

**LES FÓRMULES LÀCTIES
EN
L'ALIMENTACIÓ DEL NODRISSÓ**

Discurs llegit en l'acte de recepció de
l'Acadèmic corresponent
Dr. Josep Maria Ventura i Ferrero
celebrat el dia 17 de juny de 1997

Barcelona
1997

L'Acadèmia no es fa solidària de les opinions científiques exposades en les seves publicacions, especificant-se aquesta norma en la contraportada de les mateixes.

**Excel·lentíssim Senyor President,
Il·lustríssims Acadèmics,
Senyors i Senyores.**

És per a mi un moment d'intensa emoció aquest en què començo a llegir el discurs d'entrada en aquesta Reial Acadèmia. La incorporació a aquesta docta institució és realment una fita important en el desenvolupament professional de qualsevol farmacèutic, i és sens dubte la meta més alta a què hom pot aspirar.

He d'agrair-ho a totes les persones que han pensat en mi per ser-ne membre; segurament elles coneixeran millor que jo els mèrits que els han fet prendre aquesta decisió. Els ho agraeixo a tots, i especialment als doctors Eduard Albors, Miquel Ylla-Català i Ramon Salazar, que m'han proposat i els quals fa temps que conec, ja que la nostra tasca professional ens ha fet estar moltes vegades plegats, sempre defensant la professió farmacèutica, tant en l'àmbit científic com polític. A ells, així com a tots els altres membres que m'han acceptat, els vull expressar el meu reconeixement.

Quan vaig decidir estudiar farmàcia, no sabia com dir-ho al meu pare. Ell volia que treballés a l'empresa i que fes tasques comercials o administratives, que eren les que a ell li agradaven, i m'insistia en aquest sentit. Però quan li ho vaig comunicar em vaig quedar sorprès que em digués: "Em sembla perfecte i adequat, és la millor carrera que pots fer, perquè realment és la que dona, des d'un punt de vista tècnic, uns coneixements més complets per dedicar-se a temes d'alimentació". He de reconèixer la clarividència del meu pare, en aquell moment en què es parlava poc de les qüestions que relacionaven els farmacèutics i l'alimentació.

Vaig completar la meva formació fent la tesi doctoral a la càtedra de bioquímica amb el Dr. Vicente Villar Palasí i dirigit per un altre eminent farmacèutic com era el Dr. Enric Concustell que va ser realment el meu mestre i el meu preceptor durant aquell temps i a qui m'agradaria honrar en aquest moment com la gran persona, gran farmacèutic i gran científic que era.

Finalitzada l'etapa universitària, l'any 1970 vaig llegir la tesi doctoral i em vaig dedicar plenament al món de l'alimentació. Des d'aleshores, la meua vida i la meua feina sempre han estat determinades pel fet de ser farmacèutic. Fos on fos, i fes el que fes, amb feines que aparentment no tenien res a veure, sempre he volgut fer constar que aquesta era la meua professió i que aquests eren els meus coneixements, ja que he considerat que tot el que he pogut desenvolupar ho dec a aquesta primera base que vaig tenir.

He procurat defensar la professió tant dintre com fora dels seus àmbits. De fet, sempre que he pogut he intentat col·locar farmacèutics en les tasques que podien desenvolupar a l'empresa i en aquest sentit he de dir que tinc la satisfacció de veure que hem aconseguit que molts farmacèutics s'hagin introduït

dintre d'aquest món. Independentment de la meua tasca a l'empresa, també en uns altres àmbits tant en el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona i l'Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria (A.E.F.I.) com en el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, he fomentat que fossin els farmacèutics els qui estiguessin treballant en alimentació ja que durant molts anys a falta d'una carrera específica, era la més adient per treballar en aquest camp.

Moltes altres carreres tècniques tenien una part de les matèries però no n'hi havia cap que les comprenguéssim d'una manera tan global com la carrera de farmàcia.

És per això que he defensat i continuaré defensant la tasca del farmacèutic dintre d'aquest món.

Finalment, voldria donar les gràcies de nou a tots els qui han fet possible que jo sigui membre de la R.A. de Farmàcia i m'agradaria deixar constància que intentaré participar en totes les activitats que es facin en temes d'alimentació.

Moltes mercès a tots els qui han confiat en mi.

1. INTRODUCCIÓ

És evident que tothom està interessat a rebre una bona alimentació en qualsevol etapa de la vida. Amb el temps, però, el tema de l'alimentació ha esdevingut cada cop més important i l'interès ha augmentat amb relació a èpoques anteriors. Cada dia s'escriuen més llibres, s'omplen més papers, es fan més xerrades sobre dietes (ja en temps d'Hipòcrates se sabia la relació que tenen en la prevenció i el tractament de les malalties), sobre menjar bé, la bona alimentació, etc. i hi ha més persones que estan interessades en aquests temes i els estudien. Cada dia es fa més patent que una bona alimentació repercuteix en tota la nostra vida i que aquesta comença realment en el punt mateix en què naixem, ja que sempre, d'una manera o d'una altra, tant en casos de malaltia com de bona salut estem pendents de la dieta i de com modificar-la.

L'any 1948 s'aprojava la **Declaració universal de drets humans** que reconeixia que tothom té dret a l'alimentació, l'assistència mèdica, la salut i el benestar. La **Convenció sobre els drets del nen** corroborava, 41 anys més tard, aquest dret bàsic dels infants. La fam i la malnutrició encara són un problema greu en molts països. Les estadístiques són preocupants: 1 de cada 5 habitants dels països en vies de desenvolupament pateix fam crònica. Estan en aquesta situació 800 milions de persones entre Àfrica, Amèrica Llatina i Àsia.

Més de 2.000 milions de persones subsisteixen amb règims alimentaris mancats de les vitamines i els minerals essencials per al creixement i el desenvolupament normal i per prevenir les morts prematures i les minusvalideses com la ceguesa i l'endarreriment mental.

Entre les víctimes més cruelment castigades hi ha gairebé 200 milions d'infants menors de cinc anys, dels quals, segons la UNICEF, en moren cada dia uns 35.000.

Una nutrició deficiente afecta les activitats, el creixement, la salut, la capacitat d'aprenentatge, la productivitat laboral i, en general, la qualitat de vida. La malnutrició també debilita el sistema immunològic i augmenta la freqüència i la gravetat dels casos de diarrea, xarampió i infeccions agudes de les vies respiratòries. Aquestes malalties poden alhora inhibir la digestió dels aliments i dificultar encara més el restabliment de la salut. La combinació d'infecció i malnutrició és especialment greu entre els nens dels països en vies de desenvolupament i l'agreujament progressiu de la malnutrició representa un augment del perill de mort tal com indica la UNICEF en la publicació *Alimentació, salut i atenció* (1994). Aquest problema afecta especialment el noutat.

És precisament en el moment de néixer quan es dona una situació molt peculiar de dependència d'un aliment únic per sobreviure: la llet materna que conté tots els nutrients necessaris perquè el noutat creixi i es desenvolupi durant una etapa de la vida.

Avui en dia no hi ha dubte que la situació ideal és que el nadó s'alimenti amb la llet de la mare, però no sempre ha estat així (més endavant veurem que en algunes èpoques hi ha hagut dubtes que aquest tipus d'alimentació fos la millor). Segons la declaració d'Innocenti (UNICEF, 1990), una de les principals prioritats del decenni de 1990 és aconseguir que totes les mares tinguin oportunitat d'alimentar els seus fills exclusivament donant-los el pit en els primers 4-6 mesos i mitjançant l'alletament amb aliments complementaris fins als 2 anys o més. Aquest objectiu queda reflectit en les declaracions i les convencions de les Nacions Unides, la **Convenció sobre els drets del nen** inclosa. Aquesta ètica mundial es va fer explícita en les fites que establí la **Cimera mundial en favor de la infància** (setembre de 1990) que han fet que actualment la majoria de governs elaborin plans nacionals d'acció que inclouen mesures per aconseguir-les.

La Declaració d'Innocenti, que van aprovar 32 governs i 10 organitzacions de les Nacions Unides, ajudarà a reduir la mortalitat de lactants i infants i la malnutrició. A part del valor nutricional directe que té, l'alletament prevé les infeccions i contribueix a mantenir la salut de les dones ja que redueix el risc de desenvolupar càncer mamari i d'ovaris i augmenta el temps entre embarassos.

Com que la raça humana ha sobreviscut durant milions d'anys sense cap injecció neonatal de vitamina K ni cap suplement diari de ferro, molts creuen que una lactància materna que proporciona una dona sana i ben alimentada aporta la quantitat adient d'energia i els nutrients necessaris perquè el lactant creixi i es desenvolupi, i, a més, estan convençuts que les forces evolutives han modificat el procés de la lactància i han fet que la llet de cada espècie sigui la més adequada per cobrir les necessitats alimentàries de les seves cries.

Les raons per les quals les forces evolutives no han aconseguit la presència de determinats elements en quantitats adequades en la llet humana mereixen ser investigades. Dues consideracions semblen rellevants:

- En primer lloc, el lactant per si mateix no és una unitat evolutiva (Dugdale, 1986; Fomon, 1986; Peaker, 1989).
- En segon lloc, els canvis de les condicions de vida es poden haver produït tan ràpidament (fins i tot algunes vegades hi ha hagut canvis importants en menys de 100 anys) que les forces evolutives no han aconseguit mantenir el mateix ritme (Fomon, 1995).

Hem de preguntar-nos per què els lactants alimentats amb llet materna creixen amb menys rapidesa tal com assenyalen la majoria d'articles que mostren que en els països industrialitzats els augments de pes i d'estatura dels lactants que reben llet materna són menors dels que reben llet artificial, si més no després dels tres mesos d'edat (Steward, 1953; Neumann, 1976; Ferris, 1980; Taitz, 1981; Jung, 1985; Salmenpera, 1985; Shepherd, 1988; Nelson, 1989).

Els lactants alimentats amb fórmula i els que reben lactància materna creixen a un ritme similar durant els primers 3-4 mesos de vida, després, els lactants de lactància materna creixen més a poc a poc. Els nens que reben lactància artificial són lleugerament més alts i pesen una mica més en les últimes fases de la infància que els seus homòlegs amb lactància materna. Els estudis, però, difereixen en les conclusions (Kramer, 1981; Salmenpera, 1985; Nelson, 1989; Fomon, 1993). S'ha discutit molt sobre els efectes de la lactància materna en la disminució del risc d'obesitat posterior, però és difícil establir un bon estudi prospectiu que controli els factors socioeconòmics, genètics i culturals. Estudis prospectius de llarga duració que van fer un seguiment dels infants des del naixement fins als 5-8 anys d'edat, no van detectar diferències d'obesitat que depenguessin de la forma d'alimentació durant la lactància (Dine, 1979; Fomon, 1984). A més, la majoria dels nens obesos no es van convertir en adults obesos i la majoria d'adults obesos no ho eren de petits (Hardy, 1994).

Al llarg d'aquesta exposició intentarem veure la situació que s'ha produït quan aquest alletament no ha estat possible i s'ha hagut de recórrer a altres alternatives. Què ha passat? Com ha evolucionat? Quina és la situació actual? Quina és la situació de futur que es pot desenvolupar?

Aquest tema té un gran interès ja que una bona o mala alimentació en aquests primers moments de la vida d'un nadó pot marcar tot el seu desenvolupament i les tendències o els hàbits alimentaris, com s'ha vist i demostren múltiples experiències fetes al llarg del temps.

Aquesta introducció pretén iniciar el tema central del discurs que farà un recorregut per l'evolució d'aquests productes substituïts de la lactància materna que sempre han considerat excepcional el patró que han tingut: la llet de la mare. Cal tenir en compte aquesta circumstància ja que en cap més cas es parteix d'un aliment com a guia d'un altre, és a dir, tots els aliments que prenem la resta de la nostra vida s'ajusten a uns patrons determinats que l'home ha inventat. La llet materna és l'únic patró que l'home no ha inventat i que d'una manera o altra sempre ha servit de guia per fer els productes d'alimentació infantil. Per tant, en aquesta exposició no tan sols sortirà repetides vegades aquesta comparança, sinó que la semblança a aquest model il·lumina i il·luminarà tot l'esdevenidor d'aquest tipus de productes.

2. HISTÒRIA

Sens dubte el primer nadó de qualsevol espècie que va existir es va alimentar d'alguna manera i en el cas dels mamífers aquesta manera no era altra que la llet de la mare. Així, la història de l'alimentació infantil comença en els inicis de la humanitat amb l'aparició de l'*homo sapiens*. Els nadons nodrits amb la llet materna rebien per via digestiva substàncies en el fons molt similars a les que rebien quan eren a dintre de la mare i, per tant, el canvi no resultava brusca.

Aquest fet no ha evolucionat al llarg del temps ja que la llet materna és la mateixa si bé la composició segurament ha variat amb el temps a causa de les circumstàncies de l'alimentació, de la forma de vida i fins i tot del desenvolupament de la raça. Malauradament, és impossible fer-ne la comprovació ja que no podem saber quina composició ha tingut aquest producte en diferents moments de la història.

Els primers escrits de la humanitat ja ens diuen que les mares que tenien problemes per criar el seus fills utilitzaven unes altres dones, les dides, per alleitar-los. Aquesta pràctica -que molt probablement ja era usual a Babilònia cap a l'any 1700 aC- està ben documentada des dels segles III o IV aC fins al moment actual (Forsythe, 1910-1911; Still, 1931a; Fides, 1986a) no tan sols per documents escrits sinó també per representacions gràfiques del fet.



Retrat de Diana de Poitiers a on es pot veure com ja s'utilitzaven les dides.

Per documents grecs, romans, bizantins i àrabs relatius al període comprès entre els segles II i XV dC sabem que el calostre rarament s'utilitzava per alimentar els lactants i que un tractat de l'any 1673 el desaconsellava explícitament (Fides, 1986a).

En l'època antiga també s'havia escrit sobre la possibilitat de donar als nadons una llet diferent de la de l'espècie humana, concretament llet d'animals. Els escrits al·ludien a nens que havien estat alletats per animals. Si ens remuntem a la mitologia podem recordar el cas de Ròmul i Rem, els fundadors de Roma, als quals va alletar una lloba (en aquest cas, aquest tipus de llet no devia ser gaire adequat i el més probable és que aquests nadons difícilment sobrevisquessin, però la tradició mitològica així ho explica). De tota manera, la llegenda pot estar basada en algun fet real. Sembla que posteriorment, durant l'època del cristianisme, algunes dones que no tenien prou llet complementaven la nutrició dels lactants amb llet de cabra o d'ovella (Fides, 1986c). Per tant, és possible que aquesta pràctica ja tingués un cert valor i que d'aquí sorgís la idea que alguns infants podien haver estat alimentats únicament amb llet d'animals.

La composició de la llet materna canvia en cada mamífer d'acord amb les seves característiques i l'entorn on viu. A títol d'exemple presento un quadre comparatiu del contingut de nutrients de les llets dels principals mamífers i dels dies que cada espècie necessita per doblar el pes.

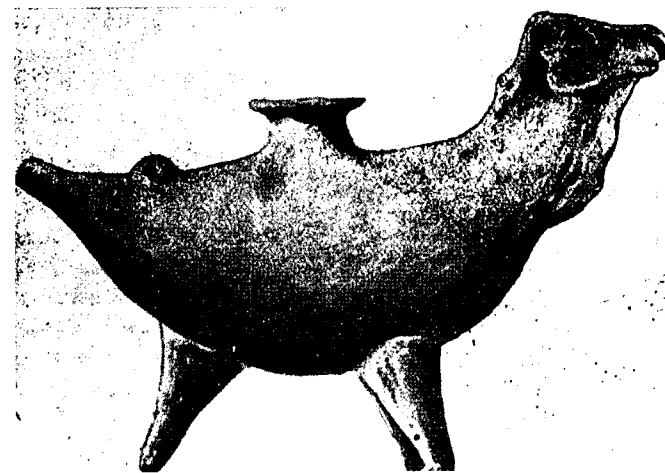
Composició de la llet de diferents mamífers i índexs de creixement de les seves cries (gr/100 gr):

| Nutrients | Dona | Vaca | Ovella | Rata | Balena | Foca |
|---------------------|------|------|--------|------|--------|------|
| Proteïnes | 1 | 3,4 | 5,5 | 12,0 | 10,9 | 8,9 |
| Greixos | 3,8 | 3,7 | 7,4 | 15,0 | 42,3 | 55,3 |
| Lactosa | 7,0 | 4,8 | 4,8 | 3,0 | 1,3 | 0,1 |
| Minerals | 0,2 | 0,7 | 1,0 | 2,0 | 1,4 | 0,5 |
| Dies per doblar pes | 180 | 47 | 10 | 6 | 10 | – |

Els recipients per a l'alimentació del lactant, dissenyats presumiblement per proporcionar llet d'animals, ja s'utilitzaven l'any 100 dC (Still, 1931b) i si més no durant el segle IX es van emprar banyes vacunes buidades i perforades a la punta per subministrar aliments líquids a lactants (Still, 1931b; Fildes, 1986c). A la punta de la banya s'hi subjectava una peça de cuir i de tela cosida, generalment farcida amb un tros d'esponja perquè el lactant succionés la llet. Aquestes banyes s'usaven en el segle XVIII (Still, 1931c). A la primèria de 1800 es va introduir el biberó de vidre.



Biberó púnic de la necròpolis de Cadis. (Foto Quintero).



Vas figurat d'origen grec trobat a Empúries. (Museu Arqueològic de Barcelona).

En aquella època, aquest tipus d'alimentació no solament era la forma bàsica d'alimentar el nadó sinó que moltes vegades continuava d'una manera important i gairebé única fins als 2 o 3 anys d'edat.

Als segles XVII i XVIII, comença a popularitzar-se fins a un cert punt l'aplicació de llets d'animals per a nens. De totes maneres, en aquella època, les taxes de mortalitat eren molt elevades: sovint es diu que morien entre un 10 i un 30% dels nodrissos durant els tres primers mesos de vida. No és gens estrany pensar que una de les possibles causes d'aquestes morts podia ser l'alimentació.

Tots aquests mitjans no acabaven de ser satisfactoris: d'una banda, les dides moltes vegades tenien problemes per subministrar prou llet ja que havien d'alletar el fill propi i al mateix temps un altre, però fins i tot en el casos en què el fill havia mort i donaven tota la llet a l'altre infant la capacitat no era la mateixa i les atencions i l'afecte que rebia aquest nadó no eren iguals que els d'una mare. Això feia que l'alletament amb dida es qüestionés una mica. D'altra banda, la llet d'animals tampoc era prou adequada.

Vist això, durant la primera meitat del segle XIX, amb el descens de popularitat de les dides, l'alimentació amb biberons va augmentar. També en aquest cas l'ús de la llet artificial era més freqüent entre les classes socioeconòmicament altes que entre les baixes. La llet de burra, d'ovella o de cabra, ja no eren tan valorades i cada vegada més la llet de vaca esdevenia comercialment més important, per tant també s'utilitzava per als nens. En aquest període, la taxa de mortalitat entre els lactants alimentats amb biberó era alta i tot i que no hi dades sobre els alimentats a casa, sí que se sap que l'any 1886, a les borderies de França va morir aproximadament el 50% dels infants alimentats amb biberó (Routh, 1879a) i gairebé tots els de dues borderies de Nova York (Cone, 1981).

Cal tenir en compte que en aquells moments fer servir una llet artificial presentava unes fortes contraindicacions higièniques. No es vigilava tant la higiene personal ni corporal com es fa avui en dia, ni es tenia cura de tots els estris necessaris per preparar aquesta llet i moltes vegades l'aigua no tenia cap tipus de control de qualitat microbiològica. Per tant, sovint no era únicament un problema de la llet, sinó de tot el que l'acompanyava.

La taula següent resumeix les circumstàncies que van impedir l'èxit de l'alimentació amb biberó (Fomon, 1995):

| | 1850 | 1950 |
|--------------------------------------|----------------|---------------------|
| HIGIENE | | |
| Evacuació d'aigües residuals | Dolenta | Bona |
| Aigua | Contaminada | Segura |
| LLET | | |
| Adulterada | Amb freqüència | No |
| Pasteuritzada | No | Sí |
| Homogeneitzada | No | Sí |
| Evaporada | No | Estèril, en envasos |
| UTENSILIS PER A L'ALIMENTACIÓ | | |
| Biberons | No | Sí |
| Tetines | No | Sí |
| Neveres | No | Sí |

La primera descripció que es coneix de les diferències de composició entre la llet humana, la de vaca, la de burra i la de cabra correspon al segle XVIII. De totes maneres cal remarcar que els coneixements que hi havia en l'època permetien fer només una composició molt grollera sense arribar a detalls de micronutrients, vitamines, minerals, etc., components absolutament desconeguts en aquell moment. El que ja es veia és que comparat amb el de la llet de mare, el quall que feia el nen quan prenia llet de vaca era molt diferent i per això semblava que aquesta última podia ser menys aconsellable.

