

Aspetti nutrizionali delle formule ipoallergeniche

Nutritional aspects of hypoallergenic formulas

M. GIOVANNINI, E. RIVA, C. AGOSTONI

V Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano

PAROLE CHIAVE. — Latti di soia - Idrolisati proteici - Formule ipoallergeniche

KEY WORDS. — *Soy formulas - Protein hydrolysates - Hypoallergenic formulas*

Introduzione

Formule speciali per la nutrizione del lattante affetto da allergia o intolleranza alle proteine del latte vaccino sono da tempo disponibili, ma la valutazione degli aspetti nutrizionali di tali preparazioni è fino ad ora rimasta nell'ombra. Richiamano però ora l'attenzione dei pediatri anche in termini nutrizionali i nuovi usi che di queste formule vengono proposti, ed in particolare la possibilità di un loro impiego per la profilassi dell'allergia. Infatti, stante la impossibilità, allo stato attuale, di intervenire sulla sintesi delle IgE in modo diretto, ed anche se non è chiaro a tutt'oggi quale sia la efficacia delle formule speciali al fine della prevenzione delle malattie allergiche, l'«evitamento» delle proteine del latte vaccino nel periodo neonatale — periodo a rischio per eccellenza — è l'unica possibilità teoricamente proponibile e praticamente attuabile in questo senso; e di fatto stiamo assistendo ad un impiego sempre più vasto di formule speciali a scopo profilattico in bambini a rischio allergico. A questo fine, le proposte sono essenzialmente di 4 tipi:

- latti di soia,
- idrolisati di soia,
- idrolisati di sieroproteine del latte,
- idrolisati di caseina.

Alcune di queste formule ipoallergeniche rappresentano una soluzione di compromesso in quanto, nate con la indicazione precipua del trattamento di stati dispeptici o diarroici, si sono trovate successivamente a corrispondere anche ai requisiti richiesti per la terapia e/o la profilassi dell'atopia. Solo nelle formule più recenti, nate espressamente per la profilassi, si è cercato di operare una distinzione di composizione, che tenesse conto anche delle esigenze di palatabilità per una migliore compliance da parte del lattante: per esempio, mantenendo il lattosio quale principale fonte glucidica, in assenza di precise indicazioni per il deficit di lattasi. Senza voler entrare nel vasto merito dell'efficacia e dell'opportunità dell'uso di questi prodotti, gli interrogativi intorno alla adeguatezza nutrizionale di questo tipo di formule vertono intorno a tre punti principali:

- 1) l'eventuale deficit di nutrienti;
- 2) la composizione qualitativa;
- 3) la presenza di squilibri quantitativi tra i componenti nutrizionali.

Deficit di nutrienti

In termini generali, un deficit di nutrienti può essere determinato da un deficit di composizione o da un deficit di assorbimento: quest'ultima situazione è legata alla biodisponibilità di un composto, e dipende essenzialmente dalle diverse caratteristiche delle fonti proteiche e delle metodiche di preparazione. Molecole azotate da una parte, minerali ed oligoelementi dall'altra, sono gli elementi più direttamente coinvolti in tali meccanismi.

Deficit di molecole azotate

Nelle formule a base di soia sono stati più volte ipotizzati possibili deficit di metionina, carnitina e taurina. La metionina è un aminoacido essenziale scarsamente rappresentato nei legumi, di cui costituisce il primo aminoacido limitante. È stato dimostrato che il valore biologico di preparazioni proteiche derivate dalla soia viene innalzato dall'aggiunta di metionina¹. La supplementazione sembra però superflua quando l'apporto proteico è adeguato, poiché in questo caso è migliore l'utilizzazione degli aminoacidi²; in ogni caso, tutti i latti di soia attualmente in commercio in Italia sono supplementati con metionina.

