

I lattini sono tutti uguali?

Eleonora Di Tommaso*, Marina Foti*, Maria Carmela Lia*, Valeria Manzo*, Giuseppe Vieni*, Giuseppe Liotta**

* Specializzandi in Pediatria, Università di Messina

** Specializzando in Pediatria, Università di Palermo

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 secondo di una serie che si propone la valutazione critica con metodologia EBM della letteratura in tema di componenti nutrizionali dei lattini adattati. Il primo è stato pubblicato su Quaderni acp 2005;12:265.

Abstract

Are all infant formulas the same?

Infant formulas in Italy are all in conformity with CODEX Standard for Infant Formula; they may vary for quality and quantity of the so called "functional nutrients" thus justifying a considerable difference in cost and quality. We searched literature for scientific evidences justifying the choice of an infant formula with a higher protein and nucleotide's concentration. At the moment there are no evidences supporting the benefits of a different protein composition or of nucleotide's supplement in infant formulas for a better child development or for infection's and allergies' prevention.

Quaderni acp 2006; 13(1): 36-39

Key words Proteins. Nucleotides. Infant formula. Child development. Child growth. Hypersensitivity. Infectious disease prevention

In Italia le formule adattate presenti in commercio sono tutte conformi ai requisiti del CODEX Standard for Infant Formula, ma variano per quantità e qualità dei cosiddetti "nutrienti funzionali" e questo ne giustificherebbe la differenza di costo e di qualità. Abbiamo cercato in letteratura le evidenze scientifiche che supportino la scelta di una formula in base a concentrazione e qualità delle proteine e alla presenza di una maggiore o minore quantità di nucleotidi. Gli studi pubblicati non mostrano evidenze sui benefici della modificazione della composizione proteica né della supplementazione con nucleotidi nelle formule rispetto a crescita e sviluppo neurocognitivo del bambino, prevenzione delle infezioni e allergie.

Parole chiave Proteine. Nucleotidi. Latte artificiale. Sviluppo neurocognitivo. Crescita. Ipersensibilità. Prevenzione delle infezioni

Scenario clinico

La commercializzazione di formule adattate a basso costo, disponibili presso i punti vendita della grande distribuzione, oltre che nelle farmacie, ha acceso in Italia un importante dibattito. Alcuni neonatologi, pediatri e nutrizionisti si sono schierati a favore delle formule a più alto costo, sostenendo che esso è giustificato da una migliore qualità del latte, determinata dall'aggiunta di "nutrienti funzionali", tra i quali i nucleotidi, o da una modificazione quantitativa e qualitativa delle proteine tale da renderlo più simile al latte materno. Premesso che, ovviamente, i lattini non sono tutti uguali (*tabella 1*), ci siamo chiesti se effettivamente la supplementazione con nucleotidi

o la modificazione della composizione proteica siano capaci di influenzare crescita e/o sviluppo neurocognitivo o di prevenire allergie o infezioni in bambini sani nati a termine e allattati artificialmente.

Background

Proteine. Tra latte materno e latte vaccino ci sono importanti differenze relative al contenuto proteico. Il latte vaccino presenta infatti un maggiore quantitativo di proteine (15 g/l vs 9-11 g/l del latte materno), un diverso rapporto sieroproteine/caseina (20:80 vs 60:40 del latte umano) e un minore contenuto di alfa-lattoalbumina (20-25% del contenuto proteico totale del latte umano vs 2-3%

del latte vaccino). Questa rappresenta la principale proteina del latte materno, ricca di aminoacidi essenziali (principalmente triptofano e cisteina) (1-2). Nelle formule adattate il maggior contenuto proteico è necessario per garantire al neonato un adeguato apporto di aminoacidi essenziali (1). Ciò fa sì che esse contengano un carico complessivo di aminoacidi maggiore rispetto a quello richiesto per la crescita, con conseguente maggiore produzione di cataboliti azotati che devono essere eliminati dall'emuntorio renale (1).

La *tabella 1* mostra la quantità di proteine presenti nel latte materno, in alcune tra le formule più diffuse in commercio, differenti per prezzo e modalità di distribuzione, e le quantità minime e massime (in grammi/100 kCal) raccomandate dall'ESPGHAN e dal CODEX per le formule adattate (3).

