



SIPEC PRESENTA
Quarte
Giornate Romane

PEDIATRIA
ON LINE

10 - 12 OTTOBRE 2019

Auditorium Anfiteatro • Roma

UNA PRODUZIONE
ICP
Pediatrica On Line



SIPEC PRESENTA
Quarte
Giornate Romane

PEDIATRIA
ON LINE

10 - 12 OTTOBRE 2019

Auditorium Anfiteatro • Roma

UNA PRODUZIONE
ICP
Pediatrica On Line



Quando un bambino non può prendere il seno: come scegliere la formula più adeguata



*Costantino De Giacomo
S.C. di Pediatria*

*ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano
costantino.degiacomo@ospedaleniguarda.it*

Dipartimento



CONDIZIONI DI SALUTE DEL BAMBINO CHE GIUSTIFICANO L'ASTENSIONE ALL'ALLATTAMENTO

- **Bambini minori di un anno che non dovrebbero ricevere latte materno o altro latte con l'eccezione di latti formulati speciali**
- Bambini con galattosemia: formula senza galattosio.
- Bambini con malattia delle urine a sciroppo d'acero: formula senza leucina, isoleucina e valina.
- Bambini con fenilchetonuria: formula senza fenilalanina (un allattamento al seno parziale è possibile, sotto stretta supervisione).
- **Bambini minori di un anno per i quali il latte materno è l'opzione migliore, ma che possono aver bisogno di un supplemento per un periodo limitato**
- Nati con un peso inferiore ai 1500 g (peso molto basso alla nascita).
- Nati a meno di 32 settimane di gestazione (molto pretermine).
- Neonati a rischio di ipoglicemia.

https://www.epicentro.iss.it/guadagnare-salute/formazione/materiali/GS_allattamento_2.pdf

CONDIZIONI DI SALUTE DELLA MADRE CHE GIUSTIFICANO L'ASTENSIONE ALL'ALLATTAMENTO

- **Astensione permanente dall'allattamento**
- Infezione da HIV se l'alimentazione sostitutiva è fattibile e sicura.
- **Astensione temporanea dall'allattamento**
- Malattia grave materna
- Infezione da virus dell'Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) fino a guarigione completa delle lesioni attive.
- Uso di alcuni farmaci da parte della madre:
 - Alcuni sedativi, antiepilettici ed oppioidi, e le loro combinazioni, possono causare effetti collaterali quali sonnolenza e depressione respiratoria; è preferibile evitarli se sono disponibili alternative più sicure.
 - Lo iodio 131 radioattivo può essere evitato dato che un'alternativa più sicura è disponibile; in ogni caso, la madre può riprendere ad allattare circa 2 mesi dopo aver preso questa sostanza.
 - L'uso eccessivo di composti iodati per uso locale (ad esempio, povidone iodato), specialmente su ferite aperte o membrane mucose, può inibire la funzione tiroidea o causare squilibri elettrolitici nel bambino allattato, e deve essere evitato.
 - L'uso di chemioterapici citotossici richiede la sospensione dell'allattamento al seno mentre la madre è in terapia.
- **L' allattamento al seno può continuare, nonostante vi siano preoccupazioni per i problemi di salute**
- Ascesso mammario e Mastite
- Epatite B: i neonati devono ricevere il vaccino entro le prime 48 ore dalla nascita o appena possibile
- Epatite C
- Tubercolosi: madre e bambino devono essere gestiti come da linee guida nazionali per la tubercolosi
- **Uso di sostanze da parte della madre:**
 - L'uso da parte della madre di nicotina, alcool, ecstasy, anfetamine, cocaina ed altri stimolanti
 - Alcool, oppioidi, benzodiazepine e cannabis possono avere effetti sedativi sia nella madre sia nel bambino.

https://www.epicentro.iss.it/guadagnare-salute/formazione/materiali/GS_allattamento_2.pdf

IL FLOP DEGLI APPELLI PER ALLATTARE AL SENO

Il flop degli appelli per allattare al seno: “Nessun paese Ue arriva ai sei mesi”



In Italia due terzi delle mamme rinuncia dopo 16 settimane, in Francia dopo tre vince il biberon



L'allattamento al seno

MESI DI VITA DEL NEONATO

0



Subito dopo la nascita
allatta esclusivamente al seno il **90%**

1

2

3

4

5

6

Alle dimissioni dall'ospedale
allatta esclusivamente al seno il **77%**

A 4 mesi dalla nascita
allatta esclusivamente al seno il **31%**

A 6 mesi dalla nascita
allatta esclusivamente al seno il **10%**

E IN ITALIA?

Ripartizione geografica	Donne che hanno allattato al seno			Numero medio mesi di allattamento al seno			Numero medio mesi di allattamento esclusivo al seno 2013
	2000	2005	2013	2000	2005	2013	
Nord-ovest	81,1	80,3	85,9	5,8	7,6	8,5	4,2
Nord-ost	86,6	86,0	88,5	6,7	7,2	8,6	4,3
Centro	84,9	81,9	86,7	6,3	7,6	9,1	4,2
Mezzogiorno	77,2	79,6	82,8	6,1	7,0	8,2	3,9
Totale	81,1	81,4	85,5	6,2	7,3	8,3	4,1

(a) Donne che hanno avuto un figlio nei cinque anni precedenti la rilevazione

Età del bambino in mesi	% allattamento esclusivo	% allattamento esclusivo o predominante	% allattamento materno e alimentazione complementare
0-1	48,7	51,9	33,8 (a)
2-3	43,9	47,9	
4-5	38,6	41,7	32,0
<6	42,7	46,2	32,3
6-12	5,5	6,2	31,9

(a) Vengono considerate insieme le due classi di età in mesi (0-3 mesi).

SEGNALI DI ALLARME PER UN ALLATTAMENTO INADEGUATO

- Il bambino ha un calo del peso maggiore del 7%
- Continua la perdita di peso dopo 3 giorni
- Meno di 3 emissioni fecali nelle 24 ore
- Evacuazione di meconio dopo 4 giorni
- Meno di 6 pannolini bagnati nelle 24 ore dopo 4 giorni
- Il bambino è irritabile e agitato oppure assopito e rifiuta il cibo
- Non è udibile la deglutizione durante la poppata
- Non si distingue un cambiamento nel peso o nella misura dei seni e non si distingue un cambiamento nel volume e nella composizione del latte in 3-5 giorni
- Persistenza o aumento di dolore ai capezzoli
- Ingorgo non alleviato dalla poppata
- Il bambino non è aumentato di peso in 5 giorni
- Il bambino non è ritornato al peso della nascita in 14 giorni

I LATTI FORMULATI

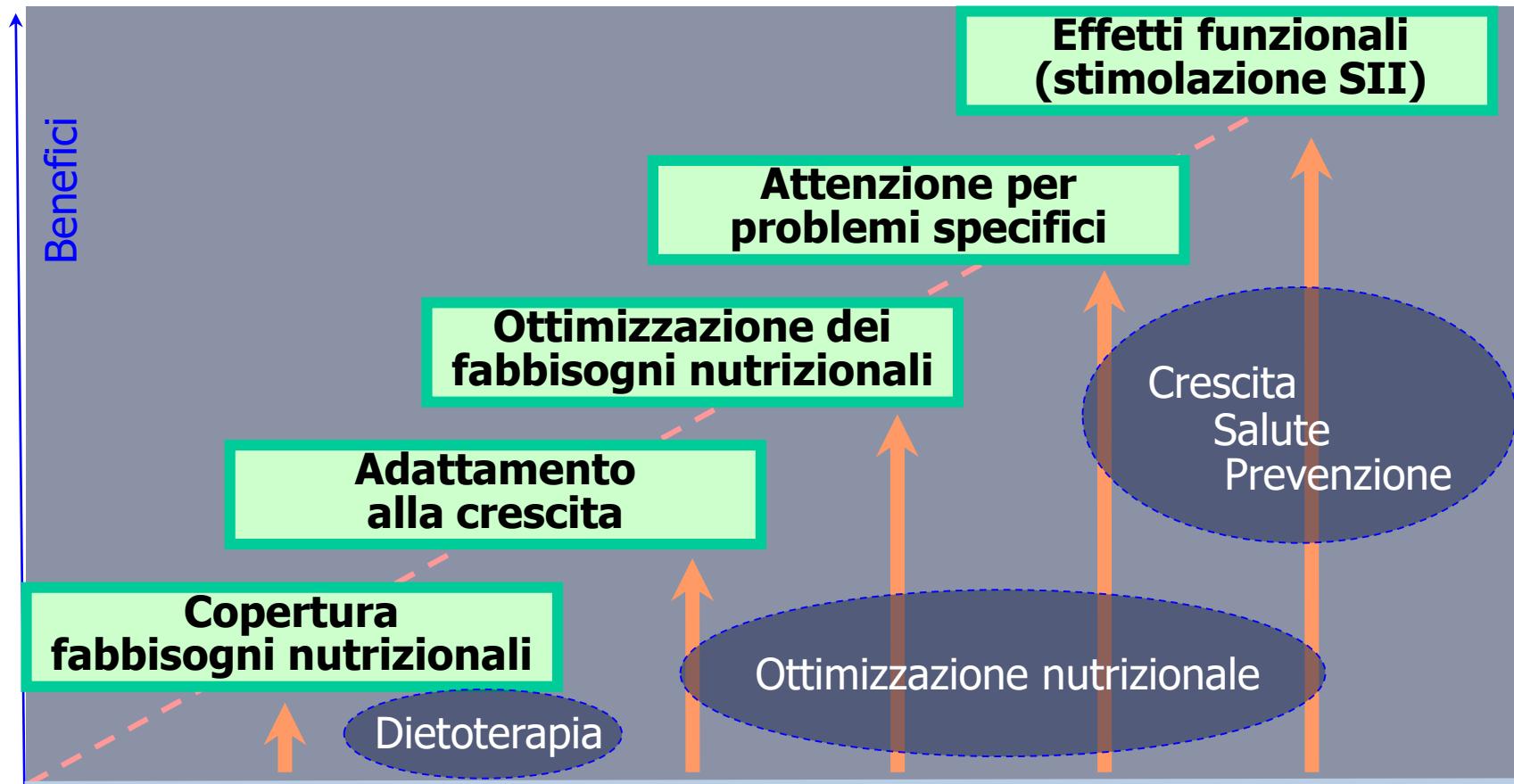
- **In caso di indisponibilità del latte materno:**
- Rappresentano l'unica alternativa nutrizionalmente adeguata a soddisfare il fabbisogno nutritivo dei lattanti in buona salute nei primi sei mesi di vita (formule per lattanti)
- Rappresentano un prodotto complementare alla alimentazione progressivamente diversificata del bambino (formule di proseguimento).



LA STORIA DEL LATTE FORMULATO

Periodo	Obiettivo	Prodotto	Modifiche principali
Fine secolo 19°	Sicurezza igienica	-Latte sterilizzato -Latte concentrato	-Ebolizzazione -Pastorizzazione -Sterilizzazione
1910-1960	Digeribilità	-Latte in polvere acidificato	-Omogeneizzazione -Scrematura -Aggiunta di zuccheri -Acidificazione
1960.....	Adeguamento metabolico	-Formule adattate	-Modifiche nella composizione
1987.....	“Prevenzione” e terapia delle allergie	-Formule idrolizzate	-Idrolisi della frazione proteica

EVOLUZIONE DEI LATTI PER L'INFANZIA



Primi latti
in polvere

Formule
“maternizzate”

Formule
“adattate”

Formule
“funzionali”

FORMULE PER L'INFANZIA

perché?

- Allattamento al seno (esclusivo) fino a 6 mesi, in seguito complementazione con alimenti solidi (divezzamento) fino ai 2 anni (WHO)
- Se manca il latte materno, fino al dodicesimo mese: latti formulati
- Le formule non possono ricopiare la composizione biochimica del latte materno
- **Riferimento: non la composizione biochimica del latte materno ma la crescita ed i marker biochimici e funzionali dell'allattato al seno**

CAMBIO DI OBIETTIVO

“Riproducevano percentuali composite di macro e micronutrienti simili a quelle del latte materno”

Introduzione nei latti di composti che possano dare caratteristiche di “dinamicità funzionale” tali da mimare le condizioni metaboliche che si riscontrano negli allattati al seno

L' AMBITIOSO OBIETTIVO E' QUELLO DI RIPRODURRE I VANTAGGI BIOLOGICI DEL LATTE MATERNO

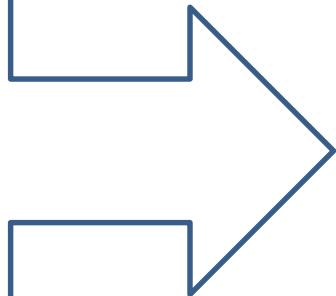
EPIGENETIC EFFECTS OF HUMAN BREAST MILK

Human Milk Component	Prevention of	Gene (Expression)
Lactoferrin	NEC Disorders of immune system	NF- κ B (reduced) ^(a)
Prostaglandin J	Obesity and related-disorders	PPAR γ (increased) ^(b)
LCPUFA <i>n</i> -3	NAFLD Progression of NAFLD High blood total cholesterol in adulthood	liver lipogenic and cholesterol byosynthesis enzymes (reduced) ^(a) PPAR α and γ (increased) ^(b) HMGCoA reductase (reduced) ^(a)
Cholesterol content	High blood total cholesterol in adulthood	HMGCoA reductase (reduced) ^(b)
Undigestible oligosaccharides	Gut dysbiosis and related alterations (NEC, infectious diseases, disorders of immune system, obesity and linked disorders)	action on expression of different genes (e.g., NF- κ B) ^(b)

^(a) proved *in vitro* and/or animals ^(b) hypothesized in humans.

DAI COMPONENTI BIOCHIMICI AI COMPONENTI (POLI)FUNZIONALI DEL LATTE UMANO

- Proteine
- Lipidi
- Carboidrati
- Sali
- Micronutrienti
- Vitamine



- Nucleotidi
- LC-PUFA
- Lattoferrina
- Oligosaccaridi
- Probiotici

Global Standard for the composition of infant formula: Recommendations of ESPGHAN

- INFANT FORMULA**

“...should serve to meet the particular nutritional requirements and to promote normal growth and development...”

