva E, Verduci E et al. I lattini formulati di inizio non sono tutti uguali dal punto di vista nutrizionale. *Doctor Pediatría* 2005;2:42-6.