

Quale latte artificiale ?

Carlo Agostoni

Clinica Pediatrica

Ospedale San Paolo

Università degli Studi di Milano

Medical Position Paper

Global Standard for the Composition of Infant Formula:
Recommendations of an ESPGHAN Coordinated
International Expert Group

*Berthold Koletzko,¹ †Susan Baker, ‡Geoff Cleghorn, §Ulysses Fagundes Neto, ||Sarath Gopalan,
¶Olle Hernell, #Quak Seng Hock, **Pipop Jirapinyo, ††Bo Lonnerdal, ‡‡Paul Pencharz,
§§Hildegard Pzyrembel,² |||Jaime Ramirez-Mayans, ¶¶Raanan Shamir, ##Dominique Turck,
***Yuichiro Yamashiro, and †††Ding Zong-Yi

Le formule non possono ricopiare la composizione biochimica del latte materno

Data on the composition of human milk of healthy, well-nourished women can provide some guidance for the composition of infant formulae, but gross compositional similarity is not an adequate determinant or indicator of the safety and nutritional adequacy of infant formulae. Human milk composition shows remarkable variation. Moreover, there are considerable differences in the bioavailability and metabolic effects of similar contents of many specific nutrients in human milk and formula,

Quale “riferimento” usare?

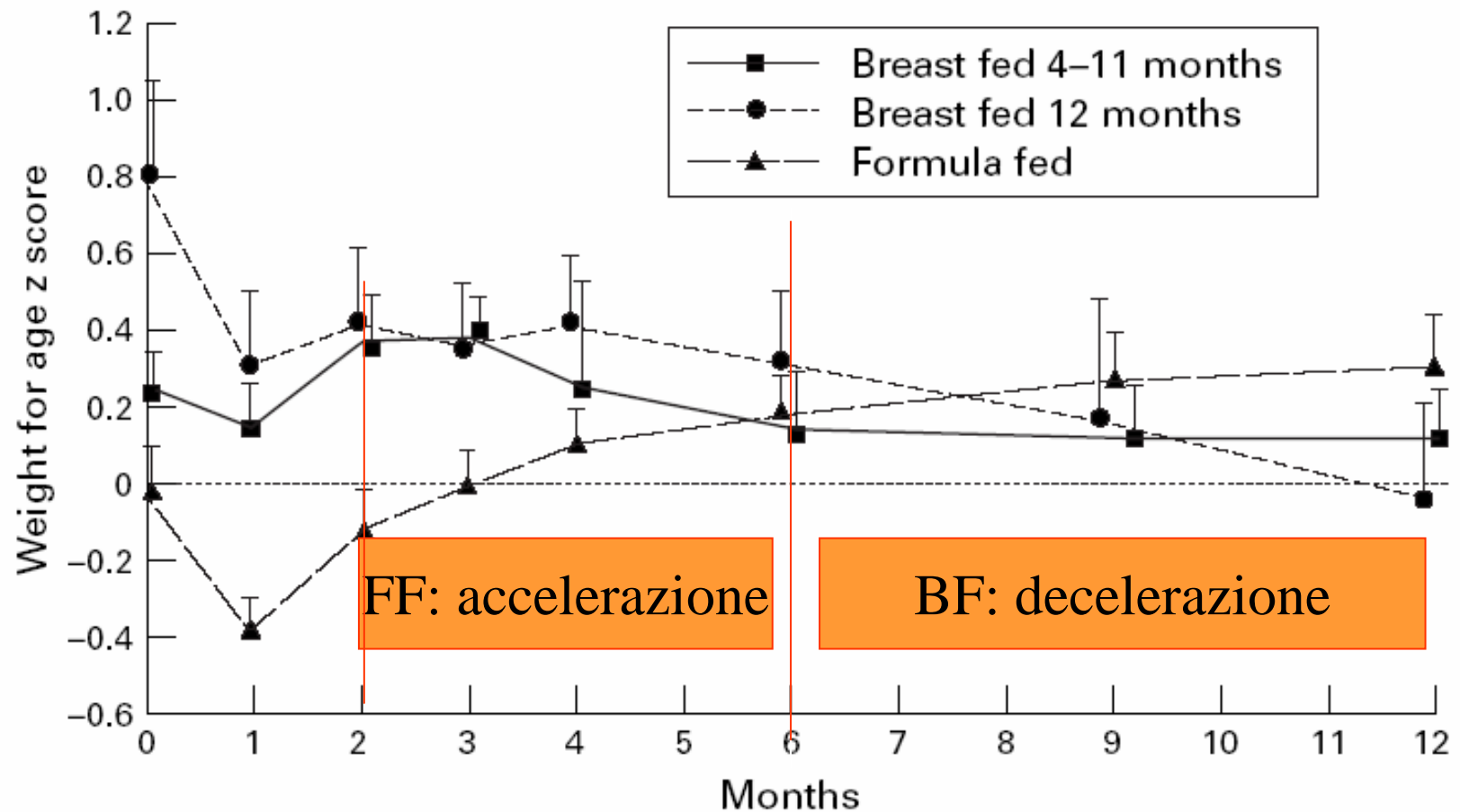


Therefore, the adequacy of infant formula composition should be determined by a comparison of its effects on physiological (e.g. growth patterns), biochemical (e.g. plasma markers) and functional (e.g. immune responses) outcomes in infants fed formulae with those found in populations of healthy, exclusively breast-fed infants.

Riferimento: non la composizione biochimica del latte materno ma la crescita ed i marker biochimici e funzionali dell'allattato al seno

