

**I CARBOIDRATI :**  
**DAL LATTE UMANO**  
**ALLE**  
**RACCOMANDAZIONI PER LA**  
**PREPARAZIONE DELLE FORMULE**

**Giovanni V. Coppa**  
**Istituto di Scienze Materno-infantili**  
**Università Politecnica delle Marche**  
**Ancona**

**Parma, 16 settembre 2006**

## **CARBOIDRATI**

Ritenuti elementi poco “nobili” del latte umano e considerati solo come **“tappabuchi energetici”**

...infatti nella stesura delle Raccomandazioni...

il loro contenuto era calcolato sulla base dei valori già definiti per i lipidi e le proteine, per portare il livello energetico totale nel range previsto

...negli ultimi anni si sono avute alcune nuove acquisizioni :

- a) composizione
- b) ruolo fisiologico

# I CARBOIDRATI DEL LATTE

**Monosaccaridi**

**Lattosio**

**Oligosaccaridi**

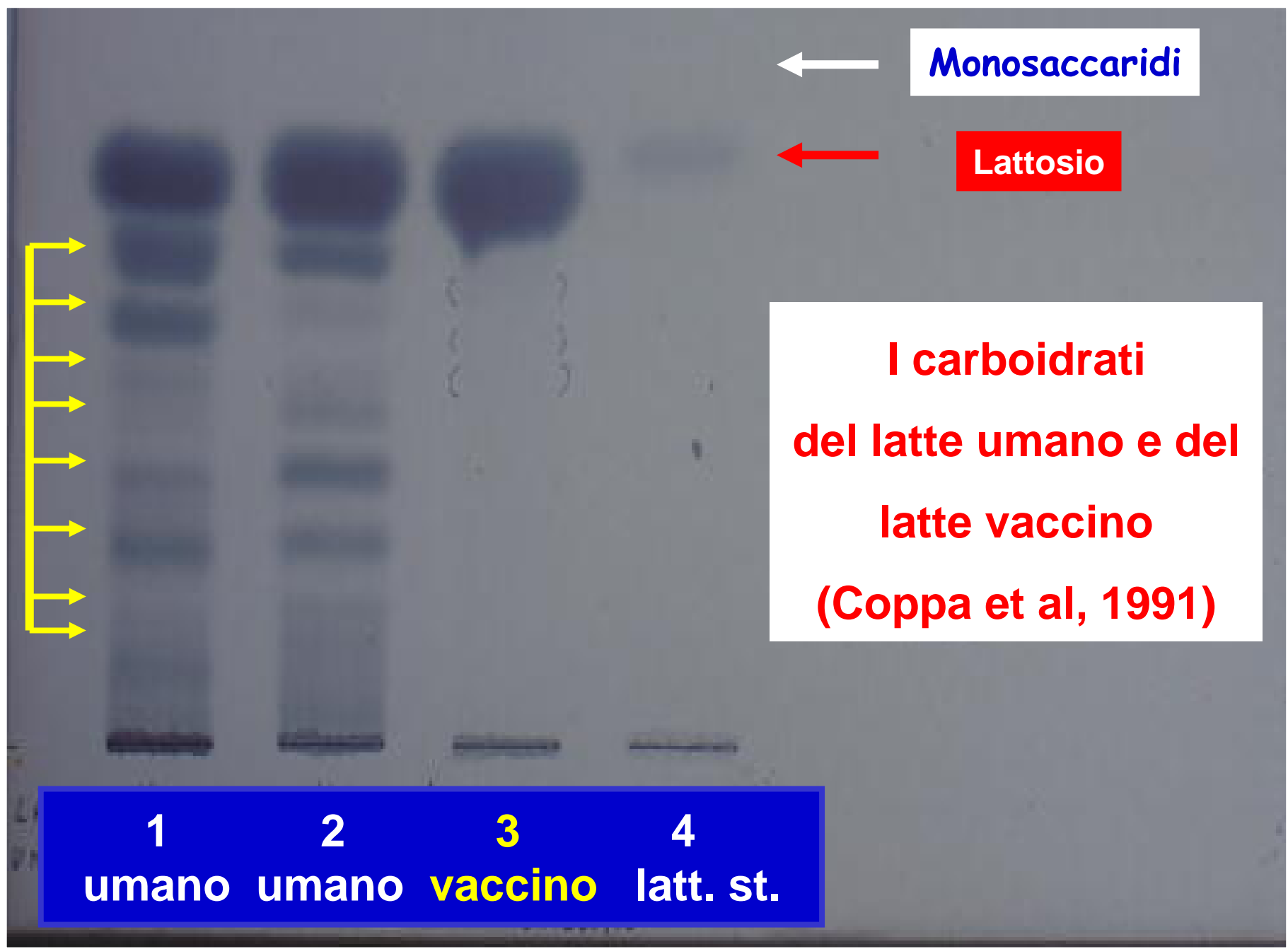
← **Monosaccaridi**

← **Lattosio**

**I carboidrati  
del latte umano e del  
latte vaccino  
(Coppa et al, 1991)**



**1      2      3      4**  
**umano umano vaccino latt. st.**



# I CARBOIDRATI DEL LATTE UMANO

## DATI QUANTITATIVI

Table 1 - Carbohydrate content (g/L) of human milk during the first four months of lactation.

Days post partum	Monosaccharides	Lactose	Oligosaccharides	Total carbohydrates
4	0.94	56.0	20.9	78.1
10	0.81	62.5	20.1	83.8
30	0.77	64.1	15.5	80.6
60	0.72	66.2	12.9	79.8
90	0.64	66.3	12.4	79.3
120	0.47	68.9	12.9	82.2

# I CARBOIDRATI DEL LATTE UMANO

## DATI QUANTITATIVI

- Kunz C. et al. (1994)
- Newburg D.S. et al. (1996)
- Coppa G.V. et al. (1999)
- Erney R.M. et al. (2000)

# Carboidrati del latte maturo (g/L).

umano

vaccino

■ Lattosio

66-68

48-50

■ Oligosaccaridi

12-14

0.5

■ Monosaccaridi

0.5

0.5

# CARBOIDRATI DEL LATTE UMANO : RUOLO FISIOLOGICO

Lattosio: - energia (40 % delle calore totali)  
- assorbimento di Ca, Mg e H<sub>2</sub>O

Monosaccaridi: (glu, gal, fuc, ac.sialico)

- energia
- sintesi carboidrati complessi  
(Glicolipidi & Glicoproteine)

Oligosaccaridi: - ne parliamo successivamente



# ENZIMI COINVOLTI NELLA DIGESTIONE DEI CARBOIDRATI

- **Lattasi**
- **Complesso Maltasi-Glucoamilasi**
- **Complesso Saccarasi-Isomaltasi**
- **Amilasi salivare**
- **(Amilasi pancreatica)**

# CARETTERISTICHE CHIMICO-FISICHE DEI CARBOIDRATI

## Dolcezza relativa

Lattosio	1.0
Fruttosio	4.3
Glucosio	2.5
Saccarosio	3.0
Maltosio	1.3
Maltodestrine	0.4

## Osmolarità

(+) Monosaccaridi  
↓  
Disaccaridi  
Maltodestrine  
Destrine  
Amidi

(-)

(1 gr monosaccaride in 100 ml:  
aumento di 58 mOsmol/Kg)

# **CARBOIDRATI RACCOMANDAZIONI**

**Scientific Committee on Food 2003  
ESPGHAN 2005**

- **Carboidrati totali**
  - **Monosaccaridi**
    - **Lattosio**
    - **Saccarosio**
  - **Maltodestrine**
    - **Amidi**

## Carboidrati digeribili

## Formule partenza

Totali

6.0-9.3 g/100 ml

Lattosio (consigliata integrazione con altri CI per contenere osmolar.)

≥3.0 g /100 ml

Saccarosio (dolce, Fructosemia)

Sconsigliato

Fruttosio (dolce, Fructosemia)

Sconsigliato

Glucosio (dolce, osmolarità, Prodotti Maillatd)

Sconsigliato

Maltosio, maltodestrine

Non limitazioni  
Da preferire prodotti costituiti da 5 a 9  
unità di glucosio

Amidi

(utilizzabili per motivi tecnologici)

≤2 g/100 ml  
Privi di glutine  
Precotti/ gelatinizzati  
**No amidi modificati**

## FORMULE DI PARTENZA IN COMMERCIO IN ITALIA : 32

	<b>NOME</b>	<b>DITTA</b>
<b>1</b>	<b>Aptamil 1</b>	<b>Milupa</b>
<b>2</b>	<b>Bambilat 1</b>	<b>Farma 1000 (a)</b>
<b>3</b>	<b>Beba 1</b>	<b>Nestlè Germania-Austria (b)</b>
<b>4</b>	<b>Bebilac 1</b>	<b>Sicura (c)</b>
<b>5</b>	<b>BioMiltina 1</b>	<b>Milte Italia</b>
<b>6</b>	<b>Blemil Plus Forte 1</b>	<b>Ordesa</b>
<b>7</b>	<b>Crescendo 1</b>	<b>COOP (c)</b>
<b>8</b>	<b>Dr. Ingelmann 1</b>	<b>MD Discount (d)</b>
<b>9</b>	<b>Enfamil Premium 1</b>	<b>Mead Johnson</b>
<b>10</b>	<b>Formulat 1</b>	<b>Dicofarm</b>
<b>11</b>	<b>Hipp biologico 1</b>	<b>Hipp GmbH &amp; Co.</b>
<b>12</b>	<b>Humana 1</b>	<b>Humana</b>
<b>13</b>	<b>Humana Bio 1</b>	<b>Humana</b>
<b>14</b>	<b>Humana BioPlus (da 2°-3° mese)</b>	<b>Humana</b>

