

# Efectele laptelui de creștere suplimentat cu prebiotice și LCPUFA asupra infecțiilor la copiii mici

Pantipa Chatchatee<sup>1</sup>,  
Way S. Lee<sup>2</sup>,  
Eugenia Carrilho<sup>3</sup>,  
Pensri Kosuwon<sup>4</sup>,  
Nipat Simakachorn<sup>5</sup>,  
Yalcin Yavuz<sup>6</sup>,  
Bastiaan Schouten<sup>6</sup>,  
Patricia Logtens-de Graaff<sup>6</sup>,  
Hania Szajewska<sup>7</sup>

1. Departamentul de Medicină,  
Divizia de Alergologie și  
Imunologie, Universitatea  
Chulalongkorn,  
Bangkok, Thailanda

2. Departamentul de Pediatrie,  
Universitatea Malaya -  
Centrul Medical,  
Kuala Lumpur, Malaysia

3. Departamentul de Pediatrie,  
Clinica Pediatrică da Amadora,  
Portugalia

4. Departamentul de Pediatrie,  
Divizia de Gastroenterologie  
Pediatrică, Universitatea Khon  
Kaen, Khon Kaen, Thailanda

5. Departamentul de  
Pediatrie, Spitalul Maharaj  
Nakhon Ratchasima, Nakhon  
Ratchasima, Thailanda

6. Nutricia Research,  
Utrecht, Olanda

7. Departamentul de Pediatrie,  
Universitatea de Medicină din  
Varșovia, Polonia

Autor corespondent:  
Patricia Logtens-de Graaff,  
e-mail: patricia.logtens@  
danone.com

Primit pe 9.04.2013;  
Acceptat pe 15.11.2013.

## Abstract

**Objective.** The aim of this study was to investigate the effect of growing-up milk (GUM) with added short-chain galacto-oligosaccharides (scGOS)/ long-chain fructo-oligosaccharides (lcFOS) (9:1) (Immunofortis) and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) on the occurrence of infections in healthy children attending day care centres.

**Methods.** In a randomised double-blind controlled, parallel, multicountry intervention study, 767 healthy children, ages 11 to 29 months, received GUM with scGOS/lcFOS/LCPUFAs (the active group, n¼388), GUM without scGOS/lcFOS/LCPUFAs (the control group, n¼379), or cow's milk (n¼37) for 52 weeks. The primary outcome measure was the number of episodes of upper respiratory tract infections or gastrointestinal infections based on a combination of subject's illness symptoms reported by the parents during the intervention period.

**Results.** Children in the active group compared with the control group had a decreased risk of developing at least 1 infection (299/388 [77%] vs 313/379 [83%], respectively, relative risk 0.93, 95% confidence interval [CI] 0.87–1.00; logistic regression P¼0.03). There was a trend toward a reduction (P¼0.07) in the total number of infections in the active group, which was significant when confirmed by one of the investigators (268/388 [69%] vs 293/379 [77%], respectively, relative risk 0.89, 95% CI 0.82–0.97; P¼0.004, post hoc). More infectious episodes were observed in the cow's milk group, when compared with both GUM groups (34/37 [92%] vs 612/767 [80%], respectively, relative risk 1.15, 95% CI 1.04–1.28).

**Conclusions.** This is the first study in children to show a reduced risk of infection following consumption of GUM supplemented with scGOS/lcFOS/n-3 LCPUFAs. The borderline statistical significance justifies a new study to confirm this finding.

**Keywords:** growing-up milk, infection, n-3 LCPUFAs, scGOS/lcFOS, young children

## Rezumat

**Obiectiv.** Scopul acestui studiu a fost de a investiga efectul laptelui de creștere (GUM, growing-up milk) suplimentat cu galacto-oligozaharide cu lanț scurt (scGOS, short-chain galacto-oligosaccharides)/ fructo-oligozaharide cu lanț lung (lcFOS, long-chain fructo-oligosaccharides) (9:1) (Immunofortis) și acizi grași polinesaturați cu lanț lung (LCPUFA, long-chain polyunsaturated fatty acids) n-3 asupra apariției infecțiilor la copiii sănătoși care frecventează creșa sau grădinița.