Growth patterns of breastfed and formula-fed Italian infants: an Italian Study

Agostoni C et al, Arch Dis Child 1999; 81: 395

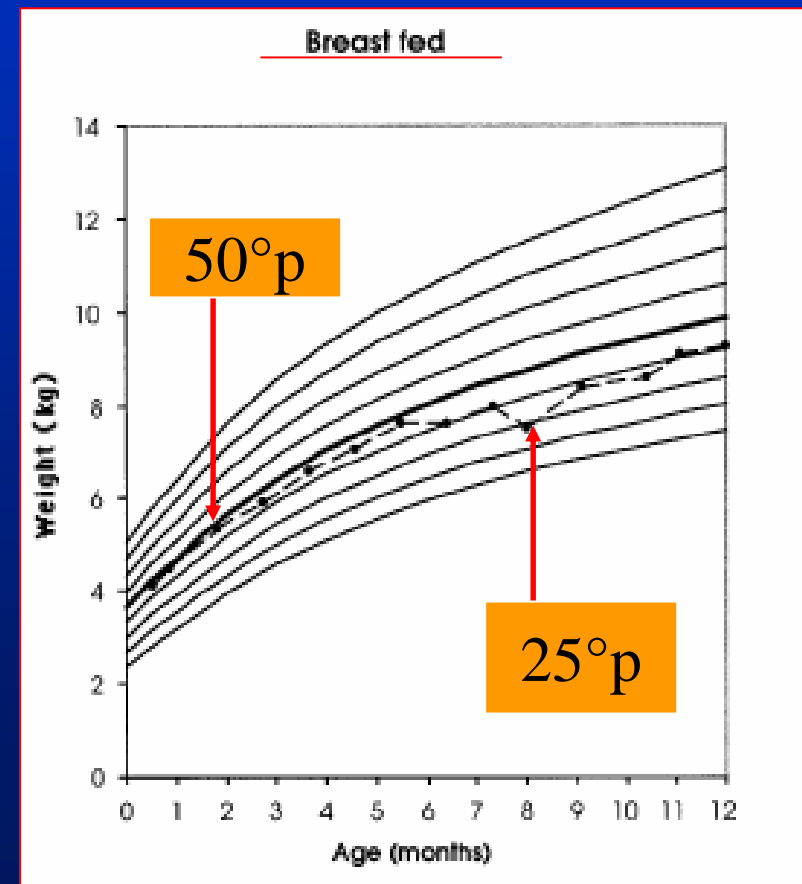
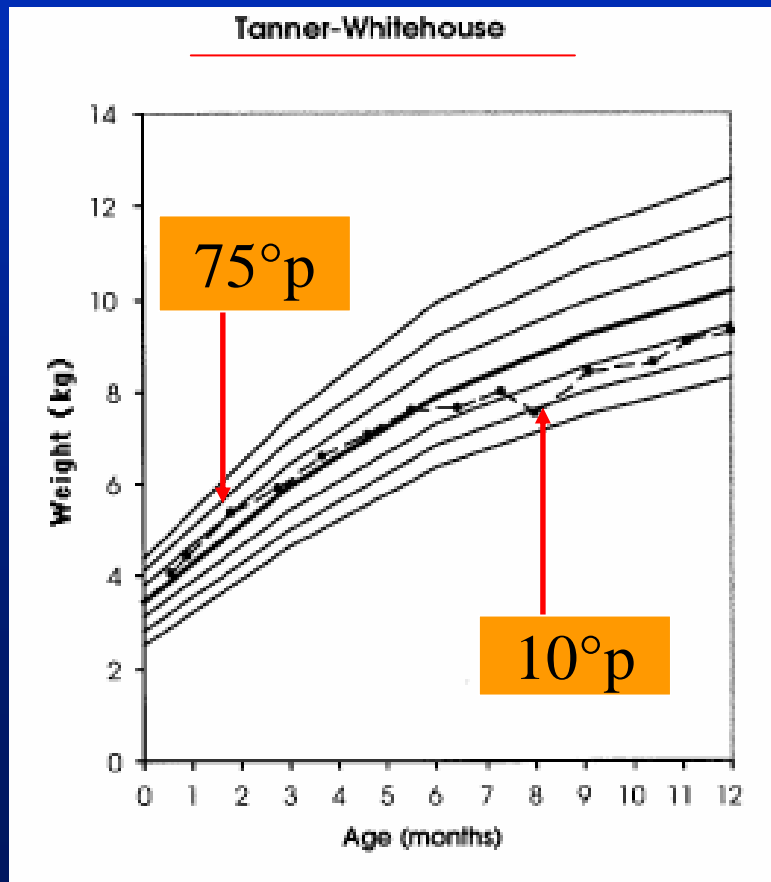


Dati consistenti con l'unico disegno di studio "randomizzato"
Kramer et al, Pediatrics 2002;110:343

Weight reference charts for British long-term breastfed infants

TJ Cole¹, AA Paul² and RG Whitehead³

Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics¹, Institute of Child Health, London; Elsie Widdowson Laboratory², MRC Human Nutrition Research, Cambridge; Church End³, Weston Colville, Cambridge, UK