## FORMULE DI PARTENZA (2)

15	Humana Plus <i>(da 2°-3° mese)</i>	Humana
16	Medimilk 1	Medifood
17	Mellin 1	Mellin
18	Mellin 1 Progress	Mellin
19	Miltina 1	Milte Italia
20	Milumil 1	Milupa
21	Nativà 1	Guigoz
22	Neolatte 1	FederfarmaCo <sup>(e)</sup>
23	Nidina 1 P.E.	Nestlè
24	Nipiol 1	Nipiol
25	Novalac 1	Chiesi <sup>(f)</sup>
26	Nutrilon 1	Nutricia
27	Pantolac 1	Mellin
28	Plasmon 1 Primigiorni	Plasmon
29	Similac Formula Plus 1	Abbott - Ordesa
30	Unimil	Milte Italia
31	Vivena 1	Dieterba
32	0-Lac Plus	Mead Johnson

**Formule di partenza attualmente in  
Commercio in Italia : 32**

**Contenuto tot. carboidrati (g/L): 65 – 84**

**Tipi di carboidrati**

**Lattosio 10/32**

**Lattosio + Maltodestrine 21/32**

**Lattosio + Amido 1/32**

**Glucosio 3/32**

# Lattosio (g/L)

10/32 = 68-77

\*\*\*\*\*  
\* \* \*  
\*

30            40            50            60            70            80

\*\*                            \* \*\*            \* \*\*\*\*\*            \*\*

\*    \*\*\*\*\*

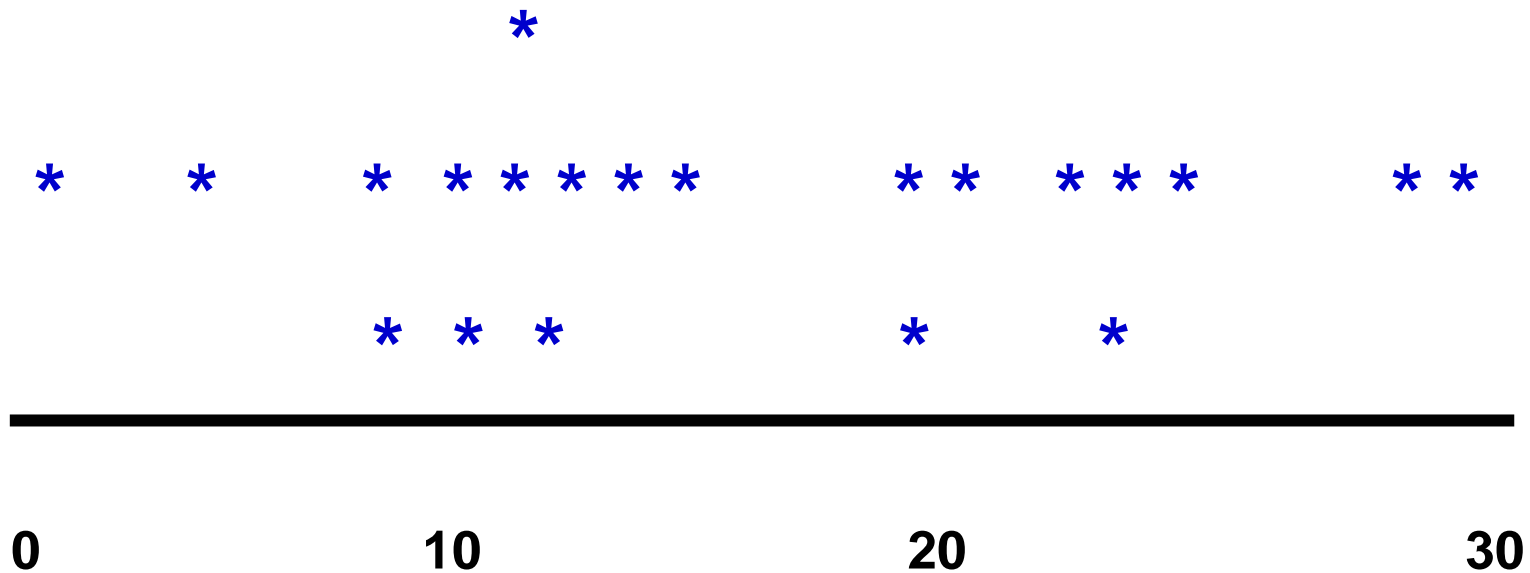
21/32 = 37-72

\* \* \*\*

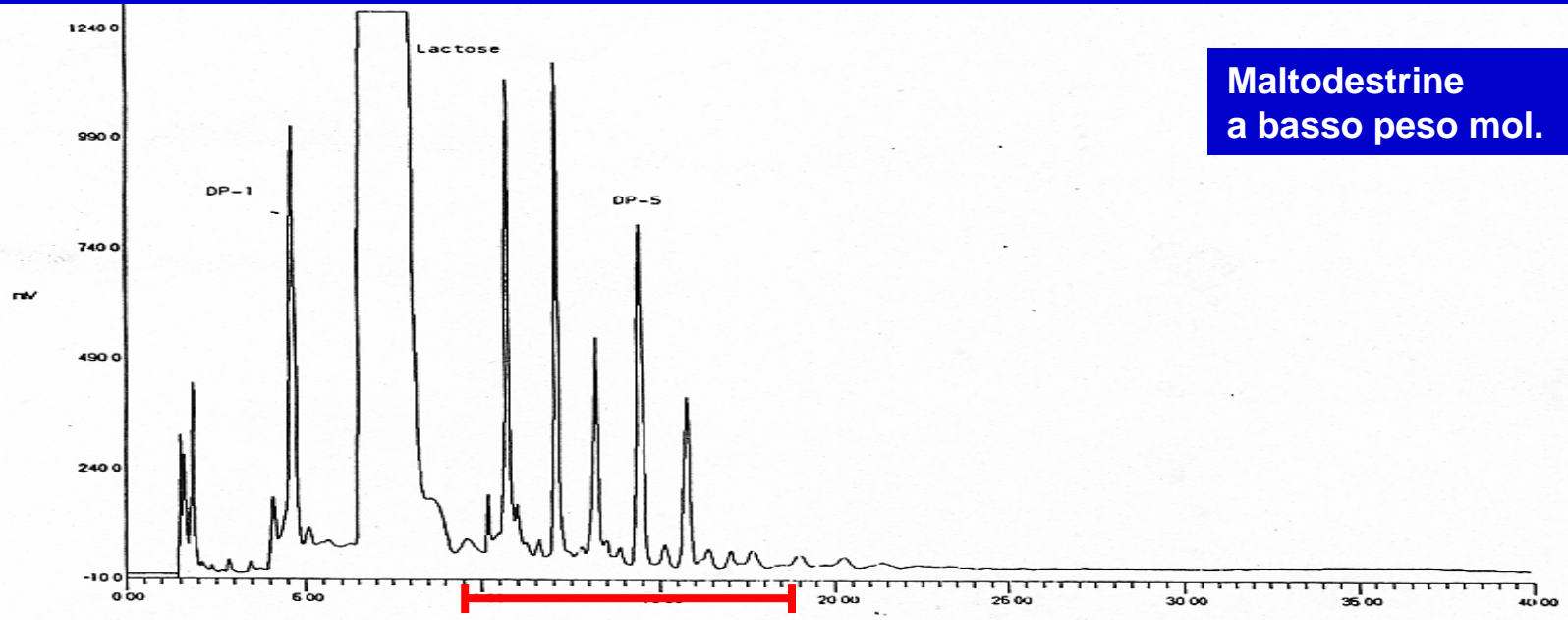


# Maltodestrine (g/L)

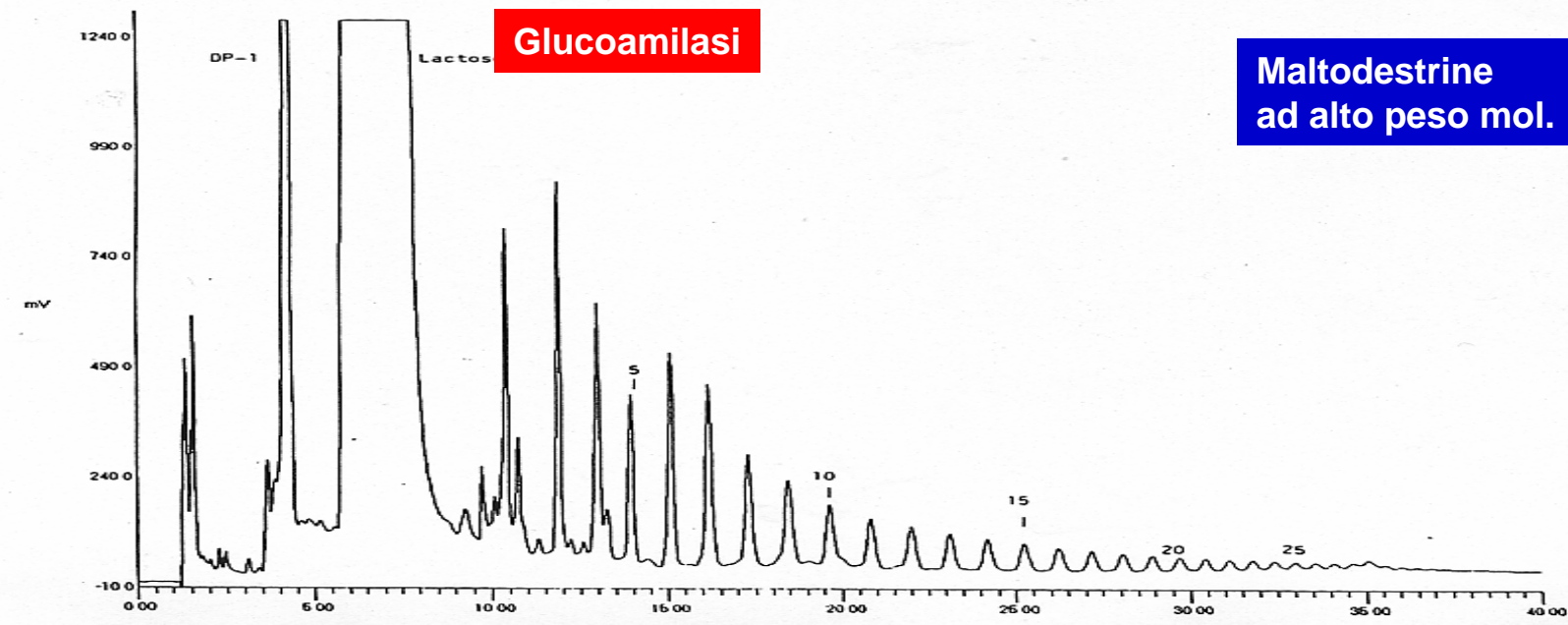
21/32 = 2 - 30



Nessun Produttore indica il grado di polimerizzazione



Maltodestrine  
a basso peso mol.