Kotetzko B, JPGN 2005; 41: 584-99

- Livelli raccomandati per i latti formulati (DIRETTIVE 2006/141/CE del 22 dicembre 2006 e DIRETTIVA 2013/46/UE del 28 agosto 2013 DELLA COMMISSIONE EUROPEA)**

COMPONENTI FORMULE PER L' INFANZIA

Raccomandati

- Per i componenti raccomandati viene indicato un limite minimo e un massimo, fuori dei quali non vi sono garanzie per la salute del neonato e/o del lattante.**

Opzionali

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

MODIFICHE RACCOMANDATE AL LATTE VACCINO

Frazione	Modifica	Conseguenze
Grassi	Aggiunta di grassi vegetali (circa 50%)	1.Miglior composizione in acidi grassi 2.Consente apporto di fosfolipidi (quota animale) 3.Apporta colesterolo 4.Aaggiunte di acido linoleico
Proteine	1.Riduzione contenuto proteico 2.Modifica del rapporto caseine/sieroproteine	Riequilibrio nutrizionale
Zuccheri	Aggiunta di zuccheri (lattosio, maltodestrine)	Riequilibrio nutrizionale
Sali minerali	Riduzione del contenuto di sali minerali	1.Minor carico renale 2.Migliore mineralizzazione ossea(Ca/P)
Oligoelementi	Modifiche quota e rapporti di micronutrienti	Integrazione marziale, zinco, iodio.....

Formule per l'infanzia: quale quota proteica?

PROTEINE

(Tenore di proteine = tenore di azoto × 6,25)

LATTANTI NUTRITI ARTIFICIALMENTE
ASSUMONO UN APPORTO DI PROTEINE
MAGGIORE (+50%) RISPETTO AGLI ALLATTATI
AL SENO (2.1-2.2 G/100KCAL)

Alimenti per lattanti a base di proteine di latte vaccino

DIRETTIVA 2006/141/CE DELLA COMMISSIONE EUROPEA

Minimo (1)	Massimo
0,45 g/100 kJ (1,8 g/100 kcal)	0,7 g/100 kJ (3 g/100 kcal)

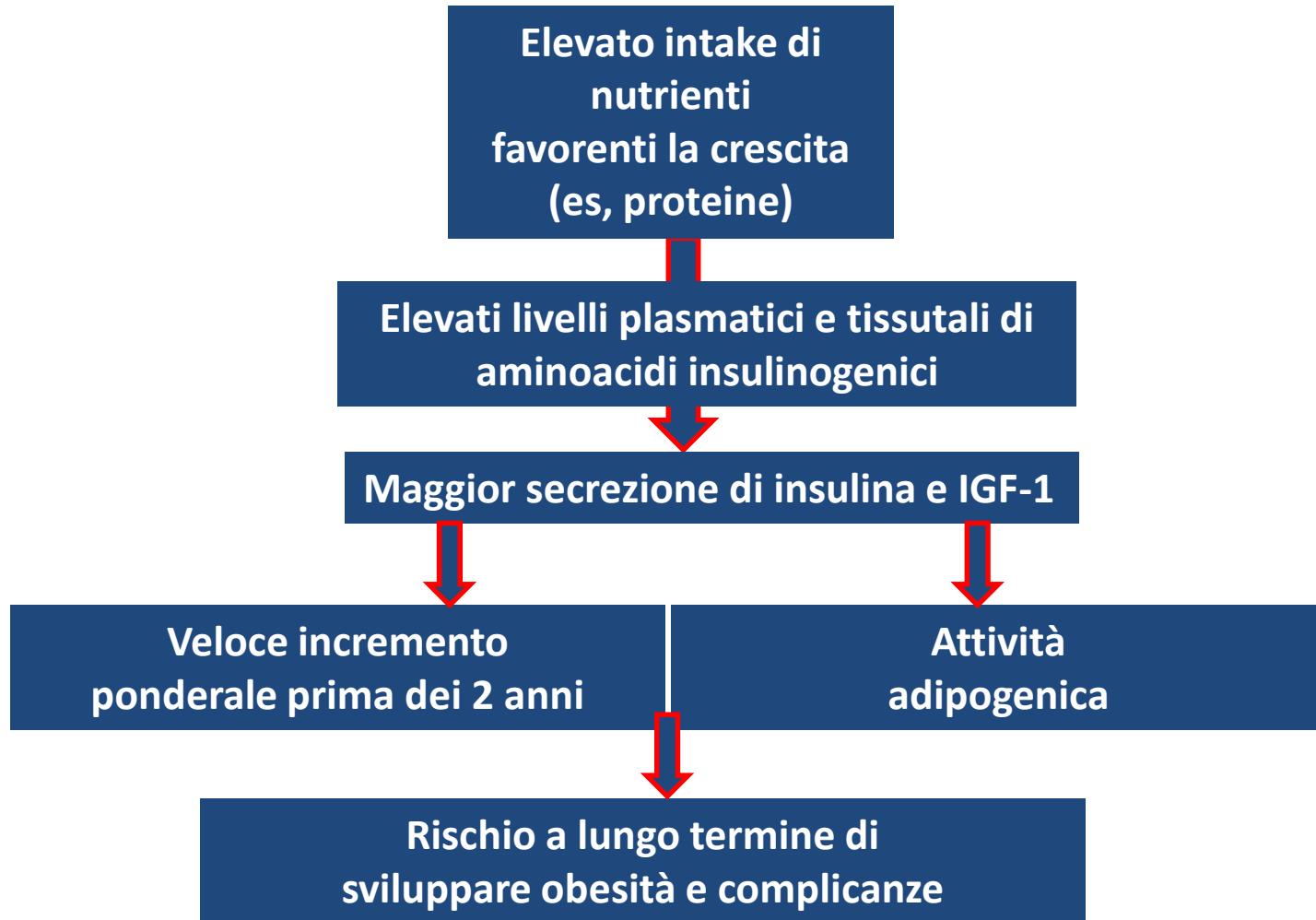
Proprietà/ Litro	Latte umano	Latte vacca	Latte capra	Latte bufala	Latte pecora	Latte soia
Calorie (kcal/kj)	70/291	61/255	69/288	97/404	108/451	45/189
Grassi (g)	4.38	3.25	4.14	6.89	7	1.99
Carboidrati (g)	6.89	4.8	4.45	5.18	5.36	3.45
Proteine (g) (Cas/s %)	1.03 40/60	3.15 80/20	3.56 84/16	3.75 60/40	5.98 84/16	2.94
Fibre (g)	0	0	0	0	0	0.4
Acqua (g)	87.5	88.13	87.03	83.39	80.7	90.98

PROBLEMA QUANTITA' PROTEICA

Several observational studies have shown an association between a high-protein intake (>15 energy %) early in life and an increased risk of developing obesity and thereby non communicable diseases (NCDs) later in life.

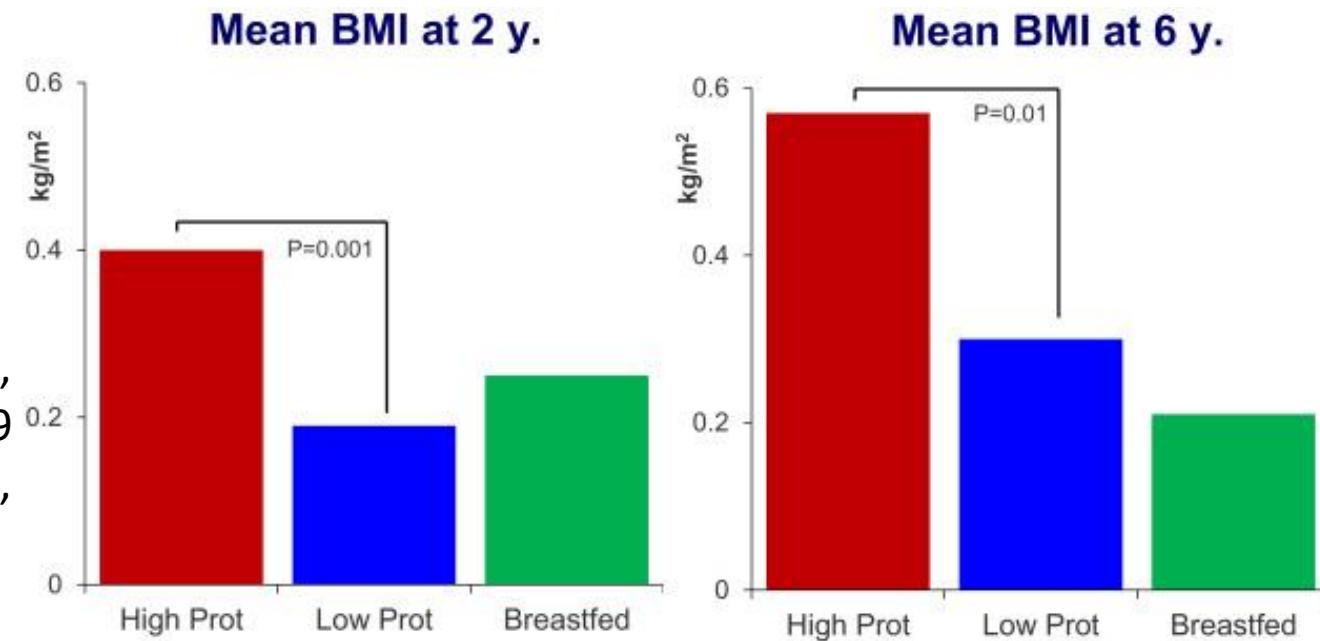
The mechanism could implies the unmasking of a genetic predisposition towards the phenomenon of early adiposity rebound and overweight development

IPOTESI PROTEICA DELLO SVILUPPO DEL SOVRAPPESO E DELL'OBESITÀ



Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a RCT

In a multicenter European study, 1138 healthy, formula-fed infants were randomly assigned to receive cow milk-based infant and follow-on formula with lower (1.77 and 2.2 g protein/100 kcal, respectively) or higher (2.9 and 4.4 g protein/100 kcal, respectively) protein contents for the first year. For comparison, 619 exclusively breastfed children were also followed.



Which proteins increase IGF-1?

- Animal vs vegetable proteins
- Milk vs meat (increase in milk intake from 200 to 600 ml equal to a 30% increase in IGF-1)
- Casein vs whey (BUT whey increases insulin vs casein)
- a saturation of the catabolic capacity of the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase (BCKDH) at high protein intakes and high plasma BCAA concentrations enhanced anabolism and lipid synthesis
- a high protein intake in infancy may impair the initiation of beta-oxidation, which may predispose to greater body fat deposition because less dietary fat is oxidized

Latti a predominanza caseinica
(sieroproteine: caseina <1)

↑
Tirosina
Fenilalanina
ALTO INTAKE PROTEICO



Latti a predominanza sieroproteica
(sieroproteine: caseina >1)

↑
Treonina
BASSO INTAKE PROTEICO



↓
Rischio deficit di triptofano, aa essenziale per un ottimale sviluppo cerebrale e dei sistemi di regolazione della fame e del ritmo sonno-veglia.



Non è quindi possibile raggiungere nell'allattato con formula un pattern aminoacidico plasmatico sovrapponibile a quello dell'allattato al seno.

LE PRINCIPALI PROTEINE DEL LATTE

CASEINE

- Micelle
- Fosfoproteine
- Precipitano a livello dello stomaco per acidificazione a temperatura ambiente, a pH 4.6 (pI)
- Meno digeribili

SIEROPROTEINE

- alfa-lattoalbumina,beta-lattoglobulina (assente nel LU),sieroalbumina, immunoglobuline,ecc.
- Hanno elevato potere biologico e plastico
- Sono più digeribili perché non coagulano al pH dello stomaco dove producono un complesso soffice e leggero

I LATTI FORMULATI

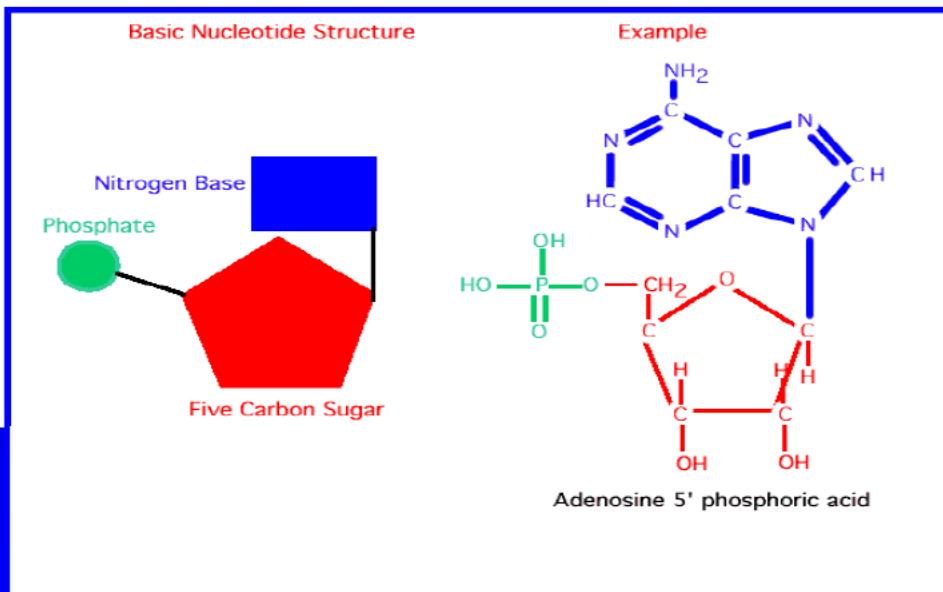
Come migliorare la qualità proteica

utilizzo di *specifiche sieroproteine* (alfa-lattoalbumina, ricca in triptofano, lattoferrina) e *nuove tecniche di frazionamento* con riduzione quota di glicomacropeptide (GMP, ad elevato contenuto di treonina)

migliorare la *qualità proteica* delle formule per ridurre l'apporto proteico, garantendo adeguato tasso di crescita, minor stress metabolico e *profilo aminoacidico più fisiologico e più simile a quello degli allattati al seno.*

AZOTO NON PROTEICO

NUCLEOTIDI



Si ritiene che i nucleotidi aiutino la normale crescita degli allattati al seno nonostante la scarsa concentrazione di proteine nel latte materno. Non sono stati messi in luce disturbi dovuti a carenza di nucleotidi negli allattati artificialmente

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)

E LA DIVERSITÀ DI SPECIE?

