Il latte un alimento completo per la crescita del bambino? Quanto va modificato e come arricchirlo

Giovanni V. Coppa
Enrico Gasparrini

VI Giornate Pediatriche
"A. Laurinsich"
Parma, 26-27 ottobre 2012

COME E' CAMBIATO NEL TEMPO L'APPROCCIO NELLA PREPARAZIONE DEI LATTI ARTIFICIALI

1900: PRIMO LATTE FORMULA

SYNTHETIC MILK ADAPTED (SMA)

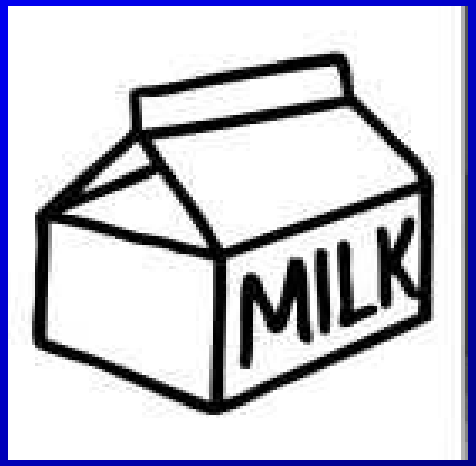
↓

RIPRODURRE LA COMPOSIZIONE DEL LATTE UMANO

2000: RICERCA & NUOVE CONOSCENZE

↓

RIPRODURRE LE FUNZIONI BIOLOGICHE DEL LATTE UMANO



JPGN 2005; 41: 584-99

Global Standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN coordinated International Expert Group

INFANT FORMULA
"…should serve to meet the particular nutritional requirements and to promote normal growth and development…"

INFANT FORMULA COMPONENTS

-Recommended
-Optional

TABLE 1. *Proposed compositional requirements of infant formula*

Component	Unit	Minimum	Maximum
Energy	kcal/100 ml	60	70
Proteins			
Cows' milk protein	g/100 kcal	1.8*	3
Soy protein isolates	g/100 kcal	2.25	3
Hydrolyzed cows' milk protein	g/100 kcal	1.8†	3
Lipids			
Total fat	g/100 kcal	4.4	6.0
Linoleic acid	g/100 kcal	0.3	1.2
α-linolenic acid	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
Carbohydrates			
Total carbohydrates‡	g/100 kcal	9.0	14.0
Vitamins			
Vitamin A	μg RE/100 kcal§	60	180
Vitamin D_3	μg/100 kcal	1	2.5
Vitamin E	mg α-TE/100 kcal‖	0.5¶	5
Vitamin K	μg/100 kcal	4	25
Thiamin	μg/100 kcal	60	300
Riboflavin	μg/100 kcal	80	400
Niacin#	μg/100 kcal	300	1500
Vitamin B_6	μg/100 kcal	35	175
Vitamin B_{12}	μg/100 kcal	0.1	0.5
Pantothenic acid	μg/100 kcal	60	300
Folic acid	μg/100 kcal	10	50
Vitamin C	mg/100 kcal	10	30
Biotin	μg/100 kcal	1.5	7.5
Minerals and trace elements			
Iron (formula based on cows' milk protein and protein hydrolysate)	mg/100 kcal	0.3**	1.3
Iron (formula based on soy protein isolate)	mg/100 kcal	0.45	2.0
Calcium	mg/100 kcal	50	140
Phosphorus (formula based on cows' milk protein and protein hydrolysate)	mg/100 kcal	25	90
Phosphorus (formula based on soy protein isolate)	mg/100 kcal	30	100
Ratio calcium/phosphorus	mg/mg	1:1	2:1
Magnesium	mg/100 kcal	5	15
Sodium	mg/100 kcal	20	60
Chloride	mg/100 kcal	50	160
Potassium	mg/100 kcal	60	160
Manganese	μg/100 kcal	1	50
Fluoride	μg/100 kcal	NS	60
Iodine	μg/100 kcal	10	50
Selenium	μg/100 kcal	1	9
Copper	μg/100 kcal	35	80
Zinc	mg/100 kcal	0.5	1.5
Other substances			
Choline	mg/100 kcal	7	50
Myo-inositol	mg/100 kcal	4	40
L-carnitine	mg/100 kcal	1.2	NS

*The determination of the protein content of formulae based on non-hydrolyzed cows' milk protein with a protein content between 1.8 and 2.0 g/100 kcal should be based on measurement of true protein ([total N minus NPN] × 6.25) (31).

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

‡Sucrose (saccharose) and fructose should not be added to infant formula.

§1 μg RE (retinol equivalent) = 1 μg all-trans retinol = 3.33 IU vitamin A. Retinol contents shall be provided by preformed retinol, while any contents of carotenoids should not be included in the calculation and declaration of vitamin A activity.

‖1 mg α-TE (α-tocopherol equivalent) = 1 mg d-α-tocopherol.

¶Vitamin E content shall be at least 0.5 mg α-TE per g PUFA, using the following factors of equivalence to adapt the minimal vitamin E content to the number of fatty acid double bonds in the formula: 0.5 mg α-TE/g linoleic acid (18:2n-6); 0.75 mg α-TE/g α-linolenic acid (18:3n-3); 1.0 mg α-TE/g arachidonic acid (20:4n-6); 1.25 mg α-TE/g eicosapentaenoic acid (20:5n-3); 1.5 mg α-TE/g docosahexaenoic acid (22:6n-3).

#Niacin refers to preformed niacin.

**In populations where infants are at risk of iron deficiency, iron contents higher than the minimum level of 0.3 mg/100 kcal may be appropriate and recommended at a national level.

NS, not specified.

Per i componenti raccomandati viene indicato un limite minimo ed uno massimo.

Si tratta di LIMITI DI SICUREZZA al di fuori dei quali non vi sono garanzie per la salute del neonato e/o del lattante.

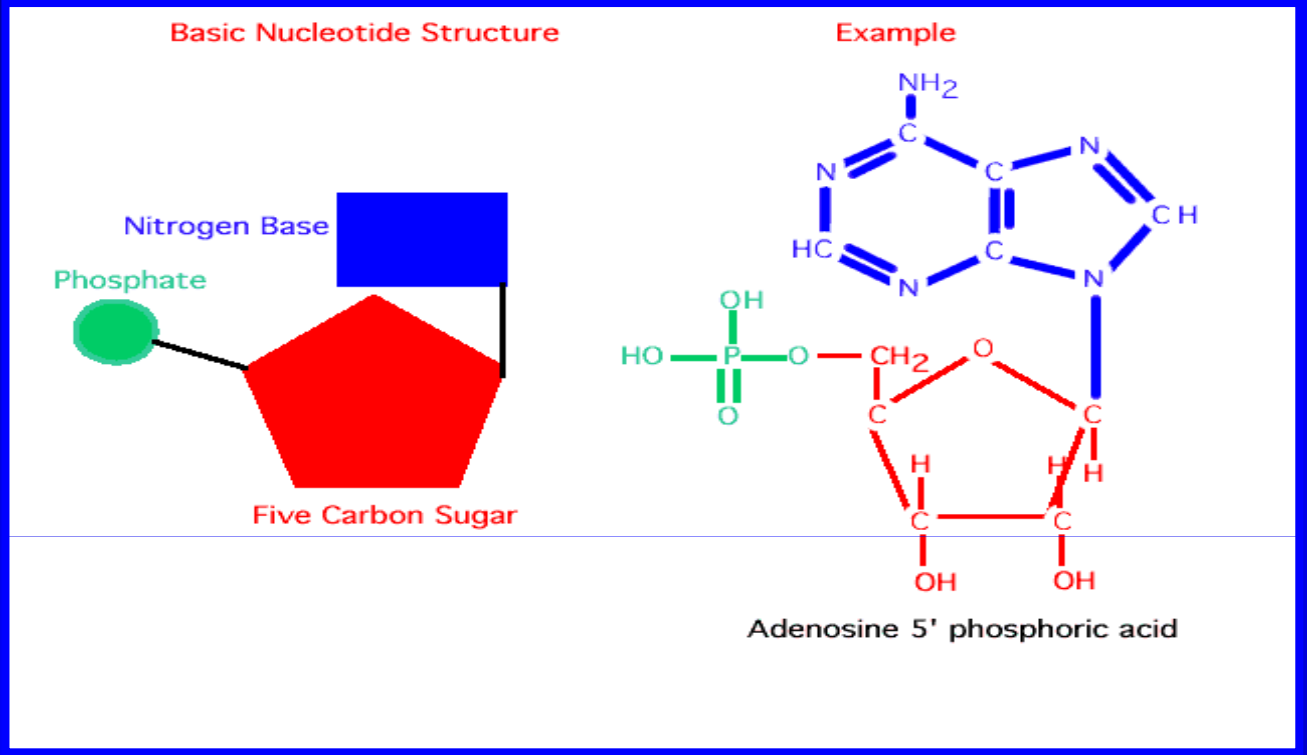
Non vengono indicati i valori ottimali.