Maltodestrine  
ad alto peso mol.

(Coppa GV et al. Acta Paediatr. 1994)



# IL MODELLO ANTICO DEL LATTE UMANO

## RECHERCHES

SUR LA

## FLORE INTESTINALE DES NOURRISSONS

(Etat normal et pathologique)

PAR

Le Docteur **Henry TISSIER**

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS  
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

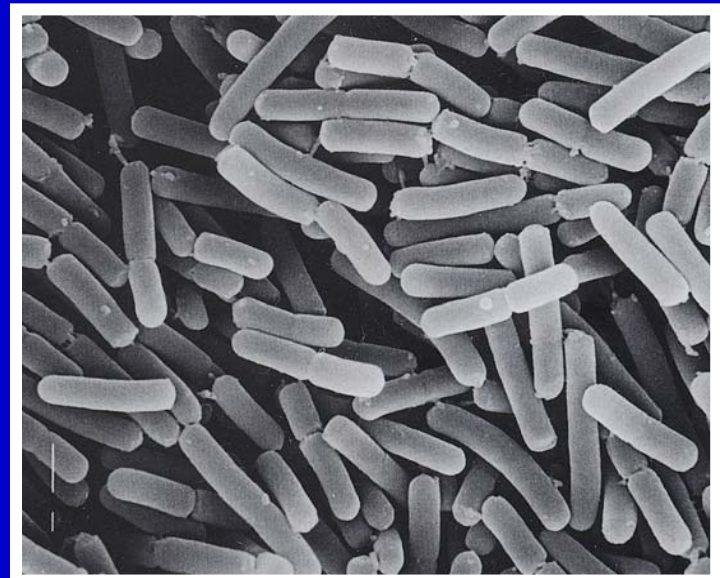
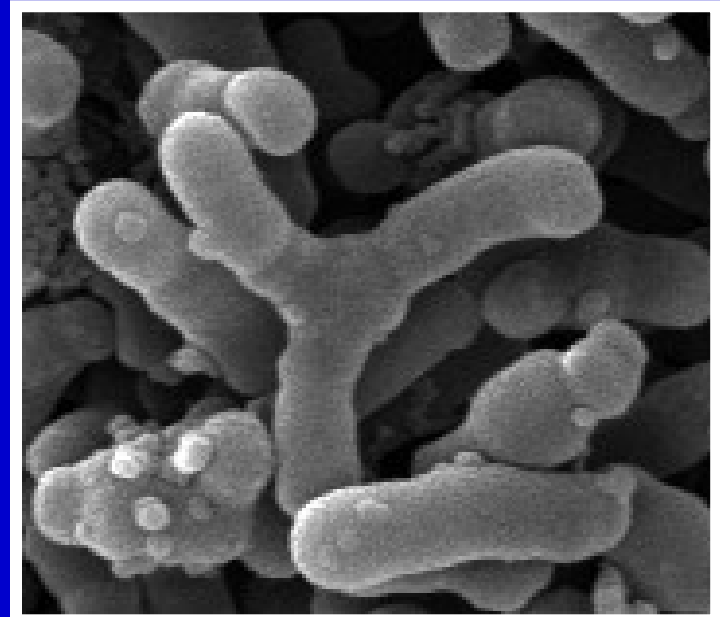


PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1900



## FLORA MICROBICA DEL NEONATO E DEL LATTANTE

<b>Allattato al seno :</b>	<b>90- 95 %</b>	<b>Bifidobatteri +++</b> <b>Lattobacilli +</b>
<b>Allattato artificialmente:</b>	<b>40 - 50%</b>	<b>Bifidobatteri</b> <b>Lattobacilli</b>
	<b>50 - 60 %</b>	<b>Stafilococchi</b> <b>Clostridi</b> <b>Batterioidi</b>

# **Beneficial effects of a Bifidobacteria-dominant microflora in infants**

- 1) Inhibition of growth of pathogens and inhibition of their adhesion to epithelial cells.**
- 2) Recovery of substrates and energy :  
“colonic salvage” of carbohydrates and nitrogen.**
- 3) Regulation of mucosal physiology:**
  - barrier function**
  - systemic immunologic responses**
  - inflammatory modulation**

**(ESPGHAN Committee on Nutrition, 2004)**

**The “bifidogenic effect” of human milk is probably not related to a single growth promoting substance but rather to a complex set of interacting factors.**

**Phosphates  
Proteins and peptides  
Lactoferrin  
Nucleotides  
Lactose  
Oligosaccharides**

**(ESPGHAN Committee on Nutrition, 2004)**

## **Gli oligosaccaridi come “fattori bifidogeni”**

- Schonfeld H.: J Kinderheilkd 1926; 113: 19-60.  
“Growth factors for *B. bifidum* were in the non-protein fraction of human milk...”
- Gyorgy P. et al.: Arch Biochem Biophys 1954; 48: 193-201.  
“A mixture of about 10 human milk oligosaccharides (“Gynolactose”) is the growth-promoting factor...”
- Kuhn R.: Proc Soc Biol Chem 1958; 17:18-37.  
“N-acetyl-glucosamine-containing oligosaccharides stimulate the development of bifidus microflora in breast-fed infants...”



# PREBIOTICI

Sostanze alimentari in grado di:

- 1) Resistere al pH acido dello stomaco, all'azione dei sali biliari, alla digestione da parte degli enzimi intestinali;
- 2) Raggiungere in quantità adeguate il colon;
- 3) Stimolare in selettivamente i Bifidobatteri ed i Lattobacilli residenti in tale sede.

# **OLIGOSACCARIDI : DEFINIZIONE**

**FAO/WHO Expert Consultation :  
Carbohydrates in human nutrition, 1997**

**Sono carboidrati costituiti da un numero di  
monosaccaridi compreso fra 3 e 9**

# **SINTESI DEGLI OLIGOSACCARIDI DEL LATTE UMANO**

**Avviene nella ghiandola mammaria per la aggiunta sequenziale al lattosio di monosaccaridi:**

**Fucosio (Fuc)**

**Galattosio (Gal)**

**Acido sialico (NANA)**

**N-acetil-glucosamina (GlcNAc)**

**ad opera di specifici enzimi (glicosil-transferasi)**

## Oligosaccaridi del latte umano

Lattosio:

Gal-Glc

Fucosil-lattosio:

Fuc- Gal-Glc

Sialil-lattosio:

NANA- Gal-Glc

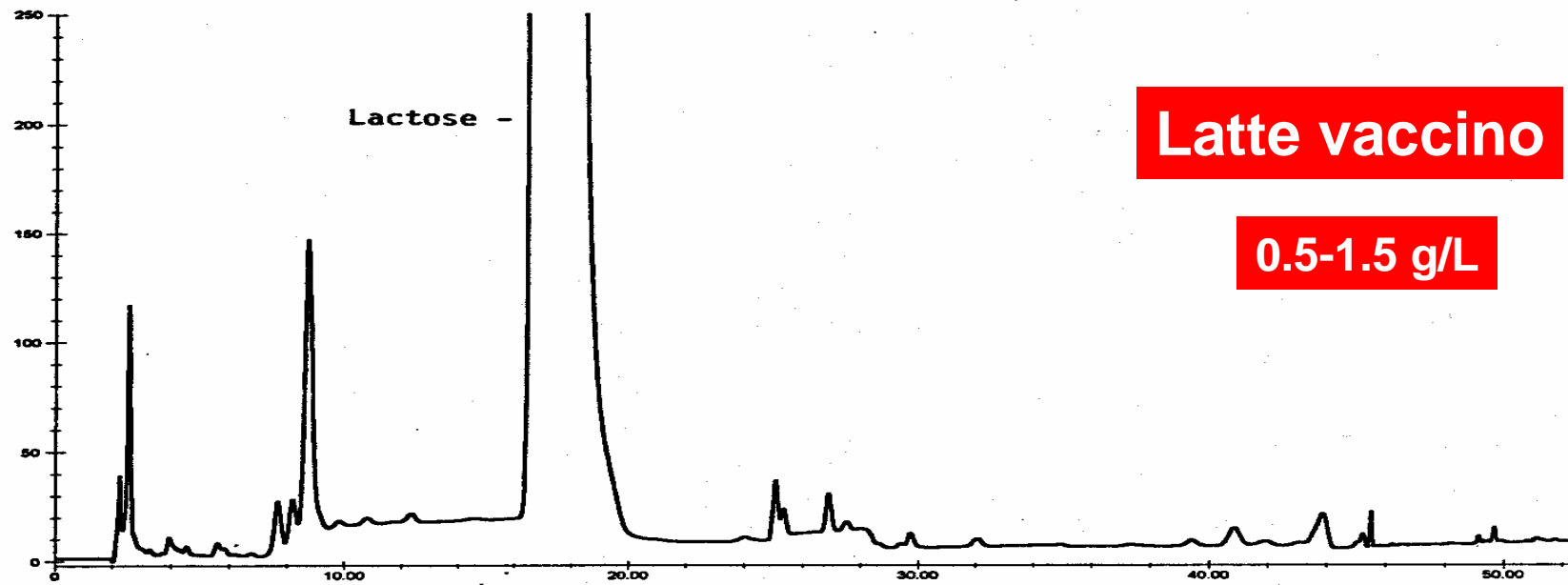
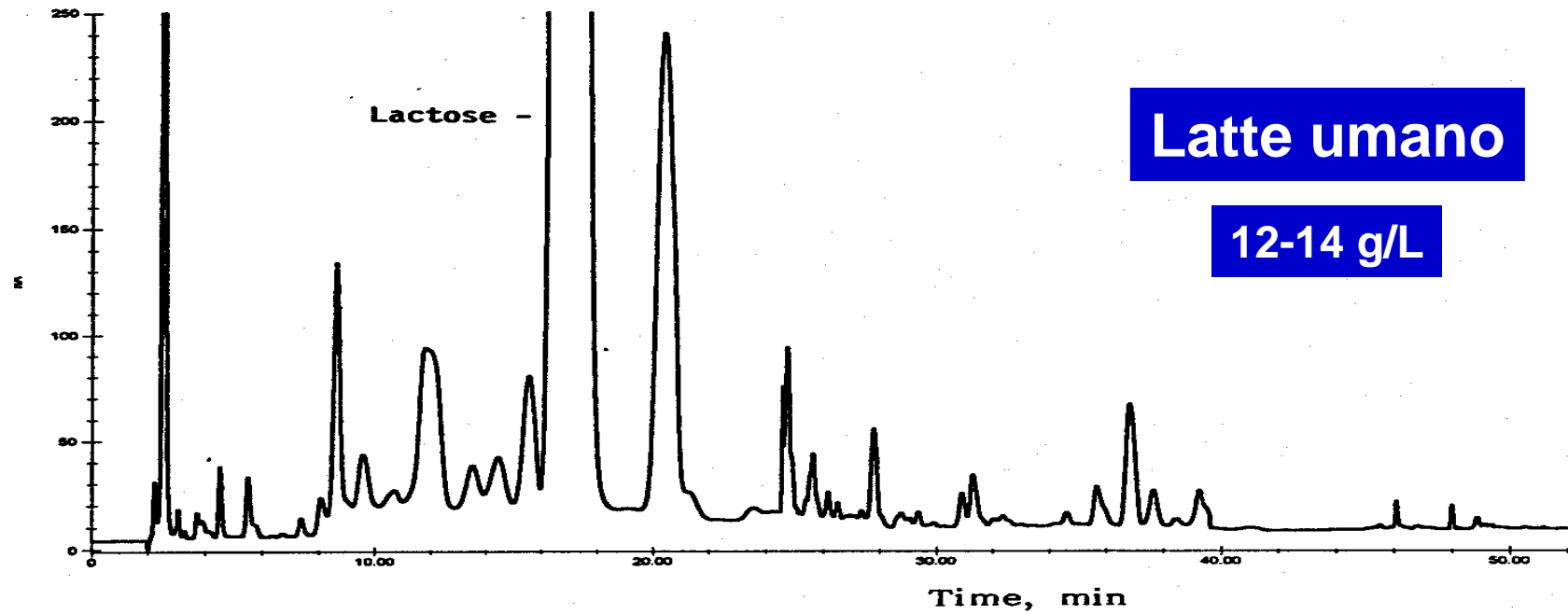
Lacto-N-tetraosio:

Gal-GlcNAc- Gal-Glc

Lacto-N-esaosio:

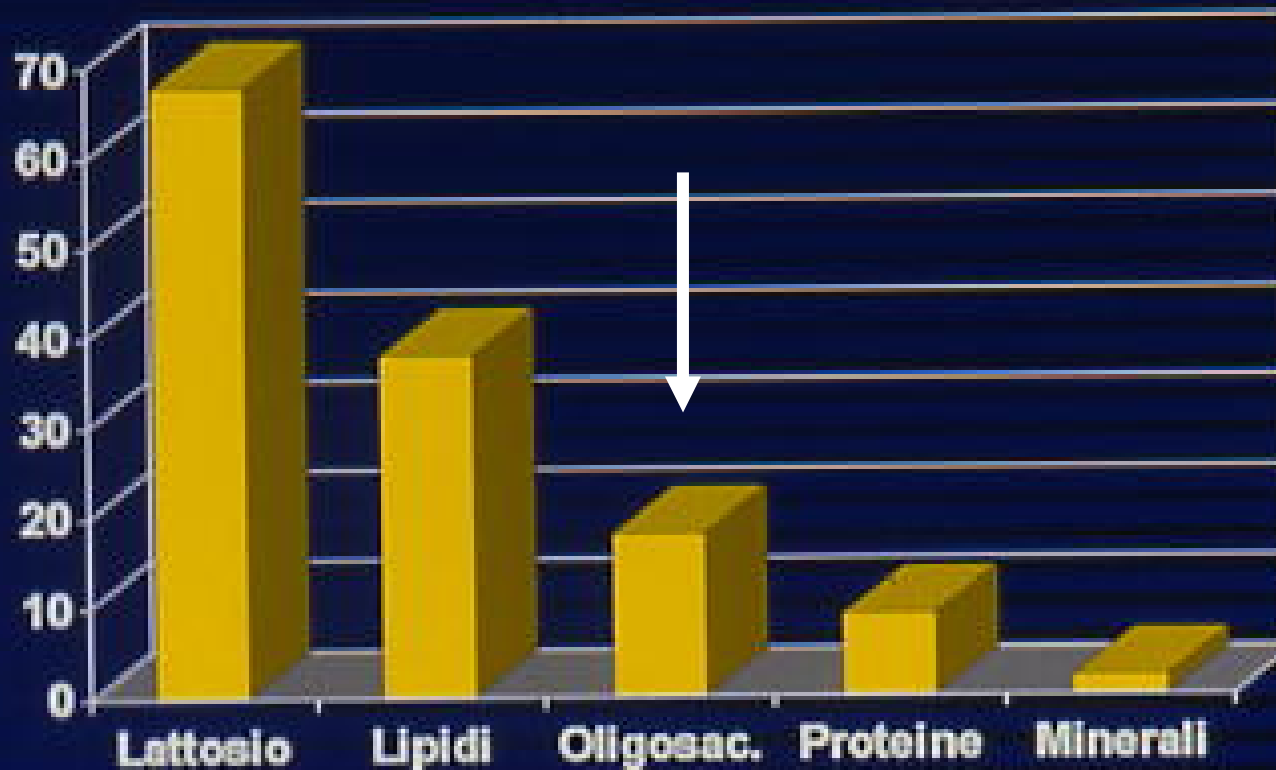
Gal-GlcNAc  
  \  
          Gal-Glc  
  /  
Gal-GlcNAc

Ad oggi sono state identificate diverse decine di oligosaccaridi



(Coppa GV et al, Acta Paediatr 1999)

## Principali costituenti del latte umano (g/L).



**Gli oligosaccaridi sono il terzo componente del latte**

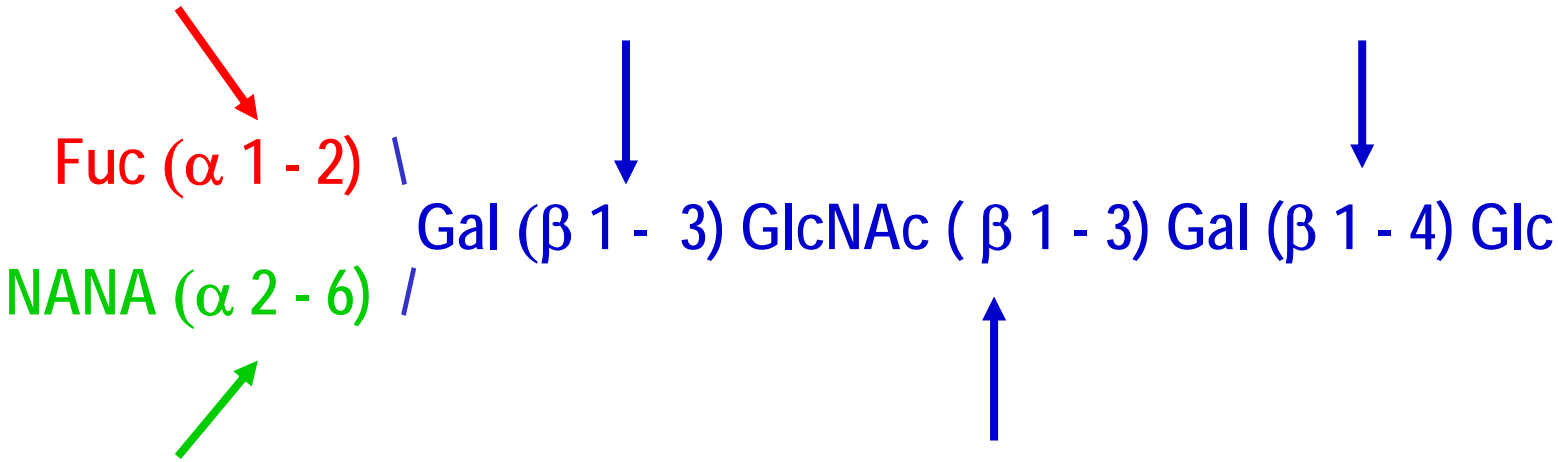
**...ogni bambino allattato al seno ingerisce  
quotidianamente diversi grammi di  
oligosaccaridi ....**