Nucleotidi. Sono presenti nella quota azotata non proteica del latte materno (10-29 mg/l pari a 1-4 mg/100 kCal); sono metaboliti di vitale importanza in quanto implicati in molte funzioni cellulari (4). Sono sintetizzati nella cellula a partire da precursori quali aminoacidi, ribosio, formiato e CO₂. Costituiscono i precursori monomerici degli acidi nucleici (DNA e RNA), sono componenti di diversi coenzimi (NAD, NADP, FAD, CoA) e rappresentano preziose riserve di energia (ATP) (5). Infine giocano un ruolo importante nella funzione immune, incrementando l'attività dei linfociti T e Natural Killer (6) e favoriscono i normali processi di sviluppo, maturazione e riparazione del tratto gastrointestinale (7).

La *tabella 2* mostra la quantità di nucleotidi presenti nel latte materno e in alcune

Per corrispondenza:

Giuseppe Vieni

e-mail: giuseppevien@libero.it

scenari

leggere e fare

TABELLA 1: QUANTITÀ DI PROTEINE PRESENTI NEL LATTE MATERNO E IN ALCUNE TRA LE FORMULE PIÙ DIFFUSE IN COMMERCIO

Costituente (g/100 kCal)	Latte materno ESPGHAN	Raccomand. CODEX	Raccomand. ESPGHAN	Humana 1	Nidina 1PE	Coop 1	Bebilac 1
Proteine	1,17-1,43	1,8-3	1,8-4	2,5	1,82	2,28	2,28

TABELLA 2: QUANTITÀ DI NUCLEOTIDI PRESENTI NEL LATTE MATERNO E IN ALCUNE TRA LE FORMULE PIÙ DIFFUSE IN COMMERCIO

Costituente (g/100 kCal)	Latte materno	Raccomand. ESPGHAN	Nidina 1PE	Coop	Bebilac 1
Nucleotidi totali	1-4	1,8-3	4,47	4,92	4,92

TABELLA 3: RCT CHE VALUTANO L'EFFETTO DELLA MODIFICAZIONE DELLA COMPOSIZIONE PROTEICA DELLA FORMULA ADATTATA

Autori/Setting	Pazienti-intervento	Outcome	Risultati	Commenti
Lien E et al. 2004 (1) 19 centri in USA e Canada	193 neonati a termine, sani, età <= 14 gg, PN e LN: 10°-90° centile. Peso e lunghezza all'arruolamento: 10°-90° centile. Allattati esclusivamente con formula, randomizzati in 2 gruppi: CF=98 EF=95	Peso, lunghezza, percentuale del peso ideale per altezza, circonferenza cranica a 4, 8, 12 settimane	Nessuna differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi	Analisi in doppio cieco, secondo "intention to treat". Persi al follow-up: 31%. Le 2 formule confrontate hanno una minima differenza nella concentrazione proteica totale (1,9 la EF vs 2 g/100 kCal la CF)
Raiha NC et al. 2002 (8) Clinica Ostetrica di Milano e Palermo (Italia)	113 bambini nati a termine (37-42 settimane), sani, PN 2500-4500 grammi, randomizzati in 4 gruppi: BF=28 CF=29 EF1=29 EF2=27	Peso, lunghezza, BMI a 30, 60, 90, 120 giorni	Nessuna differenza statisticamente significativa fra i gruppi	Studio in cieco, con analisi statistica multivariata (valutazione di sesso, esposizione al fumo di sigaretta, educazione della madre) Persi al follow-up 22%, esclusi dall'analisi finale

PN=peso alla nascita - LN=lunghezza alla nascita - CF=formula di controllo - EF=formula sperimentale, arricchita con alfa-lattoalbumina bovina e con minore contenuto proteico totale - BF=allattati esclusivamente al seno - CF=allattati con formula di controllo con contenuto proteico totale di 2,2 g/100 kCal - EF1=allattati con formula sperimentale con contenuto proteico totale di 1,8 gr/100 kCal (limite minimo raccomandato dall'ESPGHAN) - EF2= allattati con un'altra formula sperimentale con contenuto proteico totale di 1,8 g/100 kCal, con aggiunta di triptofano per raggiungere concentrazioni simili a quelle del latte materno.

formule in commercio. Il CODEX non annovera i nucleotidi tra i componenti necessari delle formule adattate. L'ESPGHAN invece raccomanda che l'aggiunta opzionale dei nucleotidi nei lattici artificiali non superi i 5 mg/100 kCal (3). Le formule a costo più alto non contengono una quantità maggiore di nucleotidi rispetto a quelle a costo più basso.