Carnitina e taurina sono state definite molecole «a essenzialità condizionata»: benché infatti esse siano contenute in quantità irrilevanti negli alimenti di origine vegetale³⁻⁶, la loro sintesi è possibile nell'organismo in condizioni fisiologiche.

La carnitina è implicata in numerose attività del metabolismo energetico: ossidazione ottimale degli acidi grassi a lunga catena a livello mitocondriale, metabolismo ossidativo degli acidi grassi a media e corta catena (forse nei perossisomi), catena energetica degli aminoacidi a catena ramificata. La sintesi endogena parte da lisina e metionina, e gli alimenti di origine animale ne

Tab. I.

Latti di soia: minerali ed oligoelementi.

Soy-based formulas: minerals and trace elements.

Latte di soia	per 100 ml di latte ricostituito						
	Fe (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Ca/P	Zn (mg)	Cu (µg)	Zn/Cu
Alsoy	0,8	60	43	1,4	0,6	40	15
Humana SL	1,0	50	25	2,0	0,35	70	5
Isomil	1,2	70	50	1,4	0,5	50	10
Multisoy	0,3	51	32	1,6	0,08	32	2,5
Neo-soyal	1,1	71	42	1,7	0,47	40	11,7
Som biberon	0,8	56	42	1,3	0,3	60	5

sono i più ricchi. Il deficit è possibile in caso di scarso apporto esogeno (anche di precursori) associato a bassa attività sintetica (esempio nel prematuro in nutrizione parenterale). Mancano ancora prove sicure per giustificare l'aggiunta di routine a tutte le formule di soia ⁷ che comunque in Italia ne sono già supplementate o stanno per esserlo.

Osservazioni analoghe valgono per la taurina, composto terminale della via metabolica degli aminoacidi solforati (metionina e cisteina), ben rappresentato negli alimenti di origine animale: casi di deficit documentati clinicamente e strumentalmente sono limitati alle stesse situazioni già ricordate per la carnitina, vale a dire in soggetti in nutrizione parenterale totale da lungo tempo ⁸; il prematuro, dotato di una scarsa potenzialità sintetica, rappresenta un altro soggetto a rischio di scarso intake. Oltre al ruolo fisiologicamente definito nella coniugazione degli acidi biliari, recentemente alla taurina sono stati assegnati nuovi ruoli da prendere in considerazione nel definirne l'essenzialità: stabilizzatore delle membrane (retina e sistema nervoso centrale), modulatore del flusso cationico intracellulare, antiossidante e fattore di crescita simil-insulinico ⁹. La supplementazione di routine rimane comunque oggetto di discussione, anche se le formule sono già supplementate o stanno per esserlo. Una situazione analoga alle formule di soia per quanto riguarda carnitina e taurina riguarda gli idrolisati proteici: in pratica, dovremmo entro breve termine avere tutte le formule alternative ai latti adattati supplementate con taurina e carnitina.

Deficit di minerali ed oligoelementi

Si tratta del campo fatto oggetto di studi più estesi per quanto riguarda le formule a base di soia. In tabella I sono riportati i contenuti di ferro, calcio, fosforo, rame e zinco e relativi rapporti nelle formule di soia attualmente disponibili in Italia. Numerosi studi clinici e sperimentali hanno indagato l'assorbimento dei principali minerali in corso di alimentazione a base di soia:

— ferro: l'assorbimento viene inibito da fitati, antinutrienti di natura proteica ¹⁰ e da un composto vegetale similferritinico ¹¹; viene favorito da supplementa-

zione con acido ascorbico ¹². Esperienze cliniche non dimostrano deficit di ferro in soggetti allattati con formule a base di soia ¹³;