A conseqüència de tot això, els canvis introduïts en els hàbits d'alimentació del lactant i en les llets artificials utilitzades des del 1850 fins al 1950 van ser més importants que els introduïts en qualsevol etapa anterior.

Pel que fa als coneixements sobre la composició de la llet, el 1869, Biedert, un dels fundadors de la German Society of Pediatrics, en el tractat *Das Kind* assenyalava que el contingut proteic de la llet de vaca era si fa no fa el doble del de la llet humana (Cone, 1981) i que la proteïna de la llet de vaca era menys digerible que la de la llet humana (Davidson, 1953). Per alimentar els lactants recomanava utilitzar barreges de nata de llet de vaca, aigua i lactosa. Aproximadament al mateix temps, als Estats Units, Meige analitzava també la llet humana i establia recomanacions semblants per preparar llets artificials per a lactants (Cone, 1979c). Durant l'última part del segle XIX, diverses publicacions difonien la composició química de la llet humana i de cert nombre de llets animals (Routh, 1879c; Smith, 1885a).

La valoració de la importància de les vitamines prové de Hopkins que el 1906 va definir que els aliments es componen de nutrients, és a dir, de proteïnes, de greixos, d'hidrats de carboni i de diverses sals minerals i vitamines (McCollum, 1957b).

Un fet important que va contribuir a estendre i millorar la preparació de llets artificials va ser l'aparició, al final del segle XIX, d'instal·lacions públiques per atendre nens i lactants. És curiós destacar que Barcelona va ser una de les primeres ciutats, amb Luxemburg i Nova York, que va tenir un d'aquests serveis (Rosen, 1958), els quals, a partir del segle XX, es van estendre a altres països europeus.

El primer procediment que es va utilitzar per aconseguir una llet per a nodrissons va ser condensar-la amb calor, és a dir, mirar de concentrar-la sense afegir-hi res, però ràpidament van veure que amb aquest sistema era difícil de conservar. Cal recordar que en aquella època no hi havia ni neveres ni altres sistemes que permetessin conservar els aliments un cert temps. Els investigadors van veure que concentrant-la i afegint-hi sucre augmentava la concentració osmòtica del producte i s'impedia el creixement bacterià amb la qual cosa millorava tot l'estat de conservació en general. Per tant, la llet evaporada amb sucre afegit, que era un antecedent del que podem considerar la llet condensada avui en dia, va ser el primer sistema seriós de conservar la llet. Ara bé,

aquesta llet no resultava gaire adequada per als lactants per l'elevat contingut en sucre i fins que no es va desenvolupar un sistema d'envasat millor, no va ser possible utilitzar una llet evaporada per a l'alimentació infantil. Aquest sistema també permetia atenuar els gèrmens que podia haver-hi i d'alguna forma feia una mena de pasteurització del producte.

Comercialment, les pasteuritzacions de la llet es van aconseguir per primera vegada a Dinamarca, a final del segle passat i van servir per augmentar l'estabilitat ja que es reduïen sensiblement el nombre de gèrmens.

Alhora que apareixien els inicis de llets industrials també es començaven a difondre les tetines de goma i els biberons tot i que eren molt diferents dels que coneixem avui en dia.



A partir, doncs, de la segona meitat del segle XIX, arrenca la preocupació de començar a fer un aliment que s'assembla més a la llet de mare i que el nodrissó toleri més bé. L'informe de Rubner i Heybber sobre els requeriments energètics dels lactants va proporcionar la informació addicional necessària per determinar la composició desitjable de la llet artificial (Davidson, 1953). Sovint, les llets artificials incorporaven midó hidrolitzat o cereals o es tractava la llet per alterar el quall de caseïna (Smith, 1851). No es buscava tant que fos una llet semblant a la llet de mare, sinó un producte que el nadó pogués acceptar i que li anés bé. Per tant, les proves, encara que basades en una llet semblant a la materna, que se sabia que era bona, servien per afegir o treure ingredients

per tractar de millorar-la des d'un punt de vista nutricional d'acord amb els coneixements de l'època. És més, es va arribar a un punt en què aquestes pràctiques ja no es van considerar perilloses com s'havia cregut abans (Smith, 1885) sinó que al final del segle passat creien que podien ser recomanables per la millora que podien aconseguir amb una manipulació adequada per incorporar els nutrients més adequats per al nadó. De fet, Holt (1894) recomanava mètodes de preparació de llet artificial i d'alimentació que amb prou feines difereixen d'aquells que s'utilitzaven 50 anys més tard. Les condicions de preparació de la llet artificial eren probablement millors en aquests laboratoris que no pas en la majoria de llars.

Així es van començar a fer i a patentar diferents tipus de llets artificials, que, per exemple, a més de la llet de vaca incloïen farines de malta, bicarbonat potàssic, etc. i al final del segle XIX ja hi havia algunes llets patentades.

A la primèria del segle XX, aquesta nova indústria es comença a desenvolupar una mica més i ja es pensa en fórmules que contenen llet de vaca desnatada, lactosa, greixos que provenen de la mateixa nata de la llet de vaca, però sense tots els components i olis vegetals. Aquesta llet s'assembla una mica al que podrien ser avui en dia les fórmules del nostre temps i a partir d'aleshores hi ha gent que comença a divulgar que aquest tipus d'alimentació pot ser superior a la llet materna. Estem parlant de l'època de la industrialització forta i cal tenir en compte que els coneixements dels avantatges que produeix la industrialització en molts camps també s'aplica a aquest, pensant que es pot fer alguna cosa millor del que dona la naturalesa.

A partir dels anys 20, comença a aparèixer alguna disposició sobre com s'han de preparar aquestes llets. Les disposicions s'establien d'acord amb els coneixements de l'època i al principi eren tímides, només parlaven a grans trets del que havien de ser aquests requeriments.

Cada vegada s'avança més, fins que a mitjan segle XX, l'alimentació infantil i la presència de diverses fórmules ja són temes bastant normals. En aquell moment una de les llets més típiques era la llet acidificada, en la qual es pretenia desnaturalitzar les proteïnes de la llet de vaca per fer-les més digeribles. Aquestes llets van tenir molt d'èxit i són llets que pràcticament bastants dels que som aquí hem conegut, i a la millor alguns fins i tot alguns han pres, ja que són llets de la primera meitat i de començament de la segona meitat d'aquest segle.

En aquell moment es comença a parlar de la necessitat de proporcionar una aportació suficient d'energia, d'aigua, de proteïnes, de greixos, de minerals i de vitamines. A més, s'insisteix en la idea que les llets han de ser al més asèptiques o estèrils possible i tenir una bona possibilitat de digerir-se.

Jeans i Marriott en la quarta edició del tractat *Infant Nutrition* (1947) recomanaven que els lactants alimentats amb llet materna rebessin un suplement diari d'oli de fetge de bacallà i suc de taronja. La lactància artificial suple-

mentària dels lactants que prenien llet materna era opcional. Es recomanava l'addició de crema entre els 3 i els 4 mesos d'edat. Els cereals per a lactants reforçats amb ferro i rovell d'ou s'introduïen en aquesta edat i es considerava desitjable iniciar el deslletament entre els 8 i els 9 mesos.

Des d'aleshores, a mesura que augmenten les fórmules de llet, en certa manera decau una mica la resta de preparats que prenien els nens, sobretot a la primera edat, ja que comencen a ser unes fórmules bastant idònies i, per tant, es posposava l'alimentació amb altres tipus de farines i aliments.

En aquell moment, els coneixements que la ciència havia proporcionat i tot el que s'havia fet en alimentació infantil pràcticament durant cent anys canvia radicalment i es comencen a fer fórmules làcties molt més adequades que les que hi havia fins aleshores. Per altra banda, amb aquestes fórmules i amb les seves composicions vitamínico-minerals, molts dels problemes anteriors, per exemple els relacionats amb l'avitaminosi i altres, canvien. Igualment, el coneixement de les normes bàsiques d'higiene i la utilització de substàncies com aigües clorades i esterilitzades fan millorar molt aquest tipus d'alimentació artificial, que es va imposant de forma clara i de manera que a poc a poc sorgeix la tendència de deixar la llet natural, de la mare, per passar a la llet artificial.

Aquest fenomen d'abandonament de la lactància materna per passar a la fórmula artificial arriba al punt àlgid cap als anys setanta i després comença a decreixer.

Per què s'abandona la lactància materna? Primer de tot, perquè en aquell moment, una època fortament industrialitzada, es pensava que la lactància artificial, les llets que es podien fer amb una fórmula concreta, sempre serien millors que les llets que produïa una glàndula mamària, que estava sotmesa a una sèrie de condicionants ambientals i que podia tenir, com és veritat en alguns casos determinats, alguna contraindicació. La incorporació de la dona al món del treball va ser un factor importat perquè les mares deixessin cada vegada més la lactància materna. Per altra banda, la industrialització també va ser important, ja que abans les fórmules eren pràcticament casolanes i en aquell moment, en canvi, ja eren les indústries, i indústries importants, les que posaven a disposició del públic aquest tipus de llets. Tots aquests determinants van possibilitar que la lactància artificial obtingués un èxit cada vegada més gran i aconseguís que les 3/4 parts de la població infantil abandonés la lactància materna i utilitzés la lactància artificial des de pràcticament el primer moment del naixement. Segons els estudis efectuats a diferents països europeus, mentre que l'any 1950 aproximadament la meitat dels nens prenien llet materna, almenys durant els primers 3 mesos, als anys 70 aquesta quantitat ja s'havia rebaixat a menys d'un 20%, fet que demostra clarament aquesta tendència.

Durant tota aquesta època, apareixen diverses opinions i maneres de pensar. Per exemple, entre els anys 50 i 70 es pensava que la concentració de

proteïnes de la llet humana era més gran que la que se sap que és avui en dia; igualment pensaven que la proteïna de la llet de vaca era d'una qualitat inferior, i, per tant, recomanaven llets de vaca que conté més concentració de proteïnes perquè el nadó estigués ben alimentat.

Com he dit abans, a poc a poc, s'introdueixen modificacions i se substitueixen, operació fàcil de fer, els greixos d'origen animal per una quantitat de greixos derivats d'olis vegetals que donen una composició en àcids grassos insaturats i especialment poliinsaturats molt important.

Aquests canvis són la base de l'evolució a què s'ha arribat avui en dia, és a dir, per una banda es rebaixen les proteïnes i el sucre i per l'altra se substitueixen els greixos animals per greixos d'origen vegetal. Això dona una importància i un gran estímul a les indústries. Igualment, es comencen a tractar les proteïnes de la llet de vaca, com per exemple hidrolitzar-les per fer-les més adients en algunes malalties.

Les mostres de satisfacció del nen i l'aportació energètica de moltes d'aquestes llets que va fer que els nadons esdevinguessin més rodons i macos, van contribuir molt a l'èxit d'aquesta tendència ja que es pensava que el nadó estava més ben alimentat.

A partir d'els anys 70 torna a produir-se un augment del reconeixement de la llet materna com a aliment superior, tendència que rep el suport de tots els moviments ecologistes i naturistes que existeixen avui en dia. Les raons de l'increment de la lactància materna van lligades a un canvi en l'actitud de pares i professionals sanitaris. La informació relativa als factors de protecció i als estimulants del creixement cel·lular en la llet humana sens dubte contribueix a l'entusiasme dels neonatòlegs a l'hora de recomanar la llet humana com a aliment preferit dels nens prematurs petits, i aquesta actitud s'ha estès a l'alimentació dels nascuts a terme. Des de la darrerria dels 50 i durant els anys 60, la gran accessibilitat, la facilitat d'ús, l'alta seguretat i el relatiu baix cost de les fórmules infantils, va comportar que la majoria de lactants fossin alimentats amb lactància artificial des del naixement (Martínez, 1981). La tendència s'inverteix els anys 80 i sobretot durant els últims cinc anys: les mares donen inicialment lactància materna. Malgrat això, l'augment de mares que han de tornar a la feina al cap de 2 o 3 mesos del part fa que les fórmules infantils continuïn jugant un paper important en l'alimentació infantil.

Avui en dia s'ha arribat a la conclusió que el millor aliment per a un nadó és la llet de la mare, ja que com hem dit al començament, és la més adequada i ho ha estat històricament, perquè és la que proporciona proteïnes i greixos més similars als que ja ha tingut i han format la naturalesa. Cada vegada són més infants que en prenen, tot i que els períodes d'alletament varien des d'uns quants dies fins a una prolongació de tres, quatre o cinc mesos segons les circumstàncies i algunes mares fins i tot arriben a l'any o més.

Voldria destacar que, entre els molts estudis que se n'han fet, és important el que va fer l'any 1984 el doctor Ballabriga, cap de la Residència de Pediatria de la Vall d'Hebron de Barcelona, que recollia les opinions que tenien els pediatres més importants de vint països europeus sobre als hàbits d'alimentació materna. L'autor assenyalava que més d'una tercera part dels nens havien rebut lactància materna durant almenys tres mesos de la seva vida. En molts països nòrdics aquestes xifres s'elevaven bastant més i arribaven al 70-80%, mentre que als països llàtins es reduïa a un 20%.

Avui en dia està àmpliament reconegut que el millor és la lactància materna i que només cal recórrer a la lactància artificial en casos en què per algun motiu la lactància materna no sigui possible o quan ja sigui insuficient, moment en què s'ha de partir de fórmules una mica diferents, ja que, com que la llet no és l'únic aliment del nadó se l'ha d'ajudar a complementar l'alimentació amb altres aliments sòlids.

En aquest repàs ràpid hem vist com ha evolucionat el tema de la lactància. Avui en dia el més important, d'acord amb els coneixements actuals, és buscar fórmules que s'assemblin tant sigui possible a la llet de la mare. Per aquest motiu la indústria ja hi està treballant i estudia el que encara es pot fer per millorar els productes lactis i quina forma és la més adequada per aconseguir-ho.

3. RECOMANACIONS I ORGANISMES

Els avenços en el coneixement i en l'elaboració de fórmules d'alimentació infantil van fer que aquest món, en principi desconegut, esdevingués cada vegada més conegut, més accessible i que les indústries treballessin de valent per aconseguir nous productes més adequats. Així es va crear la consciència (en part promoguda per motivacions comercials) que les llets artificials podien incorporar avenços científics importants que les feien més recomanables que la mateixa llet de les mares. Aquesta idea també va ajudar a fomentar una progressiva disminució de l'alletament matern i a aconseguir que, a poc a poc, moltes mares pensessin que aquests productes eren superiors, com també ho creien molts pediatres i hospitals que durant els anys 50 aconsellaven les mares que abandonessin l'alletament natural per aquest tipus d'alletament artificial. Aquesta opció es va anar imposant, tímidament al principi, però en arribar els anys 60-70 va passar a ser universal i a molts llocs pràcticament s'havia deixat de banda completament l'alletament matern.

Aquesta situació va crear una sèrie de problemes en molts països subdesenvolupats on la higiene no és precisament una norma que acompanyi l'actuació diària de les persones i l'alletament artificial representava un perill greu per a la salut dels nens. La falta d'higiene en les àrees de consum, que moltes vegades no tenen les garanties necessàries, la poca higiene de les persones en contacte amb el nodrissó o que preparen el biberó, dels utensilis i dels estris que s'utilitzen també en la preparació, etc., feien que moltes vegades hi haguessin perills greus de contaminació.

Aquests factors van provocar que en països del Tercer Món hi haguessin algunes morts de nens per causes d'infeccions produïdes per la falta d'higiene, la qual cosa va fer que l'Organització Mundial de la Salut prengués consciència que aquesta qüestió començava a ser preocupant. L'any 1974, la XXVII Assemblea Mundial de la Salut va instar tots els seus membres a fer reglaments i a protegir l'alletament matern. L'any 1978, la XXXI Assemblea Mundial va començar a recomanar als estats membres que donessin prioritat a la promoció de l'alletament natural i a la regulació de la promoció i venda d'aliments infantils que poguessin utilitzar-se en lloc de la llet materna.

Des del 1975, any en què es defineix la fórmula infantil, el **Comitè del Codex Alimentarius (FAO/OMS)** ha emès recomanacions successives sobre aspectes de la composició adreçades bàsicament a països del Tercer Món que no tenen altres reglamentacions.

L'any 1979, en una reunió conjunta de l'OMS i l'UNICEF sobre l'alimentació del lactant i del nen petit, els 150 participants -representants de governs, organismes tècnics de les Nacions Unides, ONG, indústries d'aliments infantils i especialistes en nutrició- van tractar de cinc aspectes relacionats amb l'alimentació del lactant. Els aspectes tractats van ser:

1. foment de la lactància natural,
2. promoció de pràctiques de deslletament adequades,
3. informació, educació, comunicació i ensinistrament,
4. salut i condició social de la dona en relació amb l'alimentació del lactant,
5. comercialització i distribució adequades dels sucedanis de la lactància materna.

Finalment, l'any 1980, la XXXIII Assemblea Mundial de la Salut va assumir les conclusions i les recomanacions de la reunió de l'any 1979 de l'OMS i l'UNICEF i va proposar establir un codi internacional de comercialització dels preparats per a lactants utilitzats com a sucedanis de la llet materna i dels altres productes sanitaris.

L'any 1981, el Consell Executiu de l'OMS va examinar i subscriure per unanimitat aquestes recomanacions perquè el codi elaborat pogués ser incorporat com a recomanació i el mateix any, la XXXIV Assemblea va adoptar-lo per 118 vots a favor, 1 en contra i 3 abstencions. Aquest codi es coneix com el *Codi internacional de comercialització de sucedanis de la llet materna* i té com a objectiu proporcionar una nutrició segura i suficient als lactants i assegurar l'ús correcte dels sucedanis de la llet materna amb els mitjans apropiats de comercialització i distribució. L'OMS, a més, va instar tots els estats membres a incloure a la seva legislació aquest codi internacional.

D'altra banda, a Europa, des de 1977, el **Comitè de Nutrició de la Societat Europea de Gastroenterologia i Nutrició Pediàtrica (ESPGAN)** fa diferents recomanacions. Aquest Comitè defineix la fórmula infantil com l'aliment adequat per substituir totalment o parcial la llet materna i cobrir les necessitats nutritives del lactant.

Igualment, el **Comitè de Nutrició de l'Acadèmia Americana de Pediatria (AAP)** proposa una categoria de llets artificials que cobreix tot el primer any de vida del nadó i és semblant a la fórmula d'iniciació que estableix l'ESPGAN.

En el nostre entorn, possiblement per estar situat en l'àrea d'influència de l'ESPGAN, les recomanacions del comitè de nutrició d'aquest organisme són les més acceptades. Periòdicament, l'ESPGAN publica unes pautes d'alimentació que si bé no són d'obligat compliment les segueixen la majoria de fabricants europeus ja que les han elaborat els millors especialistes en nutrició infantil i reflecteixen els últims descobriments fruit de la investigació pediàtrica. Val a dir que les normatives d'obligat compliment sempre porten un retard d'uns quants anys amb relació als dictàmens de l'ESPGAN, retard que fa que quan els reials decrets i les directrius es publiquen, normalment les empreses d'alimentació infantil ja fa temps que les apliquen.

Les pautes que fins ara ha publicat l'ESPGAN són:

1. Recomnacions per a la composició d'una fórmula adaptada (1977).
2. Recomnacions per a la composició de llet de continuació i *beikost* (1981).

3. Recomanacions sobre alimentació infantil (1982).
4. Nutrició i alimentació de lactants preterme (1987).
5. Comentaris sobre la composició de les fórmules de continuació a base de llet de vaca (1990).
6. Comentaris sobre la composició de les fórmules infantils d'iniciació i continuació a base de proteïna de soja (1990).
7. Comentaris sobre el contingut i la composició de lípids en fórmules per a lactants (1991).
8. Comentaris sobre les fórmules amb un contingut reduït d'antígens (1993).

Al mateix temps, l'ESPGAN reuneix grups d'especialistes en temes concrets que també publiquen les conclusions dels seus estudis com pot ser el grup de treball sobre la malaltia per reflux gastroesofàgic.