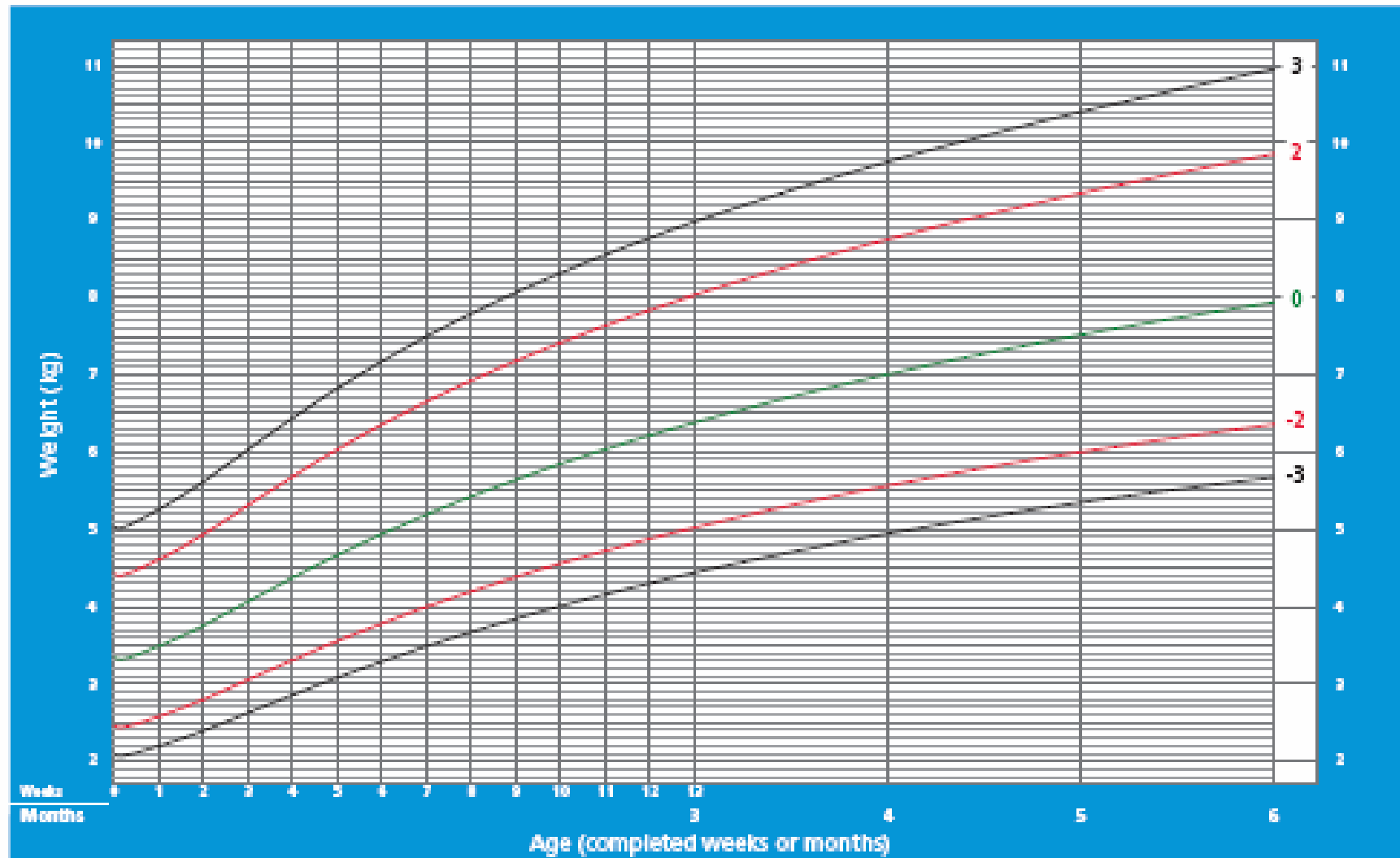


WHO Anthro 2005.Ink

<http://www.who.int/childgrowth/en/>

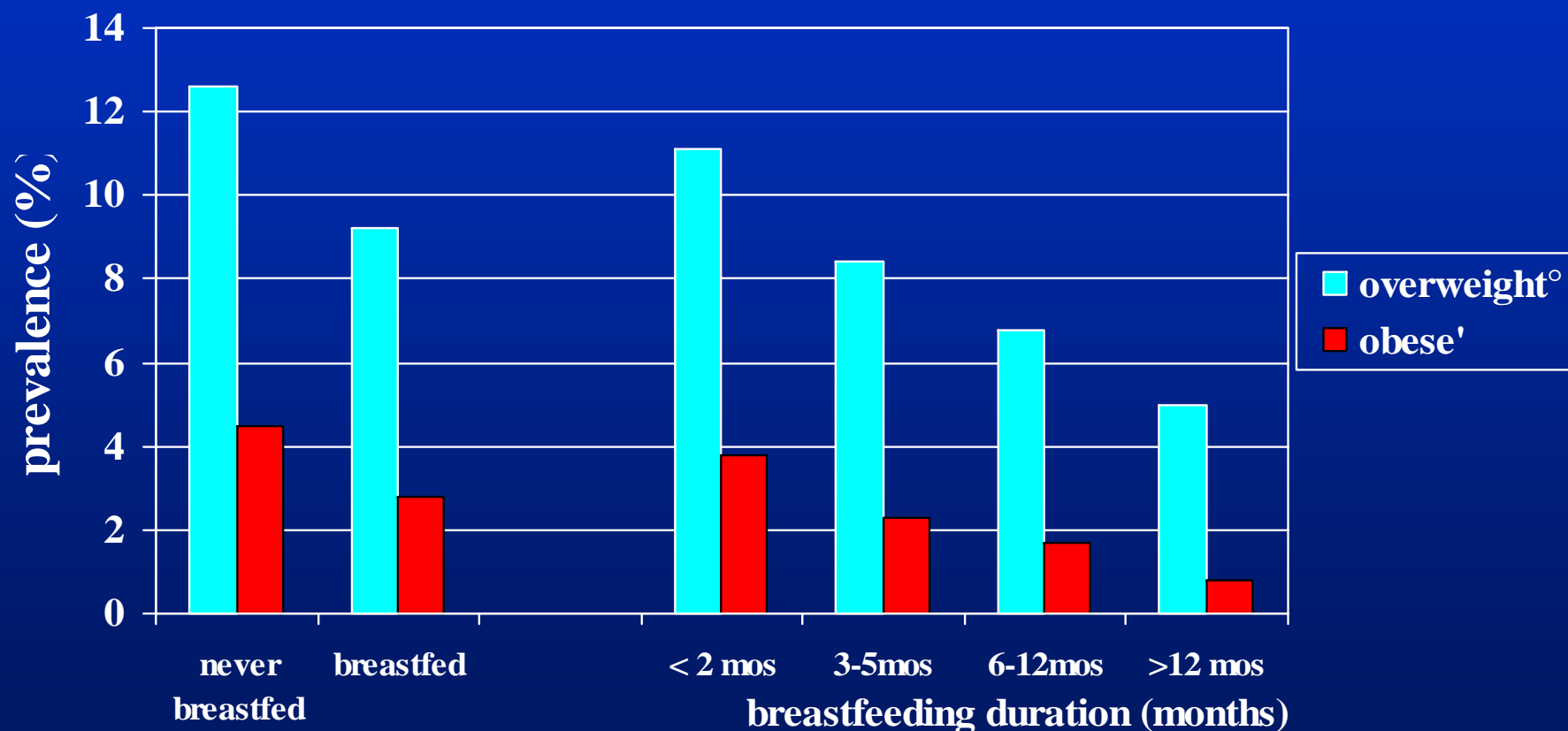
Weight-for-age BOYS

Birth to 6 months (z-scores)