— zinco e rame: il loro assorbimento viene inibito dai fitati ¹⁴ e favorito dalla rimozione dei fitati tramite precipitazione e dalla degradazione enzimatica con fitasi ¹⁵; è comunque dimostrato che il lattante può regolare la ritenzione di zinco secondo i fabbisogni ¹⁶. Secondo Lonnerdal ¹⁷, particolarmente penalizzato risulta l'assorbimento di rame, di cui comunque le attuali formule sono abbondantemente supplementate. Infine, nella valutazione della composizione di una formula non va dimenticato che l'ESPGAN ha indicato un rapporto zinco-rame > 10 per ottenere un assorbimento di zinco libero da possibili competizioni;

— calcio e fosforo: la mineralizzazione ossea in nati a termine allattati con formule a base di soia è paragonabile a quella di lattanti allattati al seno, mentre le formule adattate comportano una maggiore densità (effetto extra-fisiologico?) ¹⁸. Mentre nel neonato a termine non è stata registrata alcuna segnalazione di turbe del metabolismo calcio/fosforo ¹⁹, è stato sottolineato che una condizione di ipofosfemia associata all'uso prolungato di formule a base di soia nei prematuri può accelerare il rischio di rachitismo ipofosfatemico ⁷. Peso, lunghezza e circonferenza cranica sono invece nella norma in tutti gli studi eseguiti ²⁰.

In base alle precedenti osservazioni, si può concludere che nei nati a termine i latti di soia possono costituire una valida alternativa rispetto alle formule di latte vaccino in termini di crescita e mineralizzazione ossea ^{20 21}. Benché sia riconosciuto che i legumi in genere contengono sostanze ad attività inibitoria sull'assorbimento di oligoelementi — in particolare il processo di preparazione della quota proteica può comportare la formazione di complessi molto forti tra proteine, acido fitico ed alcuni minerali, con danno per la biodisponibilità di questi ultimi —, le attuali tecniche di trattamento termico delle proteine della soia diminuiscono l'attività inibitoria di alcune sostanze (emoagglutinine e tripsina), incrementando contemporaneamente la digeribilità della quota proteica e la biodisponibilità dei minerali ⁷. La stessa quantità di acido fitico presente nelle prepa-

razioni usate dalla maggior parte delle case produttrici è molto bassa (dell'ordine di circa 20 mg/100 g di polvere). Nel pretermine invece i lattini di soia non sono raccomandati per l'uso di routine²², ma dovrebbero essere usati solo per specifiche indicazioni terapeutiche e per periodi non superiori a 3-4 settimane⁷. Una controindicazione all'uso dei lattini di soia è invece costituita dai soggetti con deficit di funzione renale (es. insufficienza renale cronica) per il contenuto di alluminio, che nei sani nati a termine allattati con formule a base di soia non mostra invece variazioni plasmatiche rispetto agli allattati al seno²³.

Meno dati sono disponibili per quanto riguarda gli idrolisati proteici veri e propri e l'assorbimento di oligoelementi; è stato ipotizzato su base sperimentale un assorbimento facilitato per la presenza di peptidi ad azione ligandino-simile e di aminoacidi, sodio e monosaccaridi che favorirebbero l'assorbimento di acqua e conseguentemente di oligoelementi²⁴.

Un recente lavoro sperimentale ha evidenziato una percentuale di ritenzione di calcio simile per idrolisati di siero-proteine e formule adattate²⁵. Rimane comunque l'interrogativo su quanto l'assenza di lattosio da questo tipo di formule (così come anche nelle preparazioni a base di soia) possa condizionare una modifica delle condizioni ambientali enteriche (pH, flora...) e quindi influire sulla polarità e l'assorbimento di composti ionici.

Composizione qualitativa

L'analisi qualitativa della composizione delle formule ipoallergeniche verte essenzialmente sulle quote lipidica e glucidica.