I, mentrestant, quina ha estat l'evolució de la normativa legal dels aliments infantils a Espanya?

L'any 1961 es va publicar el *Código alimentario español* que recollia per primera vegada i d'una manera ordenada les definicions i les característiques d'una llarga sèrie d'aliments. Ni aquesta publicació ni la publicada el 1968 es referien a les llets infantils com a aliment amb característiques pròpies ni tampoc hi quedaven considerades d'alguna manera.

Va ser 8 anys després, l'any 1976, que el Reial Decret 2685/76, promulgava la Reglamentació tecnosanitària sobre preparats alimentaris per a règims dietètics i/o especials, la qual per primera vegada establia les definicions, les composicions, els criteris, els aspectes microbiològics, etc. de tota una sèrie de productes d'alimentació especial, que incloïa tant aliments per a infants, per a esportistes i per a gent gran com aliments especials per a l'alimentació enteral, per a algunes malalties com la celiàquia o aspectes d'intolerància al metabolisme, i fins i tot feia referència a productes que es podien considerar tradicionalment com a dietètics. Encara que aquesta reglamentació tecnosanitària era molt àmplia, pràcticament en un 90% estava dedicada a les llets infantils.

En aquest Reglament les llets infantils quedaven englobades en l'apartat d'aliments que responen a les exigències fisiològiques especials de nutrició de les persones sanes, en el grup d'aliments per a nens lactants, postlactants i de poca edat. Recollia també algunes **definicions** com la de **lactant o nen de pit** (l'infant amb una edat inferior a dotze mesos) o la d'**aliments per a lactants** (aliments presentats en forma sòlida o líquida destinats a substituir o a complementar la llet de la mare i a satisfer les necessitats nutricionals d'aquests nens). També feia una menció especial a la **distribució i venda d'aquests productes** i determinava que "**s'expediran exclusivament a les oficines de farmàcia**", fet pel qual es considerava que no eren productes d'alimentació normals sinó que, de la mateixa manera que altres aliments inclosos en la mateixa reglamentació, necessitaven estar tutelats per un professional.

Al llarg dels anys, aquesta normativa va experimentar diferents canvis de tipus tècnic, com ara recomanacions concretes per disminuir la quantitat en més o menys dels seus components. De fet, no va ser fins a l'any 1992 que va aparèixer una reglamentació nova: el Reial Decret 1408/92, que aprovava la Reglamentació tecnicosanitària específica dels preparats per a lactants i els preparats de continuació.

Aquesta Reglamentació era una traslació de la Directriu 91/321/CEE, del 14 de maig de 1991, relativa als preparats per a lactants i els preparats de continuació, que reflectia el coneixement de la matèria que hi havia en aquell moment i que es modificaria per incorporar les innovacions basades en el progrés científic i tècnic.

Per primera vegada en una normativa oficial apareixien separats els **preparats per a lactants i els preparats de continuació**. Els preparats per a lactants quedaven definits com a productes alimentaris destinats a l'alimentació especial dels lactants des del naixement fins als primers quatre o sis mesos de vida que per si mateixos cobreixen les necessitats nutritives d'aquesta categoria de persones. Els **preparats de continuació**, en canvi, eren definits com els productes alimentaris destinats a l'alimentació especial de lactants de més de quatre mesos d'edat que constitueixen el principal element líquid d'una dieta progressivament diversificada.

La nova reglamentació estableix nous requisits de composició, d'etiquetatge, deroga totes les normatives anteriors i remarca que el que estableix la Directriu es refereix a preparats per a lactants i preparats de continuació destinats a lactants sans. Així, les llets especials per a nens amb problemes de salut en queden excloses i s'inclouen en les normatives anteriors.

D'altra banda, dedicava un article a la **publicitat** el qual establí una sèrie de restriccions una de les quals prohibia fer publicitat dels preparats per a lactants en els llocs de venda, distribuir mostres o qualsevol altre recurs adreçat directament al consumidor. A més, la publicitat quedava limitada a les publicacions especialitzades en assistència infantil i a les publicacions científiques. Mantenia la defensa de la lactància materna iniciada anys enrera per l'OMS, i obligava a especificar en l'etiquetatge dels preparats per a lactants la superioritat de la lactància materna.

En qualsevol cas, ni la Directriu europea ni la Reglamentació tecnicosanitària de l'any 1992, feien cap mena d'esmena ni mencionaven els llocs de venda, de distribució i de comercialització d'aquest producte i, per tant, continuava vigent la pauta seguida fins aleshores, és a dir, les llets infantils continuaven essent de venda exclusiva a farmàcies, fet que, insisteixo, tant un text com l'altre deixaven ben clar i que legalment no presentava cap dubte.

Les últimes modificacions legals en alimentació infantil s'han portat a terme el 1996.

D'una banda ha aparegut la **Directriu 96/4/CE de la Comissió, de 16 de febrer de 1996, que modifica la Directriu 91/321/CEE relativa als preparats per a lactants i preparats de continuació**. Aquesta nova directriu estableix les modalitats per declarar el valor nutritiu, regula els preparats elaborats a partir d'hidrolitzats parcials de proteïnes i recull els nucleòtids com a substàncies acceptades per enriquir els preparats que s'han utilitzat durant molts anys.

De l'altra, apareix a Espanya el **Reial Decret 46/96, de 19 de gener, que modifica la Reglamentació tecnicosanitària específica dels preparats per a lactants i preparats de continuació**. Aquesta reglamentació la forma un article únic referit a la distribució i la comercialització, que diu que "els preparats per a lactants i de continuació es distribuïran i es comercialitzaran en tot el territori nacional en els seus envasos d'origen, a través de les oficines de farmàcia i dels canals del comerç detallista".

S'ha donat així per acabada una època i s'ha produït una contradicció amb el que s'havia fet fins ara a Espanya, que reflectia l'esperit de l'OMS quan deia que aquests productes no eren d'alimentació normal i que no havien d'estar a l'abast de tothom. La **Directriu 91/321/CEE** ja recollia que aquests productes s'havien d'utilitzar únicament amb el consell de persones independents qualificades en medicina, nutrició o farmàcia o d'altres professionals encarregats de l'assistència materna o infantil i limitava les exhibicions especials, els descomptes, les primes, les promocions, etc., que induïssin les mares a subministrar als seus fills aliments per a lactants. Amb el **Reial Decret 46/96**, aquest tipus de productes entren dintre d'un camp d'actuació diferent que serà molt difícil de sostreure d'aquesta sèrie d'aspectes que són inherents a aquest tipus d'establiments.

4. SITUACIÓ ACTUAL

Després de repassar els esdeveniments històrics i les disposicions legals que afecten aquests tipus de preparats, podem examinar quina és la situació avui en dia. Com hem vist, la ciència de l'alimentació infantil ha anat variant al llarg del temps i a mesura que anaven avançant els coneixements científics s'hi han anat incorporant aportacions noves per millorar aquesta situació i aconseguir fórmules més modernes i que s'acostin cada vegada més a la llet de mare.

Hem de dir, però, que encara que les fórmules que avui es preparen són millors o s'assemblen més a la llet de mare que les de l'any anterior i que les de l'any passat eren millors que les de fa dos anys, aquesta situació, que va canviant contínuament, difícilment arribarà a aquest model perfecte que es pretén aconseguir.

Avui dia les fórmules infantils estan perfectament definides. Tots els organismes que hem esmentat estableixen unes normes dintre de les quals s'ha de moure qualsevol que vulgui fer una llet per a nodrissons. Cada dia s'avança més i hi ha un coneixement més profund de la qüestió i, per tant, els requeriments necessaris són cada cop més acurats, és a dir, s'entra més en petits detalls i en composicions, fins i tot d'oligoelements, cosa que abans no es feia.

No obstant això, veiem quina seria la situació actual i la composició ideal, en vista dels coneixements que tenim avui en dia.

En primer terme, desglossaré alguns dels aspectes més actuals dels components majoritaris com els hidrats de carboni, els greixos i les proteïnes i seguiré amb els minoritaris com els oligoelements, els minerals i les vitamines.

LÍPIDS

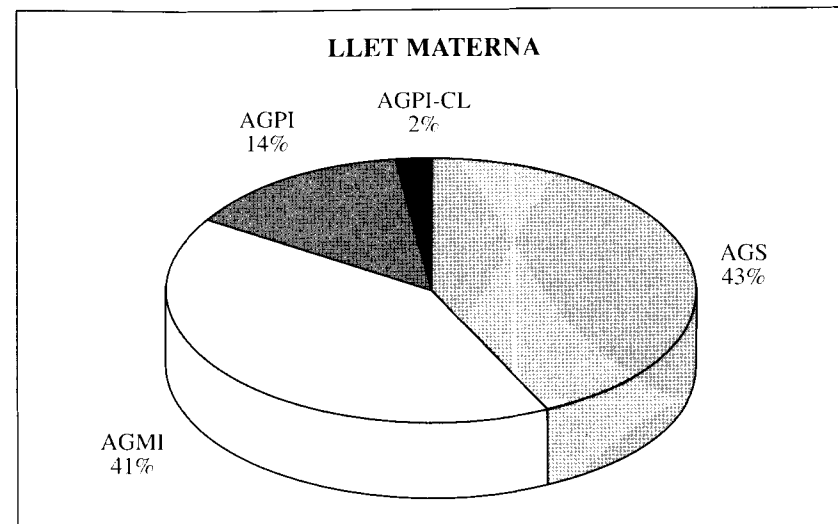
Entre tots els components de les fórmules làcties la fracció grassa és la que ha experimentat una evolució més important en els darrers temps. Entre els nutrients s'ha destacat la importància de les proteïnes, les vitamines i els minerals, mentre que fins fa poc els lípids únicament es consideraven una font d'energia, sense que preocupés excessivament la seva qualitat.

Des de fa uns quants anys, diversos descobriments científics han mostrat la importància d'aquests nutrients des del punt de vista estructural i regulador de l'organisme (Carter, 1988; Sawatzki, 1994).

En el grup dels greixos (o lípids) hi ha inclosos una sèrie de compostos orgànics força dispersos que per la solubilitat que tenen s'han agrupat en un sol conjunt anomenat "dissolvents dels greixos", com el cloroform, l'èter, el benzè i l'acetona. Els triglicèrids constitueixen més del 98% del greix de la majoria de greixos naturals aïllats (visibles). Fosfolípids, àcids grassos lliures, monoglicèrids i diglicèrids, representen en conjunt menys de l'1,1% i els esterols -el colesterol inclòs- i altres compostos no saponificables formen el tant per cent restant.

El gran avenç experimentat en la sensibilitat i en la precisió de les tècniques instrumentals actuals ha permès determinar amb exactitud la composició de greixos de la llet materna, fins i tot en els seus components més minoritaris i establir el patró ideal de les fórmules infantils. D'aquesta manera, hem sabut que la llet materna conté quantitats molt petites però molt importants d'àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga (AGPI-CL), un dèficit dels quals en nònats s'ha demostrat que comporta problemes en l'aprenentatge i d'agudesa visual, entre altres (Uauy, 1990; Makrides, 1993). Tots aquests AGPI-CL representen de l'1 a l'1,5% del total dels àcids grassos de la llet materna, xifra que representa entre un 0,5 i un 0,75 % de les kcal aportades (Innis, 1989).

Els comitès d'experts en nutrició pediàtrica han reconegut la importància d'aquests compostos per als prematurs (ESPGAN, 1991). Els àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga el nònat els rep de manera natural per mitjà de la llet materna que en conté en quantitats apreciables. L'àcid araquidònic, l'àcid gras de cadena llarga majoritari de la sèrie n-6 a la llet materna, està present en quantitats que oscil·len entre el 0,5% i el 0,7%. El DHA està present entre un 0,3% i el 0,4% i és l'àcid gras de cadena llarga majoritari de la sèrie n-3 (Koletzko, 1988; Hamosh, 1992; Koletzko, 1992; Innis, 1994; De la Presa, 1995).



AGPI = poliinsaturats

AGPI-CL = poliinsaturats de cadena llarga

AGS = saturats

AGMI = monoinsaturats

Tant durant l'últim període fetal com en el període neonatal, s'acumulen quantitats considerables d'AGPI-CL de les sèries n-3 i n-6 en les membranes del teixit nerviós i altres teixits. En els lípids cerebrals dels nònats el quocient en AGPI-CL de la sèrie n-6/n-3 és aproximadament 2 (Makrides, 1995). En la llet materna aquest quocient és molt pròxim al trobat en aquests lípids cerebrals (ESPGAN, 1991).

El desenvolupament cerebral està programat genèticament i si falta alguna etapa o queda perturbada les oportunitats de recuperació es redueixen considerablement (Bourre, 1989).

Els nònats alimentats amb fórmules d'iniciació que presenten uns nivells d'àcids linoleic i α -linolènic similars als de la llet materna però que no contenen AGPI-CL, desenvolupen un dèficit d'aquests lípids estructurals (Koletzko, 1989; Uauy, 1990).

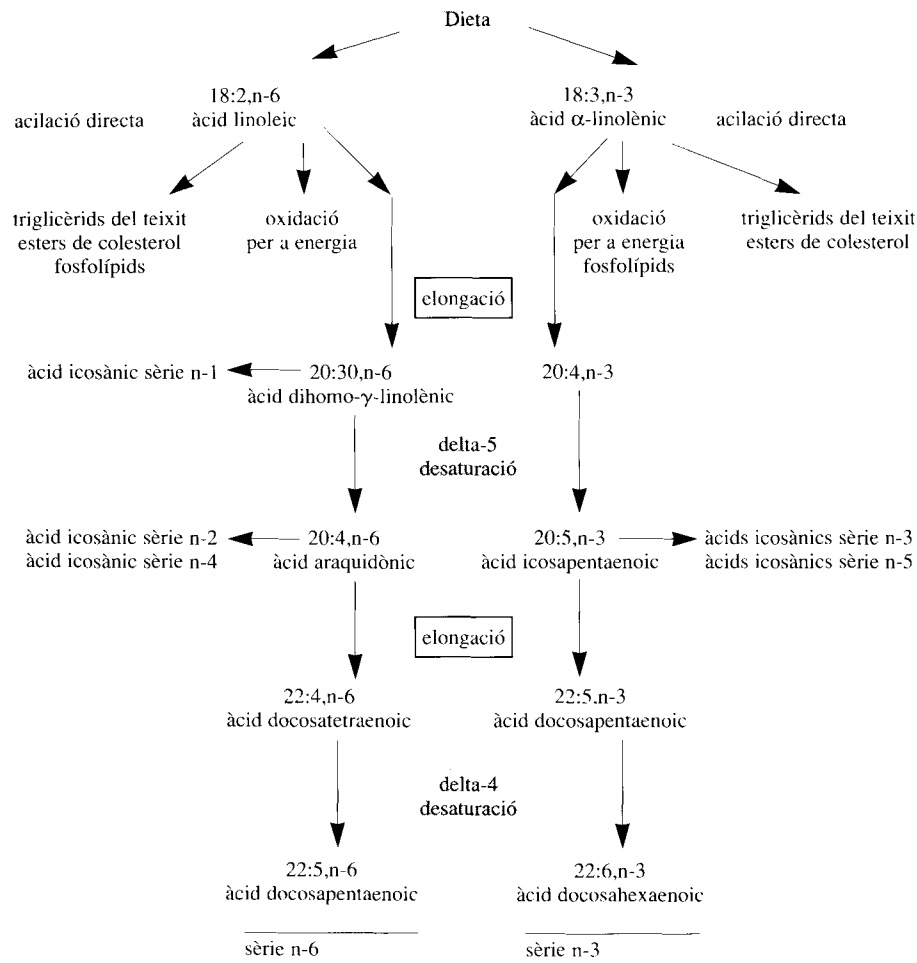
Estudis recents aconsellen que la suplementació amb AGPI-CL s'estengui també a les fórmules per a lactants. Hi ha evidències sobre la immaduresa del nen del sistema enzimàtic necessari per sintetitzar AGPI-CL en quantitats adequades a partir dels seus precursors, l'àcid linoleic i l' α -linolènic (Putman, 1982; Holman, 1986; Koletzko, 1989; Innis, 1989; Uauy, 1990; Carlson, 1991; Decsi, 1994; Decsi, 1995; Koletzko, 1995; Carlson, 1996; Jorgensen, 1996; Werdman, 1996).

La relació dietètica dels àcids grassos essencials (AGE), linoleic i α -linolènic té més importància que la ingesta absoluta de cada un per separat. Ambdós AGE competeixen pels mateixos enzims per la biosíntesi d'AGPI-CL de les

seves sèries respectives. Hi ha una afinitat superior de l'àcid α -linolènic per l'enzim δ -6-desaturasa, el primer enzim de la cadena biosintètica (Brenner, 1981; Innis, 1991; Decsi, 1995; Koletzko, 1995).

En alguns estudis sobre la composició de la llet materna fets recentment es va observar que el quocient àcid linoleic/ α -linolènic se situava al voltant de 10 (Jansson, 1981; Harder, 1983; Koletzko, 1988; Koletzko, 1992; De la Presa, 1995). Els comitès d'experts recomanen que el quocient àcid linoleic/ α -linolènic en les fórmules per a lactants sigui semblant al de la llet materna i que s'evitin els valors extrems (ESPGAN, 1991).

VISIÓ ESQUEMÀTICA DEL METABOLISME DELS ÀCIDS GRASSOS



Aquestes proporcions queden reflectides en el quadre següent:

| Paràmetre | ESPGAN |
|--|----------------------|
| Energia provinent dels greixos | 40-55% d'energia |
| Greix total | 4,4-6,0 g/100 kcal |
| Contingut en àcid linoleic | 500-1200 mg/100 kcal |
| Índex àcid linoleic/ α -linolènic | 5,0-15,0 |
| AGPI-CL n-6 (% total AG) | Aprox. 1% total AG |
| AGPI-CL n-3 (% total AG) | Aprox. 0,5% total AG |

Encara que el contingut gras de la llet materna sigui variable s'ha constatat que la composició en àcids grassos de la llet es manté constant i que aquesta variabilitat no l'afecta (Bructon, 1978; Hofmann, 1984; Galeano, 1987). Així mateix, els triglicèrids de la llet materna estan formats principalment per C16:0, C18:1 i C18:2 i fins ara s'ha cregut que les variacions del greix de la dieta de la mare no l'afectaven (Jensen, 1989) si bé avui en dia hi ha algun autor que diu el contrari (Koletzko, 1992; Sanders, 1992).

En la composició percentual dels àcids grassos de la llet materna es destaquen diversos fets:

- la pràctica absència d'àcids grassos de cadena curta (C:4 i C:6),
- l'escassa quantitat d'àcids grassos de cadena mitjana (C8:0 i C10:0),
- proporcions similars a la llet de vaca d'àcids grassos saturats de cadena llarga i cis-monoin saturats,
- la presència de petites quantitats d'àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga (AGPI-CL) però que tenen una importància vital.

Aquests descobriments han impulsat una nova generació de productes en els quals les proporcions i les relacions entre els àcids grassos es controlen acuradament i es busca la barreja adequada de greixos que permeti que el nounat es beneficiï dels avantatges que aquests àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga proporcionen en la lactància natural.

Els estudis duts a terme indiquen la necessitat d'afegir a la fórmula dels preparats per a lactants una quantitat superior d'àcid oleic (C-18:1, n-9) perquè s'acosti més a la concentració mitjana de la llet materna, en la qual constitueix la tercera part dels lípids que la componen, és a dir, es tracta de l'àcid gras majoritari en la llet materna (Koletzko, 1992). Un enriquiment de la dieta amb aquest àcid gras durant el període del deslletament ajuda a mantenir un perfil de lipoproteïnes similar al que s'aconsegueix amb la llet materna (Uauy, 1989).