WHO Child Growth Standards

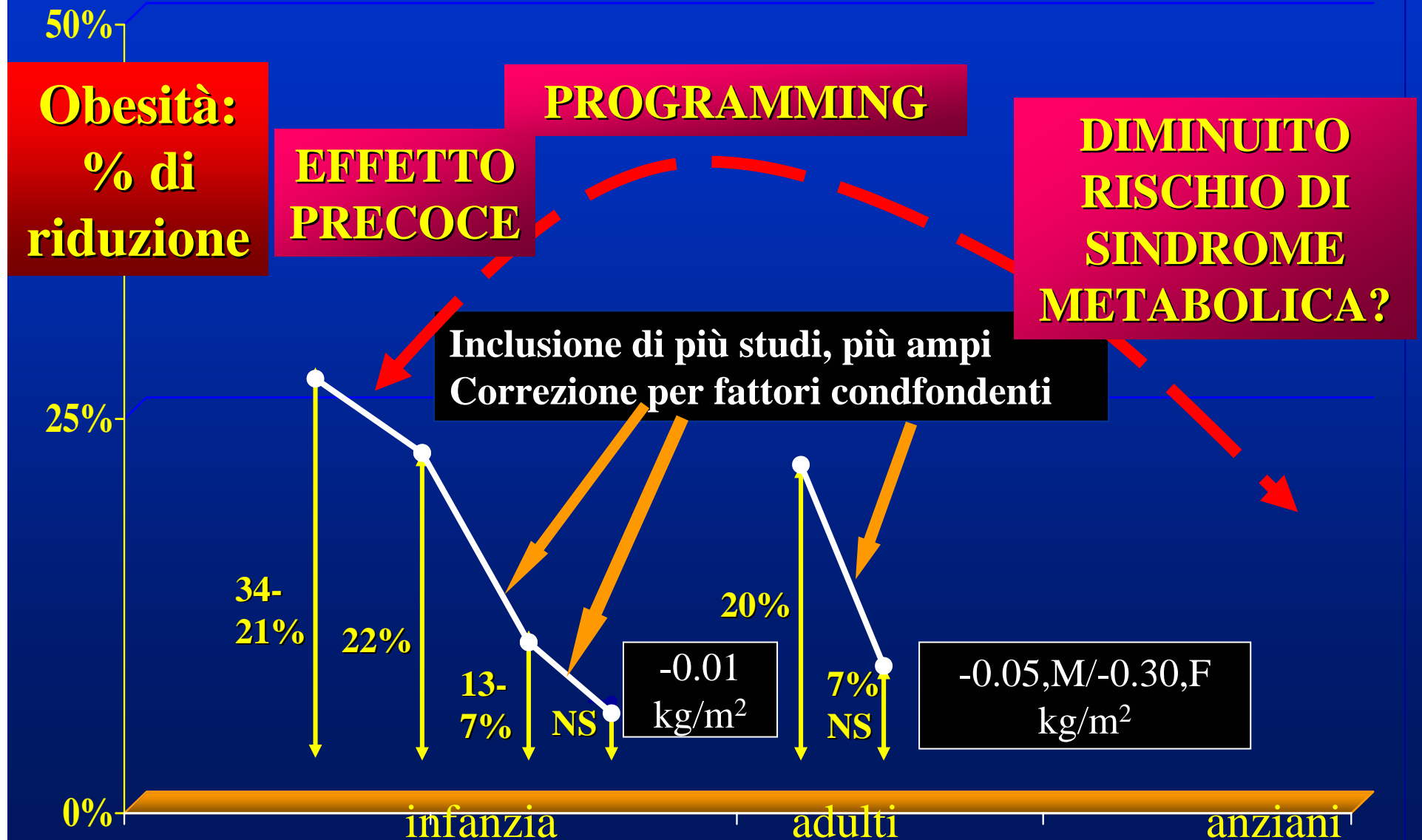
Allattamento al seno e prevalenza di sovrappeso e obesità
in 9357 bambini di età compresa tra 5 e 6 anni
(Von Kries R et al, BMJ 1999; 319:147)



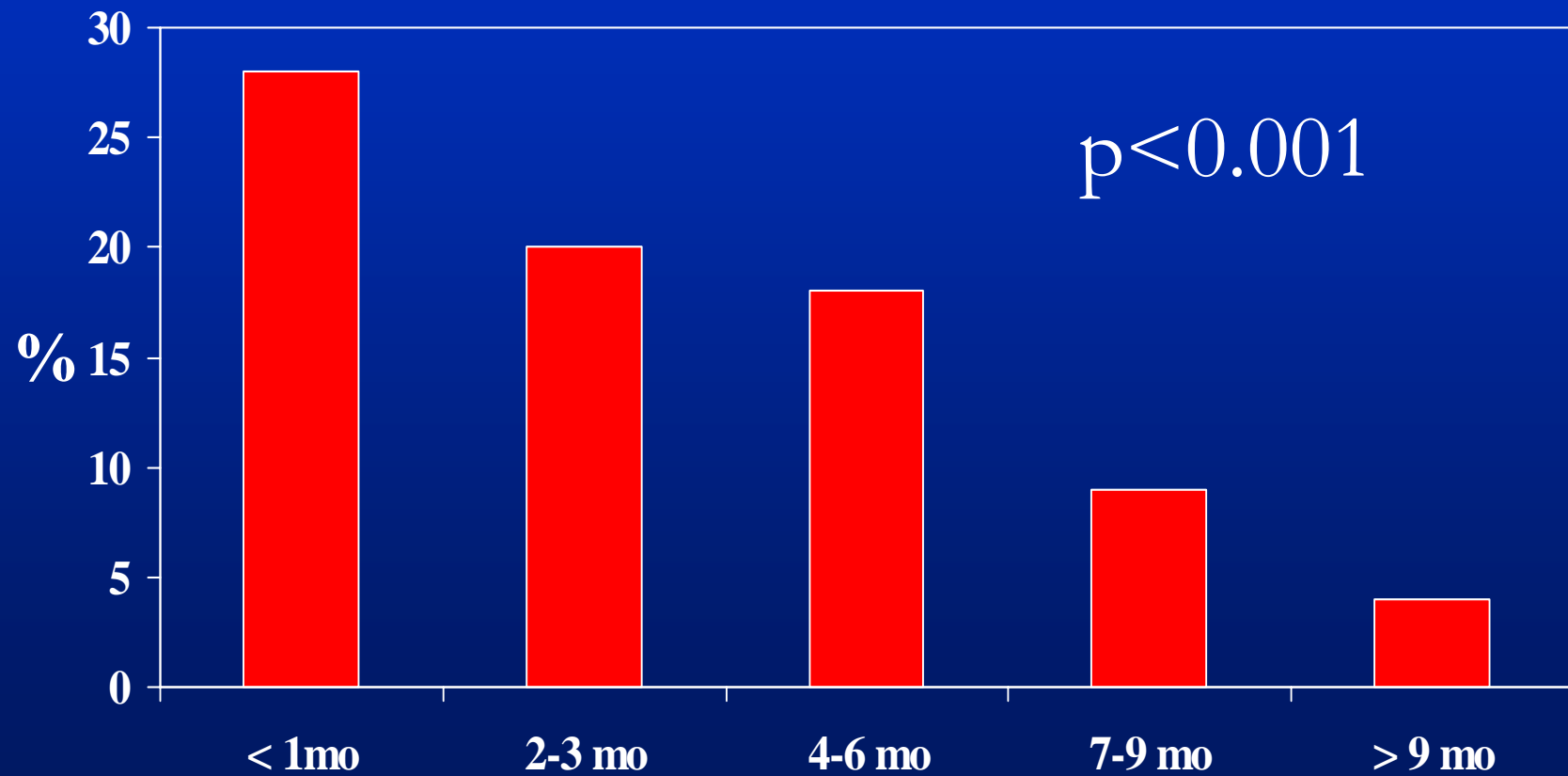
sovrappeso : BMI > 90° percentile per età e sesso

obesità: BMI > 97° percentile per età e sesso

Vantaggio allattamento al seno vs formula: ipotesi della decelerazione di crescita



% di soggetti di età adulta
con quoziente intellettuale sub-ottimale (<90)
(Michaelsen K et al, JAMA 2002; 287:2365)



INFINE:

Given the accumulating evidence that the composition of the diet of infants has a major impact on short and long term child health and development, the IEG finds it imperative that the scientific evidence to support modifications of infant formulae beyond the established standards must always be overseen and evaluated by independent scientific bodies before the acceptance of the introduction of such products to the market.