Lipidi

I lipidi impiegati nelle formule a base di soia e negli idrolisati sono essenzialmente costituiti da miscele di grassi vegetali che, analogamente a quanto segnalato per i lattini adattati, presentano una quota di acido linoleico quantitativamente adeguata, ma squilibrata nella maggior parte dei casi rispetto al linolenico, a seconda della fonte vegetale dei grassi utilizzata (Tab. II). L'olio di soia e l'olio di oliva risultano gli oli con rapporto più vicino a quello indicato come ottimale (acido linoleico: acido linolenico < o uguale a 10); tale rapporto risulta il più idoneo a prevenire possibili azioni di disturbo competitivo reciproco per le reazioni enzimatiche che portano alla sintesi dei derivati polinsaturi, molecole di cui le strutture nervose e le membrane sono particolarmente avidi nei primi mesi di vita^{26, 27}.

Va invece sottolineata la persistenza in alcune formule (Tab. III) dei cosiddetti MCT (trigliceridi a media catena), ritenuti utili nella rialimentazione delle diarre: è noto che gli MCT sono assorbiti generalmente meglio dei trigliceridi a lunga catena, in quanto non necessitano della solubilizzazione con sali biliari; né

Tab. II.

Acidi grassi negli oli vegetali di più comune uso (Da: Souci SW, Fachman W, Kraut H. *Food composition and nutrition tables 1986/87*).

Fatty acids in most commonly used vegetable oils.

	Acidi grassi (g/100 g di olio)				Rapporto linoleico: linolenico
	Saturi	Oleico	Linoleico	Linolenico	
Oliva	13	72	8	0,9	9:1
Mais	13	31	50	0,9	60:1
Girasole	8	11,5	74	0,47	150:1
Cocco	86,5	6,7	1	tracce	n.r.
Soia	13,5	20	53,5	7,5	7:1
Palma	45	37,5	10,5	0,5	21:1

Tab. III.

MCT in lattini di soia ed ipoallergenici.

MCT in soy-based and hypoallergenic formulas.

Latte	MCT % dei lipidi totali
Alfarè	50%
Alimentum	50%
Multisoy	40%
Nutrinaut	50%
Peptinaut	50%
Pregestimil	40%

sono riportati effetti dannosi ascrivibili alla presenza di MCT fino al 50% della quota lipidica nella dieta²⁸. Tuttavia sono riportati alcuni effetti indesiderati secondari all'uso estensivo e prolungato di MCT in animali da esperimento ed in soggetti affetti da patologia gastroenterica quali: basso assorbimento di vitamine liposolubili, danno epatico e scarso accrescimento ponderale²⁹.

Ci si può quindi domandare se valga la pena somministrare questo tipo di miscela lipidica, usata in formule progettate per sintomatologie dispeptiche, nella prevenzione e nella terapia delle patologie a carattere atopico, ad un soggetto che peraltro non ha problemi di assorbimento.

Carboidrati

Il lattosio è assente dalla maggior parte delle formule speciali. Come già ricordato, ciò in teoria potrebbe condizionare una variazione della acidità intestinale, con possibili ripercussioni sulla biodisponibilità di minerali ed oligoelementi (in attesa di verifiche). Benché il galattosio sia un componente fondamentale dei glicolipidi cerebrali, nell'uomo non sono stati descritti mai effetti negativi da deficit di lattosio in lattanti³⁰, perché esistono meccanismi di sintesi endogena di galattosio dal glucosio altamente efficienti. Il rilievo per cui, di fronte

Tab. IV.

Carboidrati in latti di soia ed ipoallergenici.

Carbohydrates in soy-based and hypoallergenic formulas.

Formula	Carboidrati g/100 ml					
	L	MD	S	G	F	A
Alfarè	0,1	6,7	—	—	—	—
Alimentum	—	—	6,9	—	—	3,3
Alsoy	—	7,5	—	—	—	—
Humana SL	—	6,1	—	—	—	—
Isomil	—	3,45	3,45	—	—	—
Multisoy	—	0,5	2,9	3,46*	—	—
Neo-soyal	—	7,2	—	—	—	—
Nidina HA	5,1	2,2	—	—	—	—
Nutramigen	—	—	6,3	—	—	2,4
Peptinaut	0,1	9	—	—	—	—
Pregestimil	—	9,1	—	—	—	—
Pregomin	—	6,8	—	—	—	1,8
Profylac	—	3,5	1,5	—	—	2,0
Som biberon	—	3,9	—	3,1	—	0,6

L = lattosio; MD = maltodestrine; S = saccarosio; G = glucosio; F = fruttosio; A = amido; * = sciroppo di glucosio

ad una richiesta elevata di substrati per la formazione dei tessuti cerebrali nelle prime epoche della vita, un apporto esogeno di galattosio sia comunque utile, appare oggi poco proponibile.