**qual è il loro destino metabolico  
e quali funzioni svolgono ?**

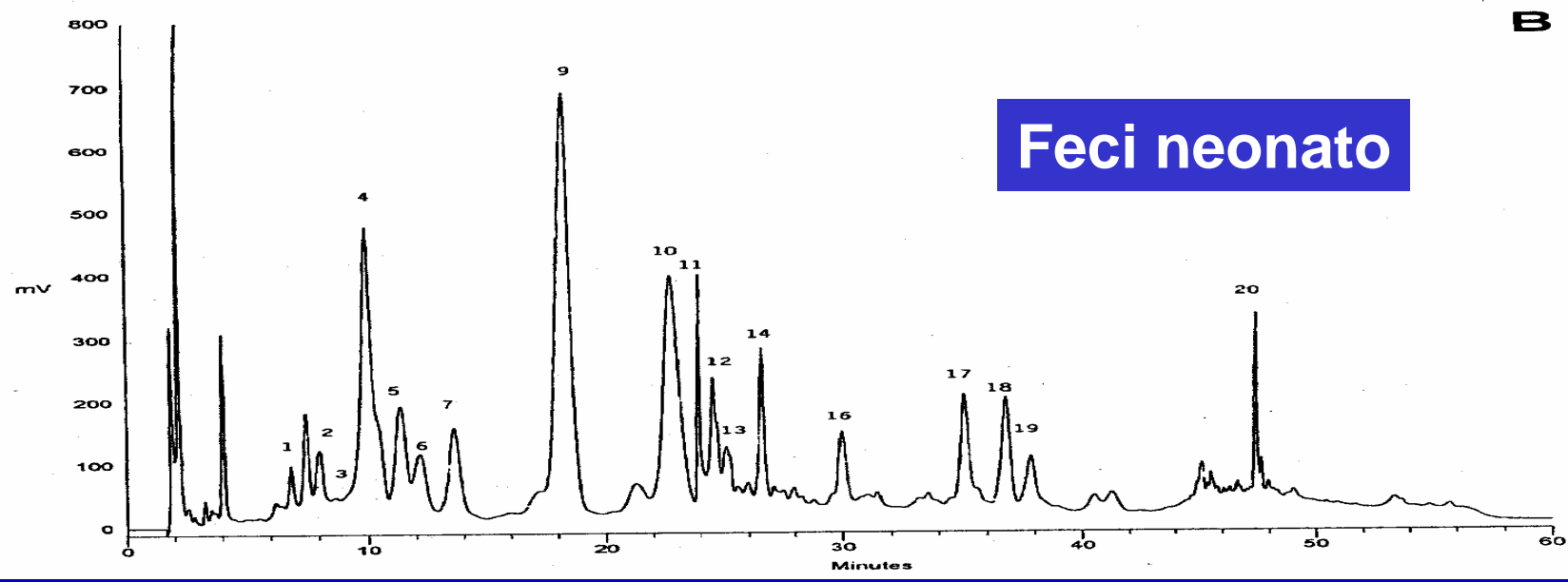
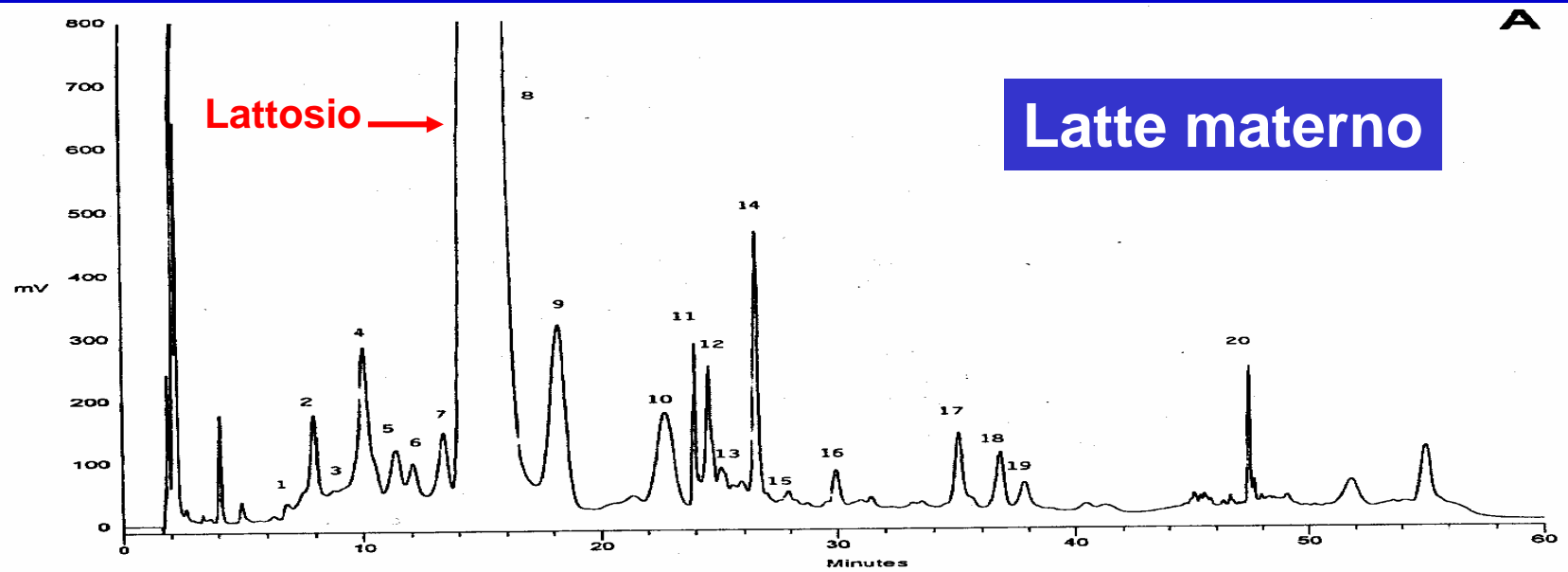
# I “particolari” legami degli oligosaccaridi

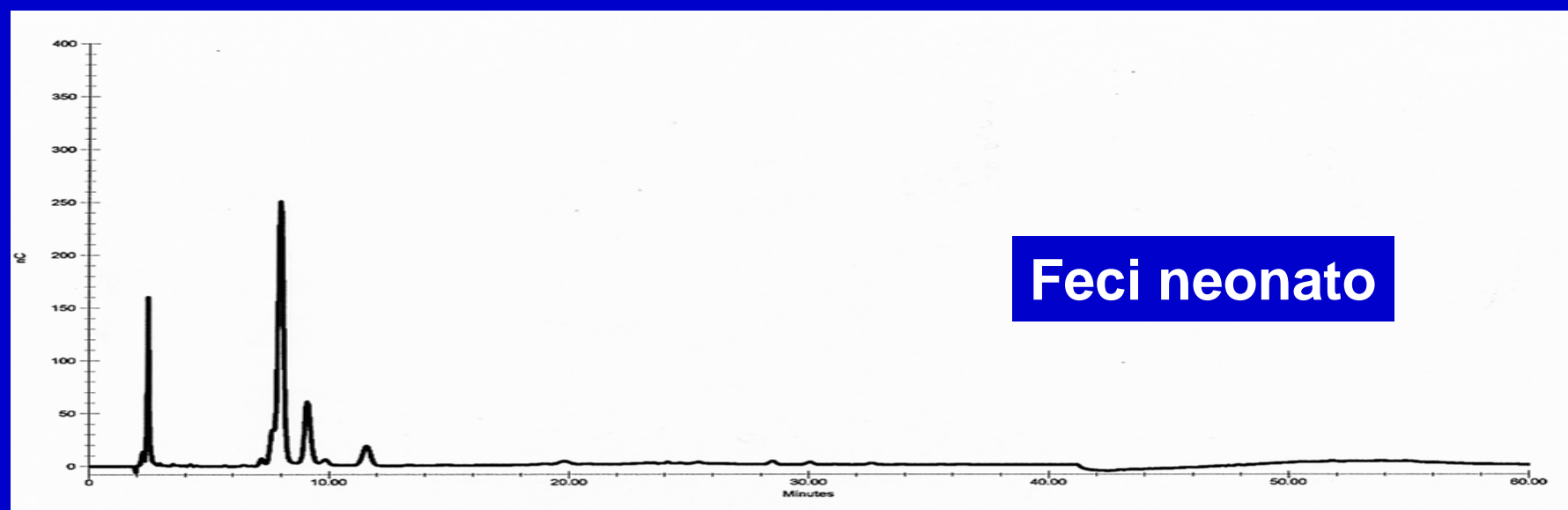
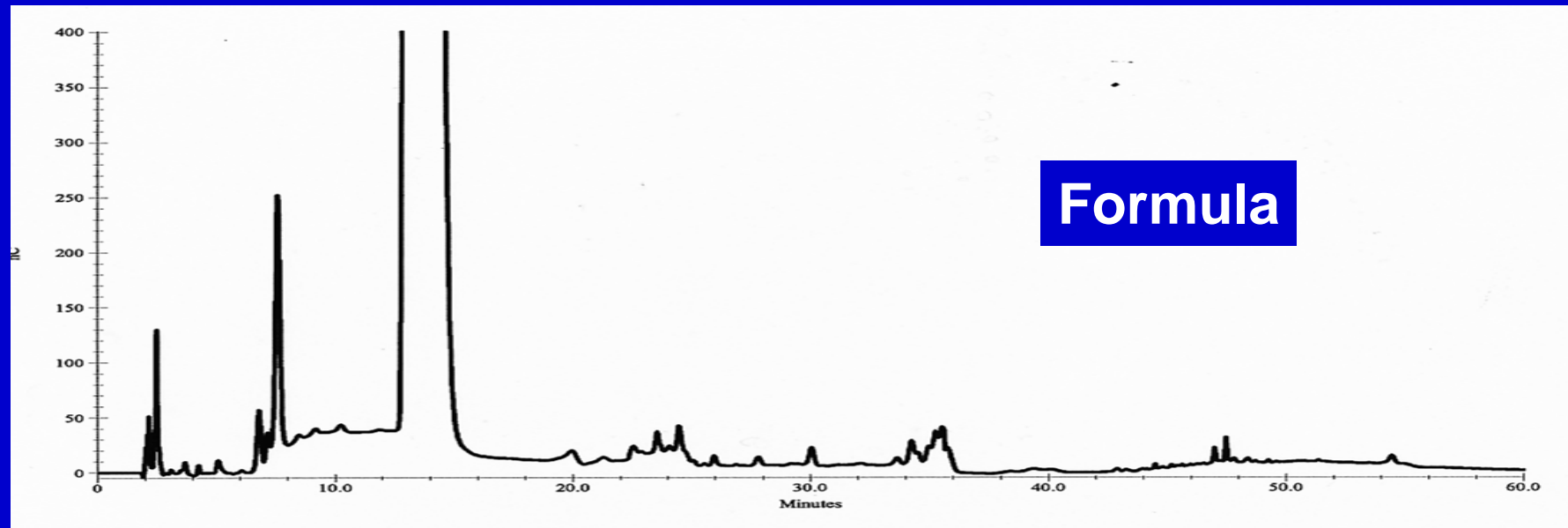
## Fucosil-Sialil-Lacto-N-Tetraosio



Però questi enzimi specifici non sono presenti sui villi...