**Metode.** În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat, cu grupuri paralele, desfășurat în mai multe țări, intervențional, un număr de 767 de copii sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 11 și 29 de luni, au primit GUM cu scGOS/lcFOS/LCPUFA (grupul activ, n = 388), GUM fără scGOS/lcFOS/LCPUFA (grupul de control, n = 379) sau lapte de vacă (n = 37) timp de 52 de săptămâni. Criteriul de evaluare primar a fost reprezentat de numărul episoadelor de infecții de tract respirator superior sau infecții gastrointestinale, pe baza unei combinații a simptomelor de boală ale copiilor raportate de părinți în timpul perioadei de intervenție.

**Rezultate.** Copiii din grupul activ, comparativ cu cei din grupul de control, au prezentat un risc scăzut de a dezvolta cel puțin o infecție (299/388 [77%], comparativ cu 313/379 [83%], respectiv, risc relativ 0,93, interval de încredere [CI] de 95%, 0,87-1; P=0,03, regresie logistică). A existat o tendință către o reducere (P=0,07) a numărului total de infecții în grupul activ, care a fost semnificativă atunci când a fost confirmată de unul dintre investigatori (268/388 [69%], comparativ cu 293/379 [77%], respectiv, risc relativ 0,89, CI 95% 0,82-0,97; P=0,004, post hoc). Au fost observate mai multe episoade infecțioase în grupul cu lapte de vacă în comparație cu ambele grupuri cu GUM (34/37 [92%] comparativ cu 612/767 [80%], respectiv, risc relativ 1,15, CI 95% 1,04-1,28).

**Concluzii.** Acesta este primul studiu realizat pe copii care a evidențiat un risc redus de infecție după consumul de GUM suplimentat cu scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3. Semnificația statistică de graniță justifică efectuarea unui nou studiu pentru confirmarea acestei constatări.

**Cuvinte-cheie:** lapte de creștere, infecție, LCPUFA n-3, scGOS/lcFOS, copii

Medicii Chatchatee și Lee au participat în mod egal la acest studiu.

YY, B.S. și PL sunt angajați ai Nutricia Research. Ceilalți autori nu au raportat conflicte de interes.

Drepturi de autor © 2014 deținute de Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică și Societatea Nord-Americană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică. Acesta este un articol cu acces liber, distribuit în conformitate cu termenii licenței Creative Commons de atribuire non-comercială fără derivate 3.0, conform căreia descărcarea și partajarea lucrării sunt permise, cu condiția ca aceasta să fie citată în mod adecvat. Lucrarea nu poate fi modificată în nici un fel și nu poate fi utilizată comercial.

În numeroase țări dezvoltate, mulți părinți își trimit sugarii și copiii mici în creșe și grădinițe. Este bine documentat faptul că frecventarea creșelor și grădinițelor crește riscul infecțiilor și că riscul infecțiilor crește odată cu numărul de copii dintr-o grupă(1-3). Atât infecțiile respiratorii, cât și infecțiile gastrointestinale (IGI) sunt o cauză majoră de boli la copiii care frecventează creșa sau grădinița(4). Cel puțin 89% dintre absențele asociate bolii dintr-o creșă sau grădiniță sunt rezultatul bolilor infecțioase, dintre care 60% până la 70% sunt cauzate de infecții respiratorii. Un studiu realizat de Ponka și colab.(5) a raportat faptul că cele mai frecvente diagnostice au fost de infecții de tract respirator superior (ITRS; 46%), diaree (17%), otită medie (12,9%), infecție oculară (4%), amigdalită acută (3,2%) și bronșită (3%). Primii trei ani de viață sunt importanți pentru dezvoltarea diferitelor organe și sunt esențiali pentru dezvoltarea sistemului imunitar. A fost evidențiat faptul că un amestec specific de galacto-oligozaharide cu lanț scurt (scGOS, short-chain galacto-oligosaccharides) și fructo-oligozaharide cu lanț lung (lcFOS, long-chain fructo-oligosaccharides) (scGOS/lcFOS; Immunofortis; Danone Research, Wageningen, Olanda) în raport de 9:1 sprijină dezvoltarea sistemului imunitar, prin influența semnificativă exercitată asupra microbiotei intestinale(6,7). Prebioticele sunt componente alimentare nedigerabile care au o influență benefică asupra gazdei prin stimularea selectivă a creșterii și/sau activității uneia sau a unui număr limitat de bacterii din colon, care poate îmbunătăți starea de sănătate a gazdei(8). Acest amestec de scGOS/lcFOS mimează distribuția dimensiunii moleculare a oligozaharidelor din laptele de mamă și a fost evidențiat faptul că are o influență pozitivă asupra dezvoltării sistemului imunitar imatur al sugariilor. A fost demonstrat faptul că incidența și severitatea ITRS au fost mai mici la sugarii sănătoși care au primit formule pentru sugari cu acest amestec(9), iar în cadrul altui studiu a fost evidențiat faptul că numărul de episoade infecțioase în primele 6 luni de viață a fost mai mic la sugarii care au primit acest amestec(10). Așadar, a fost evidențiat faptul că amestecul scGOS/lcFOS este benefic la sugari. Cu toate acestea, sunt necesare investigații suplimentare pentru a afla dacă un beneficiu similar poate fi evidențiat și la copiii mici.