Formule : quali

- Formule standard
- Formule di seguito
- Formule per prematuri
- Formule di crescita
- Formule per la prevenzione (ipoallergeniche-HA)
- Idrolisati per la terapia (allergie)
- Formule per i sintomi: antirigurgito
- Formule per la rialimentazione: senza lattosio

Component	Unit	Minimum	Maximum
<u>Energy</u>	kcal/100 ml	60	70
<u>Proteins</u>			
Cows' milk protein	g/100 kcal	1.8*	3
Soy protein isolates	g/100 kcal	2.25	3
<u>Hydrolyzed cows' milk protein</u>	g/100 kcal	1.8†	3
<u>Lipids</u>			
Total fat	g/100 kcal	4.4	6.0
Linoleic acid	g/100 kcal	0.3	1.2
<u>α-linolenic acid</u>	mg/100 kcal	50	NS
Ratio linoleic/α-linolenic acids		5:1	15:1
Lauric + myristic acids	% of fat	NS	20
Trans fatty acids	% of fat	NS	3
Erucic acid	% of fat	NS	1
<u>Carbohydrates</u>			
Total carbohydrates‡	g/100 kcal	9.0	14.0

†Formula based on hydrolyzed milk protein with a protein content less than 2.25 g/100 kcal should be clinically tested.

ACIDI GRASSI POLINSATURI

n-6

acido linoleico



acido arachidonico

Eicosanoidi

docosaesaenoico

n-3

acido alfa-linolenico



acido eicosapentaenoico

delta6desaturasi
elongasi
delta5desaturasi

elongasi (doppia)
delta6 desaturasi
beta ossidazione



acido

Grassi

- Acido linoleico: non $>$ 1200 mg/100 kcal (circa 11% apporto energetico totale)
- Acido alfa-linolenico: non $<$ 50 mg/100 kcal (circa 0.45% apporto energetico totale), non $>$ comunque a 240 mg/100 kcal.
- Perché alfa-linolenico? \rightarrow precursore di DHA
- Rapporto linoleico/alfa-linolenico: tra 5 e 15 a 1

Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LC-PUFA)

addition of DHA should not exceed 0.5% of total fat intake, and AA contents should be at least the same concentration as DHA, whereas the content of EPA in infant formula should not exceed the DHA content.

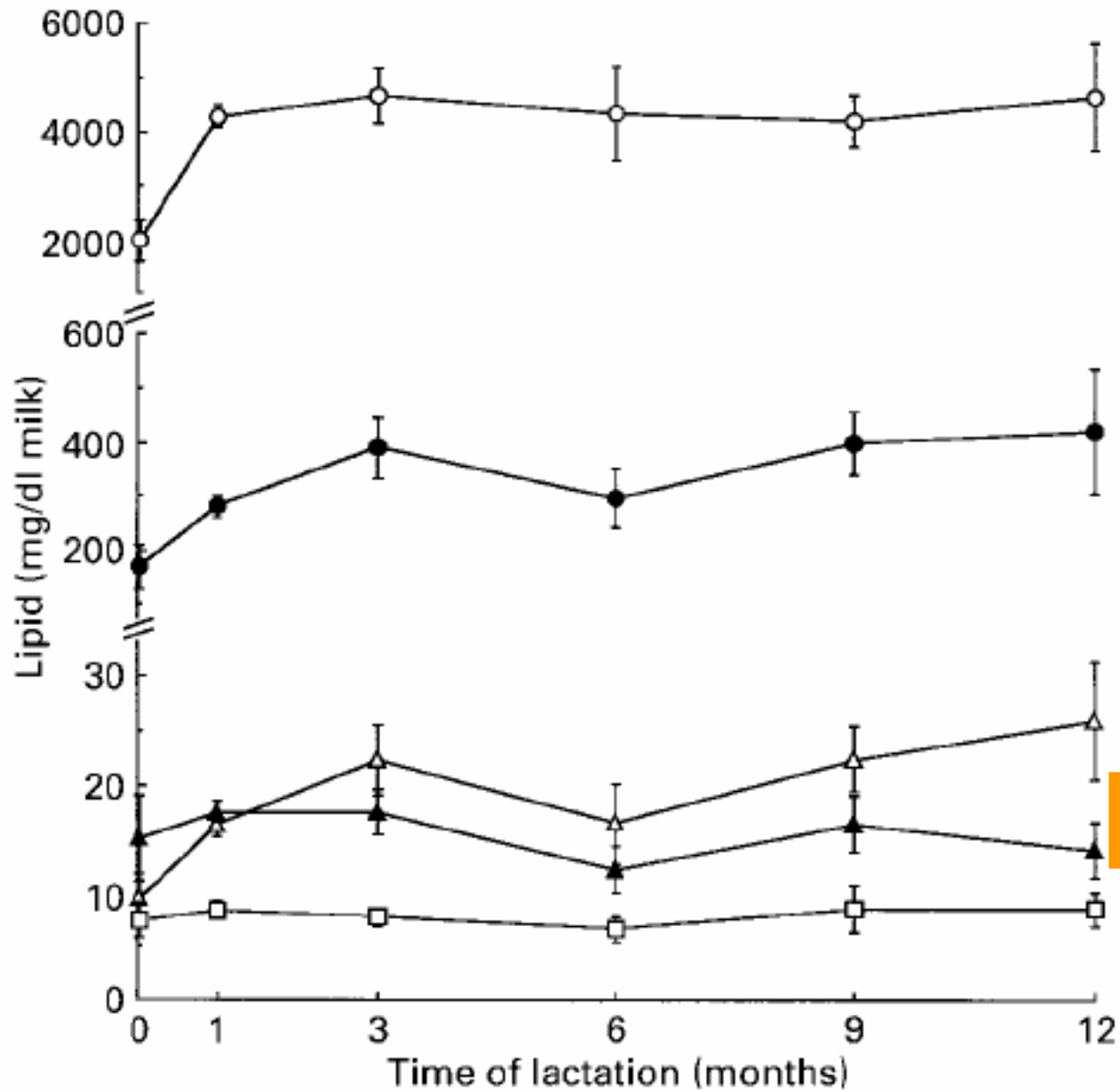
“optional addition”

Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable throughout 12-months of lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding: an Italian study

Franca Marangoni^{1*}, Carlo Agostoni², Anna M. Lammardo², Marcello Giovannini², Claudio Galli¹
and Enrica Riva²

ARA 1 % al colostro 0.5-0.6% da 1 a 12 mesi

DHA 0.5% al colostro 0.25-0.35% da 1 a 12 mesi



Lipidi
totali

LA

ALA

ARA

DHA

I latti sono tutti uguali?