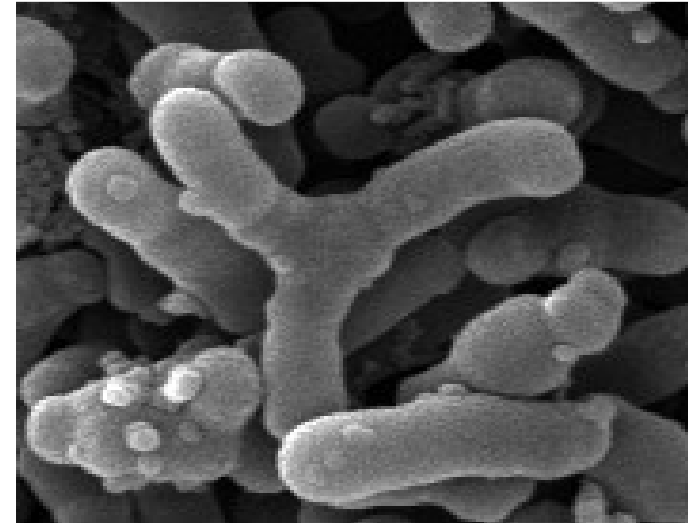
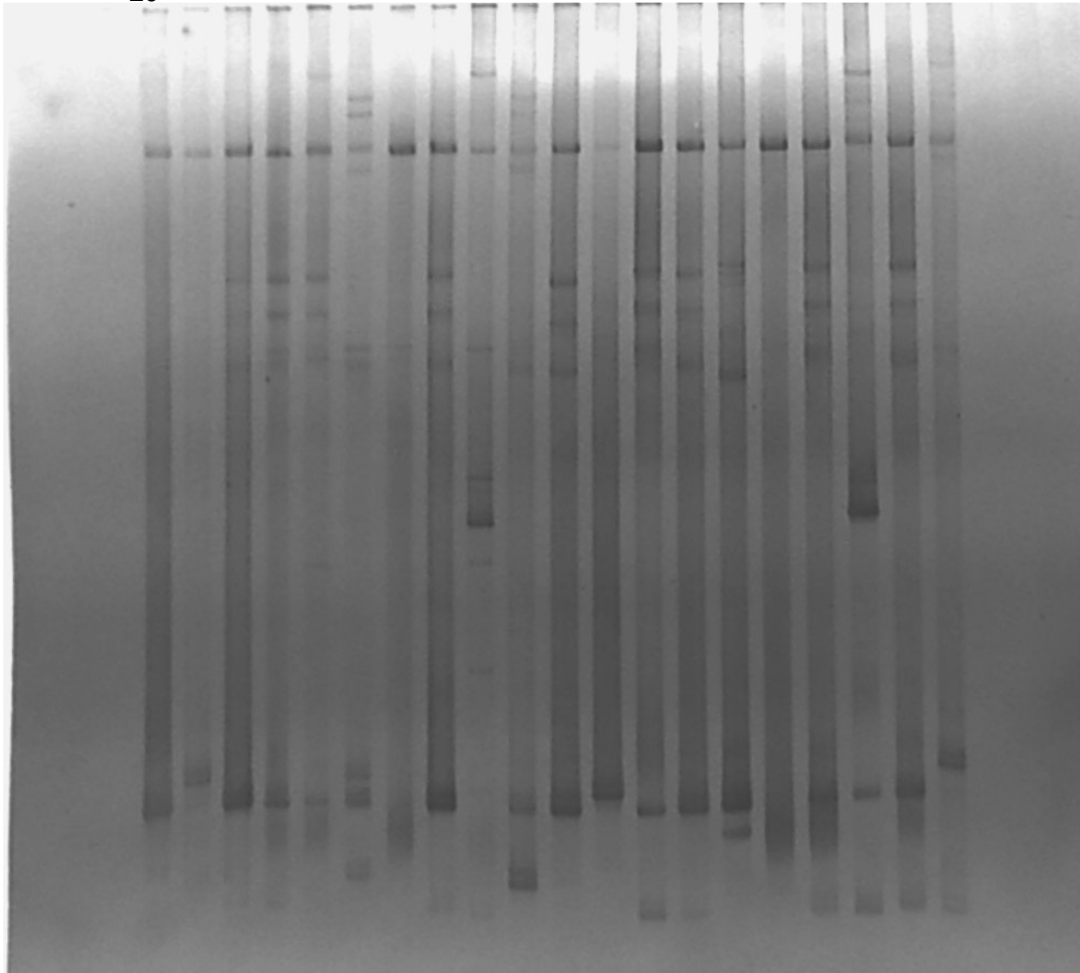
# Human milk oligosaccharides as prebiotics

- **Coppa GV et al. (1999)**  
Approximately 30% to 50% of the ingested oligosaccharides are found in feces of breast-fed infants
- **Gnoth MJ et al. (2000)**  
Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro.
- **Engfer MB et al. (2000)**  
Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract.
- **Chaturvedi P et al. (2001)**  
Survival of human milk oligosaccharides in the intestine of infants.

# Morelli - Coppa Project

## 4 different types of human milk vs infant formula

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19  
20



### Bifidobacteria

- bifidum
- infantis
- breve
- longum
- adolescentis
- catenulatum

# PREBIOTICS IN HUMAN MILK

	“in vitro” effect	resistence to digestion	clinical trials	prebiotic effect
Phosphates	?	?	- - -	no
Proteins	+/-	+ - -	- - -	minor ?
Lactoferrin	?	+ +	+/-	possible
Nucleotides	+	?	+/- -	uncertain
Lactose	+	+/- -	- - -	minor ?
<b>Oligosaccharides</b>	<b>+ + +</b>	<b>+ +</b>	<b>+ + +</b>	<b>documented</b>

## The First Prebiotics in Humans

### *Human Milk Oligosaccharides*

*Giovanni V. Coppa, MD,\* Stefano Bruni, MD,\* Lorenzo Morelli, PhD,† Sara Soldi, PhD,‡ and Orazio Gabrielli, MD\**

*J Clin Gastroenterol 2004*

## Come ottenere una formula bifidogena

- Aggiunta di oligosaccaridi eguali a quelli del latte umano :  
attualmente impossibile
- Utilizzando prodotti diversi, ma in grado di riprodurre gli effetti biologici:



**Oligosaccaridi Non Digeribili (OND)**

## OLIGOSACCARI NON DIGERIBILI

- Ottenuti per estrazione da vegetali o per sintesi enzimatica;
- Caratterizzati dalla presenza nelle loro molecole di legami resistenti alla azione degli enzimi digestivi;
- Raggiungono il colon in elevata percentuale dove vengono utilizzati dalla flora microbica residente.

# OLIGOSACCARIDI NON DIGERIBILI

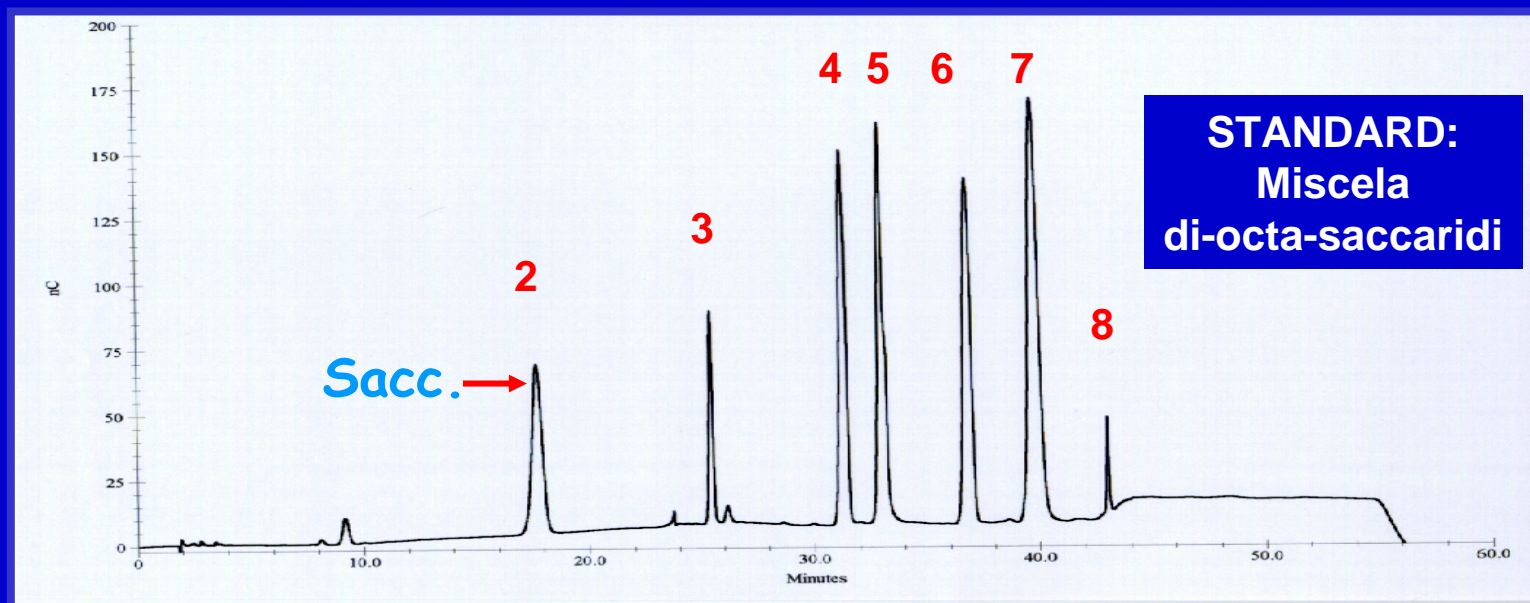
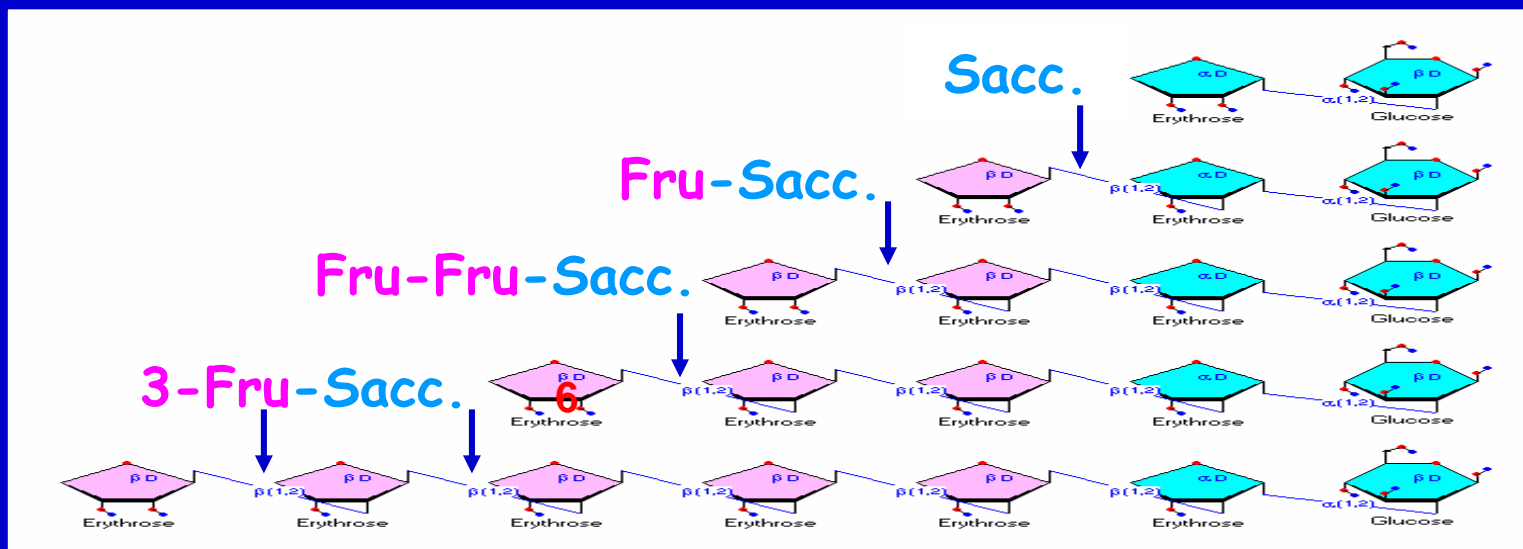
	Digeribilità	n°monosacc.	Composizione
Inulina	10%	2-65	Fruttosio
Frutto-ol	10%	2-8	Fru-Glu
Galatto-ol.	10%	2-8	Gal-Glu
Xilo-ol.	10%	2-4	Xilosio
Palatinit	30%	2-7	Fru-Glu
Pirodestrine	30%	ampio	Glucosio
Isomalto ol.	50%	2-8	Glucosio
Soia ol.	70%	3-4	Fru-Gal-Glu