Un profil LCPUFA mai echilibrat în celulele imune poate avea ca rezultat o reglare imună, o maturare imună și un răspuns imun mai echilibrat și optim după un stimul<sup>(16)</sup>. Un astfel de profil LCPUFA mai echilibrat poate fi obținut prin creșterea aportului alimentar de LCPUFA n-3. Acest lucru are o importanță deosebită în perioadele de creștere rapidă, așa cum sunt cele de sugar și copil mic. Creșterea consumului de LCPUFA n-3 va echilibra raporturile de LCPUFA și poate sprijini un răspuns adecvat al sistemului imunitar.

Având în vedere mecanismele diferite prin care scGOS/lcFOS și LCPUFA par să își exercite efectul benefic asupra sistemului imunitar, am emis ipoteza conform căreia o combinație de scGOS/lcFOS și n-3 LCPUFA poate fi eficientă, într-o manieră complementară, în reducerea riscului infecțiilor la copiii mici. Acest studiu a evaluat efectul unui lapte de creștere (GUM, growing-up milk) suplimentat cu

scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3 asupra apariției infecțiilor la copiii mici care frecventează creșa sau grădinița în 5 țări din Europa și Asia. A fost evaluat, de asemenea, efectul potențial al laptelui de vacă în comparație cu GUM într-un grup de referință mic și nerandomizat.

## METODE

### Participanți

Studiul a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, desfășurat în cabinete private, spitale de pediatrie, spitale universitare sau organizații de gestionare a centrelor (organizații care furnizează servicii asociate studiilor clinice) situate în 5 țări din Europa și Asia: Malaezia, Olanda, Polonia, Portugalia și Thailanda.

Pentru studiu, au fost recrutați copii mici sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 11 și 29 de luni, care frecventau o creșă sau o grădiniță cel puțin de două ori pe săptămână. Recrutarea a avut loc între septembrie 2008 și mai 2009, după obținerea consimțământului informat în scris de la părinți sau tutorii legali. Creșele și grădinițele au fost definite ca fiind orice unitate privată sau de stat care oferă îngrijire și activități de joacă pentru cel puțin 20 de copii. Criteriile de excludere au inclus dermatita atopică conform criteriilor Hannifin, tulburări care necesită un regim alimentar special, orice anomalie congenitală, anomalie cromozomială sau boală severă relevantă, patologia preexistentă constând în boli respiratorii sau gastrointestinale (GI) grave, utilizarea de medicație anti-regurgitare, anti-reflux sau laxativă în momentul includerii, precum și utilizarea de imunomodulatoare sau de antibiotice profilactice prescrise în momentul includerii.

Studiul a fost desfășurat prin respectarea principiilor Declarației de la Helsinki și a ghidurilor de Bune Practici Clinice. Protocolul a fost aprobat de comisiile de etică ale diferitelor instituții din țările respective.