Per i componenti opzionali (es. Nucleotidi, LC-PUFA) vengono suggeriti valori orientativi

COMPONENTI (POLI)FUNZIONALI DEL LATTE UMANO

- **Nucleotidi**
- **LC-PUFA**
- **Lattoferrina**
- **Oligosaccaridi**

NUCLEOTIDI (1)



Nel latte umano sono contenuti in quantità 10 volte superiori rispetto al latte vaccino

Considerati nutrienti “semi-essenziali” in condizioni di normalità ed “essenziali” in condizioni di aumentata richiesta (rapida crescita, infezioni, etc)

NUCLEOTIDI (2)

Intestino: - principale fonte di energia chimica per le cellule

- svolgono funzione trofica sulla mucosa
- stimolano l'attività enzimi del "brush border"
- migliorano l'efficienza dei processi riparativi
- facilitano assorbimento del Fe.

Sistema immunitario :

- aumentano attività delle cellule natural killer
- incrementano la risposta anticorpale

LC-PUFA (1)

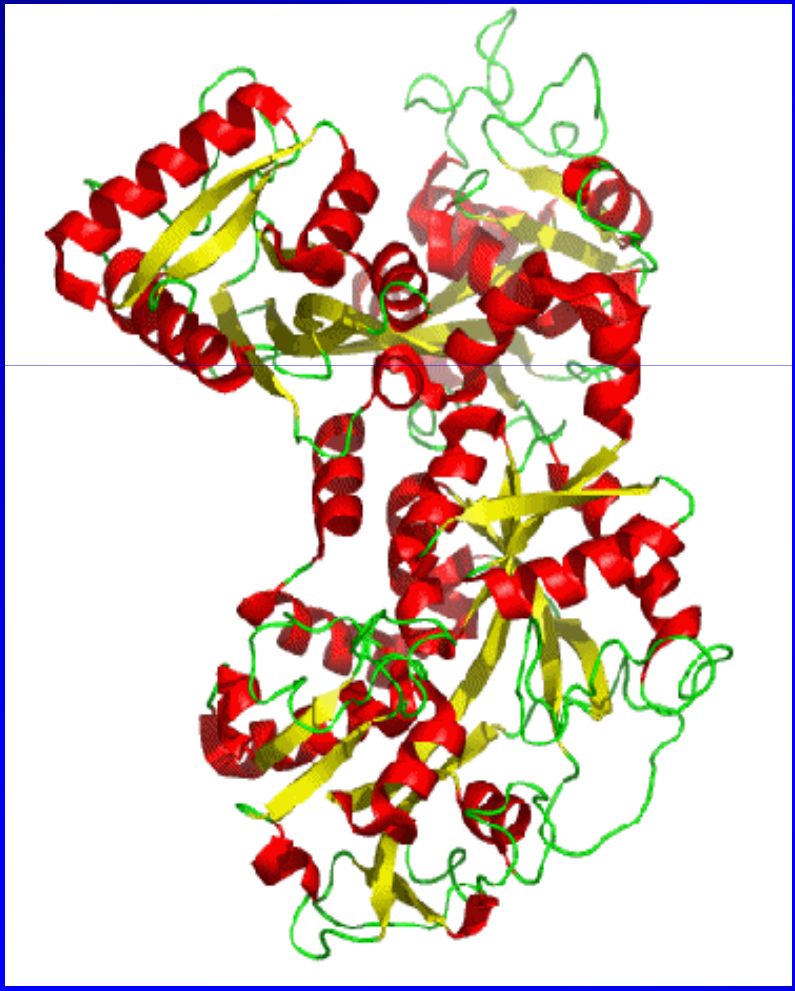
Acidi grassi		Latte di donna [1]	Latte vaccino [2]
Saturi			
4:0	Butirrico	–	2-4
6:0	Caproico	–	< 1
8:0	Caprilico	–	0,4-0,6
10:0	Caprico	1,8	1,9-3
12:0	Laurico	6,7	2-4,3
14:0	Miristico	6,5	11-13
16:0	Palmitico	20,4	25-32
18:0	Stearico	6,5	10-15,2
Monoinsaturi			
16:1	Palmitoleico	3,1	2-3
18:1	Oleico	36,5	30-35
Polinsaturi			
ω 6			
18:2ω6	Linoleico (LA)	11,0	1,3-2,1
20:4ω6	Arachidonico (AA)	0,5	tracce
Totale LCPω6		1,2	–
ω 3			
18:3ω3	Linolenico (LNA)	0,9	tracce
20:5ω3	Eicosapentaenoico (EPA)	0,2	–
22:6ω3	Docosaesaenoico (DHA)	0,3	–
Totale LCP ω3		0,6	–

(1) Valori medi calcolati da B. Koletzko e al. (Am. J. Clin. Nutr. 47, 954, 1988; J. Pediatr. 120, 62, 1992).
(2) Dati della letteratura, raccolti da Bulgarelli (Simposio Internazionale sui Problemi della Nutrizione nell'Infanzia, Modena, 1978).

LC-PUFA (2)

- **Sono i principali componenti dei fosfolipidi delle membrane cellulari del tessuto nervoso e dei fotorecettori retinici**
- **Intervengono nella regolazione di attività enzimatiche, di trasporto e recettoriali**
- **Svolgono funzioni di modulazione del sistema immunitario**
- **Favoriscono il raggiungimento di migliori performance neuro-comportamentali e della funzione visiva**

Lattoferrina (1)