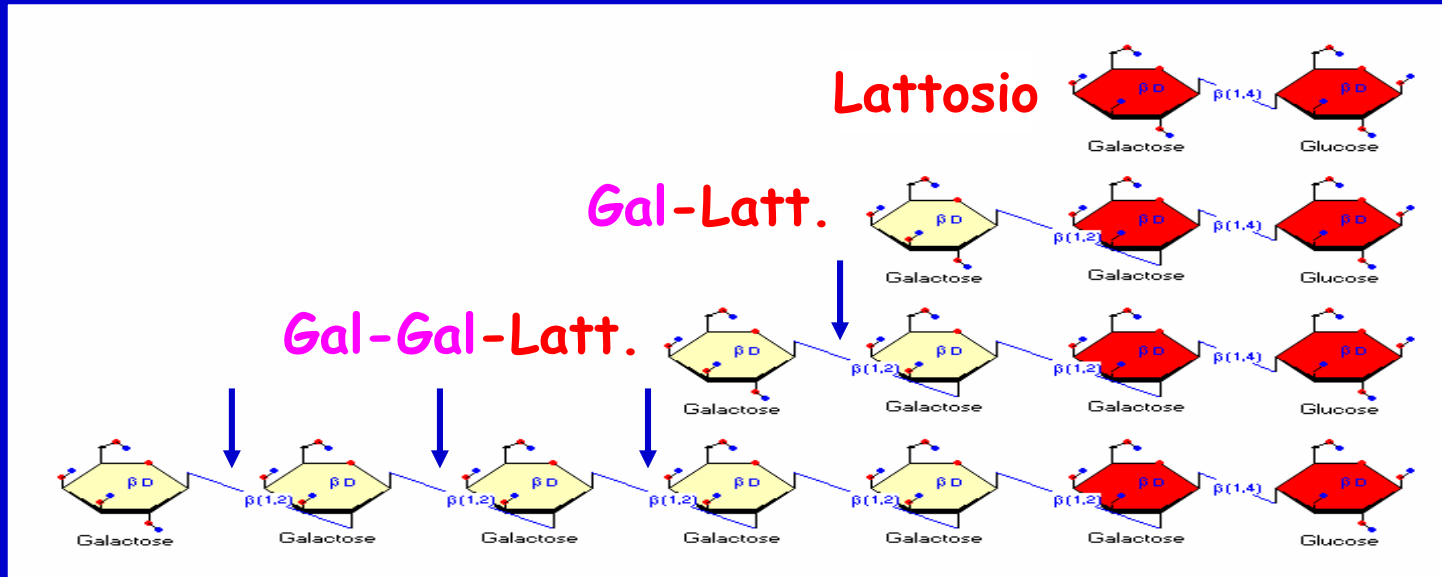
Quali sono gli oligosaccaridi non digeribili attualmente impiegati nelle formule ?

- 1) Frutto-oligosaccaridi (FOS);
- 2) Galatto-oligosaccaridi (GOS);
- 3) Miscela di galatto-oligosaccaridi ed inulina (in rapporto 90/10);

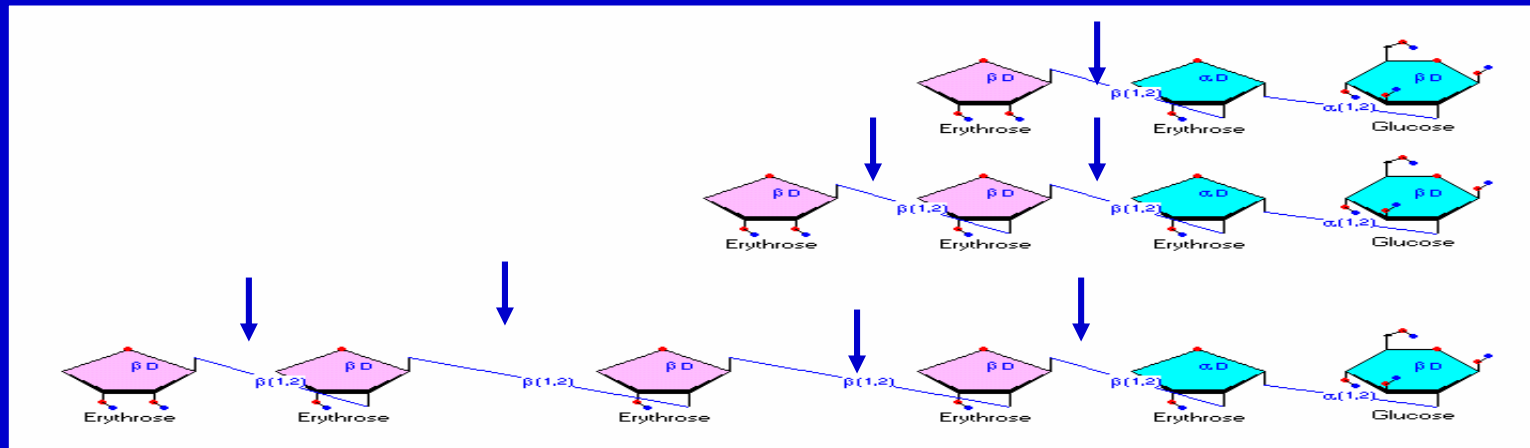
# Frutto-oligosaccaridi (FOS)



# Galatto-oligosaccaridi (GOS)



# Inulina



## Oligosaccaridi non digeribili attualmente impiegati nelle formule

- Quali dati emergono dalla Letteratura
- Quali sono le raccomandazioni sul loro  
impiego