### Planul studiului/de intervenție

Produsele de studiu au fost produsul de studiu activ, GUM suplimentat cu 1,2 g/100 ml de scGOS/lcFOS (9:1) (Immunofortis) și 19,2 mg/100 ml de LCPUFA n-3 (EPA + DHA, 4:6) și produsul de studiu de control, GUM fără scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3 (Danone Research). GUM este o formulă specială de lapte pentru copiii mici cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani, îmbogățit cu substanțe nutritive esențiale precum vitaminele A, C, D, fier și calciu. Ambele produse de studiu au fost ambalate în cutii identice; acestea aveau culoare, greutate, miros și gust identice. Nici personalul participant la cercetare, nici părinții și nici subiecții nu cunoșteau natura reală a produsului. Procedura de demascare a fost efectuată după încheierea studiului și finalizarea analizelor statistice.

Studiul a fost alcătuit dintr-o perioadă de introducere cu durata de 4 săptămâni și o perioadă de intervenție cu durata de 52 de săptămâni. Subiecții eligibili pentru participare au început cu perioada de introducere, în care a fost consumat produsul de control. Perioada de introducere a fost necesară pentru ca cei mici să se obișnuiască cu produsul, iar părinții să se obișnuiască cu completarea jurnalelor.

Subiecții care au încheiat cu succes perioada de introducere au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie produsul de studiu activ, fie produsul de studiu de control, pentru perioada de tip dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni. Pentru a asigura o tranziție treptată în primele două săptămâni ale acestei perioade, produsul de introducere a fost amestecat cu produsul de studiu activ/de control urmând o schemă furnizată de centre. Consumul solicitat al produsului de studiu a fost de 400 până la 750 ml pe zi, atât pentru perioada de introducere, cât și pentru perioada de intervenție cu durata de 52 de săptămâni. A fost ales acest interval larg deoarece diferitele țări implicate în studiu aveau o largă varietate de recomandări privind dozarea. La fiecare două până la patru săptămâni, a fost efectuată o ședință de contact cu părinții, fie prin intermediul unei vizite, fie telefonic, în care au fost discutate jurnalele de studiu. O ședință de contact finală a avut loc la două săptămâni după intervenție, la 54 de săptămâni.

În plus, a existat un grup de subiecți de referință care au primit lapte de vacă deja dinaintea de începerea studiului, care au urmat aceleași proceduri ca grupurile de intervenție. Cu toate acestea, acest grup nu a fost randomizat și copiii din acest grup au consumat lapte de vacă obișnuit timp de 52 de săptămâni. Subiecții din grupul de referință au fost recrutați numai în Olanda.

### Colectarea datelor

Au fost colectate informații de fond cu privire la familie, mediul său, obiceiurile de nutriție ale copilului și bolile acestuia. În timpul studiului, părinții au înregistrat zilnic consumul produsului de studiu, precum și, într-un jurnal al simptomelor, orice simptome respiratorii (tuse, febră, obstrucție nazală sau rinoree, dureri de gât, respirație șuierătoare și/sau secreții auriculare) și simptome GI (vărsături sau diaree). Aceștia au raportat, de asemenea, absența de la creșă sau grădiniță, absența părinților de la locul de muncă, contactele cu un medic, diagnosticale din partea medicilor și prescripția de medicație. Dacă părinții au suspectat că copilul lor are febră, temperatura corpului a fost măsurată cu termometre furnizate tuturor copiilor și înregistrată.

În plus, părinții au completat de trei ori un jurnal pe trei zile, cu întrebări despre simptomele GI și caracteristicile scaunului, la începutul perioadei de intervenție, la 26 de săptămâni și la 52 de săptămâni. Jurnalul a acoperit aspecte precum frecvența scaunelor, consistența lor și severitatea simptomelor legate de tractul GI (diaree, constipație și flatulență) pe o scală cu 4 puncte (niciuna, ușoară, moderată, severă).

### Mărimea eșantioanelor și randomizarea

Mărimea eșantioanelor a fost estimată pe baza incidenței infecțiilor de tract respirator. Pe baza unui studiu anterior privind incidența infecțiilor de tract respirator<sup>(17,18)</sup>, planul studiului a fost proiectat astfel încât acesta să aibă o putere suficientă (80%) pentru a detecta o diferență de 20% între grupuri, cu un nivel de semnificație de 0,05 pe baza unui test bicaudal. Numărul de copii necesar în fiecare grup a fost de 300, inclusiv o rată estimată de retragere de 25%.