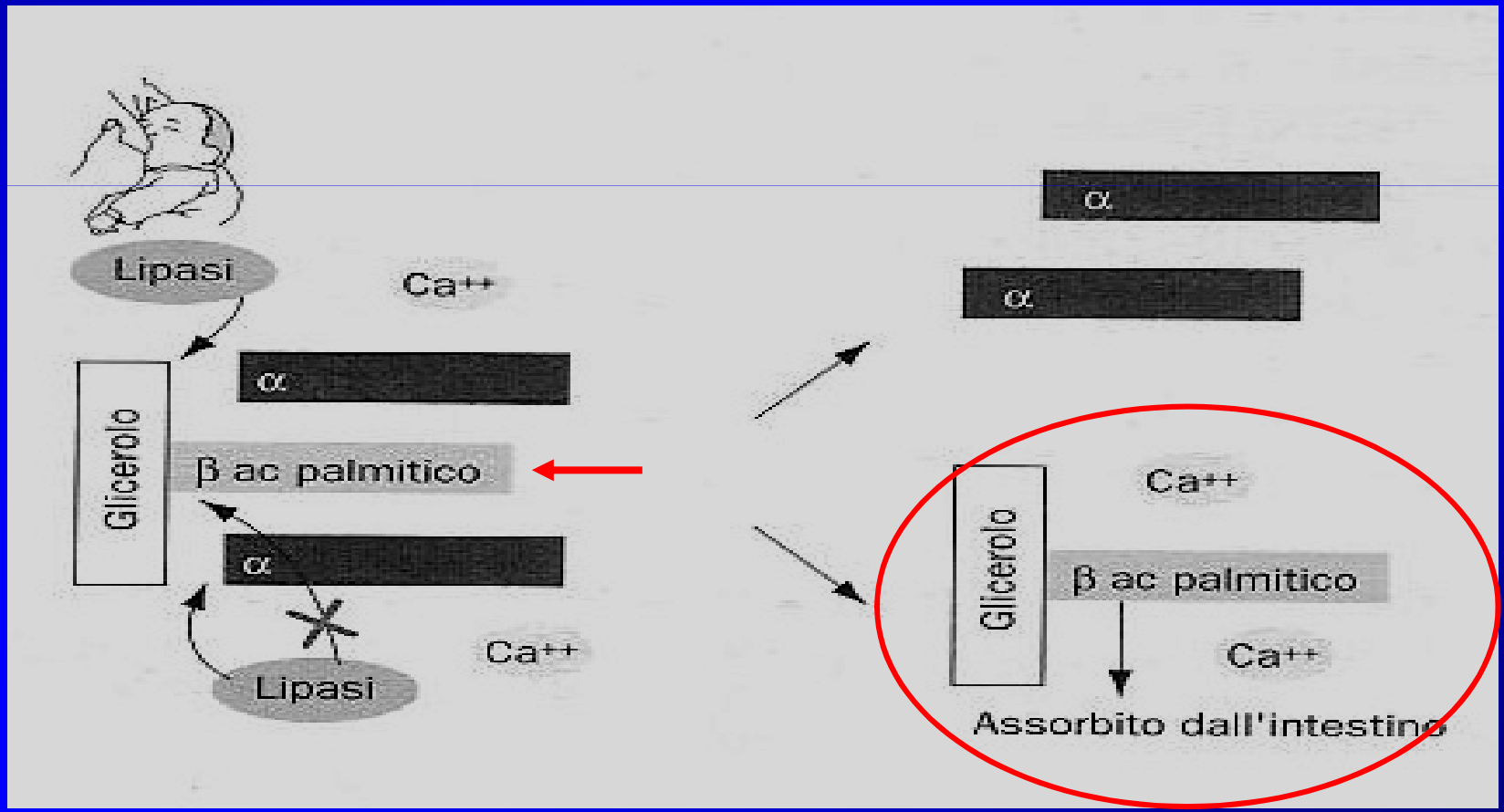
- **Colostro: 6.0 - 8.0 g/L**
- **Latte maturo: 1.0 - 2.0 g/L**
- **Presente solo in tracce nel latte vaccino**
- **Regolazione della omeostasi marziale**
- **Chelando il $Fe^{+++,}$ indispensabile alla crescita di alcuni patogeni, ha attività antibatterica, antimicotica ed antivirale**
- **Ha attività antinfiammatoria, regolando la sintesi di alcune citochine (IL-1β, TNF-α,etc)**

Lattoferrina (2)

- **Interviene nella regolazione della crescita e della differenziazione cellulare**
- **Una quota è stata trovata immodificata nelle feci**
- **Può avere anche un discreto effetto prebiotico**

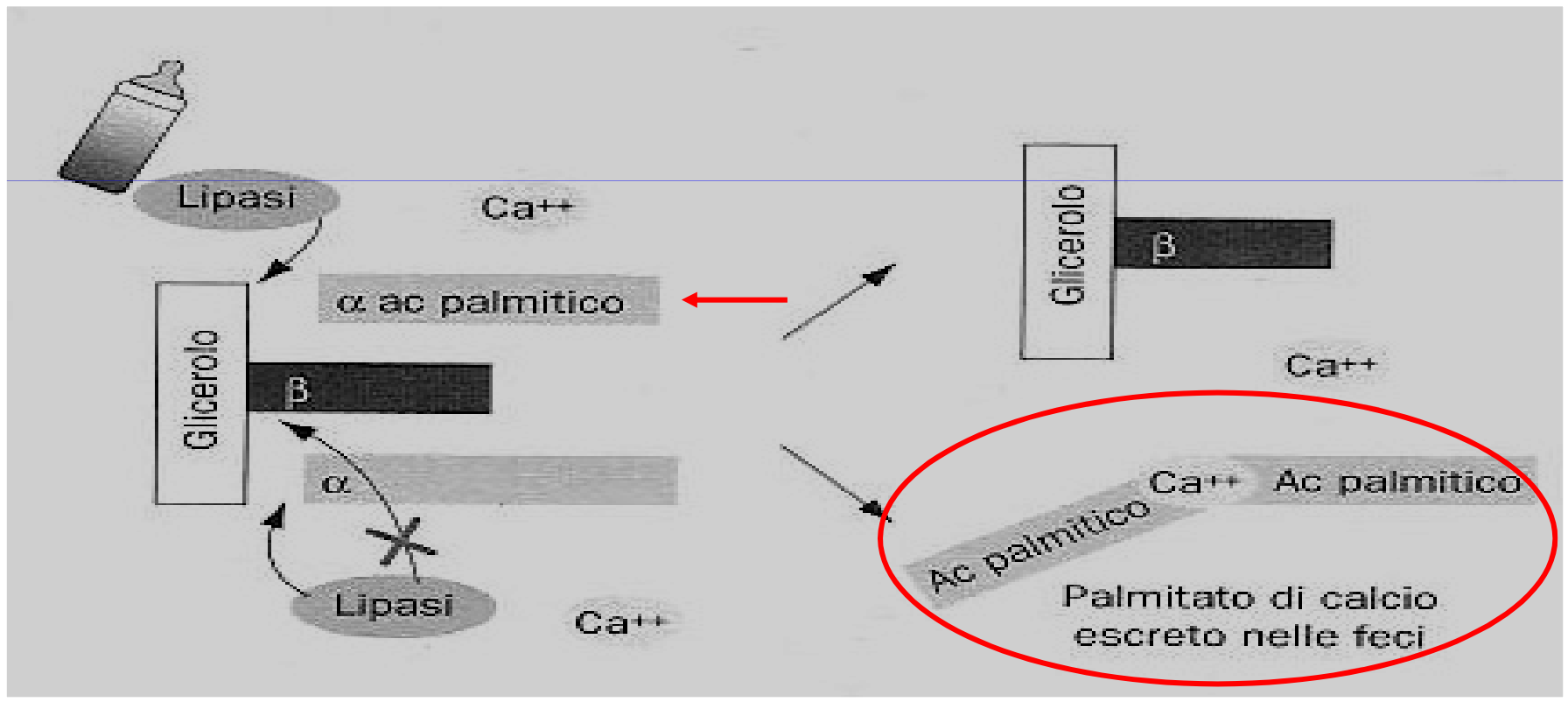
TRIGLICERIDI DEL LATTE UMANO

- **Il 95-98 % dei lipidi del latte umano è costituito da trigliceridi.**
- **In essi circa il 70% dell'ac. palmitico è in posizione β, inaccessibile alla azione della lipasi e viene pertanto assorbito come monogliceride, unitamente agli ioni Ca^{++}**



TRIGLICERIDI LATTE VACCINO

Solo ~ 10% dell'acido palmitico è in posizione β, il rimanente viene scisso dalla lipasi, si lega agli ioni Ca++ e viene escreto nelle feci



OLIGOSACCARIDI

Derivano dalla aggiunta sequenziale al lattosio di particolari monosaccaridi:

Fucosio (Fuc)
Galattosio (Gal)
Acido sialico (NANA)
N-acetil-glucosammina (GlcNAc)

ad opera di specifici enzimi (glicosil-transferasi)

OLIGOSACCARIDI

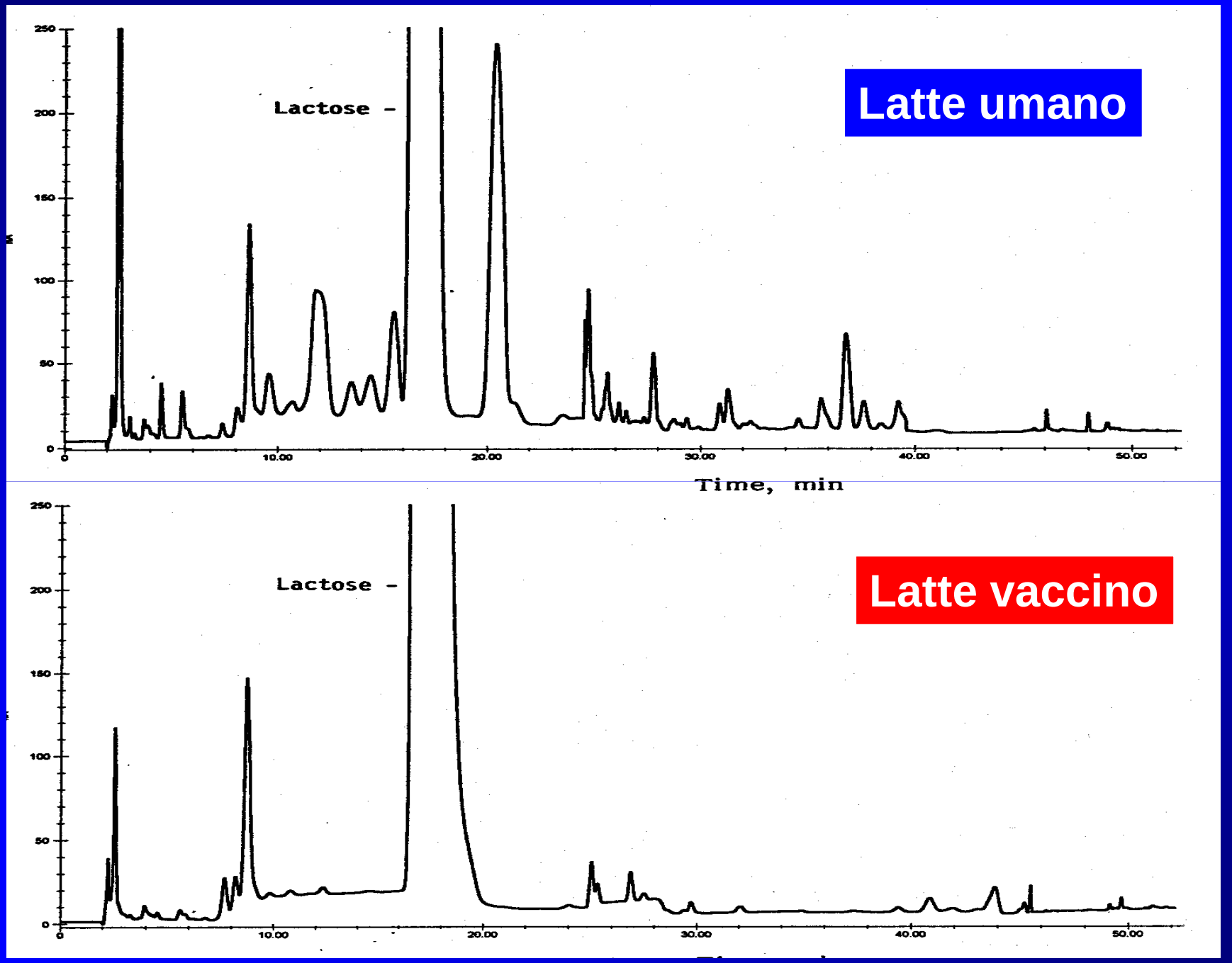
Lattosio: Gal-Glc

Fucosil-lattosio: Fuc - Gal-Glc

Lacto-N-tetraosio: Gal-GlcNAc - Gal-Glc

Lacto-N-esaosio:

Il latte umano contiene numerosi oligosaccaridi


Lactose –
Latte umano
250
200
150
100
50
0
0
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
Time, min
Lactose –
Latte vaccino
250
200
150
100
50
0
0
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00

Carboidrati del latte maturo (g/L).

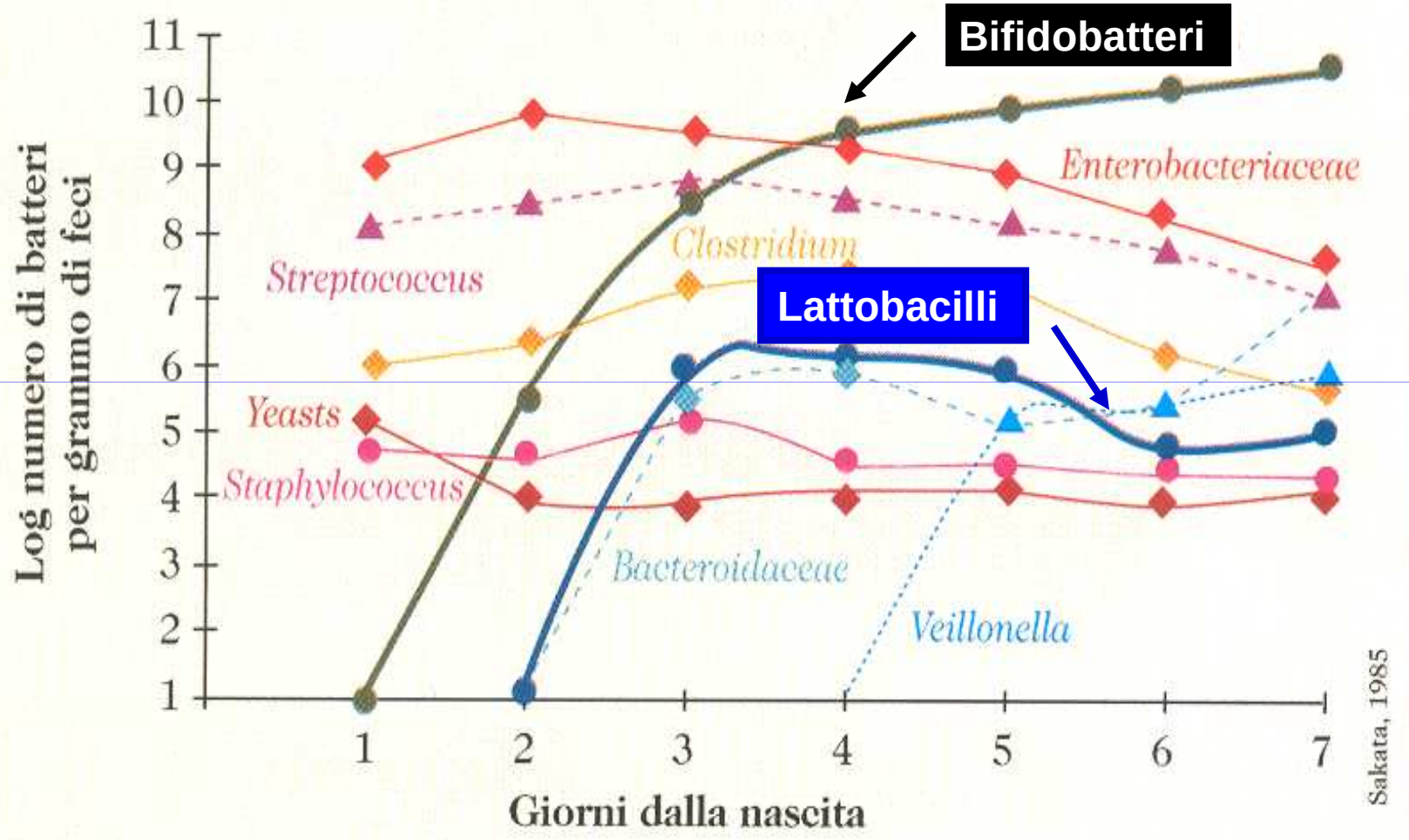
	umano	vaccino
Lattosio	66-68	48-50
Oligosaccaridi	12-14	0.5
Monosaccaridi	0.5	0.5