## I PRIMI DATI DELLA LETTERATURA

**Moro G et al. (2002)**

**Boehm G et al. (2002)**

**Schmeltzle H et al. (2003)**

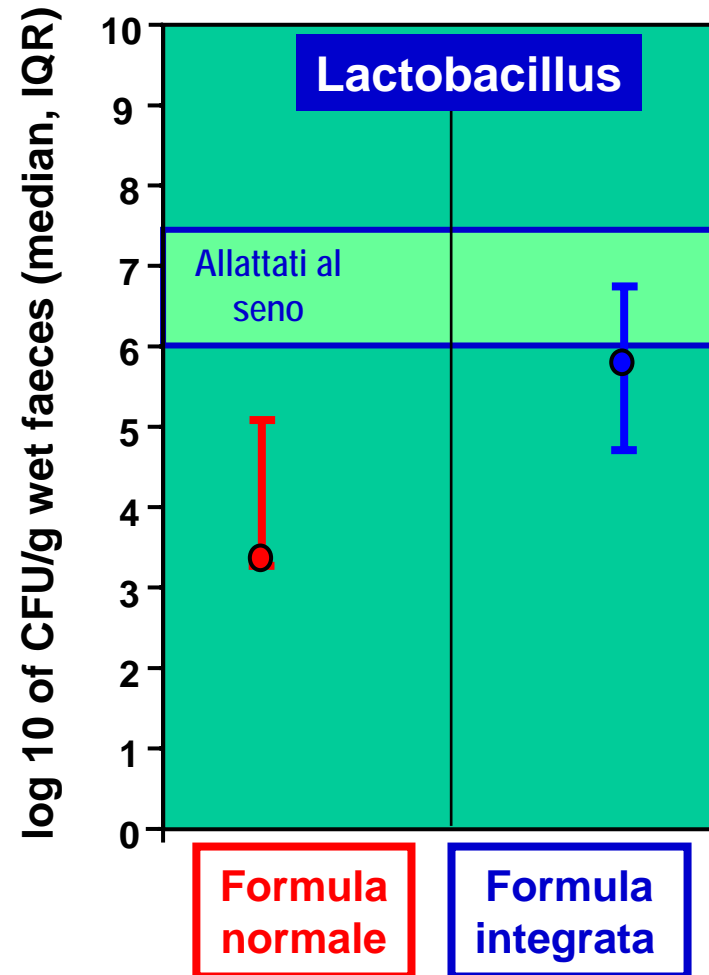
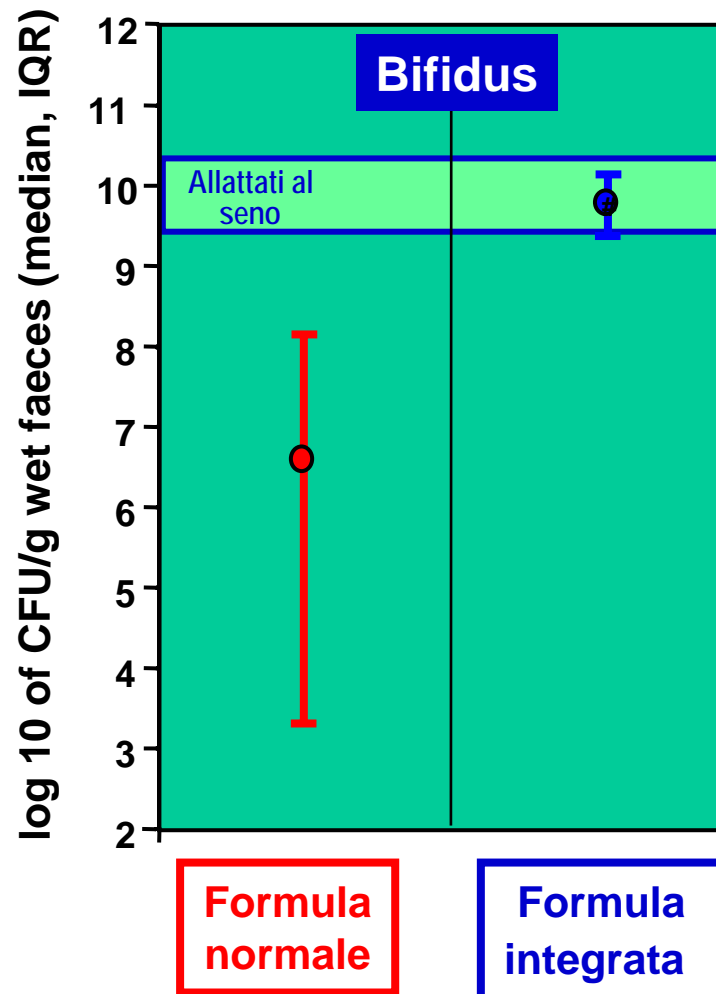
**Formula supplementata con una miscela di oligosaccaridi non digeribili :**

- Galatto-oligosaccaridi (90%)**
- Inulina "High performance" (10%)**

**E' stata impiegata in studi controllati su**

- neonati pretermine (30)**
- neonati a termine (90)**
- lattanti (150)**

# Effetto di una miscela di GOS/Inulina dopo 30 gg di somministrazione



## RISULTATI

La miscela di oligosaccaridi impiegata:

- Incrementa lo sviluppo della flora bifidogena
- Determina un abbassamento del pH
- Riduce la consistenza delle feci
- Non dà effetti collaterali indesiderati
- Si è dimostrata sicura

## Prebiotic Oligosaccharides in Dietetic Products for Infants: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition

**I primi dati della Letteratura sono incoraggianti...**

**Ci sono evidenze che alcuni oligosaccaridi non digeribili utilizzati nelle formule esplicano effetto prebiotico ...**

**Non ci sono ancora dati sufficienti per inserirli nelle Raccomandazioni generali ...**

**Sono auspicabili studi controllati che ne dimostrino gli effetti clinici**



# OND nelle formule

Galatto-oligosaccaridi : bifidogeni

Napoli JE et al. (2003): 7.0 g/L x 21gg (n°=13)

Ben XM et al. (2004): 2.4 g/L x 6 mesi (n°=30)

Frutto-oligosaccaridi : non modificazioni significative

Euler AR et al. (2005) : 1.5-3.0 g/L x 5 sett. (n°=58)

## Miscela GOS / inulina :

Lidestri M et al. (2003), Acta Paediatr.

Boehm G et al. (2004): J Clin Gastroenterol.

Eiwegger T et al. (2004) Ped Res.

Coppa GV et al (2005): Acta Paediatr

Decsi T et al (2005): Orv Hetil

Bakker-Zierikzee AM et al. (2005): Br J Nutr

Boehm G et al (2005): Acta Paediatr

Rinne MM et al (2005) FEMS Immunol Med Microbiol

Knol J et al. (2005): J Pediatr Gastroenterol Nutr

Knol J et al (2005): Acta Paediatr

Fanaro S et al. (2005): J Pediatr Gastroenterol Nutr

Fanaro S et al. (2005): Acta Paediatr

Bakker-Zierikzee AM et al. (2006): Pediatr Allergy Immunol

Vos AP et al. (2006): Int Immunopharmacol

Moro G et al. (2006): Arch Dis Child

## Miscela GOS / Inulina :

- 1) Raggiunge il colon ed in parte viene eliminata con le feci, analogamente agli oligosaccaridi del latte umano
- 2) Favorisce lo sviluppo quantitativo e qualitativo di una flora bifidogena come nell'allattato al seno
- 3) Determina la produzione di un pattern di acidi grassi a corta catena (ac. lattico ed ac. acetico) come il latte umano
- 4) Riduce la crescita di alcuni batteri patogeni

## Miscela GOS / Inulina :

- 5) In modelli sperimentali ha dimostrato un effetto immunomodulante migliorando la risposta vaccinale e riducendo la reazione alle allergie
- 6) Nei neonati allattati artificialmente determina una secrezione di IgAS fecali significativamente più elevata rispetto ad una formula standard
- 7) Prime segnalazioni in studi controllati di effetti clinici positivi per alcune patologie

**ORIGINAL ARTICLE**

A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age

G Moro, S Arslanoglu, B Stahl, J Jelinek, U Wahn, G Boehm



*Arch Dis Child* 2006;000:1-6. doi: 10.1136/adc.2006.098251

**Campione:** 206 neonati con anamnesi positiva (eczema, rinite o asma) in uno dei genitori

**Formula:** HA a base di proteine del siero

**Prebiotici:** miscela di GOS/inulina (90:10) 8.0 g/L vs controllo (maltodestrine) 8.0 g/L

Nel gruppo trattato:

- Aumento significativo della flora bifidogena
- Modificazioni delle caratteristiche delle feci

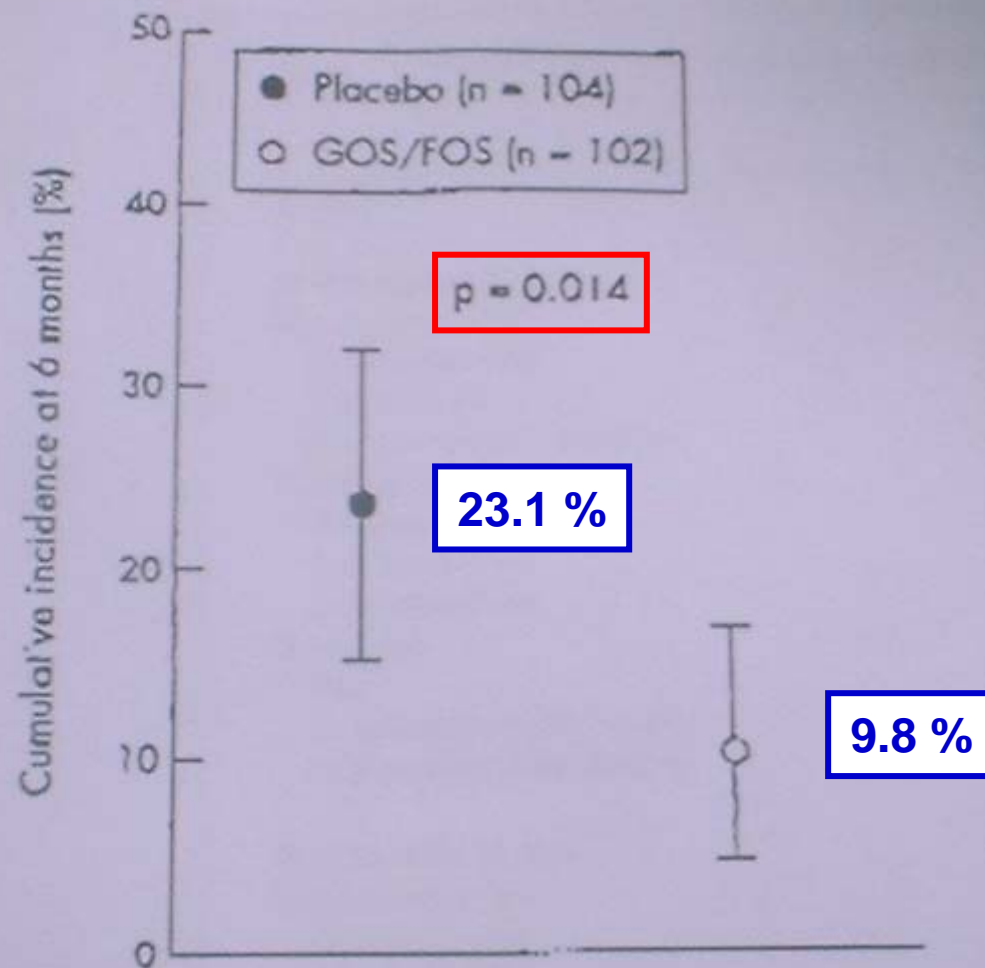


Figure 2 Cumulative incidence of AD at 6 months of age in the group fed a formula supplemented with GOS and FOS or maltodextrins as placebo. Data are expressed as mean (95% CI).

**Bruzzese E. & Guarino A.**

**Effetto dei prebiotici sulle infezioni  
intestinali ed extra-intestinali.**

## CONCLUSIONI CARBOIDRATI & FORMULE

- Il lattosio deve essere il componente principale
- Preferibile una sua integrazione con maltodestrine a basso peso molecolare
- Consigliato l'impiego di glucosio, fruttosio, saccarosio
- Prebiotici: esistono dati consistenti sugli effetti positivi della miscela GOS / Inulina.





*Grazie per l'attenzione !*