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 giustificerebbe 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.

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, stereoacuità a 6, 17, 39, 52 settimane di vita	PEV <u>significativamente migliori</u> nel gruppo <u>supplementato rispetto al controllo</u> a 6, 17, 39 e 52 sett. (p<0.001) Stereoacuità <u>significativamente migliore</u> 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
0.72% ARA 0.36% DHA	solo TG			
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 <u>Bayley scales of Infant Development</u>	<u>Nessuna differenza significativa</u> tra i vari gruppi	Il 46% dei BF riceveva prima dei due mesi DHA + ARA per una media di 3 settimane
0.39% ARA 0.23% DHA				
Xiao-Ming 2004 (13)	271 bambini 1ª coorte (245 b.): randomizzati, entro 1ª sett. di vita, in 3 gruppi: (h) FA =69 (h) F.A. + BF=124 (i) FH(52 b.) per 6 mesi 2ª 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	<u>Nessuna differenza significativa</u> tra i vari gruppi	Risultati parzialmente espressi come differenza di score MDI a tre mesi
ARA=DHA (6 mg/dL)				
Bouwstra 2003 (14)	397 bambini 1ª coorte (250 b.): randomizzati, nei primi giorni di vita, in 2 gruppi: (b) CF=131 DHA+ARA=119 2ª coorte: (f) BF=147	Qualità dei <u>"movimenti mediamente anormali"</u> (l) a 3 mesi	Incidenza di <u>"movimenti mediamente anormali"</u> <u>significativamente maggiore</u> nel gruppo CF rispetto al gruppo supplementato (p=0.04). <u>NNT 8.4 (IC 95%: 4.4-78.2)</u>	Persi al follow-up: 24% Outcome surrogato
0.39% ARA 0.23% DHA TG e PL				

Simile a effetto LGG su prevenzione allergia

<p>Auestad 2003 (15)</p>	<p>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</p>	<p>QI (Stanford Binet), vocabolario espressivo e recettivo, acuità visiva (Telle Acuity Cards) a 12, 14 e 39 mesi</p>	<p><u>Nessuna differenza significativa</u> tra i vari gruppi</p>	
<p>0 ARA, 0.23% DHA TG 0.43% ARA, 0.12% DHA TG e PL</p>				
<p>Voigt 2002 (16)</p>	<p>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</p>	<p>A 1 anno: - Bayley Scales of Infant Development (m) CAT/CLAMS (n) GM</p>	<p><u>Nessuna differenza significativa</u> 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)</p>	<p>Persi al follow-up: 45% Dati espressi in medie non analizzabili in tabelle 2x2</p>
<p>No LCP!</p>				
<p>Birch 2002 (17)</p>	<p>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</p>	<p>- PEV a 6, 17, 26 e 52 settimane di vita - Stereoacuità a 17, 26, 39 e 52 settimane di vita</p>	<p><u>PEV significativamente migliori</u> nel gruppo supplementato rispetto al controllo a 17 (p<0.003), 26 e 52 settimane (p<0.001). <u>Stereoacuità significativamente migliore</u> nel gruppo supplementato rispetto al controllo (p<0.005) a 17 settimane ma non ai successivi controlli</p>	<p>Persi al follow-up: 18% Dati espressi in medie non analizzabili in tabelle 2x2 Criticabile dal punto di vista etico</p>
<p>0.72% ARA 0.36% DHA solo TG</p>				

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	<u>Nessuna differenza significativa</u> 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 <u>significativamente migliori</u> rispetto al controllo (p=0.04) a 6 sett. ma non a 17 sett. 2 ^a coorte: PEV dei gruppi supplementati <u>significativamente migliori</u> 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

0.46% ARA
0.14% DHA
solo TG

0.72% ARA
0.36% DHA
solo TG

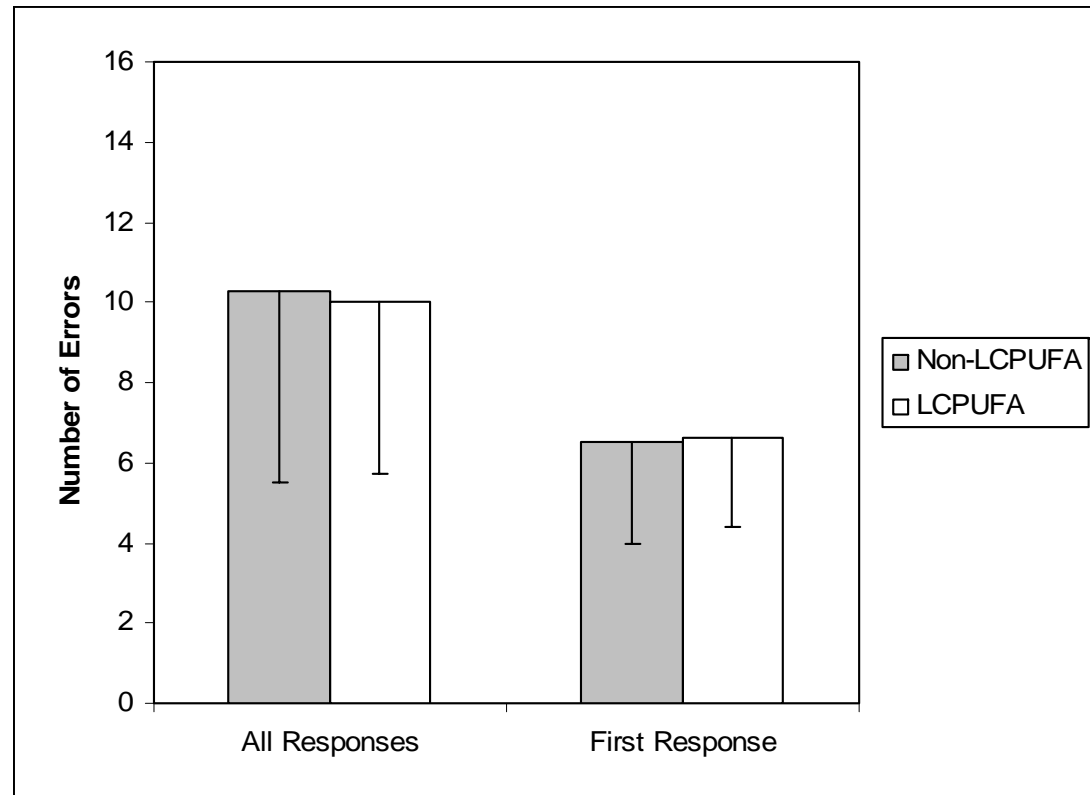
No LCP!

Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood

Willatts P, Forsyth JS, Agostoni C,
Bissenden J, Casaer P, Riva E, Boehm G

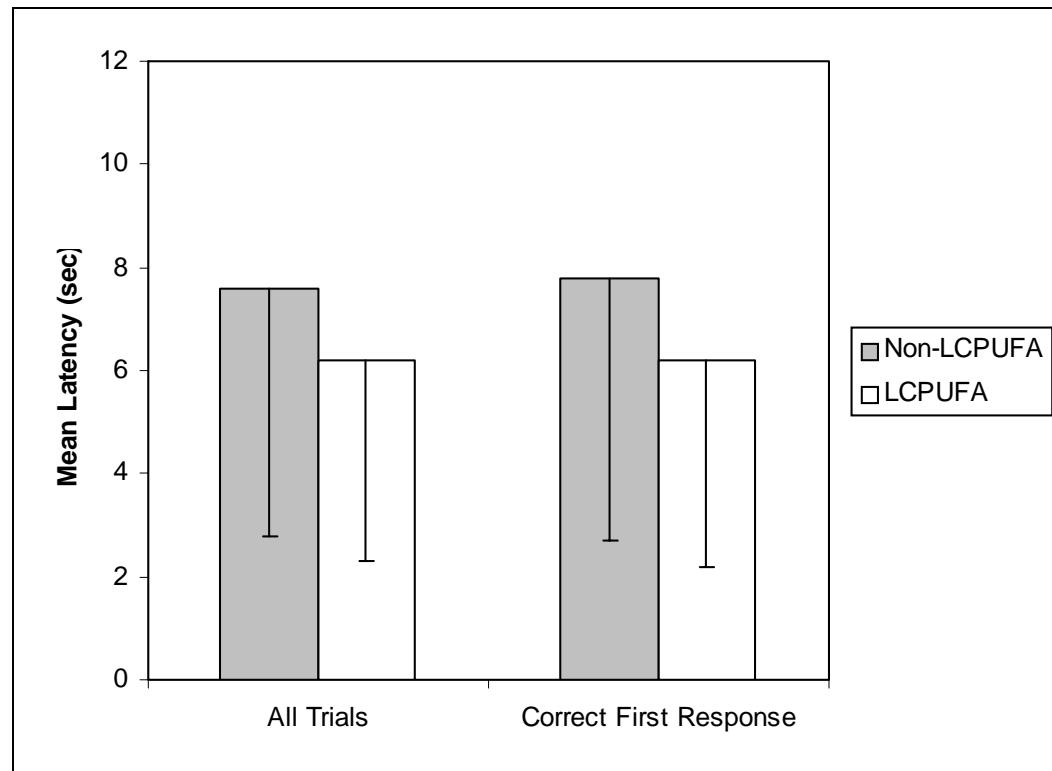
(to be submitted)

Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid in infant formula on cognitive function in later childhood (70 mos)



**MFFT (Matching Familiar Figures Test)
error scores in the two randomized formula groups.**

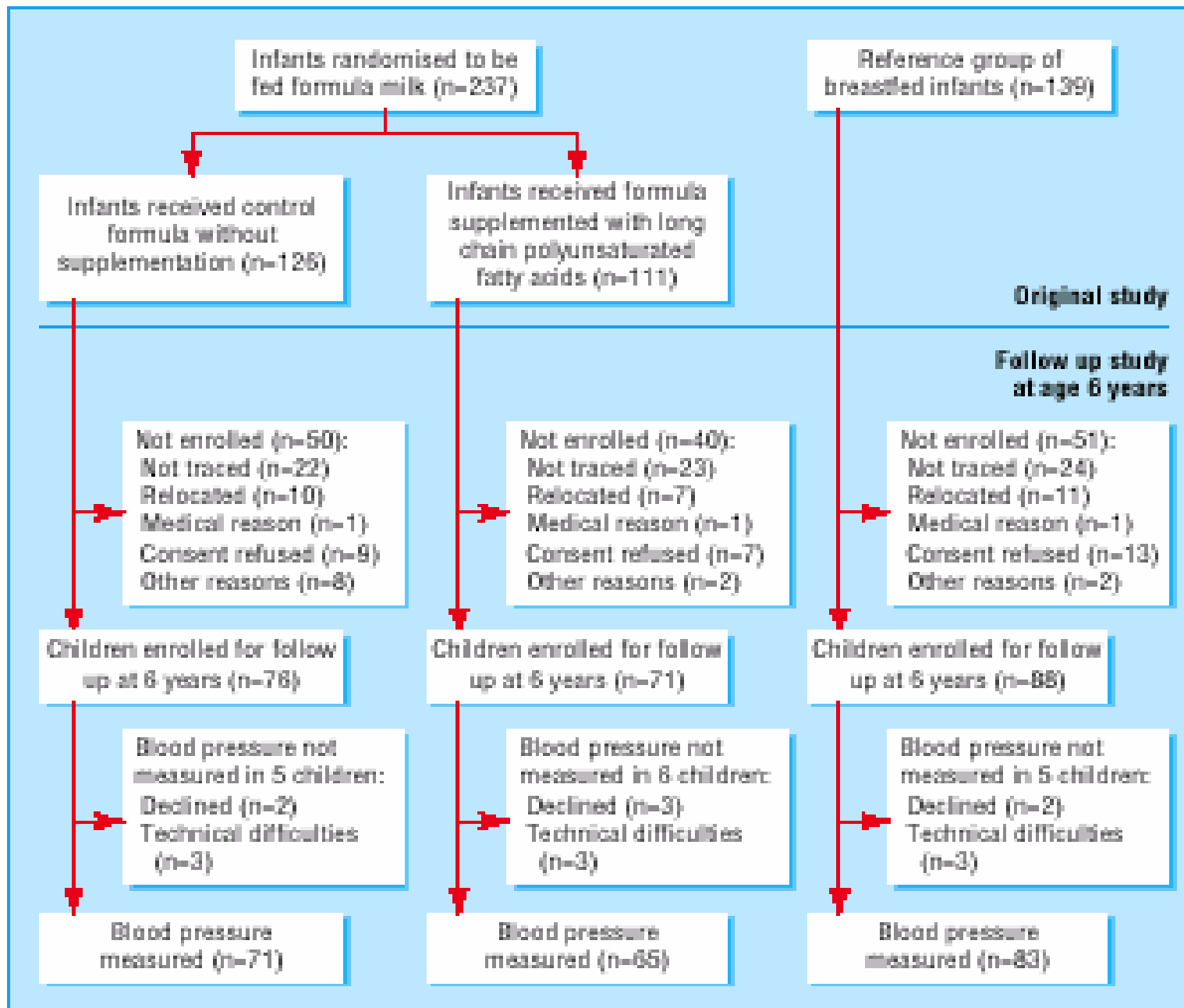
Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid in infant formula on cognitive function in later childhood (70 mos)



MFFT (Matching Familiar Figures Test) latency scores for the randomized formula groups.

Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in
infant formula and blood pressure in later childhood:
follow up of a randomised controlled trial

J S Forsyth, P Willatts, C Agostoni, J Bissenden, P Casaer, G Boehm



Flow of participants through the original trial of infant formula feed and the follow up study at age 6 years

Table 5 Blood pressure (mm Hg) at age 6 years in children who as infants had been randomised to be fed with formula supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids or with formula without supplementation

Blood pressure	Supplemented formula (n=65)	Formula without supplementation (n=71)	Mean difference (95% CI)	P value
Mean	74.8	77.8	-3.0 (-5.4 to -0.5)	0.02
Diastolic	57.3	60.9	-3.6 (-6.5 to -0.6)	0.018
Systolic	92.4	94.7	-2.3 (-5.3 to 0.7)	0.132

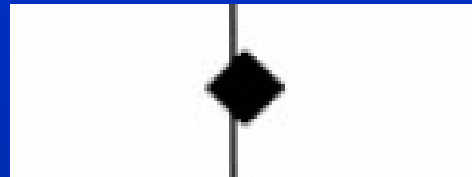
Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants¹⁻³

Maria Makrides, Robert A Gibson, Tuesday Udell, Karin Ried, and the International LCPUFA Investigators

Conclusion: We found no evidence that LCPUFA supplementation of infant formula influences the growth of term infants in either a positive or a negative way. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1094–1101.

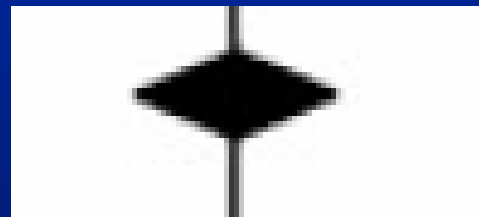
peso

4 mesi



0.03 [-0.06,0.12]

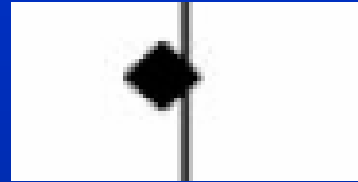
12 mesi



0.00 [-0.15,0.15]

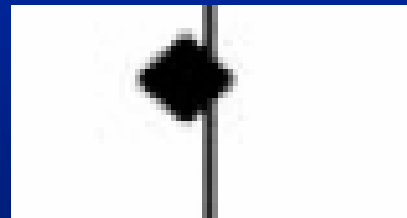
lunghezza

4 mesi



-0.21 [-0.50,0.08]

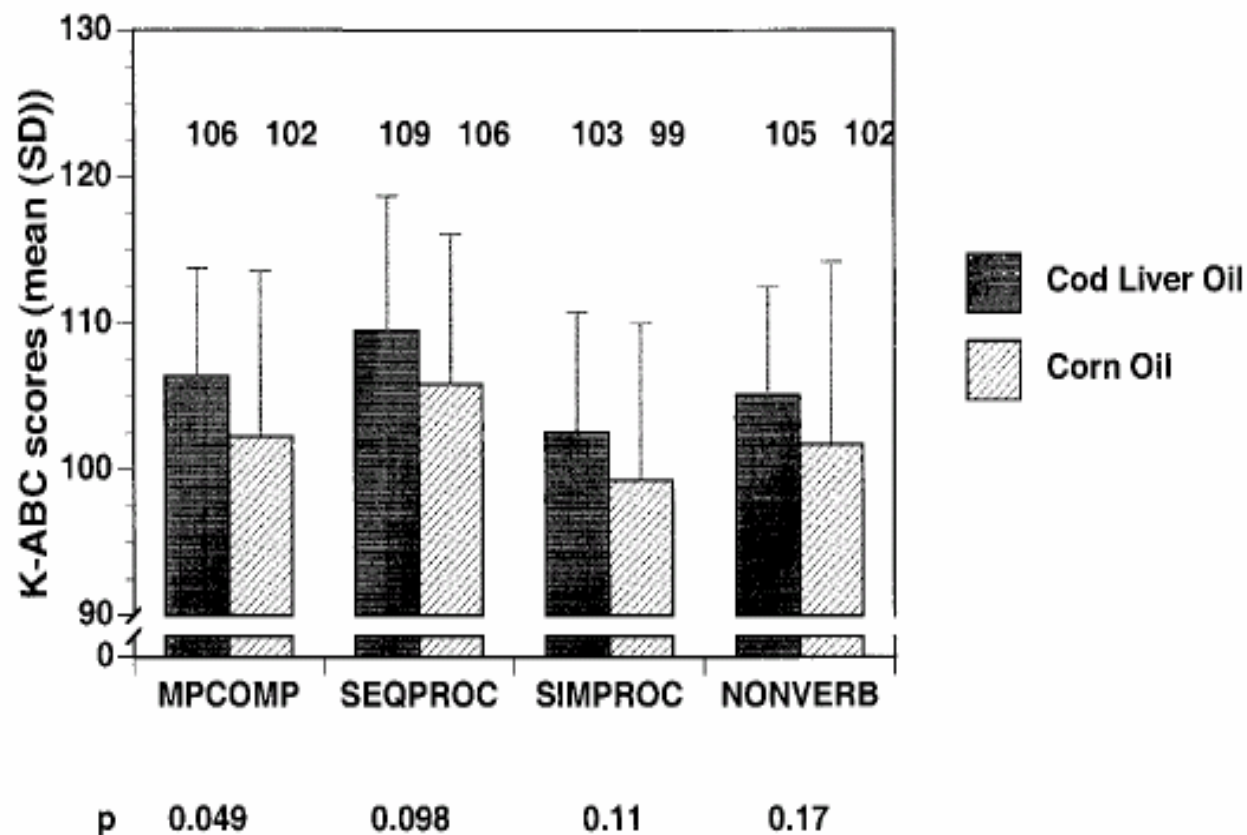
12 mesi



-0.16 [-0.54,0.22]

Maternal Supplementation With Very-Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age

Ingrid B. Helland, MD^{†‡}; Lars Smith, PhD[§]; Kirstin Sørensen, PhD^{||}; Ola D. Saugstad, MD, PhD[‡]; and Christian A. Drevon, MD, PhD^{*}



LCPUFA: conclusioni

- Gli LCPUFA – ARA e DHA –sono importanti composti biofunzionali in grado di cambiare la composizione e l'attività delle membrane cellulari di tutti i tessuti
- Sono presenti nel latte materno → gli effetti interagiscono con quelli dell'allattamento al seno
- Addizionati alle formule mostrano effetti a breve e medio termine
- Dati preliminari mostrano effetti anche a lungo termine