Cow's milk allergenicity

Fraction	Protein	Allergen Name	g/L	% Total Protein	MW (kDa)	Number of aa	pI
Caseins		<i>Bos d 8</i>	~ 30	80			
	Alpha ₁ -casein		12-15	29	23.6	199	4.9-5.0
	Alpha ₂ -casein		3-4	8	25.2	207	5.2-5.4
	Beta-casein		9-11	27	24.0	209	5.1-5.4
	Gamma ₁ -casein		1-2	6	20.6	180	5.5
	Gamma ₂ -casein				11.8	104	6.4
	Gamma ₃ -casein				11.6	102	5.8
Derived from hydrolysis	Kappa-casein		3-4	10	19.0	169	5.4-5.6
			~ 5.0	20			
	Whey proteins						
	Alpha-lactalbumin	<i>Bos d 4</i>	1-1.5	5	14.2	123	4.8
~Not present in BM	Beta-lactoglobulin	<i>Bos d 5</i>	3-4	10	18.3	162	5.3
	Immunoglobulins	<i>Bos d 7</i>	0.6-1.0	3	160.0	-	-
Co-allergy to meat	Bovine serum albumin	<i>Bos d 6</i>	0.1-0.4	1	67.0	583	4.9-5.1
	Lactoferrin		0.09	Traces	800.0	703	8.7
Total proteins			36.0	100			

I LATTI FORMULATI

i lipidi

50% della quota calorica
funzione strutturale (fosfolipidi), energetica e funzionale

	LM	vs	LV
% insaturi/saturi:	57/43		35/65
MCT:	ca. 10%		5 -7
ac. palmitico in posizione beta	70		
% ac. grassi essenziali:	10		2 (18:2N-6)

LC-PUFA
Colesterolo



Le attuali formule contengono miscele di olii vegetali per simulare i rapporti tra acidi grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi del latte umano

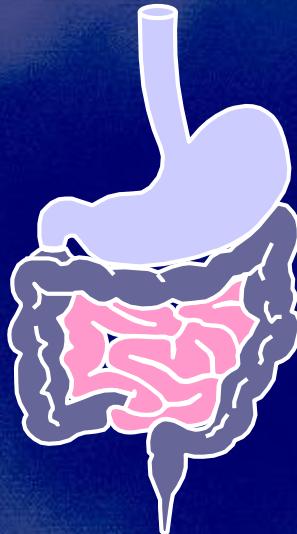
Effetti di un aumentata proporzione di β-Palmitato nella Formula

Absorption of palmitic and other saturated fatty acids ↑

(Carnielli et al. 1995 & 1996,
Lucas et al. 1997)

→ Absorption of total fat ↑ (Carnielli et al. 1996)

→ Better use of energy from fat



Calcium bound to fatty acids ↓
(Carnielli et al. 1996)

→ Absorption of calcium ↑
(Carnielli et al. 1996)

→ Increased bone mineralization
(Kennedy et al. 1999)

Human milk:

glycerol

α

β palmitic acid

α

Excretion of calcium fatty acid soaps ↓
(Kennedy et al. 1999)

Softer stools

(Carnielli et al. 1996, Kennedy et al. 1999)

Less problems with constipation

glycerol

Ca²⁺

β palmitic acid

Ca²⁺

Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper ESPGHAN

- There is insufficient evidence to suggest that palm oil should be avoided as a source of fat in infant formulas for health reasons.
- Inclusion of high SN-2-palmitate fat blend in infant formulas may have short-term effects on stool consistency but cannot be considered essential.

LONG CHAIN FATTY ACIDS (LC-PUFA)

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		
$\omega 6$		
18:2 $\omega 6$ Linoleico (LA)	11,0	1,3-2,1
20:4 $\omega 6$ Arachidonico (AA)	0,5	tracce
Totale LCP $\omega 6$	1,2	—
$\omega 3$		
18:3 $\omega 3$ Linolenico (LNA)	0,9	tracce
20:5 $\omega 3$ Eicosapentaenoico (EPA)	0,2	—
22:6 $\omega 3$ Docosaeesaenoico (DHA)	0,3	—
Totale LCP $\omega 3$	0,6	—

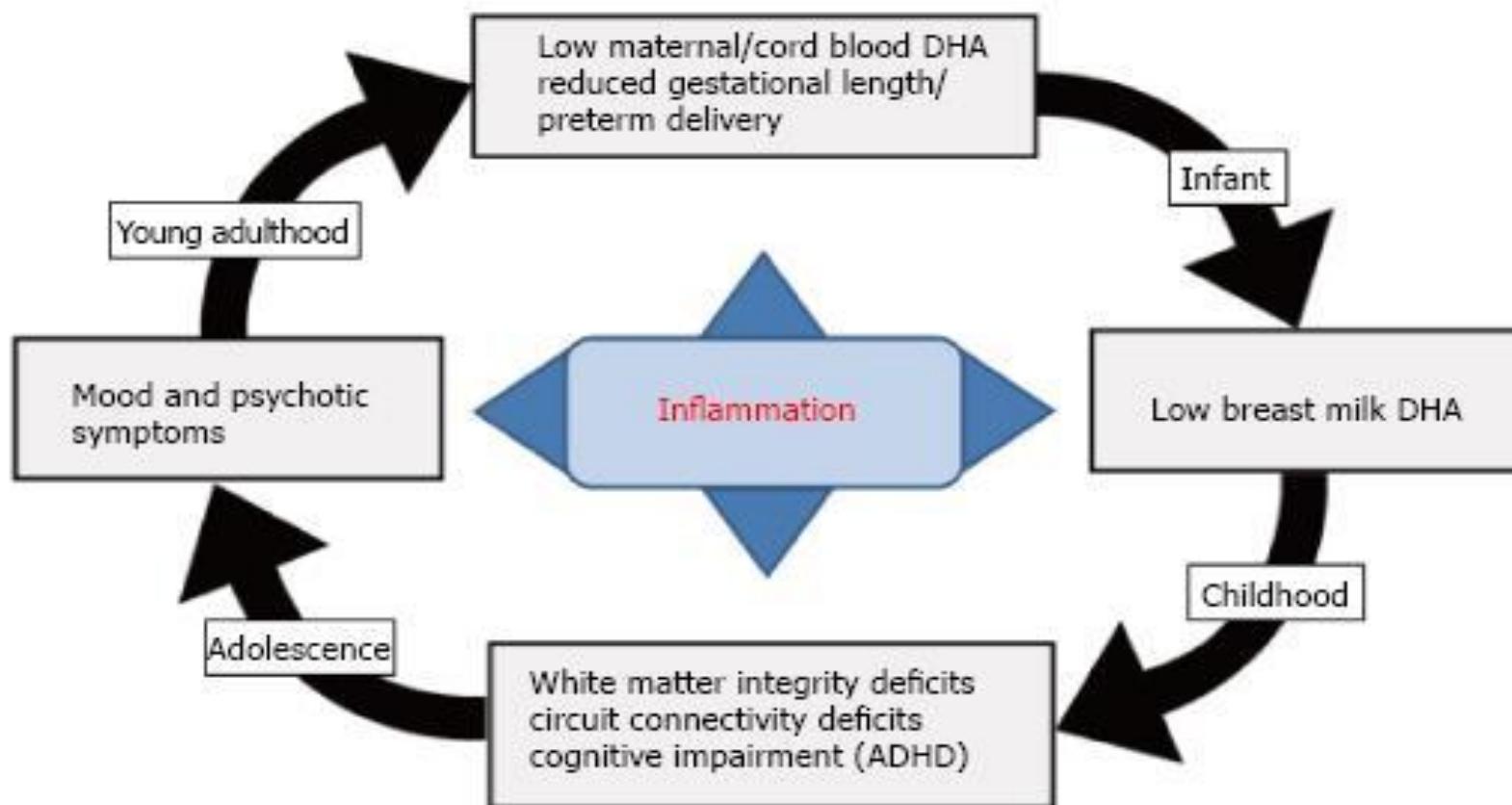
(1) Valori medi calcolati da B. Koletzko e al. (Am. J. Clin. Nutr. 47, 954, 1988; J. Pediatr. 120, 62, 1992).

(2) Dati della letteratura, raccolti da Bulgarelli (Simposio Internazionale sui Problemi della Nutrizione nell'Infanzia, Modena, 1978).

IL RUOLO DEI LC-PUFA

- PROBIT (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial) research in Belarus demonstrated links between **longer breastfeeding duration** (19.7% vs 11.4% at 12 months, P < .001) and exclusivity (43.3% vs 6.4% at 3 months, P < .001), **reductions in gastrointestinal episodes and rashes, higher verbal IQ scores**.
- A meta-analysis indicated that **breast-feeding was associated with significantly higher scores for cognitive development** than was formula feeding. *James W Anderson Am J Clin Nutr 1999;70:525–35.*
- Longer durations of **breastfeeding may be an important determinant of cortical functional integrity in brain regions mediating attention and executive function** in healthy developing children. *McNamara MK 2015*

- Evidence from animal studies suggests that normal brain development requires optimal levels of DHA which has neurotrophic and neuroprotective properties



hypothetical role of LCn-3 fatty acid deficiency in the familial transmission of psychopathology

Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term

Review question: Does feeding full-term babies with formula milk enriched with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) result in improved vision and overall neurodevelopment compared with feeding formula milk not enriched with LCPUFA?

Background: LCPUFA is a type of fat that is essential for the development of brain and vision in newborn babies. Breast milk contains adequate amounts of LCPUFA and hence is considered better than formula milk. Some milk formulae with added LCPUFA are commercially available.

Study characteristics: This review analysed 15 RCT studies ($N = 1889$). that compared outcomes of full-term babies (born at ≥ 37 weeks of pregnancy) who were given formula milk enriched with LCPUFA versus outcomes of full-term babies fed formula milk without enrichment with LCPUFA.

Key results: Review authors found that full-term babies fed formula milk supplemented with LCPUFA did not have better outcomes than were reported for full-term babies fed formula milk without LCPUFA.

Quality of evidence: We considered the overall quality of evidence to be low.

Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants

Review question: Whether feeding premature babies with formula milk supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) results in improved vision and overall neurodevelopment.

Background: LCPUFA are a type of fatty acid necessary for the maturation of the brain and retina. Unlike breast milk that contains high levels of LCPUFA, most infant formulae are known to only contain minimal amounts of LCPUFA. Babies fed with breast milk are known to have more mature visual skills and a higher IQ (intelligence quotient) than babies fed with formula milk. It has been suggested that the relatively high levels of LCPUFA found in breast milk may contribute to the higher IQ levels and visual skills. Some milk formulae are available with added LCPUFA, usually as fish oil.

Study characteristics: 17 RCT studies (N=2260) that compared the outcomes of premature babies (born at < 37 weeks of pregnancy) who were given formula milk enriched with LCPUFA versus formula milk without enrichment with LCPUFA were analysed in this review.

Key results: The researchers found that premature babies fed formula milk supplemented with LCPUFA do not have better outcomes compared to those fed formula milk without LCPUFA.

Quality of evidence: The overall quality of evidence was considered low.

I LATTI FORMULATI i carboidrati

LM

7.0 - 7.5 g/dl

di cui:

lattosio: 85-90%

oligosaccaridi: 10-15%

LV

4.9-5.0 g/dL

> 99%

inositolo (tracce)

Formule adattate:

7.0 – 7.5 g/dL

Lattosio 100%

Oppure

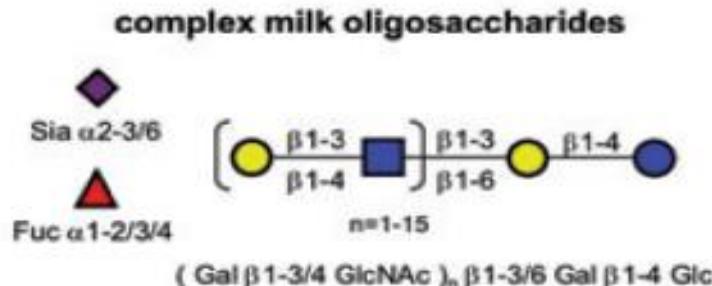
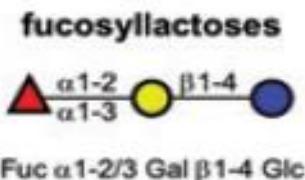
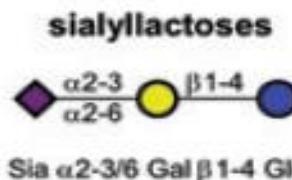
Lattosio + maltodestrine

Gli oligosaccaridi sono presenti nel latte materno in quantità superiori alle proteine

CARBOIDRATI NEL LATTE FORMULATO

- Lattosio: importante ruolo funzionale per la fisiologia intestinale di tipo prebiotico con effetto sulla consistenza delle feci e di facilitazione dell' assorbimento di acqua, sodio e calcio
- Glucosio: non più raccomandato per aumento dell'osmolalità (1 g/100ml: 58 mOsm/kg)
- Fruttosio e saccarosio: non più raccomandati per i possibili effetti nel caso di lattanti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (1:20000) e per effetti fermentativi
- Amidi: precotti o gelatinizzati, fino al 30% CHO totali (2 g / 100 ml)

Human Milk Oligosaccharides (HMOs)

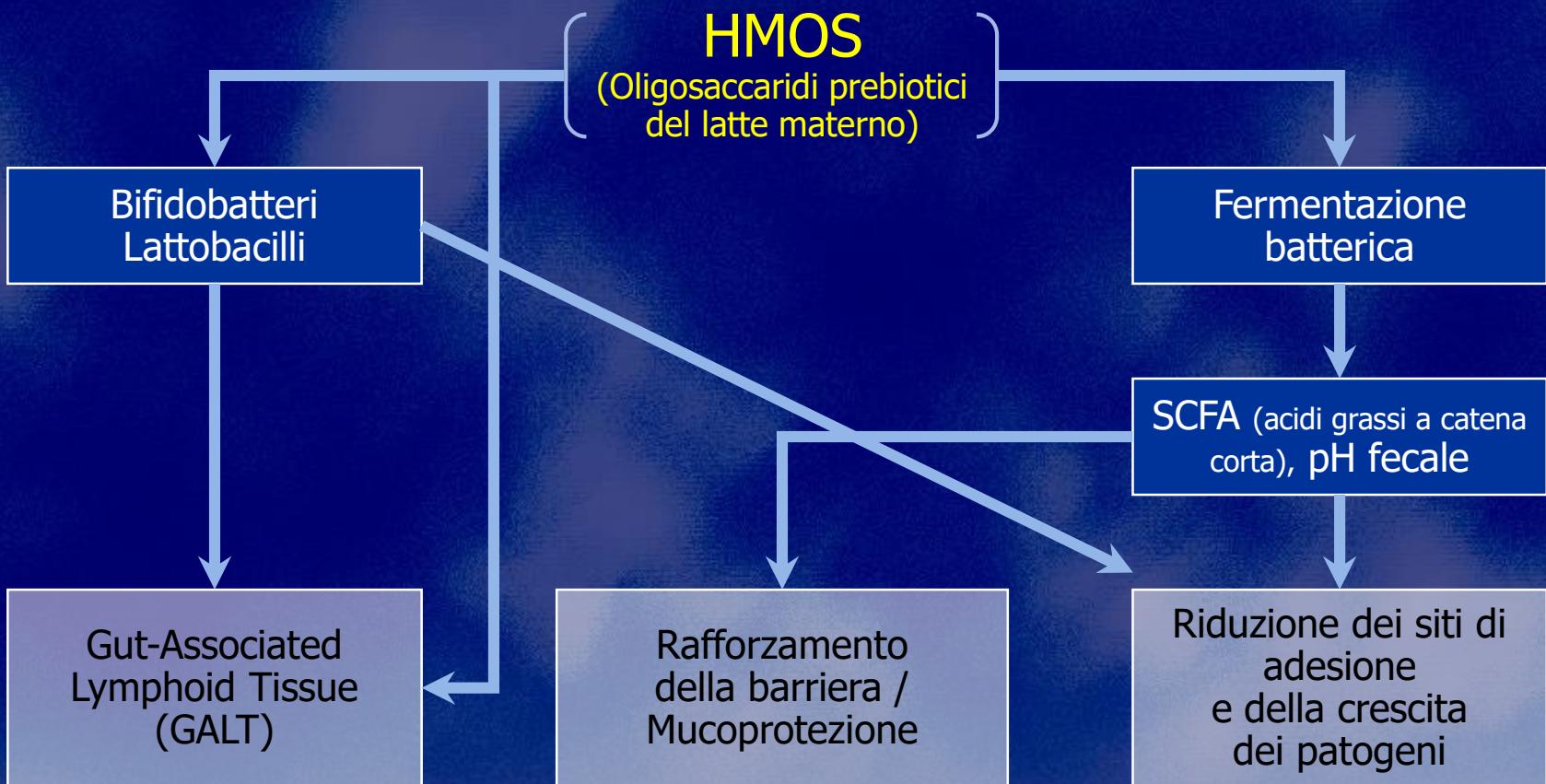


Monosaccharide key

	Glc	glucose
	Gal	galactose
	GlcNAc	N-acetylglycosamine
	Fuc	fucose
	Sia	sialic acid (here: N-acetyl- or N-glycolyl-neurameric acid)