Il galattosio esogeno, infatti, subisce una clearance molto rapida ed efficiente da parte del fegato ³¹, che lo trasforma rapidamente in glucosio.

Considerata la composizione eterogenea dal punto di vista dei carboidrati (Tab. IV) e la costituzione «elementare» degli idrolisati, sarebbe altamente desiderabile approfondire le conoscenze circa la risposta glicemica ed insulinica a tali formule, risposte che risultano tuttora mal conosciute.

Su di esse oltre alla composizione glucidica potrebbe influire anche l'assorbimento delle molecole peptidiche, dal momento che alcuni aminoacidi (in particolare quelli a catena ramificata) possono determinare condizioni di ipersecrezione insulinica, con conseguenti controrisposte regolatorie evocanti il senso di fame ed un incremento di peso extrafisiologico.

Di fronte alle difficoltà di eseguire tali studi nel bambino sano, anche per motivi etici, lo studio dell'incremento della massa magra attraverso l'analisi impedenziometrica potrebbe dare informazioni indirette sulla regolazione insulinica e sulla utilizzazione dei macronutrienti.

Lo stato attuale delle conoscenze circa i carboidrati impiegati nelle formule speciali ci pare comunque che possa essere così riassunto ³²:

- l'indice glicemico del maltosio è circa il doppio rispetto a quello del saccarosio;
- mancano dati relativi a maltodestrine e lattosio;
- l'indice glicemico dell'amido dipende dalle modalità di estrazione e preparazione.

Squilibri quantitativi

Dalle osservazioni precedenti, emerge l'importanza di un apporto proteico vicino ai fabbisogni reali del lattante: si tratta oggi forse del punto più in discussione anche per quanto riguarda le formule adattate, al centro di numerosi studi sperimentali e clinici.

Il fabbisogno ottimale di proteine e sostanze azotate durante l'infanzia non è ancora stato definito con certezza. Per quanto riguarda le formule adattate, sono state dimostrate differenze significative negli aminoacidogrammi degli allattati al seno e degli allattati artificialmente ³³. Tali differenze, associate ai livelli più elevati di azoto plasmatico ed a differenti indici di crescita negli allattati artificialmente, hanno fatto presupporre in questi soggetti la possibilità di antifisiologici «carichi» metabolici a carico di organi in via di sviluppo ³⁴.

L'analisi compositiva di alcune formule a base di soia rivela ³⁵: livelli più elevati di azoto totale rispetto al latte materno ed alle formule di latte vaccino; quote molto variabili di azoto non proteico (tra l'1% ed il 25%); livelli di urea ai limiti della determinabilità. Tali condizioni potrebbero condurre alla accentuazione degli squilibri aminoacidemici già segnalati nelle normali formule adattate, considerando la biodisponibilità segnalata dei nutrienti dalle preparazioni di soia dell'ultima generazione.

Per quanto riguarda gli idrolisati, va innanzitutto ricordato che essi presentano una superiorità nutrizionale in sede metabolica rispetto alle miscele di aminoacidi liberi. Per la migliore sintesi è infatti necessario che gli aminoacidi essenziali siano contemporaneamente disponibili: mentre è documentata un'ampia variabilità nell'assorbimento di aminoacidi da miscele di aminoacidi

liberi ³⁶, l'azoto aminoacidico totale viene assorbito più velocemente da idrolisati proteici che da equivalenti miscele di aminoacidi liberi ³⁷; alcuni lavori sperimentali indicano che nel neonato piccole molecole peptidiche possono essere assorbite più velocemente di equivalenti miscele di aminoacidi liberi ³⁸.