Pel que fa als efectes biològics, els àcids dihomo- γ -linolènic (C20:3, n-6), AA (C20:4, n-6) i EPA (C20:5, n-3) són precursors dels àcids icosànics com les

| | LLET MATERNA (%) | LLET DE VACA (%)* |
|--|---------------------|----------------------|
| Àcid butíric C4:0 | N.D. | 3-4 |
| Àcid caproic C6:0 | 0.02 | 2-5 |
| Àcid caprílic C8:0 | 0.13 | 1-1.5 |
| Àcid càpric C10:0 | 1.10 | 2 |
| Àcid làuric C12:0 | 5.13 | 3 |
| Àcid mirístic C14:0 | 6.41 | 11 |
| Àcid pentadecenoic C15:0 | 0.3 | 1.5 |
| Àcid palmític C16:0 | 20.76 | 25-30 |
| Àcid margàric C17:0 | N.D. | N.D. |
| Àcid esteàric C18:0 | 7.14 | 12 |
| Àcid palmitoleic C16:1 n-7 | 2.7 | 2 |
| Àcid heptadecenoic C17:1n-7 | N.D. | N.D. |
| Àcid oleic C18:1 n-9 | 36.34 | 23 |
| Àcid linoleic C18:2 n-6 | 12.55 | 2 |
| Àcid α -linolènic C18:3 n-3 | 1.01 | 0.5 |
| Àcid aràquic C20:0 | N.D. | N.D. |
| Àcid icosanoic C20:1 n-11 | N.D. | N.D. |
| Àcid icosadienoic C20:2 n-6 | 0.48 | N.D. |
| Àcid dihomog- γ -linolènic C20:3 n-6 | 0.45 | N.D. |
| Àcid araquidònic C20:4 n-6 | 0.52 | 0.3 |
| Àcid icosapentaenoic C20:5 n-3 | N.D. | N.D. |
| Àcid docosatetraenoic C22:4 n-6 | 0.10 | N.D. |
| Àcid docosapentaenoic C22:5 n-3 | 0.14 | N.D. |
| Àcid docosahexaenoic C22:6 n-3 | 0.27 | N.D. |
| Àcids grassos no identificats | 4.45 | 2.2-11.7 |
| - Σ saturats | 41 | 60.5-70 |
| - Σ monoinsaturats | 39.04 | 25.0 |
| - Σ poliinsaturats | 13.56 | 2.5 |
| - Σ poliinsaturats cadena llarga | 1.96 | 0.3 |

prostaglandines, les prostaciclins, els tromboxans i els leucotriens. A més, són components estructurals dels sistemes de membranes en tots els teixits ja que formen part dels fosfolípids. Els fosfolípids del cervell i de la retina són particularment rics en AA i DHA (Birch, 1992; Many, 1996). La concentració en la membrana influeix en la fluïdesa, la permeabilitat per a l'intercanvi de metabòlits, l'activitat dels enzims units a membranes, la dels receptors i la resposta elèctrica davant l'excitació (Clandinin, 1985; Spector, 1985; Ballabriga, 1994; Clandinin, 1994; Neuringer, 1994; Prisco, 1996).

Estudis recents evidencien que el contingut en DHA dels eritròcits està relacionat amb la resposta visual dels lactants (Uauy, 1991; Makrides, 1993).

Tal com he dit abans, el contingut en AGPI-CL de la sèrie n-6 en els lípids cerebrals dels nounats és aproximadament dues vegades més gran que el de la sèrie n-3. Aquesta relació es manté en la llet materna i es considera que cobreix les necessitats del nounat, fins i tot en prematurs (Clandinin, 1989), per tant serà aquesta la relació que s'ha d'aconseguir en la formulació de les llets infantils (Koletzko, 1988; Clandinin, 1989; Martínez, 1992).

L'oli de peix està àmpliament difós com a subministrador d'AGPI-CL, però s'observa que les llets infantils suplementades amb oli de peix produeixen un increment progressiu de l'àcid icosapentaenoic (20:5 n-3) (EPA) i un descens de l'AA (20:4 n-6) en els glicerofosfolípids dels teixits i del plasma en animals d'experimentació. (Sosenko, 1989; Zuñiga, 1989; Foote, 1990; Sebovkova, 1990) així com en plasma, plaquetes i glòbuls rojos d'humans (Popp-Snijders, 1986; Delany, 1990).

El descens d'AA té un fort impacte negatiu en els lactants ja que aquest àcid gras es presenta en grans quantitats en totes les membranes i actua com un important precursor del metabolisme de l'àcid icosànic, a més d'estar relacionat amb el creixement i el desenvolupament dels tests cognitius en el primer any de vida (Koletzko, 1991). Per tant, les dietes desproporcionades en AGPI-CL de les sèries n-3 i n-6 no són compatibles amb un desenvolupament bioquímic normal dels lípids estructurals de la membrana (Innis, 1991). Els problemes ocasionats amb les fórmules infantils suplementades amb oli de peix poden ser resolts amb fórmules enriquides amb àcids grassos procedents d'ou. Aquestes fórmules infantils presenten unes proporcions adequades d'AGPI-CL (Kohn, 1994). Actualment s'estudien altres primeres matèries procedents de microalgues amb quantitats i relacions interessants d'aquests AGPI-CL (Zeller, 1996).

HIDRATS DE CARBONI

El contingut en hidrats de carboni de la llet humana és de 7 g/100 ml. Pràcticament el 90% d'aquests compostos ho són en forma de lactosa i el 10% restant el formen diferents oligosacàrids. La composició d'aquests oligosacàrids no es coneix exactament fet pel qual no és possible, encara, reproduir exactament la composició dels hidrats de carboni de la llet materna.

No obstant això, aquests oligosacàrids tenen unes funcions concretes i la seva presència a la llet materna pot estar perfectament justificada, com és el cas de l'actual lactosamina que facilita el creixement del *Lactobacillus bifidus var. penn.* (Bezkorovainy, 1976; Bezkorovainy, 1979) i, per tant, el desenvolupament de la flora intestinal.

La lactosa s'hidrolitza per acció de la lactasa, la qual està completament desenvolupada poc temps després del naixement (Aurricchio, 1965d; Jarret, 1966).

Una altra de les característiques és la d'afavorir l'absorció de calci. Es creu que aquest efecte es deu al fet que la flora intestinal el converteix en àcid làctic que en reduir el pH luminal augmenta la solubilitat del calci i una part de la lactosa és fermentada per bacteris del còlon, fermentació que produeix àcid làctic i afavoreix un correcte desenvolupament de la flora intestinal. Aquest compost contribueix al baix pH dels excrements dels lactants alimentats amb llet materna i és responsable en part del creixement menor d'*E. coli* a l'intestí d'aquests lactants (Bullen, 1971; Winber, 1974).

Per a les llets d'iniciació i de continuació, l'ESPGAN (1990) recomana que la lactosa sigui el principal hidrat de carboni. La resta serà preferentment glucosa i/o dextrinomaltoosa, encara que per a les llets de continuació estiguin permesos el midó o els preparats a base de farina.

En comparació amb altres monosacàrids o disacàrids oferts als lactants, la lactosa té el grau de dolçor més baix. No hi ha motius que justifiquin l'addició de sacarosa, el paper de la qual en la protogènesi de la càries dental està perfectament demostrada i la influència de la qual en el desenvolupament de l'obesitat i l'arteriosclerosi és objecte de debat.

L'ESPGAN desaconsella l'addició de sacarosa per tal d'evitar acostumar-se al sabor dolç ja que fins i tot el nou-nat pot reconèixer aquest sabor des del primer dia de vida (Nowlis, 1976) i considera que fins ara no s'han presentat proves concloents sobre el valor nutritiu de la inclusió de mel en les fórmules (Lindquist, 1975).

L'ESPGAN, d'acord amb la Comissió de la Comunitat Europea (1986), recomana que la quantitat de sacarosa, fructosa o mel (separadament o totalment) en les fórmules de continuació no excedeixi el 20% del total d'hidrats de carboni.

Com que el marge permès d'ingestió d'energia procedent de les proteïnes és molt petit, Fomon (1995) creu que és evident que establir un límit superior per al contingut d'hidrats de carboni en una llet artificial té l'efecte d'augmentar el nivell mínim permès per als greixos. Sembla preferible establir el límit inferior directament per als greixos en lloc de fer-ho indirectament a través d'un límit superior per als hidrats de carboni.

Tot i així, l'ESPGAN Committee on Nutrition (1981) i la Comissió de la Comunitat Europea (1991) han especificat límits superiors per als hidrats de carboni de 12 i 14 g/100 kcal respectivament per a les llets artificials per a lactants.

| | g/100 Kcal | |
|-------------------|------------|-------|
| | Mínim | Màxim |
| ESPGAN (77) | 8.00 | 12.00 |
| Comissió CEE (91) | 7.00 | 14.00 |

PROTEÏNES

Pel que sembla, la llet humana té el contingut més baix de proteïnes de totes les llets estudiades fins ara (0,9 g/100 ml), proporció que representa només el 5% de l'energia.

La diferència entre la llet humana i la llet de vaca és deguda, fonamentalment, a l'elevada proporció de lactoalbúmina (proteïna de sèrum) present en la llet humana (relació lactoalbúmina/caseïna, 60:40) amb relació a la caseïna si la comparem amb la llet de vaca (relació lactoalbúmina/caseïna, 20:80). La caseïna té un contingut relativament elevat d'aminoàcids aromàtics (fenilalanina i tirosina) i ramificats (leucina, valina, isoleucina) i un contingut extremadament baix de cistina, per tant, la relació metionina/cistina (7,74) és entre 2 i 3 vegades més gran que en altres proteïnes animals i unes 10 vegades més gran que en la llet humana (0,69) o que en proteïna de sèrum (0,72) (Jensen, 1978). Això no obstant, les fórmules amb baix contingut proteic a les quals s'ha afegit sèrum desmineralitzat -que consisteix principalment en lactoalbúmina- a la proteïna de llet de vaca, tenen una composició d'aminoàcids bastant similar a la de la llet humana.

La caseïna proporciona aminoàcids, calci i fosfat inorgànic. Igual que algunes altres proteïnes de sèrum de la llet, podrien tenir un efecte protector davant de les infeccions gastrointestinals a través de la promoció del creixement dels bifidobacteris.

Les micel·les de caseïna de la llet de vaca són molt més grans que les de la llet humana, motiu pel qual la caseïna de la llet humana té una biodisponibilitat millor.

No se sap amb certesa quins són els requeriments mínims de proteïnes dels lactants menors de 6 mesos d'edat. En aquesta edat no és possible aplicar el mètode factorial i són escasses les dades d'estudis sobre el balanç nitrogenat. D'aquesta manera, els valors generalment acceptats com a "òptims" es deriven del mesurament de la ingesta espontània dels lactants sans alimentats amb llet materna i si tenim en compte les variacions biològiques, les xifres indicades són superiors a la mitjana més dues vegades la desviació estàndard: 2,4 g/kg entre 0 i 3 mesos d'edat i 1,85 g/kg entre 3 i 6 mesos (Joint FAO/OMS, 1965).

El valor mínim d'1,8 g/100 kcal (1,2 g/100 ml) no ha estat provat en cap estudi prospectiu del creixement i dels índexs d'estat nutricional de les proteïnes amb un nombre suficient de lactants normals. Durant el primer mes de la vida, la ingesta proteica d'un lactant que consumeix 115 kcal/kg/dia amb 1,8 g de proteïnes/100 kcal, serà de 2,07 g/kg/dia, quantitat inferior a la ingesta dietètica de proteïnes recomanada per al primer mes de vida. La concentració mínima de proteïnes s'ha d'ajustar a 2,0 o 2,2 g/kg/dia en les llets artificials dissenyades per als 2 o 3 primers mesos de vida. Els valors mínims que especifica la Comissió de la Comunitat Europea (Directriu CEE 91/321) impliquen unes necessitats proteiques un 24% inferiors quan s'utiliza una llet artificial

amb predomini de sèrum en lloc de caseïna, però no hi ha proves que hi hagi diferències (Fomon, 1995).

| Llets d'inici | g/100 Kcal | |
|----------------------|------------|-------|
| | Mínim | Màxim |
| ESPGAN (77) | 1.80 | 2.80 |
| Directriu 91/321/CEE | 1.80 | 3.00 |

Els nivells màxims que recomana l'ESPGAN (1977) donaven un límit superior màxim de 2,8 g/100 kcal en les llets artificials per a lactants, però les regulacions i les directrius publicades des d'aleshores han augmentat aquests valors. El Food and Drug Directorate (1990) del Canadà i la Joint FAO/OMS Codex Alimentarius Commission (Joint FAO/OMS, 1984) especifiquen un valor de 4,0 g/100 kcal. El límit superior que dóna la US Food and Drug Administration (1985) i la Comissió de la Comunitat Europea (Directriu CEE 91/321) és de 3 g/100 kcal per a les llets d'inici i de 4,5 g/100 kcal per a les llets de continuació.

Per adaptar-se al límit superior proposat per a la càrrega renal potencial de soluts (33 mosml/100 kcal) caldria reduir el límit superior de proteïnes i es suggereix que s'estableixi una concentració màxima de 3,2 g/100 kcal (Ziegler, 1989). Avui es parla de valors més baixos, encara que no hi ha res regulat.

Alguns **errors innats del metabolisme** com els problemes dels enzims del cicle de la urea poden beneficiar-se de la reducció de la concentració d'aminoàcids no essencials. Per a altres problemes metabòlics com la fenilcetonúria, la tirosinèmia i l'homocistinúria els lactants haurien de prendre fórmules que eliminessin un o dos aminoàcids. Igualment, es poden utilitzar inhibidors específics com NTBC (2 - [2 - nitro - 4 - trifluorometilbenzoil] - 1,3-ciclohexanodiona) per inhibir 4-hidroxifenilpiruvat dioxigenasa i frenar la degradació de tirosina que afecta la normalització de la funció renal i hepàtica i prevenir en conseqüència les crisis neurològiques (Lindstedt, 1992).

Les fórmules amb concentracions reduïdes d'aminoàcids ramificats (valina, leucina i isoleucina) es destinen al tractament de la malaltia del xarop d'erable. El tractament habitual de la fenilcetonúria exigeix continuar les restriccions dietètiques durant tota la infància per prevenir el deteriorament del progrés intel·lectual.

Recentment, s'ha despertat l'interès per l'ús de nutrients que promouen el creixement específic de les cèl·lules de l'epiteli intestinal. La glutamina és un aminoàcid condicionalment essencial present en gran concentració en la circulació intestinal que és la principal font d'energia intestinal en cas d'estrès. Subministrar nivells tan alevats com un terç dels requeriments de proteïna en

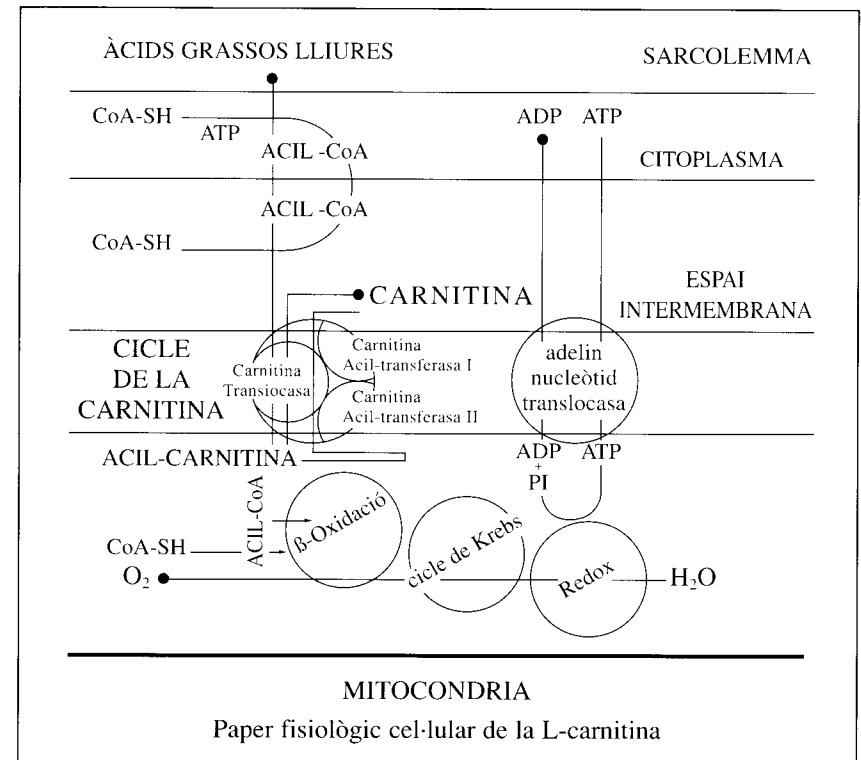
forma de glutamina es va proposar com a rehabilitació nutricional en pacients amb problemes inflamatoris a causa d'una regeneració de l'epiteli intestinal incompleta (Souba, 1985; Van der Hulst, 1993).

Un altre punt que cal tenir en compte a l'hora de considerar l'aportació proteica dels preparats infantils, és que alguns lactants són al·lèrgics a les proteïnes de llet de vaca i necessiten una altra font proteica distinta.

La prevalença de l'al·lèrgia a la llet de vaca recollida en la bibliografia va des de valors inferiors a l'1 % a valors tan alts com el 8%. L'al·lèrgia a la llet de vaca es pot manifestar amb símptomes gastrointestinals, respiratoris, del sistema nerviós central i dermatològics. Els primers símptomes d'aquesta al·lèrgia es produeixen normalment durant el primer any de vida. La patogènesi d'aquest fenomen no ha estat completament dilucidada i s'han postulat diversos mecanismes immunològics que van des de les reaccions d'IgE a la hipersensibilitat retardada mitjançant cèl·lules.

Totes les fraccions grans de la llet de vaca són potencialment al·lèrgiques i antigèniques. L'al·lèrgia a la llet de vaca pot produir-se per una sensibilització primerenca per antígens en la fórmula o pels antígens transmesos per la llet materna de les mares que beuen llet de vaca. La lactància materna per ella mateixa no sembla prevenir del desenvolupament de l'al·lèrgia consegüent (Kramer, 1988). Les fórmules no basades en la llet de vaca però elaborades a partir de proteïna de soja, són fàcilment disponibles i no són gaire cares; malgrat això, del 8 al 35 % dels nens al·lèrgics a la proteïna de llet de vaca tenen també reaccions al·lèrgiques a la proteïna de soja (Kleinman, 1991). Les fórmules hipoal·lèrgiques elaborades amb proteïnes molt hidrolitzades són assequibles i són útils en la majoria de pacients afectats, però són desagradables de sabor per a la major part dels lactants.

CARNITINA



Pel seu alt contingut calòric, els lípids són la forma més important d'energia acumulada en l'organisme. La transformació dels lípids en energia utilitzable engloba la lipòlisi d'aquests fins als àcids grassos lliures i la β -oxidació en el mitocondri. El pas d'àcids grassos a l'interior del mitocondri requereix la seva esterificació amb carnitina (3-hidroxi-4-N-trimetil-aminobutíric) (Bremer, 1983).

La L-carnitina és necessària per al transport dels àcids grassos de cadena llarga i altres àcids orgànics a través de la membrana interna mitocondrial. Aquesta funció és la més coneguda, però, últimament també se li atribueix un paper en la inhibició de la proteòlisi muscular, en estreta relació amb el metabolisme dels aminoàcids de cadena ramificada (Bayes, 1994; Campoy, 1994; Heinonen, 1994).

La carnitina està involucrada en una llarga llista de processos metabòlics:

1) control de l'augment de carbohidrats que sintetitza l'organisme des de les proteïnes,

- 2) metabolisme proteic (inhibició d'aminoàcids específics),
- 3) maduració i mobilitat dels espermatozoides,
- 4) transport de missatges intercel·lulars en les cèl·lules cerebrals,
- 5) disminució del colesterol i dels triglicèrids del plasma.

Actualment se sap que la gènesi de l'arteriosclerosi s'inicia en l'edat infantil (Deckelbaum, 1990). Les tres formes d'origen de la placa arterioscleròtica de l'adult -les estries grasses, les elevacions gelatinoses i els microtrombes- passen ja per les artèries de lactants i dels nens normals. Algunes d'aquestes lesions poden aturar-se o fer-se regressives; però moltes progressaran a lesions més prominents que precipitaran diverses catàstrofes clíniques.

L'objectiu de la sanitat moderna és modificar o eliminar molts dels factors coneguts que afavoreixen l'avanç dels processos arterioscleròtics i d'aquesta manera disminuir la incidència de la malaltia que encapçala la llista de causes de morbiditat i mortalitat en el món occidental. Alguns d'aquests factors es poden controlar mitjançant la dieta (reducció de la ingesta de sal, disminució de greixos i colesterol, índexs apropiats entre àcids grassos saturats, monoinsaturats i poliinsaturats, alts continguts de carbohidrats complexos i fibres), el control de la hipertensió, el control metabòlic de la diabetis, la lluita contra l'obesitat, l'eliminació del tabac i un règim de vida, sobretot pel que fa a l'activitat física, apropiat a cada edat.