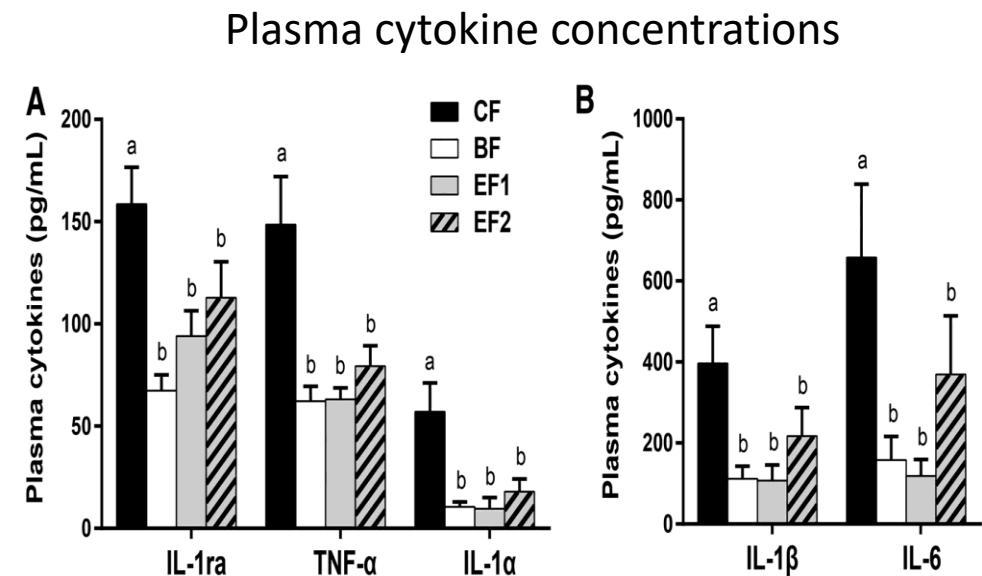
- Sintesi: ghiandola mammaria
- Basati su 5 monosaccaridi con il lattosio alla terminazione riducente
- Strutturati in trisaccaridi (*short chain* HMOs) o in composti più complessi
- Circa 200 combinazioni di HMOs complessi, 20 considerati HMOs maggiori
- Gli HMOs possono variare quali/quantitativamente durante l' allattamento
- Variazioni individuali in termini di composizione
- 3 classi di HMOs : neutral fucosylated (tra cui 2'-fucosyllactose, 2'-FL), neutral nonfucosylated (incluso lacto-N-neotetraose, LNnT), and acidic (inclusi 3'-sialyllactose, 3'-SL, e 6'-sialyllactose, 6'-SL)
- Il più abbondante nel LM è il 2'-fucosyllactose (2'-FL), (da 0.06 a 4.65 g/L)

Ruolo degli oligosaccaridi del latte materno



Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines

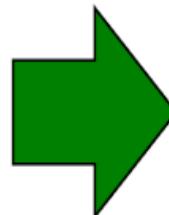
- RCT in 317 healthy infants (birth weight ≥ 2490 g) exclusively formula-fed from 5 d to 4 mo of age with 1 of 3 formulas, all containing 2.4 g total oligosaccharides/L
- 1) control: GOS only; experimental formulas:
 - 2) GOS + 0.2 or
 - 3) GOS+ 1.0 g 2'-FL/L
- breastfed ($n = 107$)
- Growth, tolerance and at 6 wk of age inflammatory cytokine and lymphocyte profiles



Conclusions: feeding a single HMO (2'-FL) infant formula, modified innate and adaptive immune profiles to be more like that of a BF reference group. These findings indicate that 2'-FL fortification supports aspects of immune development and regulation similar to that in a BF reference group of infants.

Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by ESPGHAN

ACCRESCIMENTO (B lactis, B bifidum + S thermophylus + L helveticus, B longum BL999 e L rhamnosus LPR, LGG, L Reuteri ATCC 55730)



OK

INFEZIONI GASTROINTESTINALI (B lactis, , B longum BL999 e L rhamnosus LPR)

SINTOMI RESPIRATORI (B lactis)

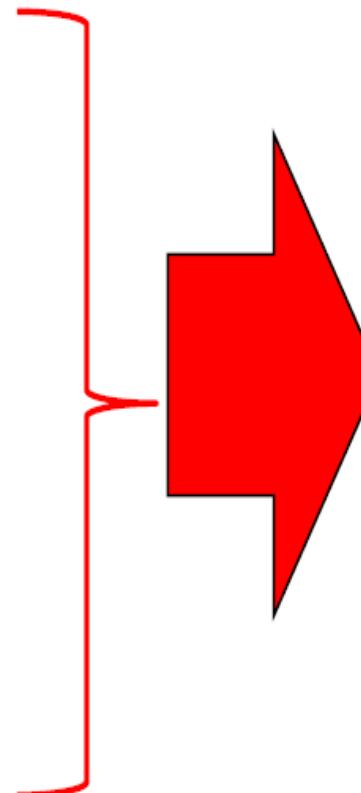
USO DI ANTIBIOTICI (B longum BL999 e L rhamnosus LPR)

COLICHE, PIANTO, IRRITABILITÀ (B lactis, B longum BL999 e L rhamnosus LPR, L Reuteri ATCC 55730, LGG)

ALLERGIA (B longum BL999 e L rhamnosus LPR)

FREQUENZA DELL'EVACUAZIONE (LGG, (B lactis, , B longum BL999 e L rhamnosus LPR)

CONSISTENZA DELLE FECI (LGG, B lactis, B longum BL999 e L rhamnosus LPR, L Reuteri ATCC 55730, LGG)



Nessuna
modifica
significativa

Dati disponibili
ancora insufficienti
a trarre conclusioni
definitive

MA NELLA ALLERGIA ALLE PLV

Lactobacillus GG Improves Recovery in Infants with Blood in the Stools and Presumptive Allergic Colitis Compared with Extensively Hydrolyzed Formula Alone

Baldassarre E 2010

Dietary Treatment with Extensively Hydrolyzed Casein Formula Containing the Probiotic *Lactobacillus rhamnosus GG* Prevents the Occurrence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children with Cow's Milk Allergy

Nocerino R 2019

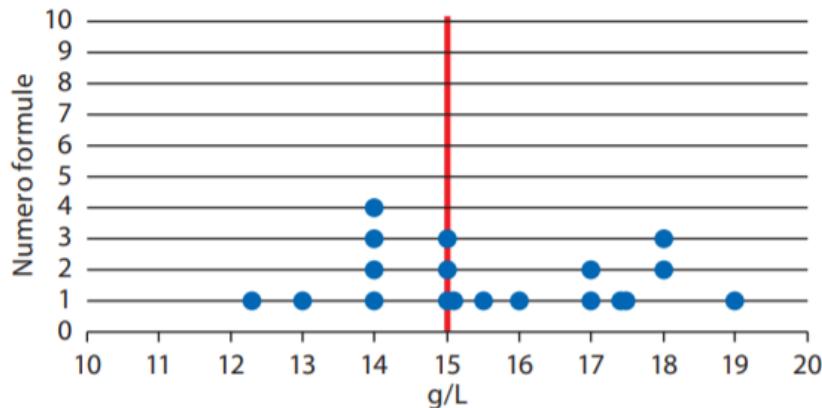
Latti formulati in commercio in Italia

Gennaio 2018

TIPO FORMULA	NUMERO
Partenza	21
Proseguimento	24
Monoformula 1-12 mesi	1
Latti "di crescita"	34
Formule "addensate"	17
Formule "problem solving" «comfort»	24
Basso contenuto lattosio	6
Soia	2
Formule "ipo-allergeniche"	9
Formule a base di proteine idrolisate	17
Formule a base di aminoacidi	4
Formule per Pretermine	12
Formule Post-discharge	4
Fortificanti del latte materno	3
Supplementi proteici	2
Totale	180

VARIAZIONE DEL CONTENUTO PROTEICO

Contenuto proteico delle FORMULE nel 2002

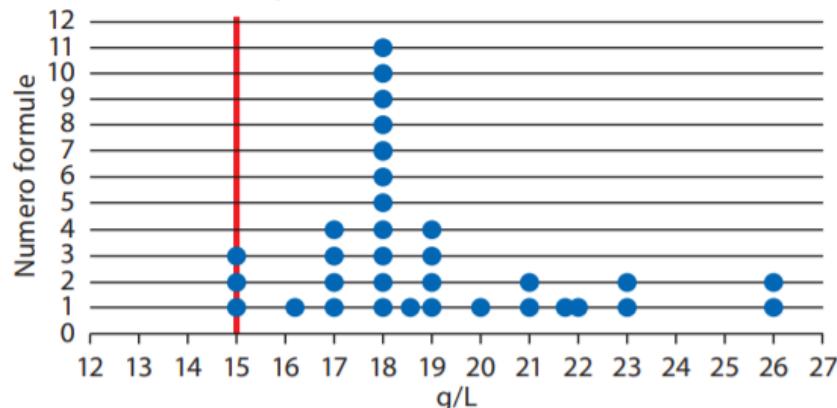


Dicembre 2002, 19 formule di partenza

9 formule ≤ 15 g/L (47%) 10 formule > 15 g/L (53%)

Media $15,6 \pm 1,87$ g/L Range 12,3 – 19 g/L

Contenuto proteico delle FORMULE nel 2005

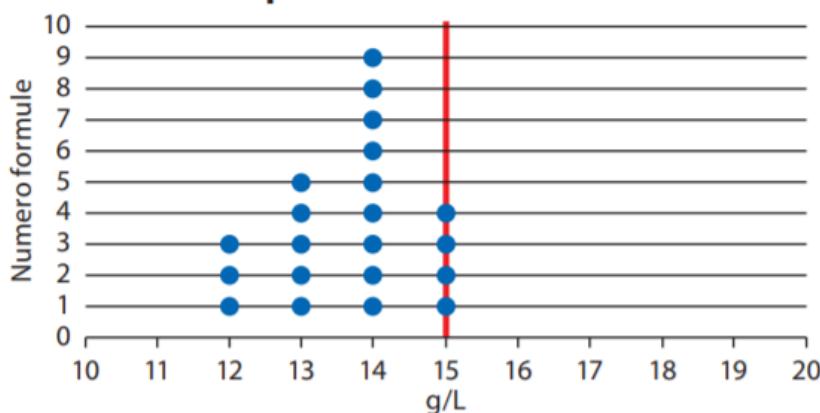


Ottobre 2005, 33 formule di proseguimento

3 formule ≤ 15 g/L (9%) 30 formule > 15 g/L (91%)

Media $18,9 \pm 2,7$ g/L Range 15 – 26 g/L

Contenuto proteico delle FORMULE nel 2018

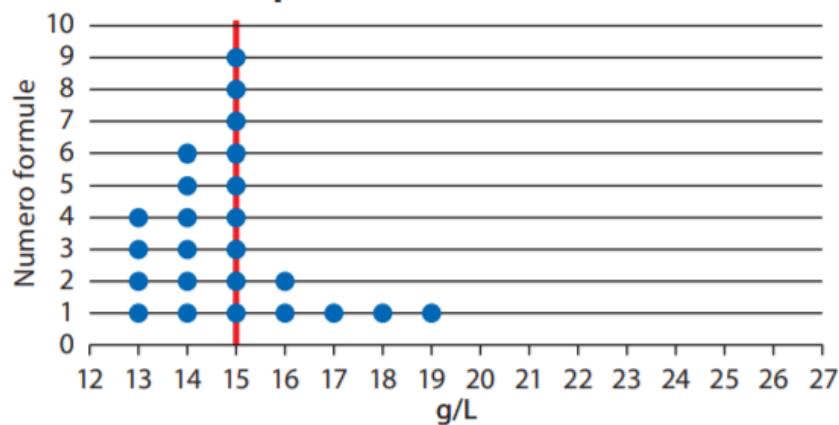


Gennaio 2018, 21 formule di partenza

21 formule ≤ 15 g/L (100%) 0 formule > 15 g/L (0%)

Media $13,7 \pm 0,97$ g/L Range 12 – 15 g/L

Contenuto proteico delle FORMULE nel 2018

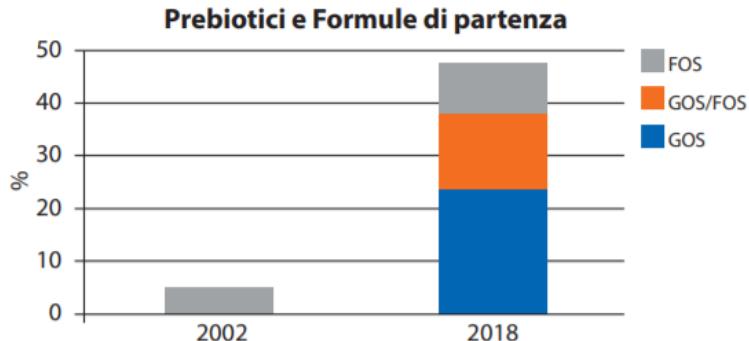


Gennaio 2018, 24 formule di proseguimento

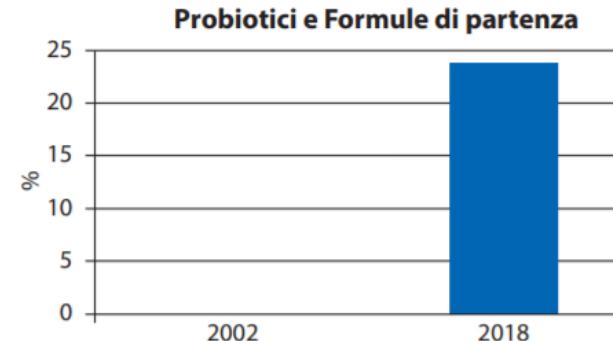
19 formule ≤ 15 g/L (79%) 5 formule > 15 g/L (21%)