Una volta assicurato l'elevato grado di biodisponibilità degli aminoacidi dagli idrolisati, va controllato il possibile effetto opposto, vale a dire il rischio di squilibri plasmatici per eccesso di molecole peptidiche. I dati sulla tolleranza biochimica di queste formule sono attualmente ancora scarsi, rispetto alla massa di dati accumulata nel caso delle formule di latte vaccino. Sembra ormai stabilito che le formule adattate determinano l'incremento plasmatico di alcuni aminoacidi, in particolare treonina e aminoacidi a catena ramificata: non è ancora chiaro se l'aminoacidogramma più simile a quello dell'allattato al seno sia evocato da formule a prevalenza caseinica o sieroproteica. La particolare formulazione degli idrolisati potrebbe accentuare tali differenze. Ricordiamo che, oltre agli idrolisati di caseina e sieroproteine, sono recentemente stati posti in commercio degli idrolisati di soia e collagene su cui mancano decisamente dati nutrizionali relativamente agli aminoacidi.

In un primo lavoro di una ventina di anni fa ³⁹ veniva riportato un range di normalità per gli aminoacidi plasmatici sia in bambini allattati con formule di latte vaccino che in bambini allattati con idrolisato di caseina (Nutramigen). Più recentemente, è stato pubblicato un lavoro su lattanti di sei giorni mantenuti a formula ipoallergenica - Nidina HA ⁴⁰ — i quali presentavano:

- livelli più elevati di aminoacidi essenziali;
- un rapporto più elevato aminoacidi essenziali/aminoacidi totali;
- concentrazioni di urea più basse

rispetto a controlli allattati al seno. Secondo gli Autori, i dati confermavano un buon utilizzo dell'azoto; a nostro parere, tale studio mostra dei limiti chiari, a riprova della difficoltà di ottenere dei dati precisi e corretti in indagini di questo tipo: non vengono ad esempio riportate le quantità di latte assunte dai soggetti dei due gruppi, né una analisi media del latte materno; non è specificata la distanza dal pasto del prelievo; non vengono descritte le modalità del parto (probabilmente origine di differenti stati catabolici modificanti il pattern aminoacidemico); non vengono riportati i valori di triptofano; le conclusioni stesse degli Autori appaiono discutibili.

L'interrogativo «idrolisato di sieroproteine o di caseina» rimane quindi aperto anche da un punto di vista nutrizionale, uscendone semmai ulteriormente amplificato.

Conclusioni

Alcuni aspetti nutrizionali dei lattici di soia e degli idrolisati sono oggi ben conosciuti, e costituiscono la base per ulteriori miglioramenti, che possono più diretta-

mente interessare la biodisponibilità di minerali ed oligoelementi e la composizione lipidica. Studi metabolici più approfonditi (in analogia con quanto accade per le comuni formule adattate) sembrano invece a questo punto necessari per definire:

- il pattern aminoacidemico ed i parametri plasmatici e di escrezione dell'azoto;
- l'indice glicemico e la risposta insulinica;
- il senso di sazietà;
- l'incremento di massa magra corporea,

allo scopo di evitare ai bambini che ne fanno uso (già di per sé predisposti ad allergia) un ulteriore aggravio di svantaggi nutrizionali e metabolici.

In definitiva quindi, ci pare che mentre ancora sono oggetto di discussione i pregi immunologici delle formule speciali, le conseguenze nutrizionali a lungo termine dovranno essere meglio precisate prima che l'utilizzazione di tali prodotti possa essere raccomandata senza restrizioni: nulla ci permette oggi di affermare con sicurezza quando e per quanto tempo le proteine del latte vaccino, ed eventualmente altre proteine di origine alimentare, debbano essere escluse dalla dieta del bambino a rischio di sviluppare allergia.