Le domande

Per le proteine

Nei bambini sani nati a termine [POPOLAZIONE], differenze qualitati-

ve e/o quantitative del contenuto proteico della formula adattata [INTERVENTO] rispetto a formule standard [CONFRONTO] possono influenzare la crescita o lo sviluppo neurocognitivo, e prevenire le allergie o le infezioni [OUTCOME]?

Per i nucleotidi

Nei bambini sani nati a termine [POPOLAZIONE], la supplementazione di nucleotidi [INTERVENTO] rispetto a formule standard [CONFRONTO] può influenzare la crescita o lo sviluppo

neurocognitivo, e prevenire le allergie o le infezioni [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

Proteine

In letteratura secondaria (*Cochrane Library*), utilizzando i termini "proteins AND infant formula/nutrition" non troviamo articoli pertinenti. In letteratura primaria (Mesh di *PubMed*) utilizzando la stringa di ricerca "proteins AND infant formula OR infant nutrition" troviamo 28.492 articoli; inserendo i *LIMITS Humans, English, All Infants:*

TABELLA 4: RCT CHE VALUTANO GLI EFFETTI DI FORMULE SUPPLEMENTATE CON NUCLEOTIDI SUGLI OUTCOME CONSIDERATI

Autori/Setting	Pazienti-intervento	Outcome	Risultati	Commenti
Schaller JP et al. 2004 (9) 18 Ospedali USA	477 bambini nati a termine (37-42 settimane), sani. PN > 2500 grammi, Apgar a 5 min \geq 7, randomizzati in 3 gruppi: 1) CF=147 2) EF=138 3) BF=192 Vengono somministrate in doppio cieco le dosi dei vaccini anti-polio, anti-Hib, anti-difterite, anti-tetano	Risposta anticorpale ai vaccini Effetto sulla "morbilità", definita da crescita e numero di visite pediatriche per episodi infettivi Controlli a 2, 6, 7, 12 mesi	Risposta anticorpale anti-polio di tipo 1 significativamente più alta ($p=0,04$) nel gruppo EF vs il gruppo CF Nessuna differenza per gli anti-polio tipo 3, anti-Hib, anti-difterite, anti-tetano Non significative differenze relative a crescita e numero di visite pediatriche per episodi infettivi	Analisi secondo "intention to treat" tranne per poliovirus. Persi al follow-up: 20% per tutti i bambini arruolati Dati non analizzabili mediante tabella 2x2 Outcome surrogato Quantità di nucleotidi aggiunta quasi doppia rispetto a quantità massima raccomandata da ESPGHAN (9,6 vs 5 mg/100 kCal)
Tsou Yau Kl et al. 2003 (4) 7 Ospedali Taiwan	336 bambini nati a termine (38-42 settimane), sani. PN > 2500 grammi, Apgar a 5 min \geq 8, età 1-7 gg, randomizzati in 2 gruppi: 1) CF=170 2) EF=166 Vengono somministrate le 3 dosi del vaccino anti-epatite B (1-7 gg, 4-5 settimane, 24 settimane) Durata 48 settimane	Incidenza di diarrea nella fascia di età compresa fra 8 e 48 settimane Incidenza di infezioni respiratorie Valutazione della risposta sierologica al vaccino anti-epatite B e dei livelli sierici di immunoglobuline A, E, M	Nel gruppo EF incidenza di diarrea più bassa del 25,4% nella fascia d'età compresa fra 8 e 28 settimane di vita, del 14,2% nella fascia 8-48 settimane, ma tali differenze non sono statisticamente significative ($p=0,05$ e $0,06$ rispettivamente). Incidenza di infezioni respiratorie 1,13 volte più alto nel gruppo EF ($p=0,02$). Non differenze significative relative al titolo anticorpale anti-epatite B e ai valori sierici di IgM e IgE; valori sierici di IgA più alti nel gruppo EF ma con differenza non significativa ($p=0,05$)	Dati espressi in percentuali o in medie e non analizzabili in tabelle 2x2 Non definiti i persi al follow-up Non definito il tipo di analisi Quantità di nucleotidi aggiunta quasi doppia rispetto a quantità massima raccomandata da ESPGHAN (9,6 vs 5 mg/100 kCal)
Pickering LK et al. 1998 (10) 13 Ospedali USA	370 bambini nati a termine (38-42 settimane), sani, di 4-10 gg di vita. PN, LN e circonferenza cranica $>5^{\circ}$ percentile, randomizzati in 3 gruppi: - CF=125 - EF=121 - BF=124 Durata 12 mesi. Vengono somministrate le dosi dei vaccini anti-polio, anti-Hib, anti-difterite, anti-tetano	Risposta anticorpale ai vaccini al 6°, 7° e 12° mese di vita Parametri auxologici al 1°-2°-4°-6°-7°-12° mese	Il gruppo EF ha una concentrazione sierica significativamente più alta di anticorpi anti-Hib al 7° e al 12° mese rispetto al gruppo CF ($p<0,01$ e $<0,005$); al 6°-7°-12° mese ($p<0,05$) rispetto al gruppo BF; di anticorpi anti-difterite solo al 7° mese ($p<0,05$) rispetto agli altri 2 gruppi Nel gruppo BF la risposta anticorpale <i>antipolio</i> al 6° mese è significativamente maggiore rispetto agli altri due ($p<0,05$) Non significative differenze relative alle altre risposte anticorpali Non significative differenze relative ai parametri auxologici	Persi al follow-up: 16% Dati espressi in medie e non analizzabili in tabelle 2x2 Outcome surrogato Quantità di nucleotidi aggiunta quasi doppia rispetto a quantità massima raccomandata da ESPGHAN (9,6 vs 5 mg/100 kCal)