Media $14,9 \pm 1,5$ g/L Range 13 – 19 g/L

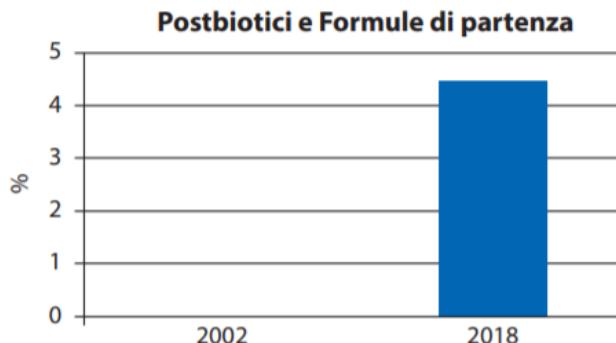
Variazione della percentuale di formule supplementate con Componenti Funzionali



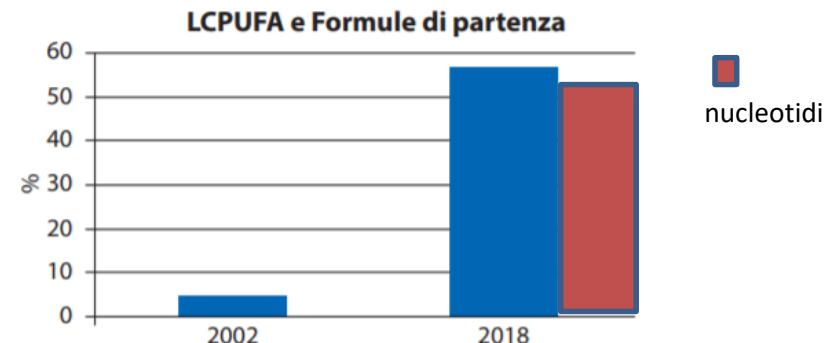
Dicembre 2002, 19 formule di partenza. 1 sola formula con **Prebiotici** (5%)
Gennaio 2018, 21 formule di partenza. 10 formule con **Prebiotici** (47,6%)



Dicembre 2002, 19 formule di partenza. Nessuna formula con **Probiotici** (0%)
Gennaio 2018, 21 formule di partenza. 5 formule con **Probiotici** (24%)



Dicembre 2002, 19 formule di partenza. Nessuna formula con **Postbiotici** (0%)
Gennaio 2018, 21 formule di partenza. 1 formula con **Postbiotici** (4,7%)



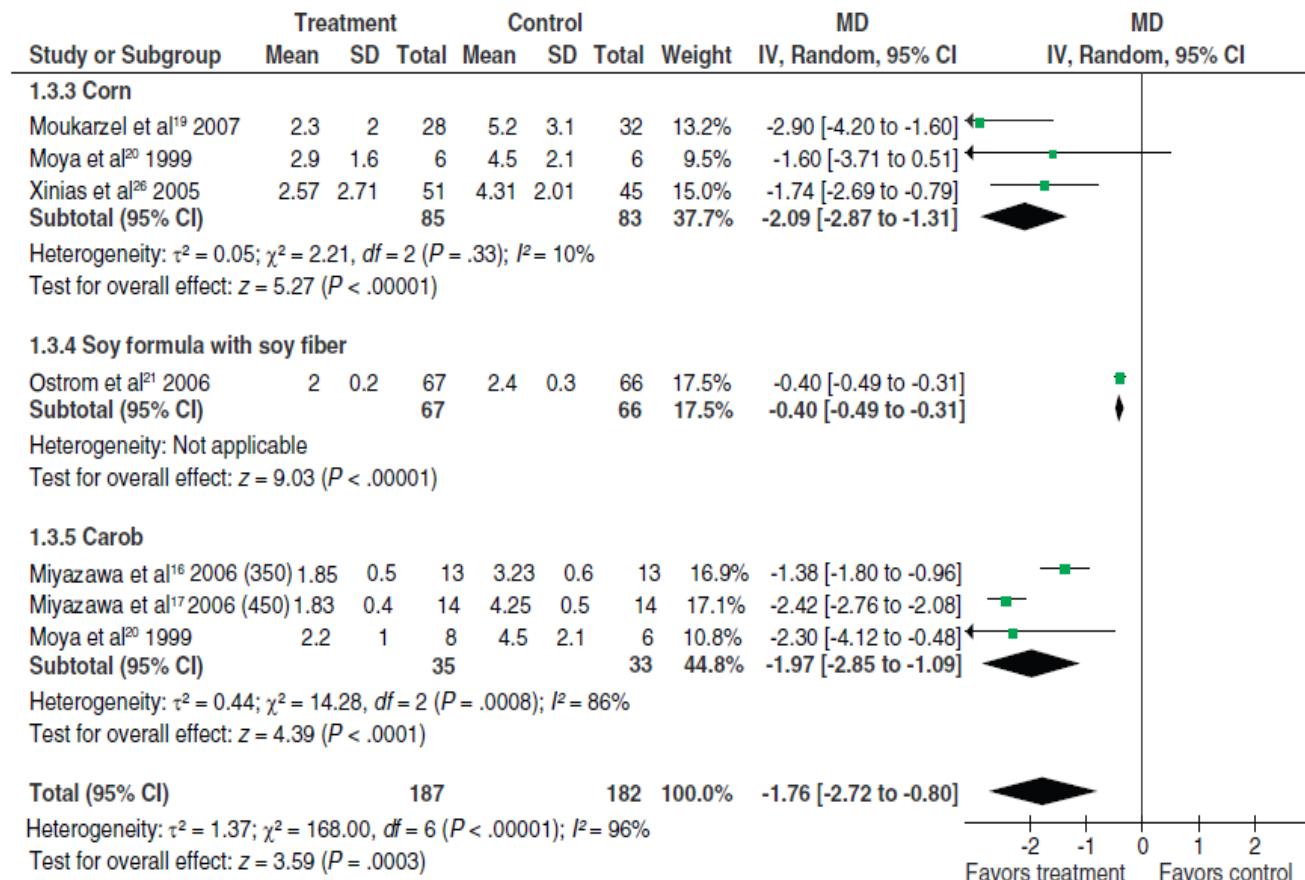
Dicembre 2002, 19 formule di partenza. 1 sola formula con **LCPUFA** (5%)
Gennaio 2018, 21 formule di partenza. 12 formule con **LCPUFA** (57%)

17 formule addensate in Italia nel 2018

- **Addensante**
 - 11 farina di carruba
 - 6 amidi (mais gelatinizzato o patata)
- **Carboidrati**
 - 17 lattosio
 - 2 FOS, 2 GOS
- **Proteine**
 - 13 LV intere (S/C vari)
 - 4 Sieroproteine parzialmente idrolisate
- **Altro**
 - 1 L. reuteri DSM 17938

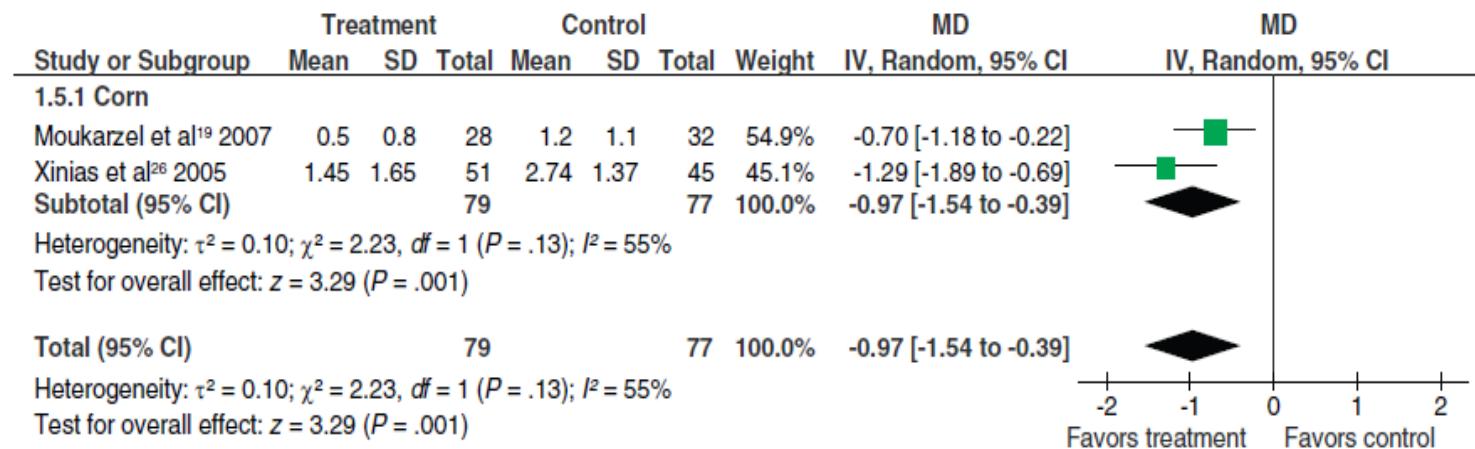
The Effect of Thickened-Feed Interventions on Gastroesophageal Reflux in Infants: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials

NUMBER OF EPISODES OF REGURGITATION PER DAY

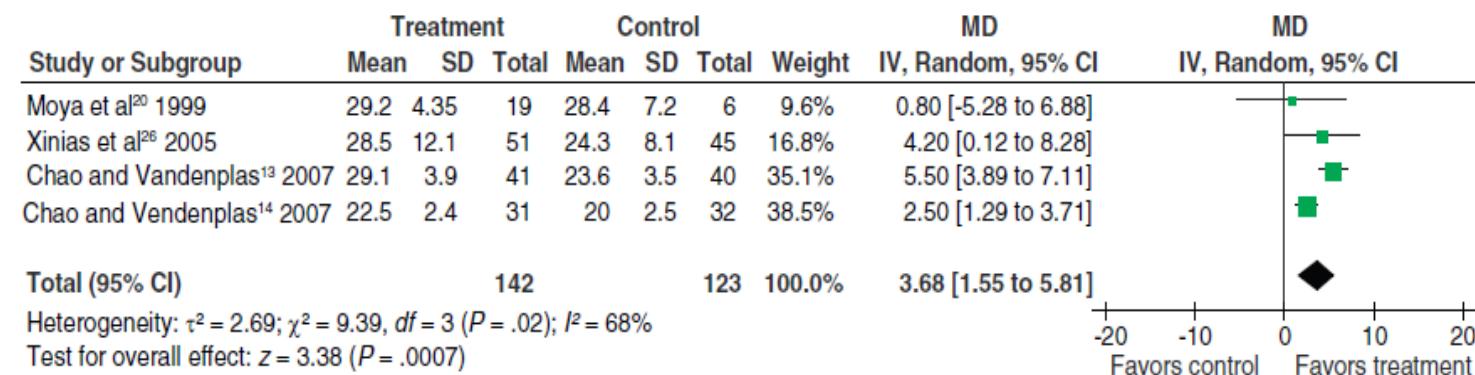


The Effect of Thickened-Feed Interventions on Gastroesophageal Reflux in Infants: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials

NUMBER OF EPISODES OF VOMITING PER DAY.

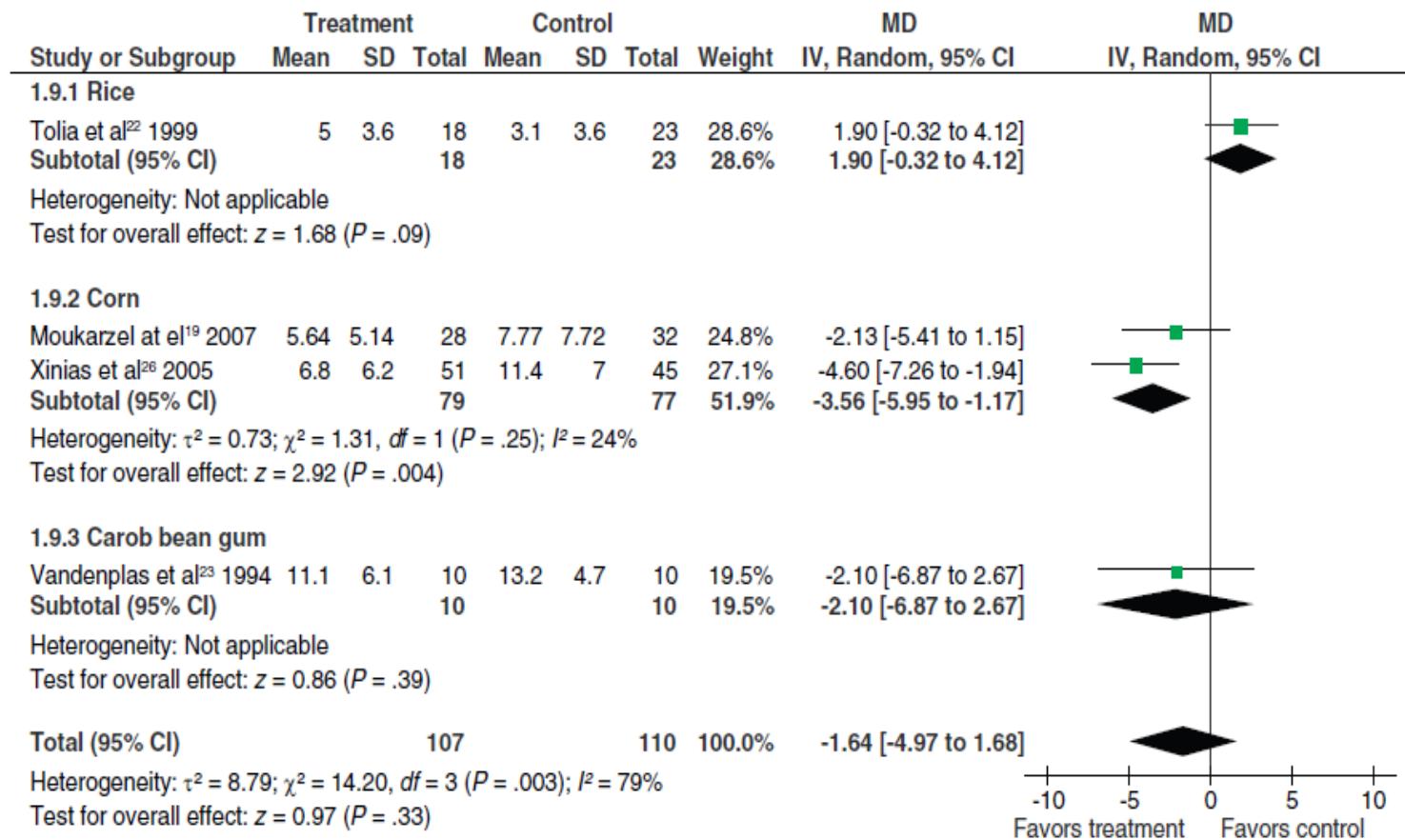


WEIGHT GAIN (G/DAY).