Bibliografia e Note

- ¹ Fomon SJ, Ziegler EE, Filer LJ.
Methionine fortification of a soy protein formula fed to infants.
Am J Clin Nutr 1979; 32:2460.
- ² Torun B, Viteri FE, Young VR.
Nutritional role of soya protein for humans.
In: «Proceedings of the conference on soya processing and utilization».
J Am Oil Chem Soc 1981; 58:400.
- ³ Broquist HP.
Carnitine.
In: Shils ME, Young VR, eds. «Modern nutrition in health and disease». Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 453.
- ⁴ Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ.
Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children.
Am J Clin Nutr 1989; 50:301.
- ⁵ Hayes KC.
Taurine.
In: Shils ME, Young VR, eds. «Modern nutrition in health and disease». Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 464.
- ⁶ Laidlaw SA, Shultz TD, Cecchino JT, Kopple JD.
Plasma and urine taurine levels in vegans.
Am J Clin Nutr 1988; 47:660.
- ⁷ Committee on Nutrition.
Soy protein formulas: recommendations for use in infant feeding.
Pediatrics 1983; 72:359.
- ⁸ Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME, Kopple JD.
Taurine concentrations in plasma and blood cells of patients undergoing long-term total parenteral nutrition.
Am J Clin Nutr 1984; 44:398.
- ⁹ Chesney RW.
Taurine: is it required for infant nutrition?
J Nutr 1988; 118:6.
- ¹⁰ Lonnerdal B.
Dietary factors affecting trace elements absorption in infants.
Acta Paediatr Scand 1989; 351:109.