Atès que els patrons d'estil de vida es configuren en la infància i l'adolescència i que només durant aquest període de la vida les mesures per prevenir la progressió de l'arteriosclerosi poden ser predeciblement efectives, és cada dia més cert que l'arteriosclerosi és un problema pediàtric (Haust, 1990). Els estudis prospectius sobre els efectes tardans de l'alimentació precoç queden, doncs, totalment justificats i seran la base de les aplicacions pràctiques a la clínica (Mauer, 1987; Taitz, 1987; Corrado, 1990; Lucas, 1990; Muñoz, 1990; Sarrià, 1990).

La majoria de les propostes de detecció d'hipercolesterolèmia (hiperlipidèmia) i actuacions dietètiques o d'un altre tipus, a l'edat pediàtrica, s'han fet per a nens de més de 2 anys d'edat (Dalmau, 1990; Muñoz, 1990; Sarrià, 1990; Ballabriga, 1992).

L'administració de carnitina a animals d'experimentació comporta una elevació plasmàtica d'aquesta amina quaternària i simultàniament la disminució del nivell de colesterol plasmàtic amb la qual cosa es produeix una redistribució del colesterol unit a les lipoproteïnes del plasma (Bell, 1992; Daynandan, 1994). Fa poc, Shimura (1993) informava que l'administració de carnitina produeix una disminució del colesterol total i dels triglicèrids circulants en el plasma. L'experimentació en animals ha demostrat que la carnitina inhibeix l'activitat de la HMG-CoA reductasa, enzim que regula la síntesi endògena del colesterol (Mondola, 1992).

Aquest "efecte beneficiós" de la fórmula suplementada amb L-carnitina sobre el metabolisme del colesterol (menor risc aterogènic) s'associa a con-

centracions plasmàtiques més elevades de carnitina lliure (CL), èsters de carnitina de cadena llarga (EL) i carnitina total (CT) (Campoy, 1993; Liemlahi, 1996). Aquests resultats concorden amb les dades que ha aportat recentment Dayanandan (1994) obtingudes amb animals d'experimentació que van rebre una fórmula suplementada amb L-carnitina. Hi ha pocs estudis en humans que relacionin la carnitina amb el metabolisme del colesterol i el possible paper que té en la dilució plasmàtica de lípids, encara que aquest paper sembla demostrat com palesen estudis com el que ha dut a terme Mondola (1992) amb animals d'experimentació que ha permès comprovar que la carnitina inhibeix l'activitat de la HMG-CoA reductasa, enzim regulador de la síntesi intracel·lular de colesterol. Segons Shimura (1993), l'administració de carnitina en la dieta produeix una disminució de triglicèrids i del colesterol total. S'ha publicat que la carnitina estimula la lipòlisi del teixit adipós en els nounats, però no actua mitjançant aquest mecanisme en adults (Novak, 1975; Curran, 1983; Orzali, 1984).

Les diferències en les concentracions dels cossos cetònics en la llet materna es deuen, en part, als alts nivells de carnitina que hi ha en el calostre i en la llet madura en comparació amb les que presenten les fórmules, i s'ha especulat que la disponibilitat per a l'absorció intestinal de la carnitina de la llet materna és més gran que la de les fórmules comercials, com passa amb altres components nutricionals (ferro) (Wasshaw, 1980).

El nounat a terme i encara més el preterme presenten una activitat menor de la γ -butirobetaïna hidroxilasa, enzim que regula la síntesi de carnitina (Rebouche, 1980; Olson, 1987; Melegh, 1990; Schmith-Sommerfeld, 1990). La carnitina palmitoiltransferasa mitocondrial té una baixa activitat en el fetus i els nivells d'acetilcarnitina i β -hidroxibutirat estan disminuïts en el plasma fetal, reflex d'una lenta oxidació d'àcids grassos (Giovannini, 1991). En el moment de néixer ja es produeix un ràpid increment de l'activitat del sistema carnitina aciltransferasa i de l'oxidació d'àcids grassos en el fetge, el cor i el teixit adipós marró (Bremer, 1983; Rebouche, 1986; Stanley, 1987; Giovannini, 1991).

Tot això fa augmentar els nivells plasmàtics de cossos cetònics fins al segon dia de vida en què són oxidats, particularment en el teixit cerebral, on suposen un substrat alternatiu a la glucosa (Pattel, 1975; Shambaugh, 1977; Bossi, 1989).

Immediatament després del naixement, es produeix un ràpid increment de l'activitat de la carnitina palmitoiltransferasa i en general de les aciltransferases (en les primeres 12-24 hores de vida) i de la capacitat d'oxidar àcids grassos al fetge, al cor, al teixit adipós marró i als peroxisomes (Barger-Lockner, 1981; Bremer, 1983; Rebouche, 1986; Stanley, 1987; Giovannini, 1991).

Nombrosos treballs (Penn, 1985; Novak, 1987; Penn, 1987; Campoy, 1996) demostren que els lactants alimentats amb un baix contingut de carnitina presenten nivells baixos de carnitina tant en el plasma com en els teixits i poden desenvolupar alteracions en l'oxidació dels àcids grassos, en el metabolisme de compostos acetil CoA, en la cetogènesi i en el balanç nitrogenat.

S'ha demostrat que la llet materna conté concentracions més elevades de carnitina (11.2 a 14 mol/100 kcal) durant les primeres dues setmanes posteriors al part i s'estabilitza més tard a 8.5 mol/100 kcal (Melegh, 1990; Giovannini, 1991). Del total de la carnitina determinada en la llet humana a terme, entre el 60 i el 80% pren la forma no esterificada (Melegh, 1990).

Rivero (1994) ha demostrat que els índexs "èsters de carnitina/carnitina lliure" són indicadors de l'estat nutricional de carnitina en el nounat, i conclou la necessitat de suplement amb L-carnitina, especialment en nounats preterme.

TAURINA

La taurina és un àcid β -aminosulfònic derivat de la cisteïna. És l'aminoàcid lliure més abundant que hi ha en el teixit nerviós i apareix a grans concentracions en el cervell en desenvolupament i en la retina madura (Sturman, 1988; Gaull, 1989).

Ha quedat demostrat que el nounat de poc pes té una escassa activitat hepàtica dels enzims cistationasa i descarboxilasa de l'àcid cisteïnsulfònic, que són imprescindibles en el metabolisme dels aminoàcids sulfurats, el producte final dels quals és la taurina.

Prenent com a base els resultats d'estudis d'animals i humans (Fomon, 1995) les conseqüències de la insuficiència de taurina són:

1. endarreriment del creixement,
2. anomalies retinals i possiblement de la funció auditiva,
3. alteració de la conjugació dels àcids biliars,
4. alteració de l'osmoregulació del sistema nerviós.

Durant la primera infància, la taurina juga un paper important en la conjugació dels àcids biliars. El lactant humà és capaç de conjuguar els àcids biliars tant amb taurina com amb glicina; ara bé, en presència d'una aportació dietètica de taurina abundant, la conjugació es fa fonamentalment amb taurina (Brueton, 1978). Els àcids biliars conjugats amb taurina són més hidrosolubles que els conjugats amb glicina (Hofman, 1984). El suplement de la dieta amb taurina ha demostrat que augmenta l'absorció de greixos en nens prematurs de poc volum (Galeano, 1987).

Segons els resultats d'estudis fets amb animals, la taurina sembla ser una molècula osmoreguladora, tant en teixits cerebrals com extracerebrals (Tratchman, 1988a, 1988b). Elevades concentracions de taurina en el cervell com les observades en lactants alimentats al pit, podrien protegir el sistema nerviós contra els efectes adversos tant la hipo com la hiperosmolaritat (Sturman, 1988; Gaull, 1989).

S'han comunicat concentracions més grans de taurina en plasma i orina en nens prematurs (Gaull, 1977; Rigo, 1977; Rassin, 1983) i a terme (Jarvenpaa, 1982) alimentats amb llet humana o amb llets artificials suplementades amb taurina que en els lactants alimentats amb llets artificials sense suplement.

En conclusió, la taurina és necessària en la nutrició infantil per diversos motius:

- n'hi ha una síntesi molt limitada en el nounat i especialment en el prematur,
- és essencial en les primeres setmanes de vida,
- la llet de dona és rica en taurina,
- durant la lactància en disminueix la concentració,
- la suplementació de fórmules eleva el nivell de taurina en el plasma.

VITAMINES

Les recomanacions de vitamines s'han debatut en profunditat en el *Codex alimentarius* i l'ESPGAN no ha trobat motius per divergir dels valors que s'hi donen. S'hi fa constar que en alguns països els requeriments de certes vitamines estan parcialment coberts mitjançant l'enriquiment de la fórmula i en part mitjançant l'aportació d'un suplement vitamínic.

Els estàndards del *Codex alimentarius* i l'ESPGAN per a vitamines en les fórmules per a lactants són els següents:

| | Quantitats per 100 kcal | |
|---|--|---|
| | Mínim | Màxim |
| Vitamina A | 250 UI 75 µg (expressat com a retinol) | 500 UI 150 µg (expressat com a retinol) |
| Vitamina D | 40 UI | 80 UI |
| Àcid ascòrbic | 8 µg | no especificat |
| Tiamina | 40 µg | no especificat |
| Riboflavina | 60 µg | no especificat |
| Nicotinamida | 250 µg | no especificat |
| Vitamina B6 | 35 µg | no especificat |
| Àcid fòlic | 4 µg | no especificat |
| Àcid pantotènic | 300 µg | no especificat |
| Vitamina B12 | 0,15 µg | no especificat |
| Vitamina K1 | 4 µg | no especificat |
| Biotina | 1,5 mg | no especificat |
| Vitamina E (compostos d' α -tocoferol) | $\geq 0,9$ mg/g àcid gras poliinsaturat | no excedir 10 mg/100kcal |

Dintre de les vitamines, he cregut interessant desenvolupar més extensament la vitamina E a causa dels treballs d'investigació que s'estan fent en el meu àmbit i dels nombrosos articles que han aparegut durant els últims anys i que reflecteixen la importància que té en l'alimentació infantil.

VITAMINA E

El calostre conté una concentració de vitamina E molt elevada, sis o set vegades superior a la llet materna madura i és aquesta ingesta tan elevada de vitamina E durant els primers dies de vida la que corregeix els baixos nivells de vitamina E en el nou-nat (Oestra, 1986).

Són nombrosos els estudis que han determinat els nivells de vitamina E a la sang dels nou-nats i en les seves mares (Wright, 1951; Nitowsky, 1956; Mino, 1973; Häga, 1978; Cruz, 1983; Tanaka, 1988; Laryea, 1989; Morita, 1989; Gómez, 1992; Dison, 1993). En tots aquests estudis trobem que els nivells materns són més elevats que els nivells neonatals.

L'absorció d'aquesta vitamina no serà la mateixa en nou-nats nodrits amb lactància materna que en nou-nats nodrits amb lactància artificial.

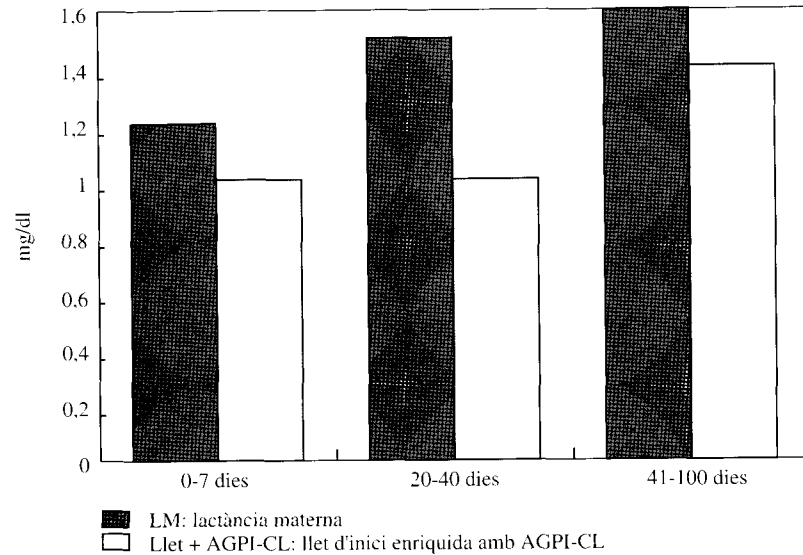
Malgrat la baixa concentració molar en les membranes, la vitamina E és el principal antioxidant liposoluble amb antiradicals lliures (Burton Ingold, 1989; Sies, 1992; Parker, 1993), i s'evita així la peroxidació lipídica i es modula el metabolisme de la cascada de l'àcid araquidònic iniciada per la lipooxigenasa i/o la ciclooxigenasa (Chan, 1993; Niki, 1993). La vitamina E és un component indispensable en la bicapa lipídica de les membranes biològiques; una disminució en el contingut comporta danys estructurals i funcionals en les membranes (Machlin, 1980; Kagan, 1989).

El desenvolupament i la millora de les actuals llets infantils fa necessària la suplementació d'aquest tipus de llets amb àcids grassos poliinsaturats (AGPI) de les sèries n-3 i n-6. Aquests compostos són fàcilment peroxidables, tant en el producte com en les membranes biològiques de l'individu que consumeix el preparat. Si això passa, no tan sols deixarem d'obtenir els efectes beneficiosos derivats de la incorporació d'AGPI sinó que poden haver-hi problemes derivats de la seva oxidació (Fraga, 1990; Nair, 1993).

Per aquest motiu, aquestes noves llets infantils han d'incorporar a les seves fórmules quantitats més grans de vitamina E que les seves predecessores, per tal d'evitar l'oxidació dels AGPI suplementats (Van Gossum, 1988; Marshall, 1990; Sanders, 1992).

La figura mostra la comparació de les concentracions plasmàtiques de vitamina E entre nens alimentats al pit i els alimentats amb fórmula làctia adaptada suplementada amb vitamina E des del moment del part fins al període de lactant.

Nounats a terme - lactants: vitamina E



D'altra banda, la vitamina E té un potencial efecte tòxic si arriba a nivells excessius. Per tot això, s'ha de dur a terme un control de l'estat nutricional pel que fa a vitamina E dels nounats que s'alimenten amb una nova fórmula infantil, especialment dels nounats prematurs amb índex de primesa en els quals hi ha un dèficit en aquesta vitamina que no corregeix ni l'alimentació materna (Tanaka, 1988; Kelly, 1990; Iioka, 1991; Jain, 1991; Miyake, 1991).

S'ha demostrat també que la vitamina E exerceix un efecte protector en la patofisiologia de l'agressió isquèmica miocàrdica ja que neutralitza els radicals lliures d'oxigen generats en la hipoperfusió i reperfusió miocàrdica. Se sap que la vitamina E és el principal antioxidant d'àcids grassos poliinsaturats constituents de les membranes cel·lulars (Diem, 1975; Burton, 1983; Bjorneboe, 1990). La generació de superòxids cel·lulars pot ser suprimida per vitamina E (Okano, 1991). Diversos estudis han demostrat que la vitamina E té efectes antiaterogènics (Tuschida, 1980; Meydani, 1983; Morisot, 1984; Acal, 1990; Bayes, 1990).

Actualment, se sap que les conseqüències d'una ingesta baixa en vitamina E poden induir una depressió de la resposta immunitària, incrementen el risc d'arteriosclerosi, de malalties cardiovasculars, de càncer i de cataractes en l'adult (Bendich, 1992).

MINERALS

Els nivells de minerals en les llets per a lactants vénen condicionats, sobretot, per la capacitat d'excreció renal en aquestes edats primerenques de la vida, en les quals encara no hi ha una maduresa de tal capacitat.

En les seves recomanacions, l'ESPGAN desenvolupa en profunditat la necessitat de la majoria dels minerals, estableix límits màxims i mínims per a alguns i cita per a la resta elements traces, ja que les dades disponibles són insuficients per establir uns nivells exactes.

Val la pena citar la classificació de les fórmules d'iniciació suplementades amb ferro (no menys d'1 mg/100 kcal o 0,7 mg/100 ml) i les fórmules sense suplement de ferro (0,1-0,2 mg/100 kcal o 0,07-0,14 mg/100 ml) segons la quantitat d'aquest mineral que hi hagi en la composició.

Els nivells màxims i mínims dels diferents minerals que estableix l'ESPGAN per a les fórmules d'iniciació són els següents:

| | Quantitats per 100 kcal | |
|---------------------------|-------------------------|----------|
| | Mínim | Màxim |
| Sodi | – | 1,76 mEq |
| Sodi + Potassi + Clor | – | 50 mEq/l |
| Calci | 60 mg | – |
| Fòsfor | 30 mg | 50 mg |
| Ca/P | 1,2 | 2 |
| Magnesi | 6 mg | – |
| Zinc | 0,3 mg | – |
| Coure | 30 µg | – |
| Iode | 5 µg | – |
| Manganès | 5 µg | – |
| Ferro | 0,1 mg | 0,2 mg |
| (fórmula sense suplement) | | |
| Ferro | 1 mg | – |
| (fórmula amb suplement) | | |

Tenint en compte que analitzar el desenvolupament dels avenços de les investigacions de la importància fisiològica de tots els minerals en alimentació infantil seria massa extens, he escollit el desenvolupament del seleni, que apareix en la llet materna a concentracions de 2,2 µg a 3,0 µg per cada 100 kcal i que, segons la bibliografia, sembla especialment important en la protecció contra l'estrès oxidatiu.

SELENI

S'han identificat nombroses selenoproteïnes, però una sola, la glutatió peroxidasa, té una funció coneguda: neutralitzar els hidroperòxids com ara el peròxid d'hidrogen, els hidroperòxids dels àcids grassos presents en els fosfolípids i els radicals lliures, agents molt perjudicials i altament tòxics per a les membranes cel·lulars, per a la cèl·lula (Litov, 1989).

El fetus acumula seleni al final de l'embaràs i l'emmagatzema en el fetge. Després del naixement, les deposicions de seleni disminueixen ràpidament. Aparentment, les diferències de seleni no són responsables de problemes en l'embaràs o el part.

Les concentracions plasmàtiques de seleni en el naixement oscil·len entre 50 i 100 µg/l i van disminuint durant els primers 4 mesos de vida (Verlinden, 1983; Van Caillie-Bertrand, 1986). La deficiència de seleni es va observar primer en animals, però ara es coneix també en humans. Les manifestacions de la seva deficiència normalment tarden anys a desenvolupar-se.

Pel que fa a la concentració de seleni a la llet humana, nombrosos estudis confirmen que aquesta concentració varia segons el moment de la lactància. Els nivells més alts estan en el calostre, i disminueixen significativament durant el primer mes de vida, tant en mares de nounats a terme com de prematurs. A partir del primer mes de vida el nivell de seleni s'estabilitza. Existeix una gran variabilitat entre mostres individuals i entre països (Higashi, 1983; Kumpulainen, 1984; Robberech, 1985; Milner, 1987; Dorner, 1990; Bratakos, 1991; Perrone, 1994).

Diversos estudis constaten com els compostos de seleni són biològicament més disponibles i els retenen millor els nens alimentats al pit que els nens alimentats amb fórmula inicial. En general l'absorció de Fe, Zn, Cu, Mn i Se és més gran en la llet humana que en la llet de vaca (Lonnerdal, 1985).

Les concentracions de seleni són menors en els nens alimentats amb fórmula infantil que amb llet materna (Hatano, 1985; Lonnerdal, 1985; Dorner, 1990; Smith, 1991).

El seleni s'absorbeix amb certa facilitat (>50%) i la biodisponibilitat varia segons l'aliment ingerit; diversos estudis suggereixen que les formes de l'element lligades orgànicament es retenen millor que les inorgàniques.

Lonnerdal (1994) estudia l'efecte de suplementar amb 10 ng/ml de seleni fórmules infantils basades en llet de vaca. Als 6 mesos de vida, l'estat nutricional de seleni i l'activitat de la glutatió peroxidasa, és similar en els nens alimentats al pit i en els nens alimentats amb fórmula infantil suplementada, però és menor en els nens que no van rebre suplement.

El contingut mitjà de seleni en la llet humana és una mica més del doble comparat amb la llet de fórmula sense suplement (11.7 vs 5 µg/l) (Fraga, 1993).

A més, s'ha demostrat que en la llet humana hi ha la millor relació entre el contingut de seleni (µg/l) i de proteïnes (g/l)=1.06.