The Effect of Thickened-Feed Interventions on Gastroesophageal Reflux in Infants: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials

REFLUX INDEX (PERCENTAGE)



The Effect of Thickened-Feed Interventions on Gastroesophageal Reflux in Infants: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials

**SEBBENE LE EVIDENZE IN LETTERATURA SIANO LIMITATE,
I LATTI ISPESSITI DETERMINANO UNA RIDUZIONE
SIGNIFICATIVA DELLA PERCENTUALE DEI LATTANTI CON
RIGURGITO FUNZIONALE**

**INOLTRE, I LATTI ISPESSITI RIDUCONO IN MANIERA
SIGNIFICATIVA SINTOMI DI RGE, SIA IN MANIERA SOGGETTIVA
(COME RIPORTATO DAI GENITORI) CHE OGGETTIVA.**

**L'USO DELLE FORMULE ISPESSITE E' ASSOCIAUTO CON UN
SIGNIFICATIVO AUMENTO DEL PESO.**

ATTENZIONE NELL'UTILIZZO A LUNGO TERMINE

2018 **Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition**

Recommendations:

4.1 The working group suggests to use thickened feed for treating visible regurgitation/vomiting in infants with GERD (Algorithm 1).

Voting: 6, 7, 7, 8, 8, 8, 9, 9, 9, 9. (weak recommendation)

4.2 Based on expert opinion, the working group suggests to modify feeding volumes and frequency according to age and weight to avoid overfeeding in infants with GERD (Algorithm 1).

Voting: 7, 7, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 9. (weak recommendation)

4.3 Based on expert opinion, the working group suggests a 2 to 4 week trial of formula with extensively hydrolyzed protein (or amino-acid based formula) in formula fed infants suspected of GERD after optimal non-pharmacological treatment has failed (Algorithm 1, or see ESPGHAN 2012 CMPA guidelines).

Voting: 4, 6, 7, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 9. (weak recommendation)



Infant with Suspicion of GERD



European Society for Paediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition

History and Physical Exam

Presence of Alarm Sign

Yes

Tailor Testing to Address Alarm Signs and Refer Appropriately

No

Avoid Overfeeding
Thicken feeds
Continue breastfeeding

Improved

Continue Management

Not Improved

Consider 2-4 weeks of a protein hydrolysate or amino acid based formula or, in breastfed infants, elimination of cow's milk in maternal diet

Improved

Continue management and discuss milk protein reintroduction at follow up

Not Improved

Referral to Pediatric GI

Referral not Possible

Consider 4-8 week trial of acid suppression then wean if symptoms improved

Referral

Symptoms not Improved or Recur

Successful Weaning

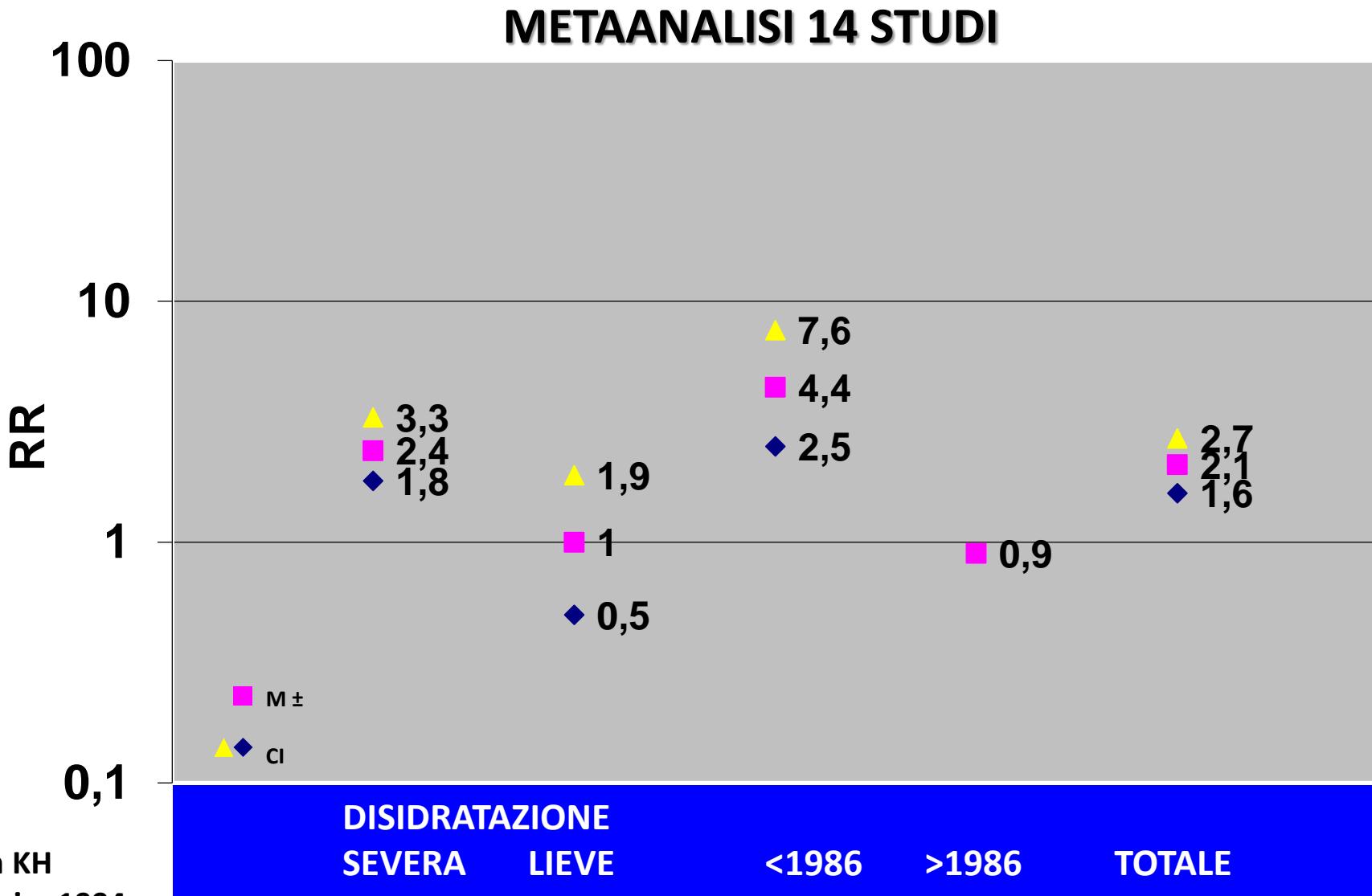
Revisit the differential diagnoses, consider testing and/or short medication trial

No further treatment

24 Formule problem solving o comfort

- **Carboidrati**
 - Lattosio da 0.4 a 7.7 g/dl
 - Addensanti in 12 (11 amidi e 1 carruba)
 - FOS e/o GOS in 12
- **Proteine**
 - 14 LV intere (S/C vari)
 - 9 Sieroproteine parzialmente idrolisate
 - 1 non fornita
- **Altro**
 - 8 postbiotici da fermentazione (Bifidi e Strept. Therm)
 - 1 L. reuteri DSM 17938

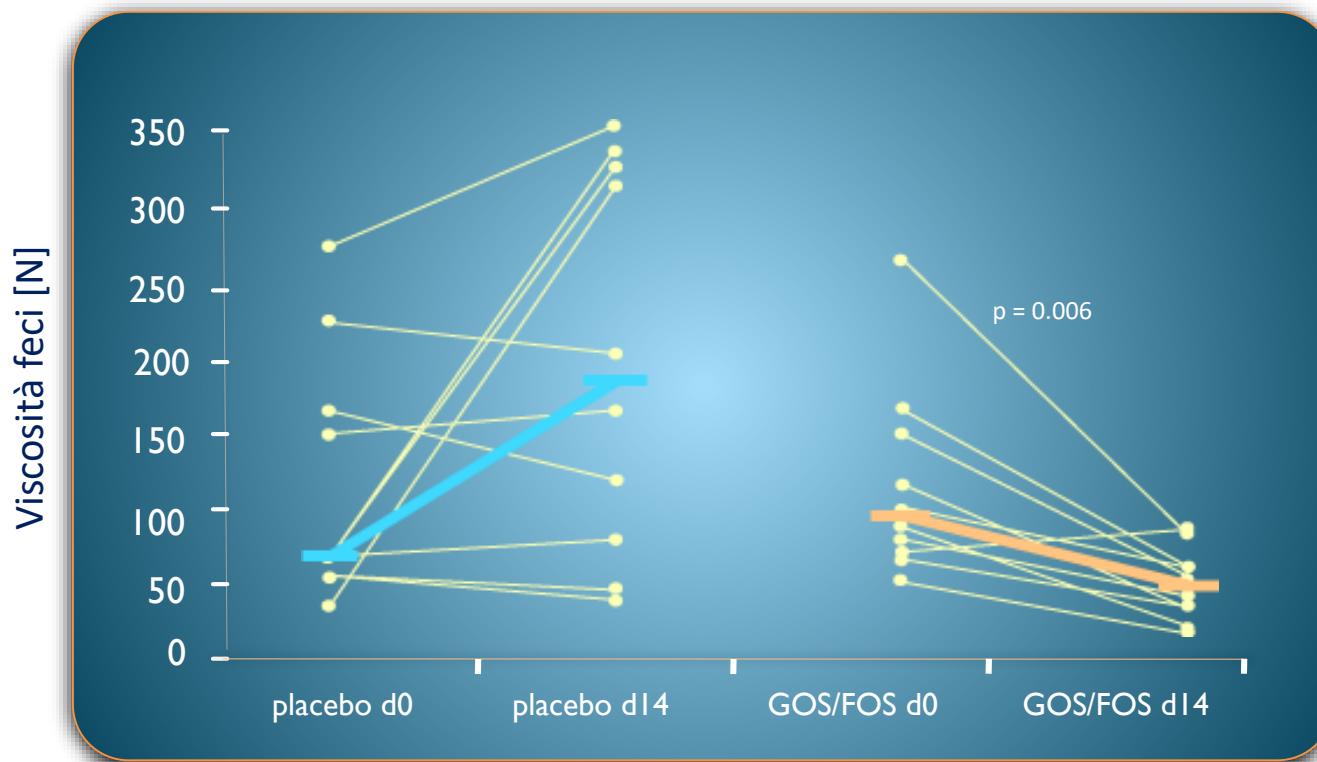
RISCHIO RELATIVO (RR) DI MANCATA RISOLUZIONE DELLA DIARREA CON LATTE CON O SENZA LATTOSIO



PREBIOTICI E CONSISTENZA FECI

Neonato PRETERMINE

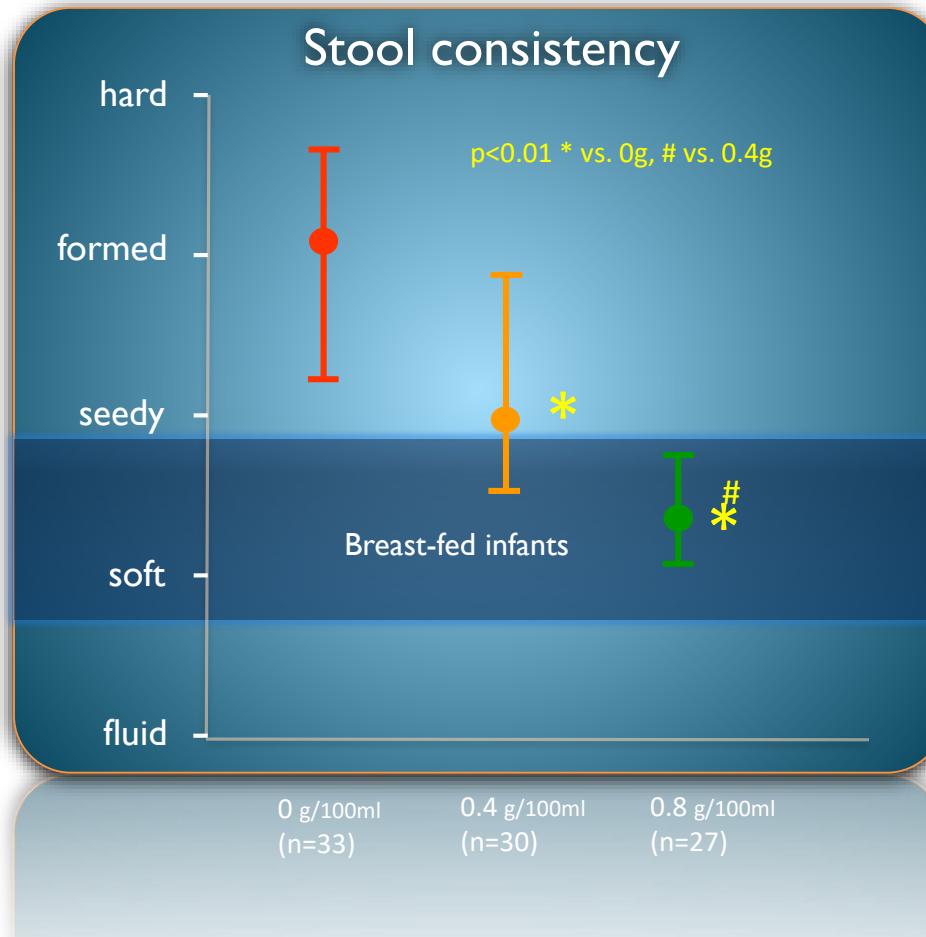
20 pretermine (età gestazionale media 27weeks, età postnatale media 42gg)
Doppio cieco vs placebo