- ¹¹ Lynch SR, Covell AM.
Iron in soybean flour is bound to phytoferritin.
Am J Clin Nutr 1987; 45:866.
- ¹² Gilloly M, Torrance JD, Bothwell TH, MacPhail AP, Derman DP, Mills W, Mayet F.
The relative effect of ascorbic acid on iron absorption from soy-based and milk-based infant formulas.
Am J Clin Nutr 1984; 40:522.
- ¹³ Hertrampf E, Cayazzo M, Pizarro F.
Bioavailability of iron in soy-based formulas and its effects on iron nutriture in infancy.
Pediatrics 1986; 78:640.
- ¹⁴ Lonnerdal B, Cederblad A, Davidsson L, Sandsrom B.
The effect of individual components of soy formula and cow's milk formula on zinc bioavailability.
Am J Clin Nutr 1984; 40:1064.
- ¹⁵ Lonnerdal B, Bell JG, Hendrickx AG, Burns RA, Keen CL.
Effect of phytate removal on zinc absorption from soy formula.
Am J Clin Nutr 1988; 48:1301.
- ¹⁶ Ziegler EE, Figueroa-Colon R, Serfass RE, Nelson SE.
Effect of low dietary zinc on zinc metabolism in infancy: stable isotope studies.
Am J Clin Nutr 1987; 45:849.
- ¹⁷ Lonnerdal B, Bell JG, Keen CL.
Copper absorption from human milk, cow's milk and infant formulas using a suckling rat model.
Am J Clin Nutr 1985; 42:836.
- ¹⁸ Steichen JJ, Tsang RC.
Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula.
J Pediatr 1987; 110:687.
- ¹⁹ Review.
Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula.
Nutr Rev 1988; 46:152.
- ²⁰ Bainbridge RR, Mimouni F, Tsang RC.
Bone mineral content of infants fed soy-based formula.
J Pediatr 1988; 113:205.
- ²¹ Fomon SJ.
Reflections on infant feeding in the 1970s and 1980s.
Am J Clin Nutr 1987; 46:171.
- ²² Mauer AM, Dweck HS, Holmes F.
Soy protein formulas: recommendations for use in infant feedings.
Pediatrics 1973; 72:359.
- ²³ Litov RE, Sickles VS, Chan GM, Springer MA, Cordano A.
Plasma aluminum measurements in term infants fed human milk or a soy-based infant formula.
Pediatrics 1989; 84:1105.
- ²⁴ Wapnir RA.
The role of protein breakdown products in the absorption of essential trace elements.
In: Lifshitz F, ed. «Nutrition for special needs in infancy». New York, Basel: Marcel Dekker Inc, 1985: 37.
- ²⁵ Rudloff S, Lonnerdal B.
Calcium retention from milk-based infant formulas, whey-hydrolysed formula, and human milk in weanling rhesus monkeys.
AJDC 1990; 144:360.
- ²⁶ Clandinin MT, Chappell JE, Van Aerde JEE.
Requirements of newborn infants for long chain polyunsaturated fatty acids.
Acta Paediatr Scand Suppl 1989; 351:63.
- ²⁷ Neuringer M, Connor WE.
n-3 fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality.
Nutr Rev 1986; 44:285.
- ²⁸ Pencharz PB.
Nutrition of the low-birth-weight infant.
In: Grand RJ, Sutphen JL, Dietz WH, eds. «Pediatric nutrition: theory and practice». Boston: Butterworths, 1987: 313.
- ²⁹ Jenkins DJA.
Nutrition and diet in management of diseases of the gastrointestinal tract. Small intestine.
In: Shils ME, Young VR, eds. «Modern nutrition in health and disease». Philadelphia: Lea & Febiger, 1988:1151.
- ³⁰ Berry HK.
Galactosemia.
In: Tsang RC, Nichols BF, eds. «Nutrition during infancy». Philadelphia: Hanley & Belfus Inc, 1988: 359.
- ³¹ Segal S.
The biochemistry and physiology of galactose utilization.
In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. «The metabolic basis of inherited disease» 6th Ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1989: 453.
- ³² Anderson JW.
Nutrition management of diabetes mellitus.
In: Shils ME, Young VR. «Modern nutrition in health and disease». Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 1201.
- ³³ R  ih   NCR.
Milk protein quantity and quality and protein requirements during development.
Adv Pediatr 1989; 36:347.
- ³⁴ Axelsson I.
Growth and metabolism in human milk or formula fed infants during weaning.
Malmö: Studentlitteratur (Lund University), 1989.
- ³⁵ Donovan SM, Lonnerdal B.
Non-protein nitrogen and true protein in infant formulas.
Acta Paediatr Scand 1989; 78:497.
- ³⁶ Matthews DM, Burston D.
Absorption of proteins and their digestion products in early life.
In: Lifshitz F. «Nutrition for special needs in infancy». New York, Basel: Marcel Dekker Inc, 1985: 13.
- ³⁷ Silk DB, Fairclough DB, Clark ML, Hegarty JE, Marrs TC, Addison JM, Burston D, Clegg KM, Matthews DM.
Use of a peptide rather than free amino acid nitrogen source in chemically defined «elemental» diets.
J Parent Ent Nutr 1980; 4:548.
- ³⁸ Himukai M, Konno T, Hoshi T.
Age-dependent changes in intestinal absorption of dipeptides and their constituent amino acids in the guinea pig.
Pediatr Res 1980; 14:1271.
- ³⁹ Stegink LD, Schmitt J.
Post-prandial serum amino acid levels in young infants fed casein hydrolysate-based formulas.
Nutr Rep Int 1971; 32:93.
- ⁴⁰ Rigo J, Verloes A, Senterre J.
Plasma amino acid concentrations in term infant fed human milk, a whey-predominant formula, or a whey hydrolysed formula.
J Pediatr 1989; 115:752.

Le richieste di estratti vanno indirizzate a: Prof. M. Giovannini, Clinica Pediatrica V, Università degli Studi di Milano, Via A. di Rudini 8, 20142 Milano MI.