CF=formula standard di controllo - EF=formula sperimentale supplementata con 72 mg/l di nucleotidi (pari a 9,6 mg/100 kCal) - BF=allattati esclusivamente al seno per 2 mesi, successivamente alcuni integrano o sostituiscono il latte materno con formula non supplementata con nucleotidi.

birth-23 months, RCT”, ne otteniamo 286. Solo 2 risultano pertinenti.

Nucleotidi

In letteratura secondaria (*Cochrane Library*), utilizzando i termini “*nucleotides AND infant formula/nutrition*” non troviamo articoli pertinenti. In letteratura primaria (Mesh di *PubMed*) utilizzando la stringa di ricerca “*nucleotides AND infant formula OR infant nutrition*” troviamo 28.497 articoli; inserendo i *LIMITS* “*Humans, English, All Infants: birth-23 months, RCT, Publication Date from 1995 to 2005*”, ne otteniamo 454. Solo 4 risultano pertinenti.

Risultati

Proteine

Gli articoli analizzati (*tabella 3*) mostrano come le varie modifiche quantitative/qualitative della composizione proteica della formula adattata non comportino differenze significative sulla crescita dei bambini nati a termine, sani, appropriati per età gestazionale e con alimentazione esclusivamente latte. Non abbiamo trovato in letteratura articoli che prendono in considerazione gli altri outcome considerati (sviluppo neuropsichico, prevenzione delle allergie o infezioni).

Nucleotidi

Gli studi analizzati (*tabella 4*), che presentano diversi limiti metodologici, non mostrano alcuna azione preventiva sulle infezioni né vantaggi sulla crescita di formule adattate arricchite con nucleotidi, peraltro in quantità quasi doppia rispetto a quella massima raccomandata dall'ESPGHAN, in bambini nati a termine e sani. Solo uno studio mostra una tendenza (comunque non statisticamente significativa) alla riduzione degli episodi di diarrea fra 8 e 48 settimane di vita dei bambini alimentati con la formula arricchita, ma lo stesso studio mostra anche che questi ultimi hanno rischio maggiore di sviluppare infezioni respiratorie (4). Gli studi analizzati sono caratterizzati da outcome surrogati, in quanto la maggiore o minore risposta sierologica ai vaccini, in bambini che non sono immunocompromessi, non si può considerare correlata col rischio di infezioni. L'articolo di Buck e coll. è stato analizzato ma non preso in considerazione, in quanto in esso si valuta l'effetto di una formula

arricchita con l'aggiunta di nucleotidi (9,6 mg/100 kcal) su un outcome surrogato (valutazione in vitro della variazione di numero e percentuale delle cellule immunitarie), diverso dagli outcome da noi presi in considerazione (11).