PREBIOTICI E CONSISTENZA FECI

Neonato a TERMINE

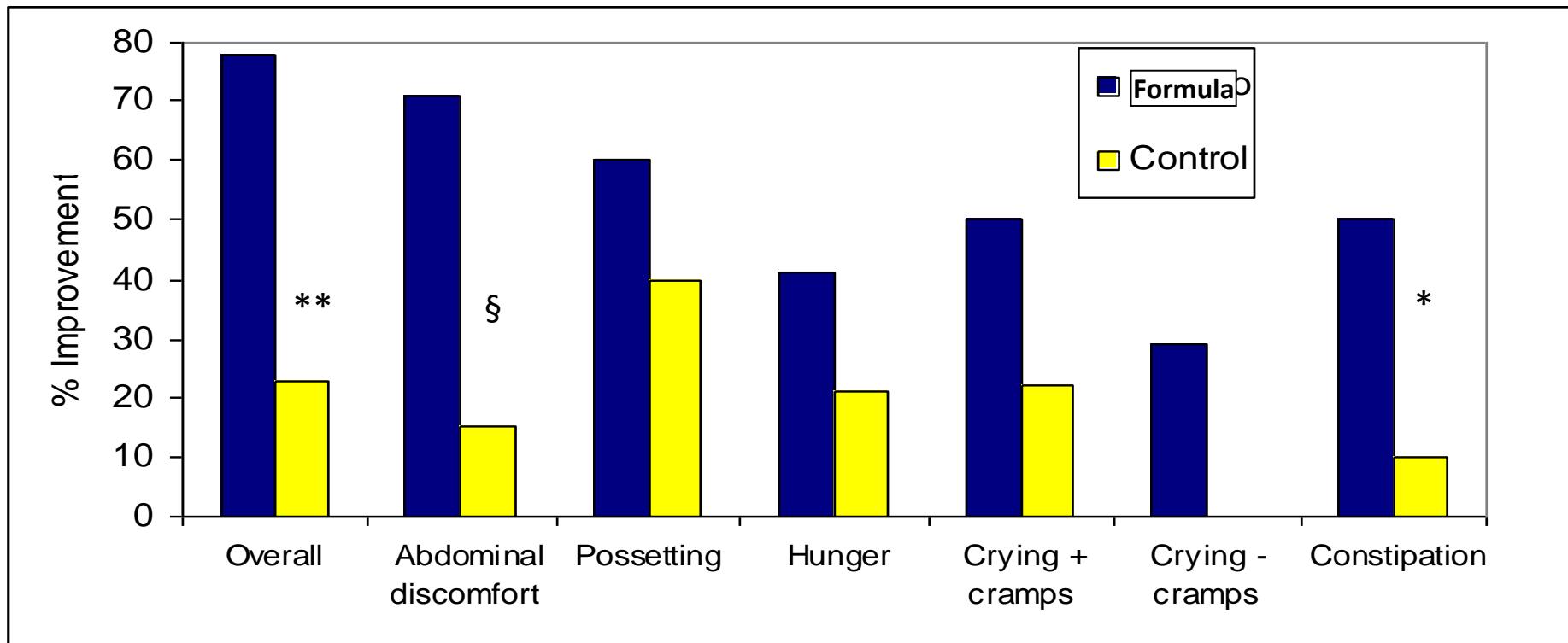
Neonati a termine (età arruolamento 6,8gg) dopo 28gg



Effetto dose dipendente sulla consistenza delle feci

Efficacy of a β -Palmitate and FOS-GOS added formula

Symptom Improvement Observed by Mothers, Day 14



* p<0.05

** p<0.01

§ p<0.0005

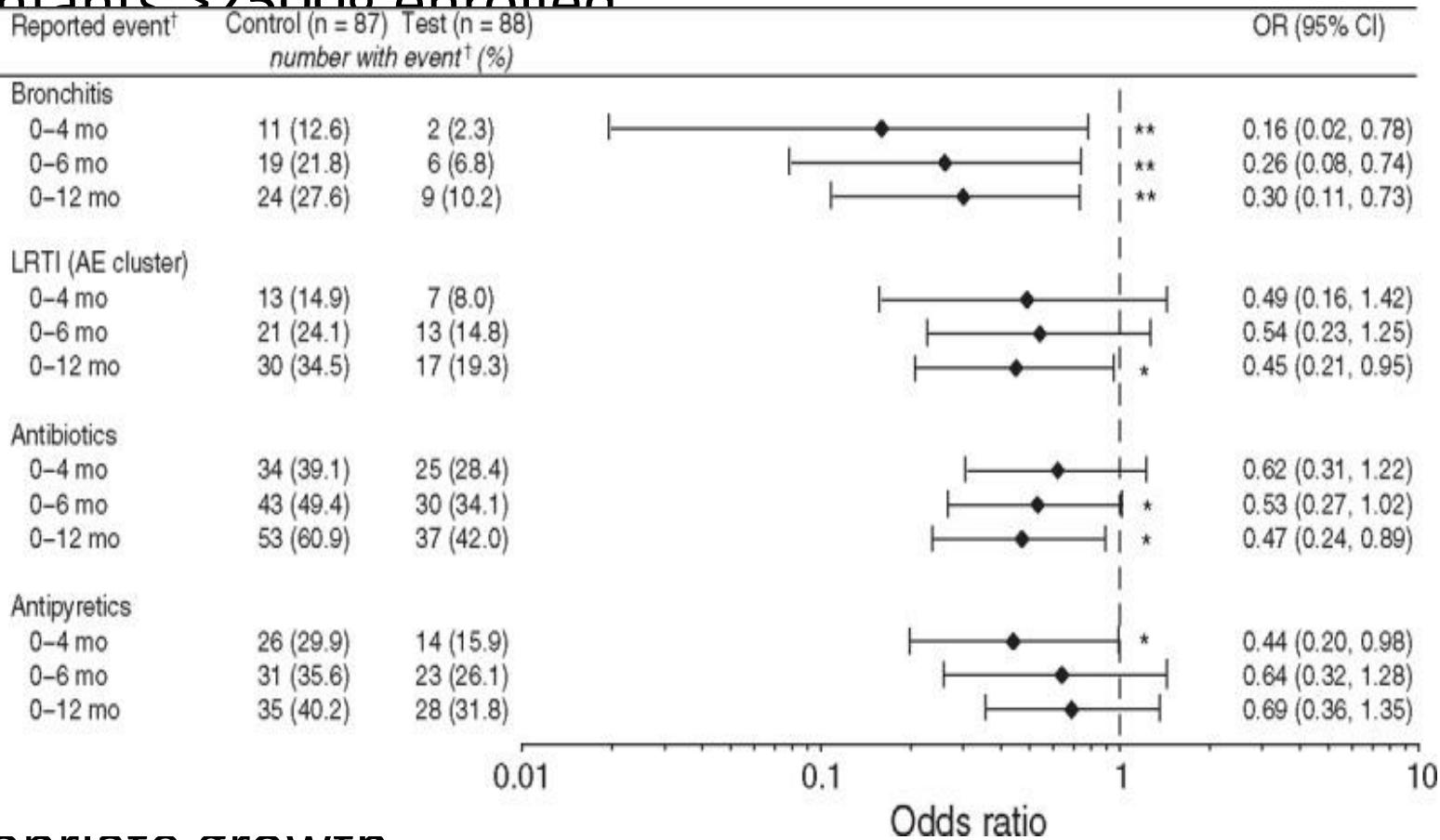
Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics

A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition

1. For healthy infants, the available scientific data suggest that the **administration of currently evaluated prebiotic-supplemented formula to healthy infants does not raise safety concerns with regard to growth and adverse effects.**
2. The clinical **effects** and safety **of 1 prebiotic product should not be extrapolated to other prebiotics.**
3. There is evidence demonstrating that the **administration of formula supplemented with some prebiotics is associated with some clinical effects, such as increased stool frequency and stool softening**, the clinical relevance of which remains questionable.
4. There is evidence from only 1 RCT with methodological limitations demonstrating that the administration of extensively hydrolysed formula supplemented with GOS/FOS is associated with a **reduced risk of some allergic reactions and some types of infections**. However, the Committee considers there is still too much uncertainty to draw reliable conclusions from the available data.
5. **There is a lack of data on the long-term effects** of the administration of formula supplemented with prebiotics. Such data would be of particular importance if the effects persisted after the administration of the prebiotic(s) has ceased.
6. **Considering the above, the Committee does not recommend the routine use of formula supplemented with prebiotics in infants.**

Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A RCT

- 185 infants >2500g enrolled at ≤1 year



- 88 cases of respiratory tract infections

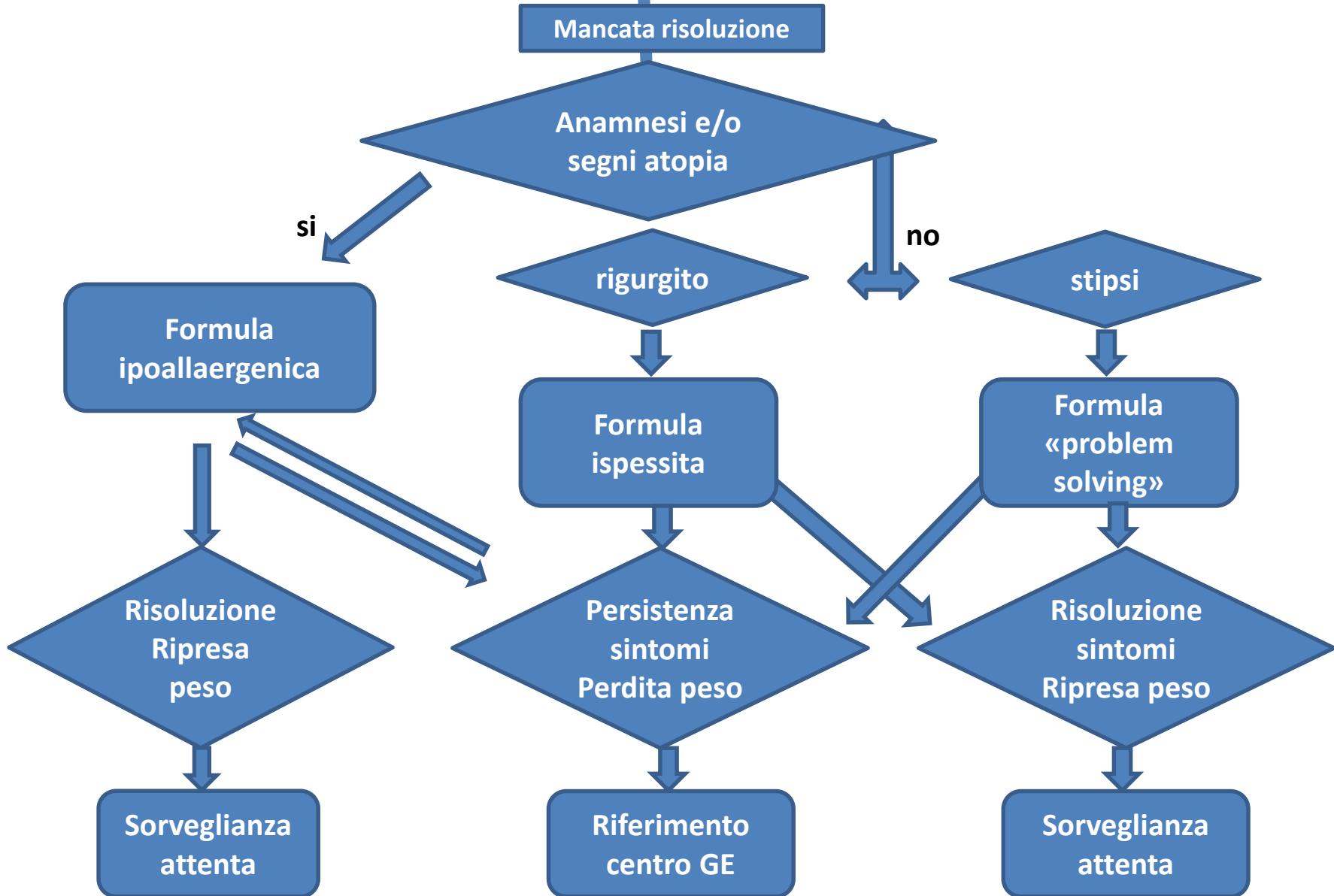
- 87 treated with antibiotics

2'fuc
neotetra-

- Infants with tolerance to formula had appropriate growth.

Lattante con sospetto DFGI allattato con Formula

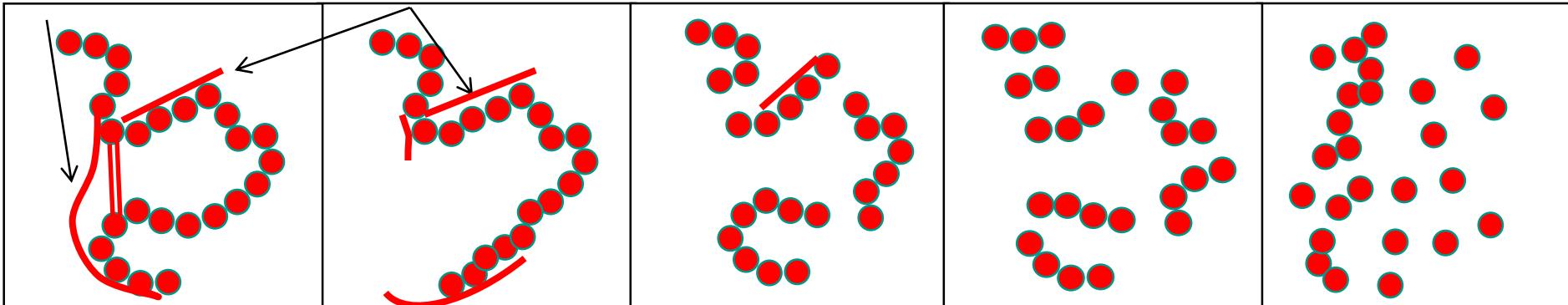
Riassicurazione, verifica nutrizionale e monitoraggio crescita



HYDROLISED FORMULAS

Allergenicity and epitopes

Conformational and sequential epitopes



Intact protein
Native shape

Heat

Thermic
denaturation

Partial
hydrolysis

Enzymes, Ultrafiltration,
Ultrasound, γ -Irradiation

Extensive
hydrolysis

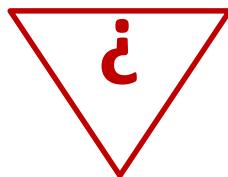
Aminoacids

Lab synthesis

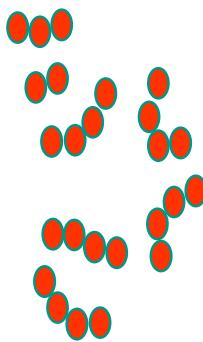
ALLERGENICITY

WEIGHT OF PEPTIDES AND IMMUNE REACTION

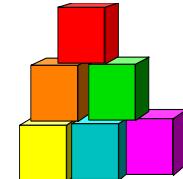
Peptides need to be >10 kD to be able to act as an allergen



Aas
1978



- 600 Da: binding with Antibodies or specific receptors
- 970-1400 Da: IgE binding
- 1400 Da: skin reaction
- 3000 - 5000 Da: Type I (IgE mediated) reaction
- > 6000 Da: more frequent allergenicity



- *Residual allergenicity is present even in eHF (>> allergenicity in pHF/HA)*
- *The only anallergic formulas are the elemental formulas (AAF)*

Van Beresteijn 1994; Puerta 2006; Selo 1999; Rugo Clinl Experim Allergy, 1995; Plebani A Pharmacol Res 1992; Bindels JC. PAI 1994; Van Hoeyveld EM. Clin Experim Allergy 1998; Host A. PAI 1999; VAndenplas Y. Arch Dis Child 2007; Muraro A. Allergy 2014;

COME SCEGLIERE UN LATTE IDROLISATO

In base a:

1. Cosa vogliamo trattare
2. Che tipo di presentazione
3. Cosa possiamo ottenere



Letteratura esistente

COSA VOGLIAMO TRATTARE?