Coppa GV et al, Pediatrics 1993;91:637-41

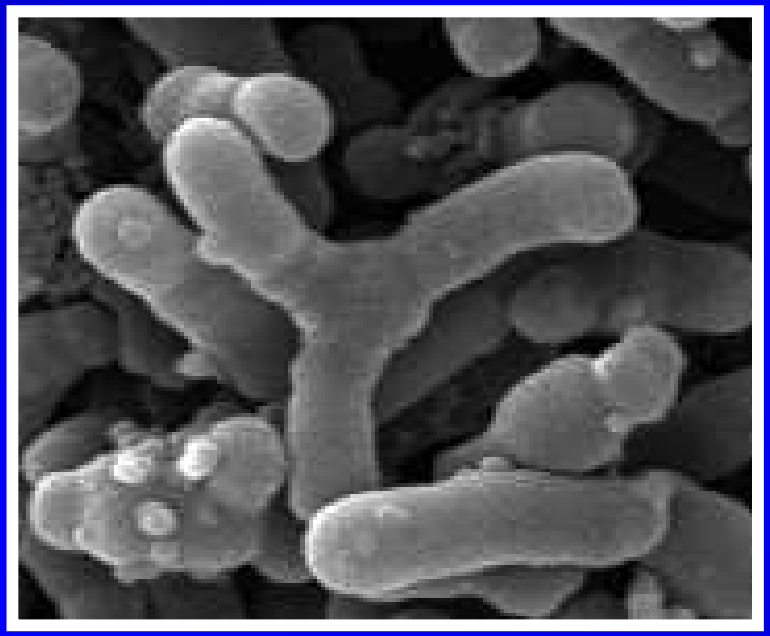
Ruolo biologico degli oligosaccaridi

- **Anti-infettivi**
- **Anti-infiammatori**
- **Fibra alimentare**
- **Prebiotici**

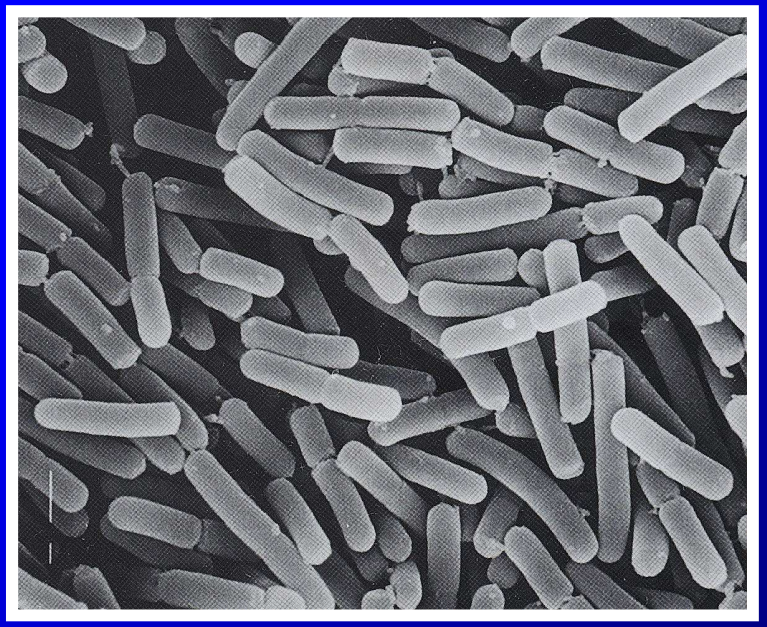
Microflora intesinale del neonato allattato al seno



Allatato al seno:	80-90 %	Bifidobatteri +++
		Lattobacilli +
Allattato con formula standard:	40 - 50%	Bifidobatteri
		Lattobacilli
	50 - 60 %	Stafilococchi
		Clostridi
		Batterioidi



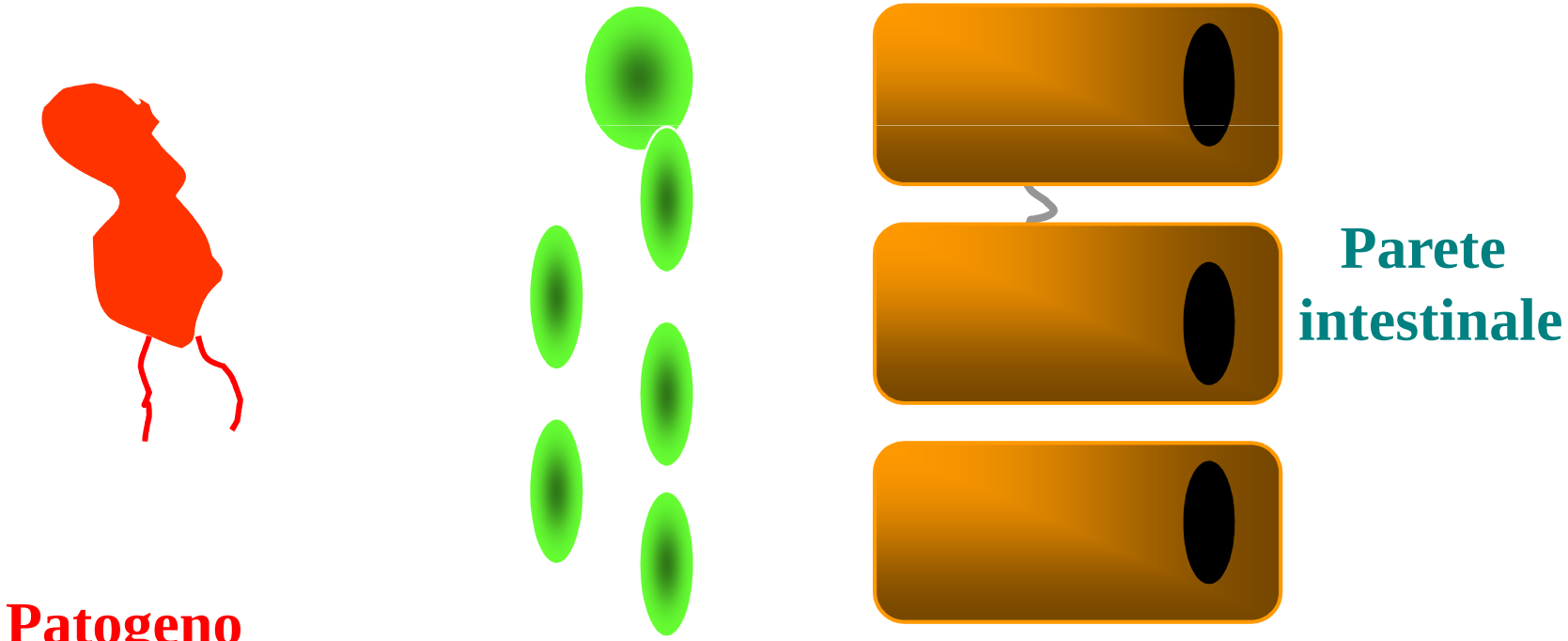
Bifidobatteri



Lattobacilli

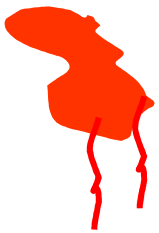
Flora bifidogena: meccanismi di protezione