Levander (1988) proposa una ingesta de seleni per a nounats entre 10 i 45 µg/dia.

Un índex similar al de la llet humana s'aconsegueix suplementant la fórmula làctia, així s'obté un índex 3,5 vegades més gran que el de les fórmules normals no suplementades (0.31) (Cervilla, 1992; Cocho, 1992).

5. TENDÈNCIES DE FUTUR

De tot el que acabo d'exposar se'n desprèn que cada dia s'avança més en el coneixement i el desenvolupament de les fórmules làcties per a nodrissos, però de cara al futur ens podem preguntar quin és l'esdevenidor o què és el que s'espera i fins a quin punt ho podrem aconseguir. Com ja hem dit altres vegades, la situació ideal seria aconseguir una llet exactament igual a la de mare, però això és pràcticament impossible perquè la llet de mare és diferent en cada moment i va canviant fins i tot cada dia i amb les diferents situacions de matí, tarda i vespre durant la jornada.

La situació ideal seria poder fer una fórmula personalitzada, és a dir, per a cada individu en concret que complís el seus requeriments nutricionals en cada moment al llarg de la seva vida, de manera que la composició anés canviant perquè sempre fos la més apropiada. Això, ara per ara, és una suposició completament utòpica.

No obstant això, el que no és tan utòpic és pensar que la situació de futur podria ser una fórmula base que contingués els components mínims necessaris per a tothom i que després hi haguessin una sèrie d'ingredients que poguessin afegir-s'hi segons els requeriments de cada situació. A títol d'exemple, si hi hagués una fórmula que contingués un 1% de proteïnes i n'hi poguessim afegir de 0,1 en 0,1% més cada vegada es podria arribar a la fórmula ideal en cada moment.

Hem vist que les fórmules infantils proporcionen una aportació nutricional apropiada als lactants sans, i afavoreixen un creixement i un desenvolupament equivalent al dels lactants sans alimentats amb lactància materna. No obstant això, els lactants que reben lactància artificial no estan tan ben protegits de les infeccions (Lo CW, 1996). Moltes proteïnes no nutricionals presents a la llet humana però absents a les fórmules artificials tenen un paper important en el sistema de defensa, les immunoglobulines de secreció incloses, tant per a paràsits com per a rotavirus, giàrdia, *Haemophilus influenzae*, *Campilobacter*, *Escherichia coli* enteropatogènica, *Shigella* i polivirus (Haffeejee IE, 1991; Zaman, 1991).

Els efectes protectors de la llet humana contra l'otitis mitjana, que recullen diversos estudis, poden ser deguts a immunoglobulines A secretores específiques (Ig A), que prevenen la colonització nasofarínica per *H. influenzae* (Harabuchi, 1994). De manera similar, segons un estudi prospectiu (Ruiz-Palacios, 1990), les Ig A secretores per als patògens intestinals protegeixen de la gastroenteritis els nens de països desenvolupats on les diarrees per *Campilobacter* són 3,2 vegades més comunes en els nens que no reben lactància materna.

Hi ha un grup de nens la salut, el creixement i el desenvolupament dels quals pot no portar-se a terme de manera òptima ni amb les fórmules normal-

ment disponibles ni amb la llet materna. Alguns lactants estarien més ben alimentats amb fórmules desenvolupades amb enginyeria genètica que continguessin anticossos estimulants de la immunitat i antígens (Lo CW, 1996).

L'enginyeria genètica de nutrients específics i una alimentació enteral primerenca han estat aproximacions fetes amb èxit per promoure el creixement i el desenvolupament de la funció intestinal en els lactants prematurs. Els factors immunoprotectors i de creixement elaborats per enginyeria genètica poden complementar aquest acostament i poden disminuir el risc d'alteracions intestinals i de malalties infeccioses que comprometen la supervivència de lactants molt prematurs. Els factors de creixement pulmonar elaborats per enginyeria genètica, vehiculats de manera que se'n faciliti l'absorció cap al sistema circulatori o el transport pels limfòcits que migren cap a superfícies de mucoses allunyades de l'intestí, poden, en teoria, ser addicionats a les fórmules per promoure la maduració del pulmó.

La necessitat de fórmules especialitzades per a nens amb errors metabòlics poc freqüents que no poden metabolitzar certs aminoàcids podrien disminuir en localitzar-se la disposició genètica si la teràpia genètica s'anés desenvolupant. Algun dia pot ser que sigui possible incorporar gens específics que substituïssin seqüències en les fórmules artificials si s'aconsegüessin vectors segurs i efectius.

El suport nutricional per a nens amb problemes intestinals crònics per inflamació, infecció, isquèmia, o resecció quirúrgica, com passa en l'enterocolitis necrotitzant o la síndrome de l'intestí gros, sovint poden considerar-se un desafiament.

Les fórmules que continguin citocines promotores del creixement i la integritat de les cèl·lules epitelials, podran protegir-se de l'enterocolitis necrotitzant.

Les fórmules elementals són útils per subministrar nutrients a aquests nens, molts dels quals requereixen nutrició parenteral. Les fórmules modulars són també una ajuda en fases posteriors d'aquests desordres.

La llet materna conté pèptids reguladors gastrointestinals com el pèptid inhibidor gàstric, bombesina, colecistocinina i neurotensina, els quals poden ser importants per al creixement i la maduració del tracte gastrointestinal en nounats (Berseth, 1990). Factors com l'hormona del creixement, el factor de creixement I tipus insulina, el factor d'estimulació colonial granulocitomacròfag i el factor- β de transformació del creixement, han demostrat augmentar la funció intestinal i les defenses de la mucosa. Hi ha molts altres factors que estimulen la síntesi d'ADN com el factor de creixement epidèrmic molts dels quals han estat ja caracteritzats per complet (Kohno, 1991). El factor de necrosi tumoral (catequina) i altres citosines com les interleucines 1, 6, 8 i 10 i interferons poden produir l'estimulació de les cèl·lules mononuclears en la llet humana (Rudloff, 1992; Skansén-Saphir, 1993). Si se'n demostra la seguretat i l'eficàcia, totes aquestes proteïnes poden ser potencialment produïdes per

enginyeria genètica i poden ser afegides a fórmules especialitzades per donar suport a la maduració intestinal o millorar la immunocompetència.

La presència d'una sèrie de substàncies enzimàtiques presents en la llet de la mare seran un altre suport. Aquestes substàncies avui encara no estan estudiades ni desenvolupades, però indubtablement una llet amb la presència d'aquests enzims pot ser un pas important per desenvolupar i obtenir unes llets més semblants a les maternes. És fàcil preveure que en un futur pròxim es puguin trobar incorporades a les fórmules infantils; també és fàcil pensar que, a mesura que s'avanci més en el coneixement d'una sèrie de components com poden ser els aminoàcids lliures presents en les llets maternes o en algun altre tipus de components poc coneguts com la presència mateixa del colesterol, que està en quantitats bastant apreciables a la llet de mare, puguin ser elements que, una vegada coneguts els motius de la seva presència a la llet humana, s'apliquin a les fórmules. Avui no se sap exactament quina funció tenen i per això no s'apliquen.

El lisozim, la lactoferrina i altres factors de la llet humana poden ser també importants en el creixement o en el sistema de defensa (Hennart, 1991). El lisozim és un enzim que hidrolitza les unions glucosídiques entre N-acetilglucosamina i l'àcid N-acetilmuràmic, components de la paret dels bacteris. El lisozim està present a la llet de vaca solament a nivell de traces; la concentració mitjana a la llet materna és de 80 a 245 mg/L (Hennart, 1991). Encara que la llet humana té concentracions menors de la majoria de les vitamines i minerals que les llets artificials, la biodisponibilitat d'aquests nutrients (en particular del ferro, el calci i el zinc) és sovint molt més gran a la llet materna perquè l'absorció la facilita la presència d'unions a lligands específics.

Si aquests lligands com poden ser la lactoferrina o metalotioneïna poguessin produir-se de manera segura i a un cost baix, podrien afegir-se a les fórmules per incrementar la biodisponibilitat dels nutrients i a més minimitzar els riscos d'infeccions entèriques o les deficiències de nutrients dels elements traces.

Els nucleòtids, particularment el monofosfat d'inosina, poden contribuir a una major absorció. L'absorció del ferro en els nens amb lactància materna pot actuar com a factor de creixement i pot tenir efectes immunomoduladors sobre el sistema de defensa (Carver, 1991). Actualment s'estan afegint a algunes fórmules infantils. Les poliamines, com la putrescina, l'espermina i l'espermidina, estan involucrades en la proliferació i la diferenciació cel·lular i poden estar presents en quantitats molt variables en la llet humana i en l'artificial (Pollack, 1992). L'administració per via enteral de poliamines ha demostrat tenir influència en la maduració intestinal en molts models animals.

Les fórmules que contenen proteïnes amb epítops al·lèrgics exclosos genèticament o fórmules amb pèptids que produeixen intoleràncies, poden ser útils en el tractament dels problemes d'al·lèrgies o per suprimir el desenvolupament de desordres autoimmunitaris en etapes posteriors de la vida.

Pot arribar a ser possible introduir proteïnes en la fórmula per a l'al·lèrgia a la proteïna de la llet de vaca que, paradoxalment, redueixen el potencial d'un posterior desenvolupament de reaccions al·lèrgiques o alteracions autoimmunitàries. La introducció enteral en etapes crucials del començament de la vida d'antígens que poguessin unir-se a lligands creats per enginyeria genètica, podria desenvolupar una tolerància per desactivar o suprimir les cèl·lules reguladores. Afegir anticossos per a antígens específics o manipular genèticament l'eliminació d'epítops específics responsables dels estímuls antigènics de les proteïnes administrades per via oral, són algunes de les possibles estratègies que podrien produir tolerància.

L'administració oral d'autoantígens ha demostrat suprimir les alteracions en molts models experimentals autoimmunitaris i el potencial de tractament o prevenció de malalties autoimmunitàries com l'esclerosi múltiple, l'artritis reumàtica i la diabetis *mellitus* pot ser una interessant línia d'investigació en l'enginyeria genètica d'autoproteïnes.

Fins fa poc temps, es creia que la lactoferrina de la llet materna, a part d'incrementar l'absorció de ferro, exercia un efecte bacteriostàtic per unió als ions fèrrics i privava de ferro als bacteris (Weinberg, 1984). Avui dia se sap que el seu paper bacteriostàtic es deu a que trenca l'estructura dels lipopolisacàrids de la paret bacteriana.

Les fórmules amb substàncies biològicament actives creades amb enginyeria genètica poden incrementar l'absorció de nutrients en nens amb l'absorció o la digestió dificultades, millorar la immunitat i la integritat de la mucosa i, potencialment, defensar o protegir contra el risc de malalties.

Un creixent nombre de nens són immunodeficients en edats primerenques de la vida, la majoria dels quals per transmissió vertical del virus de la immunodeficiència humana. Aquests nens sovint són assetjats per problemes de creixement, susceptibilitat d'infeccions i compromís gastrointestinal durant el primer any de vida. Els esforços primerencs per mantenir una aportació nutricional apropiada per via enteral pot retardar la progressió d'aquests signes i símptomes, mantenir la qualitat de vida dels nens (ex.: menys hospitalitzacions) i, possiblement, allargar-ne les vides. Les fórmules elementals poden ser necessàries si la mala absorció arriba a ser un problema, però l'addició de factors de creixement i agents que millorin la immunitat poden incrementar l'eficàcia de les fórmules corrents. Les substàncies antiinflamatòries, com la catalasa, el lisozim i diversos inhibidors de proteases, poden també modificar la progressió de la inflamació o proporcionar citoprotecció als nens que han sofert lesions en el tracte gastrointestinal o en els sistemes de defensa o que han tingut un alt risc d'aquests problemes.

Els nens immunodeficients poden estar més ben alimentats amb fórmules elaborades per enginyeria genètica amb antígens o anticossos que estimulen la immunitat units a lligands que se sàpiga que tenen receptors en les cèl·lules

intestinals, per exemple, com he dit abans, les citocines com el factor de creixement epidèrmic I i interleucina 11, que promouen el creixement i la integritat de les cèl·lules epitelials, es poden addicionar a les fórmules per protegir del desenvolupament o de l'empitjorament de l'enterocolitis necrotitzant.

La interleucina 11 és una citocina descrita fa poc temps que té efecte de creixement pleotròpic en diversos teixits i pot estimular la proliferació de les cèl·lules del tub digestiu en l'intestí prim i les cèl·lules hematopoètiques i produir un efecte potencialment útil en el tractament de les trombocitopènies congènites i adquirides, problemes en la medul·la i malalties intestinals.

Això, per tant, obre un ampli camp i un ampli món d'incògnites davant nostre. El futur i l'evolució d'aquests productes encara està per desenvolupar molt si ens volem apropar a aquest model. Com he dit al començament, a la vida mai no trobarem un model al qual puguem aspirar i que en principi reuneixi tota la perfecció. Per tant, les possibilitats que es poden obrir en el camí del desenvolupament són, si no infinites, prou grans i prou interessants per continuar treballant durant molts anys a fi d'intentar aconseguir el que sigui més apropiat per al nadó, que sempre serà la llet de la mare, però en cas que això no sigui possible proporcionar-li un substitut que ofereixi totes les garanties, les qualitats i les característiques que necessitarà per al seu perfecte desenvolupament.

RESUM

En resum, la llet materna continua essent la font de nutrició òptima per als lactants sans en els primers mesos de vida i l'estàndard al qual les fórmules per a lactants han d'aspirar. Malgrat això, quan arriba l'hora del deslletament, les fórmules artificials alimenten els lactants sans de forma correcta. Als països desenvolupats hi ha poques diferències entre el creixement i la morbiditat dels lactants alimentats amb lactància materna i el de lactància artificial.

Encara hi ha moltes diferències entre la composició de les fórmules i la llet materna pel que fa a moltes substàncies que poden afectar el creixement i el sistema de defensa. Tot i així, els continus esforços per aconseguir millors fórmules que puguin ajudar a l'adaptació en lesions del sistema intestinal o l'augment del creixement en els lactants que són prematurs, al·lèrgics o que pateixen algun estrès patofisiològic, poden ser de gran ajuda en el futur.

Fórmules modulars, amb els components nutricionals individuals afegits en les quantitats necessàries, poden estar disponibles per controlar millor els problemes metabòlics, les síndromes de malabsorció i les reaccions al·lèrgiques o per tal de prevenir malalties cròniques. Per fabricar aquestes fórmules infantils es poden utilitzar primeres matèries diferents de la llet de vaca, ja que de vegades aquesta produeix l'aparició d'intoleràncies al·lèrgiques i pèrdues ocultes de sang.

En un futur pot ser possible introduir per enginyeria genètica proteïnes, lligands o factors de creixement a les fórmules per a lactants especialitzades. Aquest enfocament pot ser beneficiós per als lactants que tenen enterocolitis necrotitzant, síndrome de l'intestí gros i altres problemes, els quals es beneficiaran d'un millor creixement, un augment de l'absorció de macronutrients i minerals i una millor integritat de la mucosa intestinal.

No hi ha dubte, doncs, que ens trobem davant d'un projecte de futur ben interessant.

BIBLIOGRAFIA

ACAL C. Análisis de los efectos antiaterogénicos de la lecitin colesterol actil transferasa e interrelaciones con la vitamina E. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 1990.

AGOSTINI C, TROJAN S, BELLU R, RIVA E, BRUZZESE MG, GIOVANNINI M. Developmental quotient and fatty acid status in 24-months old children fed different diets in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (abstracts from ESPGAN 1996, Munich, June 5-8, 1996 (in press)).

ALBALLÍ AJ, BANÚS VL, DE LAMERENS S, et al: Coagulation studies in the newborn period. Alterations of thromboplastin generation and effects of vitamin K in full-term and premature infants, *Am J Dis Child* 1957; 94:589-600.

ANDELMAN MB, SERED BR: Utilization of dietary iron by term infants, *Am J Dis Child* 1966; 111:45-55.

AURICCHIO S, RUBINO A y MURSET G. Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus and newborn. *Pediatrics* 1965;35:944.

BALLABRIGA A: Dieta, colesterol y consecuencias tardías. *An Esp Pediatr.* 1992; 36:39-52.

BALLABRIGA, A. Essential fatty acids and human tissue composition. An overview. *Acta Paediatr* 1994; suppl 402:63-8.

BARGEN-LOCKNER C, HANN P, WITTMAN B. Plasma carnitine in pregnancy. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1981;140:412-414.

BAUCHNER H, LEVENTHAL JM, SHAPIRO ED. Studies of breast-feeding and infections: how good is the evidence? *JAMA* 1986; 256:887-892.

BAYES R, CAMPOY C y MOLINA JA. Vitamina E, colesterol y sistemas enzimáticos implicados en el aclaramiento plasmático de lípidos. *Actualidad Nutricional* 1990; 1:4-15.

BAYES R., CAMPOY C., PEDROSA T., RIVERO M., MOLINA-FONT JA. Carnitine and its amino acid precursors in term and preterm newborn infants. 14th European Congress of Perinatal Medicine, June 5-8,1994. Helsinki. Finland.

BELL FP, VIDMAR TJ, RAYMOND TL: L-carnitine administration and withdrawal affect plasma and hepatic carnitine concentrations, plasma lipid and lipoprotein composition, and in vitro hepatic lipogenesis from labeled mevalonate and oleate in normal rabbits. *J Nutr.* 1992; 122(4):959-966.

BENDICH A. Vitamin E status of US children. *J. Am. Coll. Nutr.* 1992; 11: 441-444.

BERSETH CL, MICHENER SR, NORDYKE CK, GO VLW. Postpartum changes in pattern of gastrointestinal regularoy peptides in human milk. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:985-990.

BEZKOROVAINY A, GROHLICH D, NICHOLS JH. Isolation of a glycopolypeptide fraction with *Lactobacillus bifidus* subspecies *pennsylvanicus* growth-promoting activity from whole human milk casein. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1428-1432.

BEZKOROVAINY A, NICHOLS JH. Glycoproteins from mature human milk whey. *Pediatr Res* 1976;10:1-5.

BIRCH DG, BIRCH EE, HOFFMAN DR y UAUY R. Dietary essential fatty acid supply and visual accuity development. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 1992; 33:3242-53.

BJORNEBOE A, BJORNEBOE GEA, DEVRON CA. Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J. Nutr.* 1990; 120: 233-424.

BOSSI E, KOHLER E and HERSCHKOWITH N. Utilization of D-beta-hydroxybutyrate and oleate as alternate energy fuels in brain cell cultures of newborn mice after hypoxia at different glucose concentration. *Pediatr. Res.* 1989; 26: 478-481.

BOURRE. J.M. Les acides gras des cerveau: nature, rôle, origine. Leur importance alimentaire. *Rev. Fran. des Corps Gras.* 1989a; 11/12:413-425.

BRATAKOS MS, IOANOU PV. Selenium in human milk and dietary selenium intake by Greeks. *Sci. Total Environ* 1991; 105:101-107.

BREMER J. Carnitine-Metabolism and Functions. *Hysiol Rev.* 1983; 63: 1420-1480.

BRENNER R.R. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 1981; 20:41-7.

BRITISH NUTRITION FOUNDATION. Unsaturated fatty acids. Nutritional and physiological significance. The Report of the British Nutrition Foundation's Task Force. London: Chapman and Hall, 1992:157-8.

BRUETON MJ, BERGER HM, BROWN GA, et al. Duodenal bile acid conjugation patterns and dietary sulphur aminoacids in the newborns. *Gut* 1978; 19:95-98.

BULLEN CL, WILLIS AT. Resistance of the breast-fed infant to gastroenteritis. *Br Med J*, 1971; 3:338.

BULLOUGHT VL: Bottle feeding: an amplification, *Bull Hist Med* 1981; 55:257-259.

BURTON GW, CHEESEMAN KH, DOBA T and INGOLD KJ. Vitamin E as an antioxidant in vivo and vitro. In: *Biology of vitamin E*. Ciba Foundation Symposium 101. Pitman Press. London. 1983:4-18.

BURTON G.W., INGOLD K.U. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989; 570, 7-22.

CAMPOY C, LIEMLAHI S, RIVERO M, BAYES P. Capacity for fatty acid oxidation in the neonatal period. Xvth European Congress of Perinatal Medicine. Glasgow, 10-13 Septiembre 1996.

CAMPOY C, PEDROSA T, RIVERO M, BAYES P. Papel de la Carnitina en La inhibición de la proteólisis muscular en el período neonatal. *Anales Españoles de Pediatría*. Comunicaciones y posters. Junio 1994.