Conclusioni

In base ai risultati della nostra ricerca possiamo concludere che non esistono in letteratura studi che abbiano dimostrato che l'aggiunta di “nutrienti funzionali”, tra i quali i nucleotidi, o la modificazione quantitativa e qualitativa delle proteine siano capaci di influenzare la crescita e/o lo sviluppo neurocognitivo o di prevenire allergie o infezioni in bambini sani nati a termine e allattati artificialmente. Rispetto a questi outcome considerati non sembra giustificato suggerire di preferire latte che abbiano queste caratteristiche. ♦

Bibliografia

- (1) Lien E, Davis AM, Euler AR, et al. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added alpha-lactalbumin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:170-6.
- (2) Lien E. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1555-8.
- (3) Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula. Recommendations of an ESPGHAN coordinated International Group of experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:584-99.
- (4) Tsou Yau KI, Huang CB, Chen W, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:37-43.
- (5) Joseph G. Cory, Ph. D. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations 1992;13:394-420.
- (6) Carver JD, Pimentel B, Cox WI, et al. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics* 1991;88:359-63.
- (7) Uauy R, Quan R, Gil A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. *J Nutr* 1994;124:1436-41.
- (8) Raiha NC, Fazzolari-Nesci A, Cajozzo C, et al. Whey predominant, whey modified infant formula with protein/energy ratio of 1,8 g/100 kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:275-81.
- (9) Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, et al. Effect of Dietary Ribonucleotides on Infant Immune Status. Part 1: Humoral Responses. *Pediatric Research* 2004;56:883-90.
- (10) Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998;101:242-9.
- (11) Buck RH, Thomas DI, Winship TR, et al. Effect of Dietary Ribonucleotides on Infant Immune Status. Part 2: Immune Cell Development. *Pediatric Research* 2004;56:891-900.

ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI

TABIANO XV SÌ, NO, FORSE

24-25 febbraio 2006

Centro Congressi
Grand Hotel Terme Astro

Venerdì 24 febbraio

- ore 8,45 Il benvenuto alle Terme
ore 9,00 Mod. G. C. Biasini, F. Panizon
Il PdF deve vaccinare (G. Gregori, Piacenza)
Accesso Asmatico: istruzioni scritte
(E. Barbi, Trieste)
Vaccinazioni in Italia e in Europa
(L. Grandori, Bologna)
Fare meno con più (parole)
(L. Peratoner, Pordenone)
ore 11,00 Intervallo
ore 11,30 Sessioni parallele
Asma (E. Barbi, Trieste)
Vaccini (L. Grandori, G. Gregori, F. Panizon)
ore 13,00 Colazione di lavoro
ore 15,00 Mod. F. Panizon, L. Peratoner
Tosse cronica e malocclusione dentaria
(E. Bernkopf, Parma)
Interventi educativi: alla ricerca
dell'EBM (F. Panizon, Trieste)
I latte artificiali (G. C. Biasini, Cesena)
Gli UV fanno bene (V. Di Lernia, Reggio E.)
Sostenere l'allattamento al seno
(M. Prodi, Formigine)
ore 17,30 Intervallo
ore 18,00 Sessioni parallele
Bocca e respirazione (E. Bernkopf, Parma)
Cute (V. Di Lernia, Reggio E.)
Latte e latte (G. C. Biasini, M. Prodi)
ore 20,00 Cena

Sabato 25 febbraio

- ore 9,00 Mod. G. C. Biasini, L. Peratoner
Lo sport fa bene (L. Capra, Ferrara)
I raggi fanno male (L. Peratoner, Pordenone)
Il destino lontano del grande prematuro
(F. Panizon, Trieste)
Prick a tutti gli eczemi (E. Barbi, Trieste)
ore 11,00 Intervallo
ore 11,20 La paura di vivere oggi
(M. Valcarenghi, Milano)
I bambini hanno bisogno di un futuro
(F. Panizon, Trieste)
ore 12,20 Compilazione del questionario
ore 12,30 Chiusura dei lavori (L. Peratoner)

Iscrizione

Tel. 0524 565523 - Fax 0524 565497
info@grandhoteltermeastro.it

Formula standard: frequenza ai lavori
+ pensione completa: 90 euro a persona

È stata inoltrata al Ministero la pratica
per la concessione dei crediti formativi