1. Inibizione competitiva della adesione di batteri patogeni

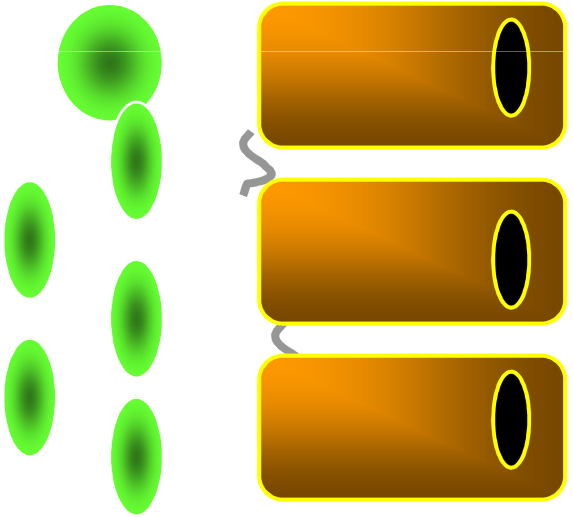


Flora bifidogena : meccanismi di protezione

2. Attività anti-microbica

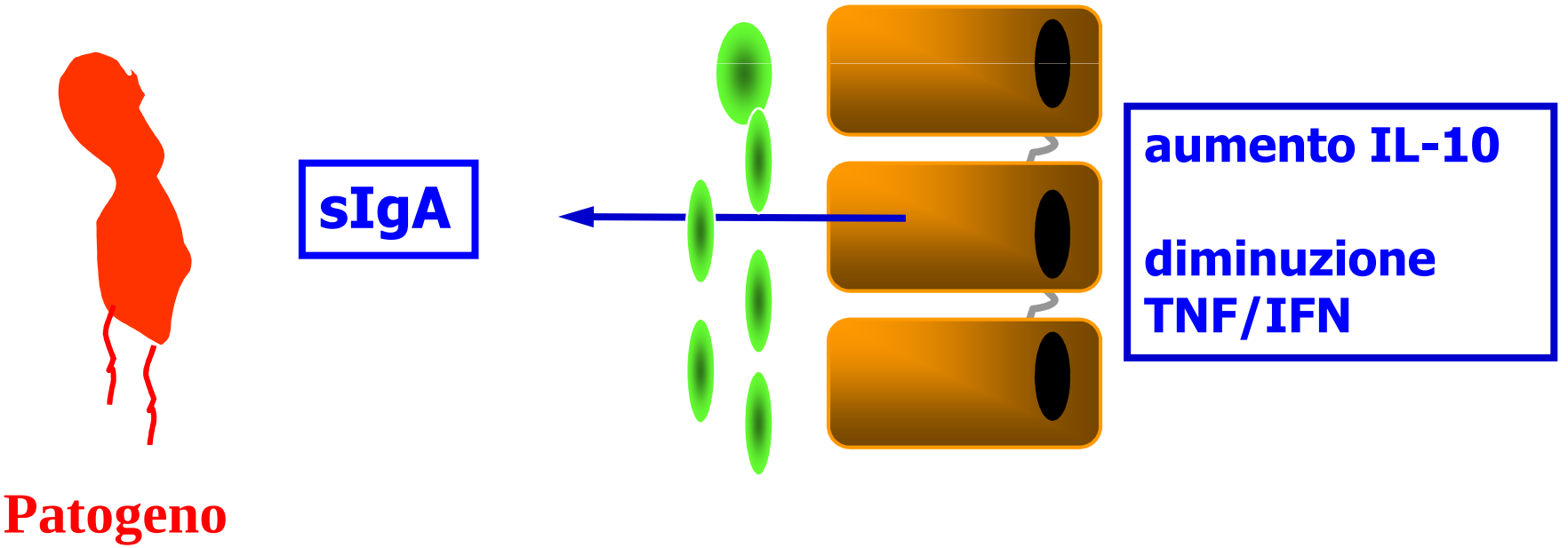


- pH basso (scfa)
- bacteriocine
- H_2O_2



Flora bifidogena : meccanismi di protezione

3. Immunomodulazione



- Le conoscenze acquisite sui vari componenti funzionali del latte umano hanno indotto le industrie ad integrare la formule con componenti analoghi:
  - Nucleotidi
  - LC-PUFA
  - Lattoferrina
  - Beta Palmitato

- O con componenti diversi da quelli del latte umano, ma in grado di riprodurne gli effetti:
  - Prebiotici
  - Probiotici

Modulazione della flora microbica intestinale

PREBIOTICI

Carboidrati indigeribili

che raggiungono

il colon dove stimolano

selettivamente la crescita

di ceppi batterici endogeni

PROBIOTICI

Ceppi batterici

specifici in grado di

giungere vivi il colon

in quantità tale da

modificarne l'ecosistema

Agendo favorevolmente sulla salute dell'individuo

Formule attualmente in commercio in Italia (Ottobre 2012) :

171 !!!

TIPI DI FORMULE FORMULE		N.
NORMALI	PARTENZA	24
	PROSEGUIMENTO	23
SPECIALI (1 e 2)	“PROBLEM SOLVING”	26
	AR	23
	BASSO CONTEN. LATTOSIO	11
	HA	17
	IDROLISATI PROTEICI	17
	ELEMENTARI (AA)	5
	SOIA	10
	PRETERMINE	12
	POST-DISCHARGE	6

Formule di partenza

FORMULE DI PARTENZA IN COMMERCIO : 24

	NOME	DITTA
1	Aptamil 1	Milupa
2	Bebilac 1	Sicura
3	Blemil Plus Forte 1	Ordesa
4	Carrefour Baby 1	Carrefour
5	Crescendo 1	COOP
6	Enfamil Premium 1	Mead Johnson
7	Eveil Formula 1	Lactalis
8	Eveil Expert 1	Lactalis
9	Formulat 1	Dicofarm
10	Hipp 1 Bio	Hipp GmbH & Co.
11	Humana 1	Humana

Ottobre 2012

FORMULE DI PARTENZA IN COMMERCIO : 24

12	**Humana Plus *(da 2°-3° mese)***	**Humana**
13	**Mellin 1**	**Mellin**
14	**Mio 1**	**Nestlé**
15	**Miltina 1**	**Milte**
16	**N5+1**	**Sterilfarma**
17	**Neolatte**	**Unifarm**
18	**Nidina 1**	**Nestlé**
19	**Nipiol 1**	**Nipiol**
20	**Novalac 1**	**Menarini**
21	**Novalac Premium**	**Menarini**
22	**Nutribén Natal**	**Alter**
23	**Plasmon 1**	**Plasmon**
24	**Unimil**	**Milte**

Ottobre 2012

FORMULE DI PARTENZA

- **Sono tutte nei limiti raccomandati**

Ma sono tutte eguali?