CARLSON SE, CARVER JD, HOUSE SG. High fat diets varying in ratios of polyunsaturated to saturated fatty acid and linoleic to linolenic acid: a comparison of rat neural and red cell membrane phospholipids. *J. Nutr.* 1986; 116:718-25.

CARLSON SE, SALEM N. Essentiality of w-3 fatty acids in growth and development of infants. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM. eds. *Health Effects of w-3 Polyunsaturated Fatty acids in Sea Foods*. World Rev Nutr Diet. Switzerland. Basel. Karger 1991; 66:74-86.

CARLSON SE, WERKMAN SH, ROTHES PG y TOLLEY EA. Visual acuity development in healthy preterm infants: effect of marine oil supplementation. *Am. J. Clin. Nutr* 1993; 58:35-42.

CARLSON SE, FORD AJ, WERKMAN SH, PEEPLES JM, KOO WWK. Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res* 1996; 39:882-888.

CARTER JP. Gamma-linolenic acid as a Nutrient. *Food Tech* 1988; 42:72-82.

CARVER JD, Pimentel B, Cox Wl, Barness LA. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics* 1991; 88:359-363.

CERVILLA JR, COCHO JA, FRAGA JM. Implicaciones del selenio en la patología infantil. *Química Clínica* 1992; 11:99-101.

CLANDININ MT, CHAPPELL JE, LEONG S, HEIM T, SWYER PR y CHANCE GW. Intrauterin fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum. Dev.* 1980; 4:121-9.

CLANDININ MT, CHAPPELL JE. Long chain polyenoic essential fatty acids in human milk: are they of benefit to the newborn?. En *Composition and physiological properties of human milk*. Ed. Schaub, J. Ed. Elsevier Science Publishers 1985; B.V. 213-221 pp.

CLANDININ MT; CHAPPELL JE y VAN AERDEN JEE. Requirements of newborn infants for long chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 78 Suppl. 351:63-71.

CLANDININ MT, JUMPSSEN J y MIYOUNG S. Relationship between fatty acid accretion, membrane composition, and biologic function. *J. Pediatr.* 1994; 125:S25-32.

COCHO JA, CERVILLA JR, FRAGA JM. Selenium: An overview from the laboratory perspective on its role in infant health. In: *Sunshine and (ed.): Resent development in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology*. Marcel Dekker inc. New York, 1992; 615-619.

CÓDIGO ALIMENTARIO. Boletín Oficial del Estado. Madrid 1985.

CÓDIGO INTERNACIONAL DE COMERCIALIZACIÓN DE SUCEDÁNEOS DE LECHE MATERNA: OMS. Ginebra 1981.

COMMITTEE ON NUTRITION. American Academy of Pediatrics: Vitamin K compounds and the water-soluble analogues. Use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics* 1961; 28:500-507.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Modified proposal for a council directive on the approximation of the laws of the member states relating to infant formulae and follow-up milks. COM, 1986:564.

COMMITTEE ON NUTRITION. The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics* 1992; 28:500-507.

CONE TE Jr: History of American Pediatrics, Boston 1979, Little, Brown, (a) pp. 59-61, (b) p. 147, (c) pp. 134-139, (d) pp. 120-124, (e) p. 246 (f) p. 253-254.

CONE TE Jr: History of Infant and child feeding from the earliest years through the development of scientific concepts. In Bond JT, Filer LJ Jr, Leivelle GA, Thomson AM, Weil WB Jr, editors: *Infant and child feeding*, New York, 1981, Academic Press. PP. 3-34.

CORRADO G, MARTINO F, D'EUFEFEMIA P, NEGRINI R, CELLI M. Atherosclerosis and pediatrics. Role of nutrition of healthy children. *Clin Ter* 1990; 135:201-207.

CRUZ CSD, WIMBERLERY PD, JOHANSEN K, FRISHANSEN B. The effect of vitamin E on erythrocyte hemolysis and lipid peroxidation in newborn premature infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1983; 7:823-826.

CURRAN JS, WILLIAMS PR, KANAREK KS: An evaluation of orally supplemented L-carnitine in preterm infants receiving INTRALIPID 20%. *Acta Clin Scand.* 1983; suppl. 517:157-164.

CHAN AC. Vitamin E and the arachidonic acid cascade. *Vitam. E.* 197-207. Ed. M. Mino. Jpn. Sci. Soc. 1993 Press: Tokyo, Japan.

DALMAU J: Hipercolesterinemia en la infancia: posibles repercusiones y tratamiento dietético. *Acta Paediatr Esp.* 1990; 48:279-286.

DAVIDSON WD: A brief history of infant feeding, *J Pediatric* 1953; 43:74-87.

DAYNANDAN A, KUMAR P, KALAISELVI T, PANNEERSELVAM C: Effects of L-carnitine on blood lipid composition in atherosclerotic rats. *J Clin Biochem Nutr.* 1994; 17:81-87.

DE LA PRESA S, LOPEZ MC, RIVERO M. Fatty acid composition of human milk in Spain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995 (en prensa).

DECKELBAUM RJ: Nutrition, the child and atherosclerosis. *Acta Paediatr.* 1990; suppl. 365: 7-12.

DECSI T y KOLETZKO B. Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Acta Paediatr.* 1994; 395:31-7.

DECSI T, KOLETZKO B. Growth, fatty acid composition of plasma lipid classes, and plasma retinol and α -tocopherol concentrations in full-term infants fed formula enriched with ω -6 and ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 1995; 84:725-732.

DELANY JP, VIVIAN VM, SNOOK JT y ANDERSON PA. Effects of fish oil on serum lipids in men during a controlled feeding trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52:477-485.

DIEM K and LENTNER C (eds). *Tablas Científicas.* En: Documenta Geigy. 7ª Edición. Barcelona. Ed. Geigy División Farmacéutica 1975.

DINE MS, GARTSIDE PS, GLUECK CJ, RHEINES L, GREENE G, KHOURY P. Where do the heaviest children come from?. A prospective study of white children from birth to five years of age. *Pediatrics* 1979; 63:1-7.

DIRECTIVA 91/321 de la Comisión de 14.05.91, relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación. DOCE L 175 de 4.07.91; 35-49.

DIRECTIVA 96/4/CE de la Comisión del 16 de Febrero de 1996 por la que se modifica la Directiva 91/321/CEE relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.

DISON OJ, LOCKTICH G, HALSTEAD AC, PENDRAY MR, MACNAB A, WITTMANN BK. Influence of maternal factors on cord and neonatal plasma micronutrients. *Am. J. Perinatal.* 1993; 10 (1) 30-35.

DOBBING J, EDITOR: *Infant Feeding. Anatomy of a controversy 1973-1984.* Berlin, 1988, Springer-Verlag.

DORNER K, SCHENEIDER K, SIEVERS E, SCHULZ-LELL G, OLDIGS HD, SCHAUB J. Selenium balances in young infants fed on breast milk and adapted cow's milk formula. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 1990; 4(1): 37-40.

DUGDALE AE: Evolution and infant feeding. *Lancet* 1986; 1:670-673.

DUNCUM BM: Some notes on the history of lactation. *Br Med Bull* 1947; 1141:253.

EATON SB, KONNER M: Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications, *N Eng J Med* 1985; 312:283-289.

ESPGAN Committee on Nutrition. Recomendaciones para la composición una fórmula adaptada. *Acta Paediatr Scand* 1977; Suppl. 262:1-25.

ESPGAN Committee on Nutrition. Recomendaciones para la composición de la leche de continuación y beikost. *Acta Paediatr Scand* 1981; Suppl. 287:1-29.

ESPGAN Committee on Nutrition. Recomendaciones sobre alimentación infantil. *Acta Paediatr Scand* 1982; Suppl. 302:1-32.

ESPGAN Committee on Nutrition. Nutrición y alimentación de lactantes pretérmino. *Acta Paediatr Scand* 1987; Suppl. 336:1-18.

ESPGAN Committee on Nutrition. Comentario sobre la composición de las fórmulas de continuación a base de leche de vaca. *Acta Paediatr Scand* 1990; Vol. 79:250-254.

ESPGAN Committee on Nutrition. Comentario sobre la composición de las fórmulas infantiles de iniciación y de continuación a base de proteína de soja. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 79:1001-1005.

ESPGAN. Committee on Nutrition. Comentario sobre el contenido y la composición de lípidos en fórmulas para lactantes. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80:887-96.

ESPGAN. Committee on Nutrition. Comentarios sobre la composición de las fórmulas con un contenido reducido de antígenos. *Acta Paediatr. Scand* 1993; 82:314-319.

FERRIS AG, LAUS MJ, HOSMER DW, et al: The effect of diet on weight gain in infancy. *Am j Clin Nutr* 1980; 33:2635-2642.

FILDES VA: Breasts, bottles and babies. A history of infant feeding. Edinburgh, 1986, Edinburgh University Press, (a) p. 6, (b) P. 60-66, (c) pp. 53-54, (d) pp. 352-376, (e) p. 39.

FOMON SJ. Hidratos de Carbono. En: FOMON SJ ed.: *Nutrición del lactante.* Madrid Ed. Mosby/Doyma 1995.

FOMON SJ, NELSON SE. Size and growth. In: Fomon SJ. Ed *Nutrition of normal infants.* St. Louis: Mosby Year Book, 1993:36-84.

FOMON SJ, ROGERS RR, ZIEGLER EE, NELSON SE, THOMAS LN. Indices of fatness and serum cholesterol at age eight years in relation to feeding and growth during earling infancy. *Pediatr Res* 1984; 18:1233-1238.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Rules and regulation. Nutrient requirements for infant formulas (21 CFR Part). *Fed. Reg.* 1985; 50:45106-45108.

FOOD AND DRUG DIRECTORATE. Food and Drug regulations, Division 25, *Canada Gazette* 1990; 124:73E-73H.

FOOTE KD, HRBOTICKY N y INNIS SM. Brain synaptosome level, plasma, and red cell lipids in piglets fed exclusively on a vegetable oil-containing formula with and without fish oil supplements. *Am J. Clin. Nutr.* 1990; 51:1001-6.

FORSYTH D. The history of infant feeding from Elizabethan time. *Proc r Soc Med* 1910-1911; 4:110-141.

FRAGA JM, FERNANDEZ LORENZO JR, COCHO JA, CERVILLA JR. Evaluation of oxidative stress in newborns. In: Medina JM, Quero J. (eds.): *Physiologic basis of perinatal care.* Ediciones ERGON, S.A. 1993; 291-294.

FRAGA CG, TAPPEL AL, LEIBOVITZ BE, KUYPERS F, CHIU D, IACONO JM, KELLEY DS. Lability of red blood cell membranes to lipid peroxidation: application to humans fed polyunsaturated lipids. *Lipids* 1990; 25 (2), 111-114.

GALEANO NF, DARLING P, LEPAGE G, et al. Taurine supplementation of a premature formula improves fat absorption in preterm infants. *Pediatr. Res.* 1987; 22:67-71.

GAULL GE, RASSIN DK, RAIHA NCR, et al. Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants III. Effects on sulphur aminoacids in plasma and urine. *J. Pediatr.* 1977; 90:348-355.

GAULL GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics* 1989; 83:433-442.

GIOVANNINI N, AGOSTONI C, SALARI PC. Is Carnitine essential in children?. *The Journal of International Medical Research* 1991; 19:88-102.

GLEASON WA JR, KERR GR: Questions about quinones in infant nutrition. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:285-287.

GOMEZ. J.M. et al. Estado nutricional materno-fetal de vitamina E. *An. Esp. Pediatr.* 1992; 36 (3), 197-200.

GONZALEZ MJ, LOPEZ MC, CASTELLOTE AI, CHIFRE R, RIVERO M, CAMPOY C, BAYES R. PUFA in Infant Nutrition: Consensus and Controversies. AOCs (American Oil Chemists' Society). November 7-9, 1996. Barcelona, Spain.

GORTEN MK, CROSS ER: Iron metabolism in premature infants. II. Prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1964; 64:509-520.

GOUSTARD G, ALESSANDR JM, GUESNET P, DURAND G. Use of Egg Yolk Phospholipids or Low-EPA Fish Oil for the Optimization of DHA Level in the Retina of Formula-Fed Piglets. PUFA in Infant Nutrition: Consensus and Controversies. Barcelona 7-9 Noviembre 1996.

HÄGA P, LUNDE G. Selenium and vitamin E in cord blood from preterm and full term infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1978; 67:735-739.

HAFFEJEE IE. Neonatal rotavirus infections. *Rev Infect Dis* 1991; 13:957-962.

HAMOSH M y BITMAN J. Human milk in disease: Lipid composition. *Lipids*, 1992; 27:848-857.

HARABUCHI Y, FADEN H, YAMANAKA N, DUFFY L, WOLF J, KRSTOFIK D. Human milk secretory IgA antibody to nontypeable Haemophilus influenzae: possible protective effects against nasopharyngeal colonization. *J Pediatr* 1994; 124:193-198.

HARDY SC, KLEINMAN RE. Fat and cholesterol in the diet of infants and young children: Implications for growth development, and long-term health. *J Pediatr* 1994; 125:S69-S77.

HARZER G, HAUG M, DIETERICH I y GENTNER PR. Changing patterns of human milk in the course of lactation and during the day. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37:612-21.

HATANO S, AIHARA K, NISHI Y, USUI A. Trace elements (copper, zinc, manganese and selenium) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1985; 4:87-92.

HAUST MD: The genesis of atherosclerosis in pediatric age-group. *Pediatr. Pathol.* 1990; 10: 253-271.

HEINONEN OJ, TAKALA J: Moderate carnitine depletion and long chain fatty acid oxidation, exercise capacity and nitrogen balance in the rat. *Pediatr Res.* 1994; 36: 288-292.

HENNART PF, BASSEUR DJ, DELOGNE-DESNOECK JB, DRAMAIX MM, ROBYN CE. Lysozyme, lactoferrin and secretory immunoglobulin A content in breast milk: influence of duration of lactation, nutrition status, prolactin status and parity of mother. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:32-9.

HERTRAMPF E, CAYAZZO M, PIZARRO F, et al: Bioavailability of iron in soy-bases formula and its effect on iron nutriture in infancy, *Pediatrics* 1986; 78:640-645.

HIGASHI A, TAMARI H, KUROKI Y, MATSUDA I. Longitudinal changes in selenium content of breast milk. *Acta Paediatr. Scand.* 1983; 72:433-436.

HIRONO H, ARAI Y, NANJOH A, KANAZAWA A, FUJIMOTO K, KANNO T, YONEKUBO A, KUWATA T. Fatty Acid Compositions of Red Blood Cell Membrane and Plasma in Low-Birth-Weight Infants Fed Polyunsaturated Fatty Acids and Cholesterol-Fortified Formula during Neonatal Period. PUFA in Infant Nutrition: Consensus and Controversies. Barcelona 7-9 Noviembre 1996.

HOFMANN AF, RODA A. Physiocochemical properties of bile acids and their relationship to biological properties: an overview of the problem. *J. Lipid Res.*, 1984; 25:1477-1489.

HOLMAN, R.T. Nutritional and biochemical evidences of acyl interaction with respect to essential polyunsaturated fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 1986; 25:29-39.

HOLT LE: The care and feeding of children, New York, 1894, D Appleton.

IIOKA H et al. *Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 17 (4), 357-361.

INNIS, SM. Essential fatty acid in growth and development. *Prog. Lipid Res.*, 1991; 30:39-103.

INNIS SM, HRBOTICKY N y FOOTE KD. Essential fatty acid metabolism in infants. *Nutrition* 1989; 4:256-58.

INNIS SM, NELSON CM, RIOUX MF, KING DJ. Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte w-6 and w-3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60:347-52.

INTERNACIONAL CODE OF MARKETING OF BREAST SUSTITUTES: WHO, Roma 1981.

JAIN SK, WISE R, DUETT J, HERBST J. Hypercoagulability of blood in newborn infants: role of neonatal red cell membrane oxidation and prenatal care. *J. Perinat. Med* 1991; 19 (suppl 1) 376-381.

JANSSON L, AKESSON B y HOLMBERG L. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34:8-13.

JARRET EC, HOLMAN GH. Chronic diarrhea in infancy with resultant disaccharide malabsorption. *Arch Dis Child* 1966; 41:525.

JARVENPAA AL, RASSIN DK, RAIHA NCR, et al. Milk protein quantity and quality in the term infants II. Effects of acidic and neutral amino acids. *Pediatr.* 1982; 70:214-220.

JENSEN R.G. The lipids of human milk. Boca Raton: Fla: CRS Press 1989.

JENSEN RG; HAGERTY MM; Mc MAHON KE. Lipids of human milk and infants formulas. a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978; 31:990-1016.

JOINT FAO/OMS Codex Alimentarius Commission. Codex Standard for Foods for Special dietary uses including foods for infants and children and related code of hygienic practice, CAC/Vol. 9, ed. 1 Rome 1984, Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization.

JOINT FAO/OMS Expert Group on Protein Requirements. FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. No. 36 and WHO Tech. Rep. Ser. No. 301, 1965.

JORSENSEN MH, HERNELL O, LUND P, HOLMER G, MICHAELSEN KF. Visual acuity and erythrocyte docosahexaenoic acid status in breast-fed and formula-fed term infants during the first four months of life. *Lipids* 1996; 31:99-105.

JOSEPH SC. The anatomy of the infant formula controversy, *Am J Dis Child* 1981; 135:889-892.

JUNG E, CZAJKA-NARINS DM. Birth weight doubling and tripling times: an updated look at the effects of birth weight, sex, race and type of feeding, *Am J Clin Nutr* 1985; 42:182-189.

KAGAN V.E. Tocopherol stabilizes membrane against phospholipase A, free fatty acids, and lysophospholipids. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1989; 570, 121-135.

KEENAN WJ, JEWETT T, GLUECK HI. Role of feeding and vitamin K in hypoprothrombinemia of the newborn, *Am J Dis Child* 1971; 121:271-277.

KELLY FJ, RODGERS W, HANDEL J, SMITH S, HALL MA Time course of vitamin E repletion in premature infant. *Br. J. Nutr.* 1990; 63: 611-638.

KLEINMAN RE, BAHNA S, POWELL GF, SAMPSON HA. Use of infant formulas in infants with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 4:146-155.