1.

Disturbi
funzionali GI

2.

Svuotamento
gastrico

3.

Allergia al latte

4.

Prevenzione
allergia

I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

Atti XXVII Congresso Nazionale SIPPS // CONSENSUS 2015



- Sono utili le formule pHF e eHF?



Rigurgito

- Efficacia controversa e formula dipendente
- No effetto su acido
- No eHF se non altri sintomi

Coliche

- Non evidenza per pHF
- MA..Componenti aggiuntivi
- Si eHF in coliche severe (da APLV?)



Diarrea Funzionale

- Non evidenza
- Utili se allergia al latte

Stipsi funzionale

- No aumento frequenza di evacuazioni
- pHF (+ altro) = fuci più morbide
- eHF se da allergia

DFGI O ALLERGIA ALIMENTARE ?

Perché è difficile distinguere?

- A. Sintomi simili e non specifici
- B. Molti lattanti con DFGI hanno forme non-IgE medicate
= test allergologici poco utili
- C. Possibile risposta a idrolisati per:
 - ✓ effetto su motilità
 - ✓ ridotto/assente lattosio
- D. Effetto di probiotici/prebiotici....



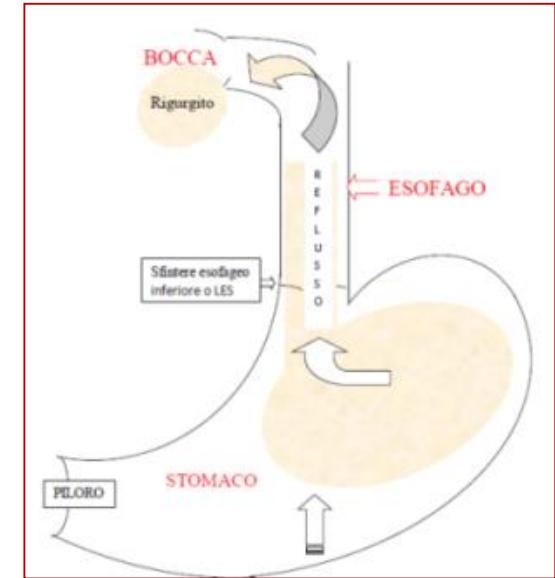
La diagnosi di allergia alimentare DEVE essere appropriata:

1. Risposta clinica entro 2-4 settimane
2. Challenge = ancora sintomi oppure tolleranza acquisita

SVUOTAMENTO GASTRICO E FONTE PROTEICA

SOURCE & RATIO:

- Whey protein
- Casein (β , α , ...)
- Others (rice, soy,...)



- Gastric residual content (after 120 min)
 - human milk
 - whey-hydrolysate
 - acidified formula
 - whey
 - casein
 - follow-up formula
 - whole cow's milk

**FAST
TRACK**

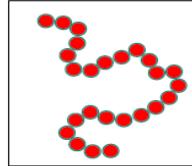
18 %

26 %

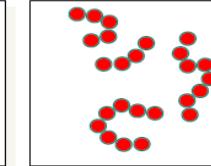
39 %

55 %

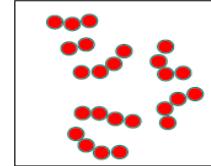
HYDROLYSIS



Intact protein



Partial hydrolysis



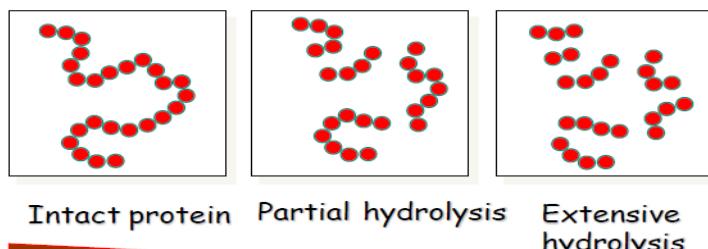
Extensive hydrolysis

Gastric residual content

Systematic review of the impact of feed protein type and degree of hydrolysis on gastric emptying in children



Meyer 2015



1. Breast milk empties the stomach faster than whole protein infant formula.
2. Predominant whole casein feeds empty slower when compared to predominant whey feeds in children with CP and GOR.
3. Differences in GE data exists between healthy children and those with underlying conditions.
4. Whole versus hydrolysed protein may affect children differently depending on their underlying diagnosis and age.
5. No data exists on the GE of extensively hydrolysed casein versus partially hydrolysed casein formulas.
6. Studies utilise a variety of different feeds, with varying compositions in different populations, it is therefore not possible to draw firm conclusions on GE for all children in regard to feed protein type and hydrolysis.

HYDROLYSED FORMULAS (HF)

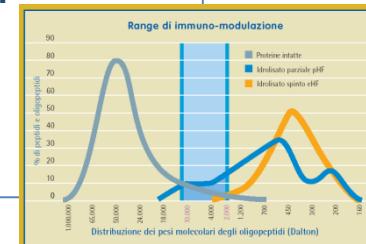
Protein Type	Mol weight (kD)	Comments
Whole protein (Standard, starter formulas)	14 to 67	14 kD (α-lactalbumin) to 67 kD (bovine serum albumin).
Partial hydrolysed (pHF)	Generally < 5	3 kD and 10 kD
Extensive hydrolysed (eHF)	< 3 [in > 90%]	1 - 5% > 3.5 kD

Molecular weight (MW)

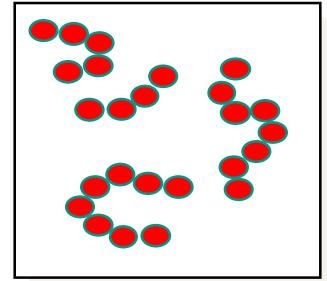
Both pHFs and eHF consist of a wide range of peptide sizes.

Protein MW profile only enables to differentiate protein characteristics of formulas, but does not determine the allergenic formula properties.

Moreover, there is no regulatory definition of eHF and pHF.



LATTI HA o pHF

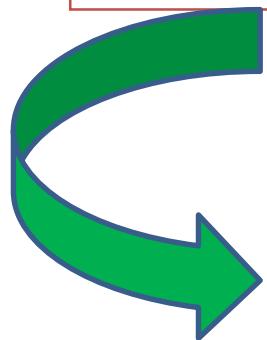


- Il "potere antigenico residuo", cioè la capacità di evocare una reazione immunitaria, testato sia in vitro sia in vivo (con prick test o con test di prov. in soggetti con APLV) si colloca **in posizione intermedia tra il latte vaccino e gli idrolisati spinti**.

NON INDICATI NELLA TERAPIA DELL'APLV

Utili nella prevenzione dell'allergia ?

Utili nei DFGI e per lo svuotamento gastrico ?



FORMULE IPOALLERGENICHE

- “Per essere considerati ipoallergenici questi latti devono dimostrare di NON provocare reazioni allergiche nel 90% dei bambini con confermata allergia alle proteine del latte vaccino”
- Gli idrolisati spinti così come le formule a base di aminoacidi sono stati sottoposti a numerosi studi clinici e rispettano lo standard di ipoallergenicità”...

American Academy
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™
Committed to the attainment of optimal physical, mental,
and social health and well-being for all infants,
children, adolescents, and young adults

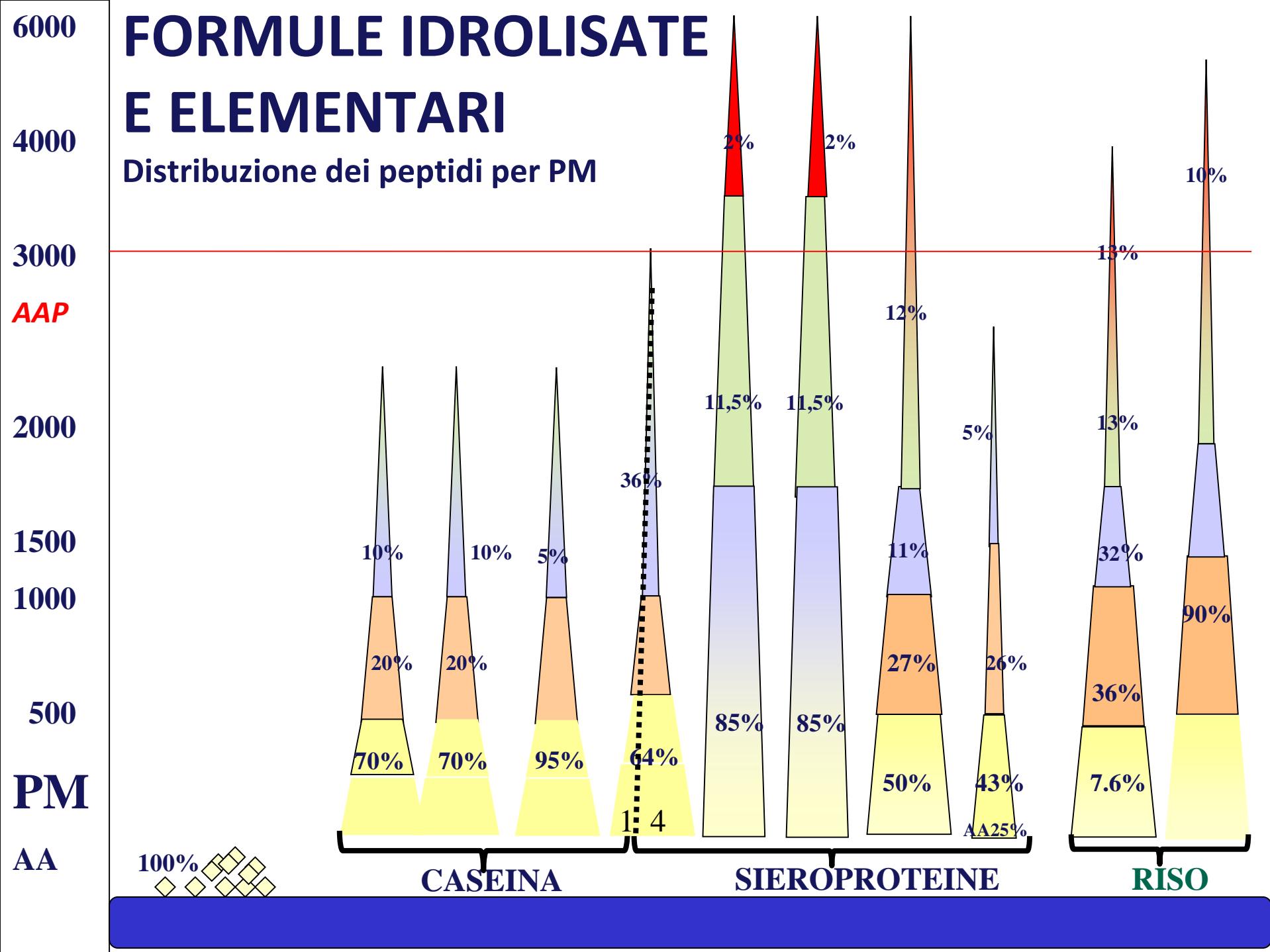
AAP Committee of Nutrition, Hypoallergenic Infant Formulas.

Pediatrics 2000; 106: 346-9

FORMULE IDROLISATE

E ELEMENTARI

Distribuzione dei peptidi per PM



REFERENCE GUIDE TO THE RECOMMENDATIONS

Clinical presentation	1st choice	2nd choice	3rd choice
Anaphylaxis	AAF ⁺	eHF ^{#§}	SF
Acute urticaria or angioedema	eHF ^{\$□}	AAF [^] /SF [°]	
Atopic dermatitis	eHF ^{\$□}	AAF [^] /SF [°]	
Immediate gastrointestinal allergy	eHF ^{\$□}	AAF [^] /SF [°]	
Allergic eosinophilic oesophagitis	AAF		
Gastroesophageal reflux disease (GERD)	eHF ^{μ□}	AAF +MCT	
Cow's milk protein-induced enteropathy	eHF ^{\$□}	AAF	
Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)	eHF [·]	AAF +MCT	
CM protein-induced gastroenteritis and proctocolitis	eHF [□]	AAF +MCT	
Severe irritability (colic)	eHF [□]	AAF	
Constipation	eHF [□]	AAF	Donkey milk [*]
Milk-induced chronic pulmonary disease (Heiner's syndrome) **	AAF [^]	eHF	SF

COME SCEGLIERE UN LATTE IDROLISATO

Cosa vogliamo trattare

1.

Allergia al latte

- No pHF
- SI eHF (AAF nei casi + gravi)

2.

Disturbi
funzionali GI

- pHF ??
- SI eHF per 2-4 settimane se sintomi severi e sosp allergia

3.

Svuotamento
gastrico

- < casein vs. whey
- > Con pHF e >> eHF

Considerare
in pazienti
neurologici

4.

Prevenzione
allergia

- pHF/eHF per eczema ?
- Per altre allergie??

DI COSA NON VI HO PARLATO?

Altri componenti *bioattivi* nelle formule

- Lattoferrina
- Selenio
- Glutamina
- Manganese, cromo....
- Gangliosidi.
- Immunoglobuline
- Simbiotici
- Postbiotici
-

PER UNA CORRETTA PRESCRIZIONE

Leggere la composizione delle formule!

- Energia (per 100 mL)
- Proteine: quantità (per 100 kcal!), natura (proteine intere, origine animale o vegetale, idrolisato parziale-HA- o a idrolisi estesa,), modifiche qualitative (sieroproteine:caseina, aggiunta di alfalattoalbumina x triptofano, eliminazione di glicomacropeptide x treonina)
- Carboidrati: lattosio, altri zuccheri?, prebiotici (GOS, FOS, GOS+FOS percentuali relative)
- Probiotici? Prodotti della fermentazione?
- Ferro e zinco per 100 mL, nucleotidi (quantità,qualità)
- Lipidi: oli di base (palma, cocco, oliva...), se addizionati in Beta-cido palmitico, LC-PUFA: acido docosaecanoico e acido arachidonico, vedere fonte (fosfolipidi d'uovo, organismi unicellulari e/o algali, oli ittici verifica se solo DHA o miscela DHA + EPA)
- MCT ? Percentuale?

Non cambiare formula con una altra identica!

Per una corretta prescrizione di una formula speciale

- Conoscere l'epidemiologia e la rilevanza delle condizioni per cui si considera una formula speciale
- Conoscere i vantaggi ed i limiti delle formule speciali
- Prescrivere la formula sulla base del sospetto clinico
- Intervenire con formule speciali gradualmente partendo dalla meno sofisticata
- Valutare la curva di crescita del bambino
- Quanto prima testare la avvenuta tolleranza