- **Leggiamo attentamente quanto è riportato sulle etichette con particolare riferimento ai componenti funzionali**

Nota degli Autori

- *Nonostante sia stata posta la massima attenzione, non si può escludere la presenza di eventuali inesattezze, tenuto conto delle continue modifiche ed aggiornamenti cui le formule sono sottoposte*

- *La presente non è una valutazione del prodotto in toto, ma un'analisi mirata specificatamente alle componenti funzionali delle formule attualmente in commercio*

- *Lo spirito della presentazione è quello di fornire lo spunto per l'aggiornamento ed approfondimento individuale degli argomenti trattati*

"Componenti funzionali"

- **LC-PUFA**
- **LATTOFERRINA**
- **NUCLEOTIDI**
- **PREBIOTICI**
- **ACIDO PALMITICO in posizione β**
- **PROBIOTICI**

"Componenti funzionali"

	FORMULA	LC-PUFA	PREBIOTICI	LATTOFERRINA	PROBIOTICI	NUCLEOTIDI	PALM. POSIZ. B
1	Aptamil 1	+	+			+	
2	Bebilac 1					+	
3	Blemil Plus 1	+				+	+
4	Carrefour baby 1					+	
5	Crescendo 1	+				+	
6	Enfamil Premium1	+	+			+	
7	Eveil Formula 1				+		
8	Eveil Expert 1	+			+	+	
9	Formulat 1	+	+	+		+	+
10	Hipp 1 Bio						
11	Humana 1	+	+				

Prebiotici : - GOS
- FOS
- GOS+FOS

Probiotici: - Bifidobacterium BB 12
- Bifidobacterium lactis

Ottobre 2012

	FORMULA	LC-PUFA	PREBIOTICI	LATTOFERRINA	PROBIOTICI	NUCLEOTIDI	PALM. POSIZ. B
12	Humana Plus	+	+				
13	Mellin 1	+	+			+	
14	Miltina 1						
15	Mio 1	+			+	+	
16	N5+1	+	+			+	
17	Nidina 1	+			+	+	
18	Nipiol 1						
19	Neolatte 1				+		
20	Novalac 1						
21	Novalac Premium1	+	+			+	
22	Nutribén Natal	+	+			+	
23	Plasmon Primig.		+			+	+
24	Unimil	+					

Prebiotici : - GOS
- FOS
- GOS+FOS

Probiotici: - Bifidobacterium BB 12
- Bifidobacterium lactis

Ottobre 2012

FORMULE 2012
Tipologia "*Componenti funzionali*"

• Nucleotidi	15/24
• LC-PUFA	15/24
• Prebiotici o Probiotici	15/24
• Beta-palmitato	3/24
• Lattoferrina	1/24
• Nessuno di essi	4/24

FORMULE 2012
Numero *"Componenti funzionali"*

• 5 comp. funzionali	1/24
• 4 comp. funzionali	0/24
• 3 comp. funzionali	11/24
• 2 comp. funzionali	3/24
• 1 comp. funzionale	5/24
• 0 comp. funzionali	4/24

	FORMULA	Nucleotidi	LC-PUFA	Prebiotici	Probiotici	Palmitato	Lattofer.
5	Formulat 1	+	+	Fos		+	+
3	Aptamil 1	+	+	Gos/Fos			
	Enfamil Prem. 1	+	+	Gos			
	Mellin 1	+	+	Gos/Fos			
	N 5+1	+	+	Gos			
	Novalac Prem. 1	+	+	Gos			
	Nutriben Natal	+	+	Gos			
	Eveil Expert 1	+	+		B. lactis		
	Mio 1	+	+		BB 12		
	Nidina 1	+	+		BB 12		
	Blemil Plus 1	+	+			+	
	Plasmon Primig.	+		Gos		+	

Prebiotici : - GOS
- FOS
- GOS+FOS

Probiotici: - Bifidobacterium BB 12
- Bifidobacterium lactis

Ottobre 2012

	FORMULA	Nucleotidi	LC-PUFA	Prebiotici	Probiotici	Palmitato	Lattofer.
2	Crescendo 1	+	+				
	Humana 1		+	Gos			
	Humana Plus		+	Gos			
1	Bebilac 1	+					
	Carrefour baby 1	+					
	Eveil Formula 1				B. lactis		
	Neolatte 1				BB 12		
	Unimil		+				
0	Hipp 1 Bio						
	Miltina 1						
	Nipiol 1						
	Novalac 1						

Prebiotici : - GOS
- FOS
- GOS+FOS

Probiotici: - Bifidobacterium BB 12
- Bifidobacterium lactis

Ottobre 2012

- Il mercato delle formula è in continua evoluzione
- Nel 2007 abbiamo condotto uno studio analogo
- Come è cambiata la situazione da allora ?

SETTEMBRE 2007 FORMULE DI PARTENZA : 29

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

SETTEMBRE 2007 FORMULE DI PARTENZA : 29

15	Humana Plus *(da 2°-3° mese)*	Humana
16	Medimilk 1	Medifood
17	Mellin 1	Mellin
18	Mellin 1 Progress	Mellin
19	Miltina 1	Milte Italia
20	Nativà 1	Guigoz
21	Neolatte 1	FederfarmaCo
22	Nidina 1 Active	Nestlè
23	Nidina 1 P.E.	Nestlè
24	Nipiol 1	Nipiol
25	Novalac 1	Chiesi
26	Plasmon 1 Primigiorni	Plasmon
27	Similac Formula Plus 1	Abbott - Ordesa
28	Unimil	Milte Italia
29	Vivena 1	Dieterba

FORMULE 2007
Tipologia dei "*Componenti funzionali*"

• Nucleotidi	11/29
• LC-PUFA	8/29
• Prebiotici o Probiotici	8/29
• Beta-palmitato	1/29
• Lattoferrina	1/29
• Nessuno di essi	14/29

FORMULE 2007
Numero dei "*Componenti funzionali*"

- 5 comp. funzionali 1/29
- 4 comp. funzionali 0/29
- 3 comp. funzionali 2/29
- 2 comp. funzionali 5/29
- 1 comp. funzionale 8/29

- 0 comp. funzionali 14/29

Tipologia "*Componenti funzionali*" : 2007 vs 2012

	2007	2012	Variaz.
Nucleotidi	11/29	15/24	↑↑
LC-PUFA	8/29	15/24	↑↑↑
Pre. o Pro.	8/29	15/24	↑↑↑
β-palmitato	1/29	3/24	↑
Lattoferrina	1/29	1/24	→
Nessuno	14/29	4/24	↓↓↓↓

Numero *"Componenti funzionali"* : 2007 vs 2012

	2008	2012	Variaz.
• 5 comp.	1/29	1/24	→
• 4 comp.	0/29	0/24	→
• 3 comp.	2/29	11/24	↑↑↑↑
• 2 comp.	7/29	3/24	↓↓
• 1 comp.	5/29	5/24	→
• 0 comp.	14/29	4/24	↓↓↓↓

CONSIDERAZIONI PRATICHE

La disponibilità dei prodotti in commercio si modifica rapidamente nel tempo

Negli ultimi 5 anni si é assistito ad una lieve riduzione del numero di formule di partenza (da 29 nel 2007 a 24 oggi)

E´ aumentato il numero di formule con componenti funzionali (dal 55% nel 2007 all´83% attuale)

CONCLUSIONI (1)

La totalità dei latti di partenza rientra nei limiti di sicurezza ESPGHAN 2005.

Nel loro ambito esistono, però, differenze sostanziali

↓

… non è, quindi, vero che le formule sono tutte uguali !

CONCLUSIONI (2)

Il pediatra deve essere aggiornato sulla composizione e sulle proprietà delle diverse formule a sua disposizione…

… ed utilizzare le sue conoscenze ed il buon senso nel scegliere il latte che ritiene più adatto per quel bambino

Cosa ci prospetta il futuro ?

- ….le nostre conoscenze sui componenti del latte umano e dei loro effetti nutrizionali e/o funzionali sono ormai complete ?