- KOHN, G, SAWATZKI G, VAN BIERVLIET JP y ROSSENEU M. Diet and essential fatty acid status of term infants. *Acta Paediatr* 1994; 402:69-74.
- KOHNO Y, SHIRAKI K, MURA T. The effect of human milk on DNA synthesis of neonatal rat hepatocytes in primary culture. *Pediatr Res* 1991; 29:251-255.
- KOLETZKO B, y BREMER H.J. Fat content and fatty acid composition of infant formula. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 78:513-21.
- KOLETZKO B, EDENHOFER S, LIPOWSKY G REINHARDT D. Effects of a low Birthweight infant formula containing human milk levels of docosahexaenoic and arachidonic acids. *J Pediatr Gastr Nutr* 1995; 21:200-208.
- KOLETZKO B, MROTZEK N y BREMER HJ. Fatty acid composition of mature human milk in Germany. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 47:954-9.
- KOLETZKO B, THIEL I y ABIODUM PO. Fatty acid composition of mature human milk in Nigeria. *Eur. J. Nutr* 1991; 30:289-297.
- KOLETZKO B, THIEL I y ABIODUN PO. The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J. Pediatr* 1992; 120:S62-70.
- KRAMER MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr* 1981; 98:883-887.
- KRAMER MS. Does breast feeding help protect against atopic disease?. *Biologym methodology, and a golden jubilee of controversy.* *J Pediatr* 1988; 112:181-190.
- KUMPULAINEN J, VUORI E, SIIMES MA. Effect of maternal dietary selenium intake on selenium levels in breast milk. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1984; 54:251-255.
- LARYEA M.D, BIGGEMANN B, CIESLICKI P, WENDEL U. Plasma tocopherol and tocopherol to lipid ratios in a normal population and children. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 1989; 59:269-272.
- LEVANDER OA. Upper limit of selenium in infant formulas. Symposium: Upper limits of nutrients in infant formulas. Nov. 7-8, 1988. Iowa.
- LEVENTHAL JM, SHAPIRO ED, ATEN CB, BERG AT, EGERTER SA. Does breast-feeding protect against infections in infants less than 3 months of age?. *Pediatrics* 1986; 78:896-903.
- LIEMLAHI S, CAMPOY C, RIVERO M, LOPEZ C, BAYES R. Carnitine esters: Markers of Carnitine insufficiency in preterm and term neonates. XVIII ESPEN Congress, Geneva, Switzerland, 8-11 September 1996.
- LINDBERG T, SKUDE G: Amylase in human milk, *Pediatrics* 1982; 70:235-238.
- LINDQUIST B. Standards and indications for industrially produced infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64:677-683.
- LINDSTEDT S, HOLME E, LOCK EA, HIALMARSON O, STRANDVIK B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340:813-817.
- LITOV RE, COMBS GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991; 87:339-359.
- LO CW, KLEINMAN RE. Infant formula pasta and future: opportunities for improvement. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:646S-650S.
- LONNERDAL B, HERNELL O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element formulae. *Prog. Food Nutr. Sci.* 1994; 9 (1-2) 35-62.
- LONNERDAL B. Dietary factors affecting trace element bioavailability from human milk cow's milk and infant formulas. *Prog. Food Nutr. Sci.* 1985; 9 (1-2) 35-62.
- LUCAS A. Does early diet program future outcome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 365:58-67.
- LUNDSTRÖM U, SIIMES MA, DALLMAN PR: At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants?. *J Pediatr* 1977; 91:878-883.
- MACHLIN, L.J. Vitamin E: A comprehensive treatise. Dekker. New York 1980.
- MAKRIDES M, SIMMER K, GOGGIN M y GIBSON RA. Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy term infants. *Pediatr Res.* 1993; 33(4): 425-427.
- MAKRIDES M, SIMMER K, NEUMANN M, GIBSON R. Change in the polyunsaturated fatty acids of breast milk from mothers of full-term infants over 30 wk of lactation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1231-1233.
- MARSH A, LONG H, STIERWALT E: Comparative hematologic response to iron fortification of a milk formula for infants, *Pediatrics* 1959; 24:404-412.
- MARSHALL TA, ROBERTS R.J. In vitro and in vivo assessment of lipid peroxidation of infant nutrient preparations: effect of nutrition on oxygen toxicity. *J. Am. Coll. Nutr.* 1990; 9(3):190-199.
- MARTINEZ, M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J. Pediatr.* 1992; 120:S129-38.
- MARTINEZ GA, DODD DA, SMARTGEDES JA. Milk feeding patterns in the United States during the first 12 months of life. *Pediatrics* 1981; 68:863-868.
- MARTINEZ GA, KRIEGER FW. 1984 Milk-feeding patterns in the United States. *Pediatrics* 1985; 76:1004-8.
- MAUER AM: Dietary cholesterol recommendations for children. *ASDC. J. Dent. Child.* 1987; 54: 454-457.
- McCOLLUM EV: A history of nutrition. The sequence of ideas in nutrition investigations, Boston, 1957, Houghton Mifflin, (a) p. 190, (b) p. 209.
- MELEGH B. Carnitine supplementation in the premature. *Biol. Neonate.* 1990; 55:93-106.
- MEYDANI SN, NICOLOSI RJ and SEHGAL PK. Altered lipoprotein metabolism in spontaneous vitamin E deficiency of owl monkeys. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 338: 888-894.
- MILNER JA, SHERMAN L, PICCIANO MF: Distribution of selenium in human milk. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45:617-624.
- MINO M, NISHINO H. Fetal and maternal relationship in serum vitamin E level. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1973; 19:475-482.
- MIYAKE M, MIKI M, YASUDA H, OGIHARA T, MINO M. Vitamin E and the peroxidizability of erythrocyte membranes in neonates. *Free Rad. Res. Comms.* 1991; 15 (1), 41-50.
- MONDOLA P, SANTILLO M, De MERCATO R, SANTANGELO F: The effect of L-carnitine on cholesterol metabolism in rat (*Rattus bubalus*) hepatocyte cells. *Int J Biochem.* 1992; 24(7):1047-1050.
- MORISOT C. La vitamine E... aujourd'hui. *Méd. Infant.* 1984; 6: 545-557.
- MORITA T, KITAGAWA M, MINO, M. Tocopherol distribution in serum lipoproteins with respect to red blood cell tocopherol levels in children. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1989; 35: 243-251.
- MUÑOZ MT, ARGENTE J. Colesterol y aterosclerosis en la infancia. *An Esp Pediatr* 1990; 33:203-212.

- NAIR PP, JUDD JT, BERLIN E., TAYLOR PR, SHAMI S, SAINZ E, BHAGAVAN HN. Dietary fish oil-induced changes in the distribution of a-tocopherol, retinol, and b-carotene in plasma, red blood cells, and platelets: modulation by vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 58, 98-102.
- NELSON SE, ROGERS RR, ZIEGLER EE, et al: Gain in weight and length during early infancy. *Early Hum Dev* 1989; 19:223-239.
- NEUMANN CG, ALPAGH M: Birthweight doubling time: a fresh look. *Pediatrics* 1976; 57:469-473.
- NEURINGER M, REISBICK S y JANOWSKY J. The role of n-3 fatty acids in visual and cognitive development: Current evidence and methods of assessment. *J. Pediatr.* 1994; 125:S59-47.
- NIKI E. Function of vitamin E as antioxidant in the membranes. *Vitam. E*, 23-30. Ed. Mino M. Jpn. Sci. Soc. 1993 Press: Tokyo, Japan.
- NITOWSKY HM, GORDON NH, CORNBLATH M. Según EHRENKRANZ R.A. Vitamin E and the neonate. *Am. J Dis Child* 1980; 1157-1166.
- NOVAK M, MONKUS EF, BUCH M, SILVERIO J, CLOUSTON O M, CASSADY C. L- Carnitine supplementation of a soybean-based formula in early infancy : plasma and urine levels of carnitine and acylcarnitines. *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1987; 7:220-224.
- NOVAK M, PENN-WALKER D, HAHN P, MONKIS EF: Effect of carnitine on lipolysis in subcutaneous adipose tissue of newborns. *Biol neonate.* 1975; 25:85-94.
- NOWLIS GH, KESSEN W. Human newborns differentiate differing concentrations of sucrose and glucose. *Science* 1976; 191:865-866.
- OKANO T, TAMAI H, MINO M. Superoxide generation in leukocytes and vitamin E. *Int. J. Vitamin. Nutr. Res.* 1991; 61: 20-26.
- OLSON AL, REBOUCHE CJ. Gamma-butyrobetaine hydroxylase activity is not rate limiting for carnitine biosynthesis in the human infant. *J Nutr.* 1987; 117: 1024-1031.
- ORLAZI A, MAETZKE G, DONZELLI F, RUBALTELLI F: Effect of carnitine on lipid metabolism in the neonate. II. Carnitine addition to lipid infusion during prolonged total parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1984; 104:436-439.
- OSTREA EM, BALUN JE, WINKLER R, PORTER T. Influence of breast-feeding on the restoration of the low concentrations of vitamin E and b-carotene in the newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154, 1014-1017.
- PATTEL MS, JOHNSON CA, RAJAN JR and OWEN OE. The metabolism of ketone bodies in developing human brain. Development of ketone-body-utilizing enzymes and ketone bodies as precursors for lipid synthesis. *J. Neurochem* 1975; 25: 905-913.
- PARKER, L. The vitamin E antioxidant cycle in health and disease. *NATO ASI Ser., Ser A*, 246 (New developments in lipid-protein interactions and receptors function) 1993; 297-308.
- PEAKER M: Evolutionary strategies in lactation: nutritional implications, *Proc Nutr Soc* 1989; 48:53-57.
- PENN D, LUDWIGS B, SCHMIDT-SOMMERFELD E, PASCU F. Effect of nutrition on tissue carnitine concentrations in infants of different gestational ages. *Biol. Neonate* 1985; 47: 130-135.
- PERRONE L, DI PALMA L, DI TORO R, GIALANELLA G, MORO R. Interaction of trace elements in a longitudinal study of human milk from full-term and preterm mothers. *Biol. Trace Elem. Res.* 1994; 41(3):321-330.
- PIZARRO F, YIP R, DALLMAN PR, et al: Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991; 118:687-692.
- POLLACK PF, KOLDOVSKY O, NISHIOKA K. Polyamines in human and rat milk and in infant formulas. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:371-375.
- POPP-SNIJDERS C, SCHOUTEN JA, VAN BLITTERSWIJK WJ y VAN DER VEEN EA. Changes in the membrane lipid composition of human erythrocytes after dietary supplementation of (n-3) polyunsaturated fatty acids: maintenance of membrane fluidity. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986; 854:31-7.
- PRISCO D, FILIPPINI M, FRANCALANCI I, PANICCIA R, GENSINI GF, ABBA-TE R, NERI SERNERI GG. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid intake on phospholipid fatty acid composition in plasma and erythrocytes. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:925-932.
- PUTNAM JC, CARLSON SE, DE VOE PW, BARNES LA. The effect of variations in dietary fatty acids on the fatty acid composition of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in human infants. *Am. J.Clin.Nutr.* 1982; 36:106-114.
- RASSIN DK, GAULL GE, JARVENPAA AI, et al. Feeding the low-birth-weight infants: II. Effects of taurine and cholesterol supplementation on amino acids and cholesterol. *Pediatrics* 1983; 71:179.186.
- REAL DECRETO 2685/1976 por el que se aprueba la Reglamentación Técnico Sanitaria sobre preparados alimenticios para regímenes dietéticos o especiales.
- REAL DECRETO 1408/92 por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria Específica de los preparados para lactantes y preparados de continuación.
- REAL DECRETO 46/1996 del 19 de Enero por el que se modifica la Reglamentación Técnico-Sanitaria específica de los preparados para lactantes y preparados de continuación.
- REBOUCHE CJ, ENGEL AG. Tissue distribution of carnitine biosynthesis enzyme in man. *Biochim Biophys Acta* 1980; 630: 22-29.
- REBOUCHE CJ, PAULSON DJ. Carnitine metabolism and functions in humans. *Annu.Rev. Nutr.* 1986; 6:41-66.
- Reunión Conjunta OMS/UNICEF sobre la alimentación del lactante y niño pequeño. Declaración Recomendaciones. Documento FHE/79, 3. Ginebra 1979.
- RIGO J, SENTERRE J. Is taurine essential for the neonates?. *Biol neonate* 1977; 32:73-76.
- RIVERO M, CAMPOY C, PEDROSA T, BAYES R. Análisis del estado nutricional en recién nacidos a término y pretérmino en el período neonatal inmediato precoz. *Anales Españoles de Pediatría* 1994. Suppl. 57:58.
- ROBBERECH H, ROCKENS E, VAN CAILLE-BERTRAND M, et al. Longitudinal study of the selenium content in human breast milk in Belgium. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74:254-258.
- ROSEN G. A history of public health. New York 1958. M.D. Publications, pp. 351-360.
- ROSENBLUM JL, IRWIN CL, ALPERS DH: Strach and glucose oligosaccharides protect salivary -type amylase activity at acid pH, *Am J Physiol* 1988; 254:G775-G780.
- ROUTH CHF: Infant feeding and its influence of life, or the causes and prevention of infant mortality, ed. 3, New York, 1879, Wood, (a) pp. 29-35, (c) pp. 140-150.
- RUBIN DH, LEVENTHAL JM, KRASILNIKOFF PA, et al. Relationship between infant feeding and infectious illness: a prospective study of infants during the first year of life. *Pediatrics* 1990; 85:464-471.

- RUDLOFF HE, SCHMALSTIEG FC JR, MUSHTAHA AA, PALKOWETZ KH, LIU SK, GOLDMAN AS. Tumor necrosis factor- α in human milk. *Pediatr Res* 1992; 31:29-33.
- RUIZ-PALACIOS GM, CALVA JJ, PICKERING LK, et al. Protection of breast-fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. *J Pediatr* 1990; 116:707-713.
- RYAN AS, RUSH D, KRIEGER FW, LEWANDOWSKI GE. Recent declines in breast-feeding in the United States. 1984 through 1989. *Pediatrics* 1991; 88:719-727.
- SALMENPERÄ L, PERHEENTUPA J, SIIMES MA: Exclusively breast-fed healthy infants grow slower than reference infants., *Pediatr Res* 1985; 19:307-312.
- SANDERS T.A.B., HINDS A. The influence of a fish oil high in docosahexaenoic acid on plasma lipoprotein and vitamin E concentrations and haemostatic function in healthy male volunteers. *Br J Nutr*. 1992; 68(1) 163-73.
- SANDERS T.A.B., REDDY, S. The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *J Pediatr*. 120:571-577.
- SARRIA A. Recomendaciones dietéticas e hipercolesterinemia en niños. *An Esp Pediatr* 1990; 32:95-98.
- SAWATZKI G, GEORGI G y KOHN G. Pitfalls in the design and manufacture of infant formula. *Acta Paediatr* 1994; 402:40-5.
- SEBOKOVA E, GARG ML, WIERZBICKI A, THOMPSON ABR y CLANDININ MT. Alteration of the lipid composition of rat testicular plasma membranes by dietary n-3 fatty acid changes the responsiveness of Leydig cells and testosterone synthesis. *J Nutr*. 1990; 120:610-618.
- SHAMBAUGH GE, MROZAK SC and FREINKEL N. Fetal fuels I. Utilization of ketones by isolated tissues at various stages of maturation and maternal nutrition during development during late gestation. *Metabolism* 1977a; 26: 623-635.
- SHEPHERD RW, OXBOROUGH DB, HOLT TL, et al: Longitudinal study of the body composition of weight gain in exclusively breast-fed and intakemeasured whey-based formula-fed infants to age 3 months, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:732-739.
- SHIMURA S, HASEGAWA T: Changes of lipid concentrations in liver and serum by administration of carnitine added diets in rat. *J Vet Med Sci*. 1993; 55(5):845-7.
- SIES H, MURPHY ME, DI MASCIO P, STAHL WILHELM. (1992). Tocopherols, carotenoids and the glutathione system. *Lipid-Soluble Antioxid*. 160-5. Ed. Ong, A.S.H.; Packer, L. Birkhaeuser: Basel, Switzerland.
- SKANSÉN-SAPHIR U, LINDFORS A, ANDERSSON U, Cytokine production in mononuclear cells of human milk studied at the single-cell level. *Pediatr Res* 1993; 34:213-216.
- SMITH E: The wasting diseases of infants and children, ed. 4, New York, 1885, William Wood, (a) p. 14-17.
- SMITH AM, CHAN GM, MOYER-MILEUR LM, JOHNSON CE, GARDNER BR. Selenium status of preterm infants fed human milk, preterm formula, or selenium-supplemented preterm formula. *J Pediatr*. 1991; 119:429-433.
- SCHMIDT-SOMMERFELD E, PENN D. Carnitine and total parenteral nutrition of the neonate. *Biol Neonate* 1990. 58 (Suppl 1),81-88.
- SOSENKO IRS, INNIS MS, FRANK L. *Pediatr Res* 1989; 25:399-404.
- SOUBA WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9:608-617.
- SPECTOR AA y YOREK MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res*. 1985; 26:1015-35.
- STANLEY CH. New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency. *Ad. Pediatr*. 1987; 34: 59-88.
- STEWART A, ESTROPP C: Breast-feeding in the Oxford child health survey. Part II-Comparison of bottle and breast-fed babies, *BMJ* 1953; 2:305-308.
- STILL GF: The history of paediatrics. The progress of the study of diseases of children up to the end of the XVIIIth century. Oxford, 1931, Oxford University Press. (a) p. 49, (b) pp. 459-463, (c) p. 424, (d) p. 138, (e) p. 154, (f) p. 288, (g) p. 380, (h) p. 486, (i) pp. 214-221.
- STURMAN JA. Taurine in development. *J Nutr*. 1988; 118:169-176.
- SUTHERLAND JM, GLUECK HI, GESER G: Hemorrhagic disease of the newborn: breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 1967; 113:524-533.
- TAITZ LS, LUKMANJI Z: Alterations in feeding patterns and rates of weight gain in South Yorkshire infants, 1971-1977, *Hum Biol* 53:313-320.
- TAITZ LS. Foods, fads, and fats in under fives. *Nutr Health* 1987; 5:203-209.
- TANAKA H, MINO M, TAKEUCHI T. A nutritional evaluation of vitamin E status in very low birth weight infants with respect to changes in plasma and red blood cell tocopherol levels. *J Nutr Sci. Vitaminol*. 1988; 34. 293-307.
- TRACHTMAN H, BARBOUR R, STURMAN JA, et al. Taurine and osmoregulation: taurine is a cerebral osmoprotective molecule in chronic hypernatremic dehydration. *Pediatr. Res*. 1988a; 23:35-39.
- TRACHTMAN H, DEL PIZZO R, STURMAN JA, et al. Taurine and osmoregulation. Part II. Administration of taurine analogues affords cerebral osmoprotection during chronic hypernatremic dehydration. *Am. J. Dis. Child*. 1988b; 142:1194-1198.
- TUSCHIDA T, HATA Y and GOTO Y. VII Intern. Symp. on Drugs affecting lipids metabolism. Abstract Book. Milano 28-31 Maggio. 1980: 40.
- UAUY RD. Are w-3 fatty acid required for normal eye and brain development in human?. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr* 1990; 11:296-302.
- UAUY RD. Visual and hearing function measurements in studies of n-3 fatty acids requirements of infants. *J. Pediatr*. 1992; 120:S168-80.
- UAUY RD. PUFAs in the neuro-development of preterm infants. International Conference Highly unsaturated fatty acids in nutrition and disease prevention, Barcelona 4-6 November 1996.
- UAUY RD y HOFFMAN DR. Essential fatty acid requirements for normal eye and brain development. *Semin. Perinatol*. 1991; 15:449-55.
- UAUY R, MIZE C y GRUNDY S. Effect of early diet on plasma lipoprotein and LDL receptor activity at one year of age. *Pediatr. Res*. 1989; 25:126A.
- UNICEF. Alimentación, Salud y Atención, New York 1994.
- VAN CAILLIE-BERTRAND M, DEGENHART HJ, FERNANDES J: Influence of age on the selenium status in Belgium and the Netherlands. *Pediatr Res*. 1986; 20:574-576.
- VAN DER HULST RRWJ, VAN KRELL BK, VON MEYENFELD MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 334:1363-1365.

VAN GOSSUM A, KURIAN R, WHITWELL J, JEEJEEBHOY KN. Decrease in lipid peroxidation measured by pentane output in normals after oral supplementation with vitamin E. *Clin. Nutr.* 1988; 7(1), 53-57.

VERLINDEN M, VAN SPRUNDEL M, VAN DER AUWERA JC, et al.: The selenium status of Belgian population groups, II: newborns, children, and the aged. *Biol. Trace Element Res* 1983; 5:103-113.

WADE N: Bottle-feeding: adverse effects of a Western technology, *Science* 1974; 184:45.

WALTER H, GLINSMANN MD, BARTHOLMEY SJ, COLETTA F. Dietary guidelines for infants: A timely reminder. *Nutrition Reviews*, 1996; 54:50-57.

WEINGERG ED. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984; 64:65-102.

WERKMAN SH, CARLSON, SE. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids* 1996; 31:91-97.

WINBERG Y GOTHEFORS L. Significance of certain physicochemical properties of breast milk. *Abst 14th Internat Cong Pediatr, Buenos Aires, 1974; 3:269.*

WRIGHT SW, FILER LJ, MASON KE. Vitamin E blood levels in premature and full term infants. *Pediatrics* 1951; 7:386-393.

ZAMAN S, CARLSSON B, JALIL F, JEANSSON S, MELLANDER L, HANSON LA. Scientific antibodies to poliovirus type 1 in breastmilk of unvaccinated mothers before and seven years after start of community-wide vaccination of their infants with live, oral poliovirus vaccine. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:1174-1182, 1991.

ZELLER S, ADU-PEASAH P, ABRIL R, BARCLAY W. *New Sources of the Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid, for Use in Infant Nutrition Applications. PUFA in Infant Nutrition: Consensus and Controversies.* Barcelona 7-9 Noviembre 1996.

ZIEGLER EE; FOMON SJ. Cow milk, gastrointestinal blood loss and water balance in infancy. En: *Hamburger RN, ed. Food intolerance.* New York. Raven Press 1989, in press

ZUÑIGA ME, LOKESH BR y KINSELLA JE. Disparate effect of dietary fatty acids on activity of 5' nucleotidase of rat liver plasma membrane. *J. Nutr.* 1989; 119:152-160.