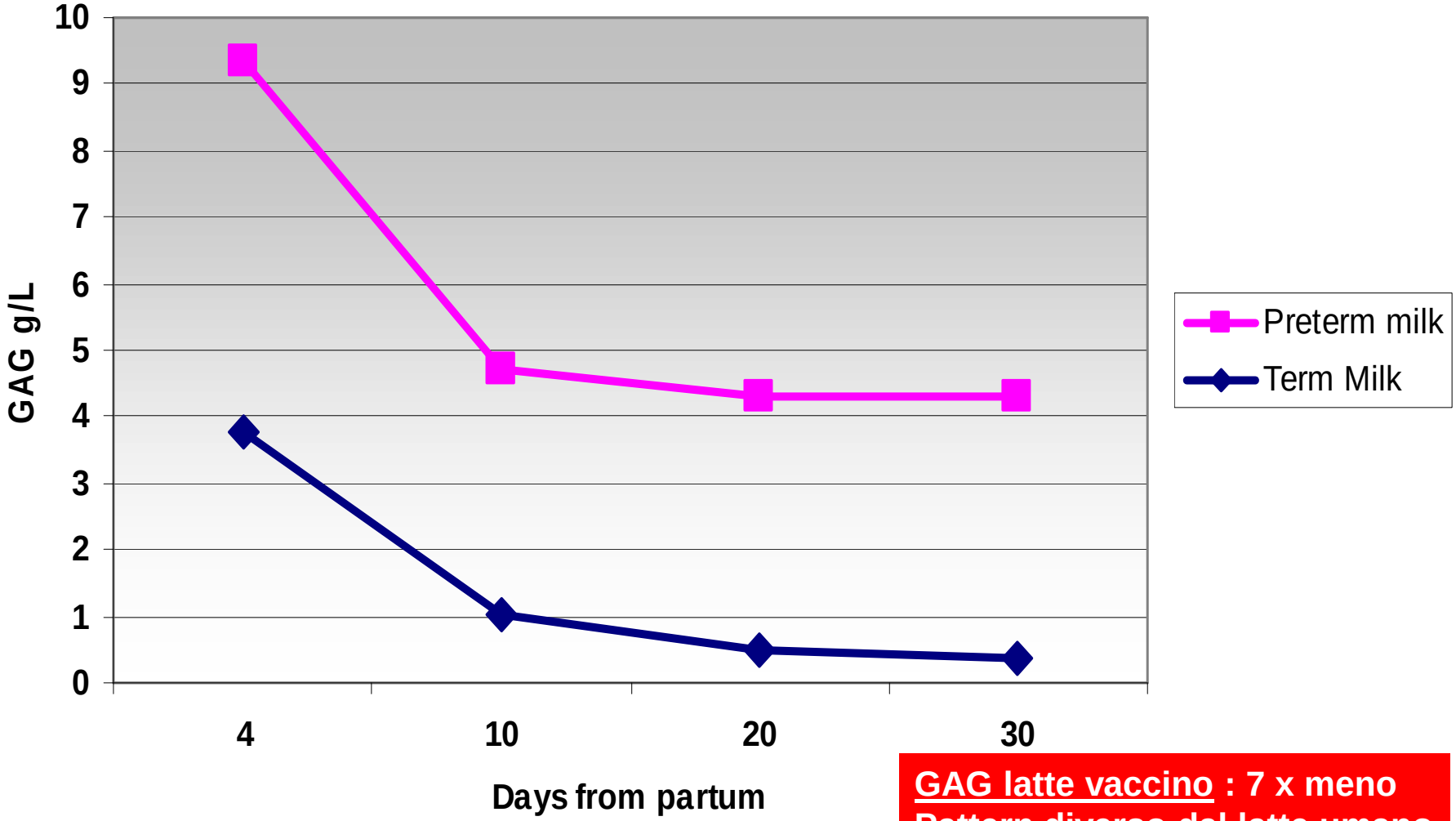
- Certamente no !!

- L’esempio dei Glicosaminoglicani

Quali sono i Glicosaminoglicani ?

1. Eparina
2. Acido jaluronico
3. Eparan-solfato
4. Dermatan-solfato
5. Cheratan-solfato
6. Condroitin-solfato

GAG totali (g/L)



GAG latte vaccino : 7 x meno
Pattern diverso dal latte umano

Coppa GV et al. Neonatology 2012; 101: 74-8

Potenziali effetti biologici dei GAG

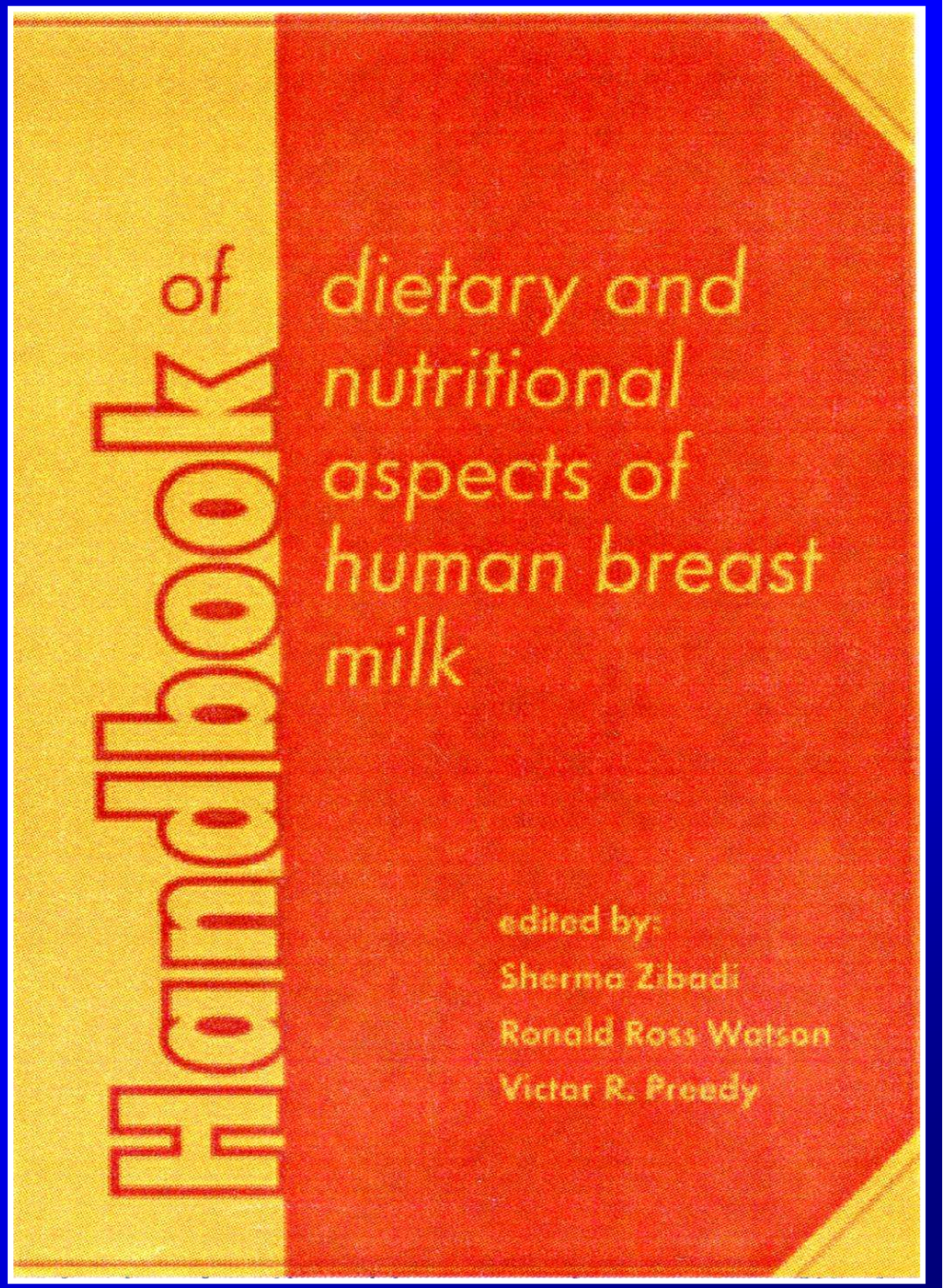
- Anti-infettivi
- Anti-ossidanti
- Prebiotici
- Fibre alimentari

- Quanti altri componenti restano da scoprire nel latte umano?

Per chi è interessato alle più complete e recenti acquisizioni in tema di latte umano

Wageningen Academic Publishers

In pubblicazione dal 15 Gennaio 2013



GRAZIE PER L'ATTENZIONE