Fiecare copil, cu excepția celor din grupul de referință, a fost repartizat aleatoriu pentru a primi fie produsul de studiu activ, fie produsul de studiu de control. Subiecții randomizați au fost distribuiți în cele două grupuri de studiu pe baza unui cod de randomizare dezvoltat prin utilizarea unui generator aleatoriu de numere pe computer. A fost utilizată o mărime de bloc 6 și a fost aplicată stratificarea pentru centrele de investigație.

### Criteriile de evaluare

Criteriul de evaluare primar a fost reprezentat de numărul de episoade de ITRS sau IGI pe baza unei combinații de simptome de boală ale subiectului raportate de părinți în timpul perioadei de intervenție. ITRS a fost definită ca fiind o combinație de cel puțin două dintre următoarele simptome: tuse, febră, obstrucție nazală sau rinoree, dureri de gât, respirație șuierătoare și/sau secreții auriculare. IGI a fost definită ca fiind apariția de vărsături sau diaree ori ambele timp de cel puțin o zi, cu sau fără febră.

A se vedea Tabelul 1 pentru definiția simptomelor.

Un episod de ITRS și/sau IGI a fost definit ca prezența de  $\geq 1$  simptom timp de cel puțin o zi. Un copil a fost considerat recuperat după un episod atunci când subiectul nu mai prezenta niciun simptom al infecției raportate și avea un nivel normal de activitate. A fost considerat că a apărut un nou episod dacă simptomul/simptomele au apărut la cel puțin 3 zile după timpul menționat de recuperare după un episod anterior. Simptomele care au fost raportate de părinți au fost întotdeauna verificate de investigator. Investigatorul putea indica dacă el considera sau nu că simptomele reprezintă o infecție.

Criteriile de evaluare secundare au fost numărul total și durata episoadelor de ITRS și/sau IGI, absența părinților de la locul de muncă din cauza bolii copilului, numărul, durata și anotimpul absenței subiectului de la creșă sau grădiniță, precum și numărul și tipul tuturor infecțiilor diagnosticate de un medic sau investigator.

### Analiza statistică

Au fost utilizate statistici descriptive pentru a descrie caracteristicile de bază în funcție de vârstă, sex, consumul de alimente și caracteristicile familiale. Rezultatele referitoare la parametrul primar au fost obținute atât dintr-un model de regresie logistică, cât și dintr-un model de regresie binomială negativă cu umflare pentru zero. Cel din urmă model combină două părți separate: o parte (binomială) privind faptul dacă un subiect ar face sau nu o infecție, precum și o parte (binomială negativă) care potrivește numărul de infecții la subiecți. Toate analizele au fost bazate pe grupul cu toți subiecții randomizați, și anume toți subiecții care au fost randomizați și pentru ai căror părinți a fost eliberat produsul de studiu. Pentru analiza siguranței, precum creșterea, înălțimea și tolerabilitatea, populația pentru analiza siguranței a fost alcătuită din toți copiii, cu excepția subiecților cu eșec de screening pentru perioada de intervenție. Pentru analiza datelor continue distribuite normal a fost efectuat un test *t*, în timp ce pentru analiza datelor continue de non-normalitate a fost utilizat un test Wilcoxon al sumei rangurilor. În plus, a fost

efectuat un test  $\chi^2$  (un test Fisher exact în cazul a <5 ca număr de cazuri preconizate) în analiza datelor nominale. În plus, au fost efectuate curbele Kaplan-Meier (K-M), împreună cu testele de rang logaritmic corespondente, pentru analiza datelor de tipul intervalului de timp până la eveniment. Toate analizele statistice au fost efectuate cu SAS (ghidul SAS Enterprise 4.1 sau mai recent) pentru Windows (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## REZULTATE

Dintre cei 907 subiecți supuși screeningului și înrolați în perioada de introducere, au fost randomizați 767; 388 au primit produsul de studiu activ, iar 379 au primit produsul de studiu de control. În total au existat 697 de subiecți care au finalizat studiul: în Malaezia - 135, în Olanda - 199, în Polonia - 126, în Portugalia - 70 și în Thailanda - 167. Treizeci și șapte de subiecți au fost incluși în grupul de referință, care nu a fost randomizat (figura 1). Au fost randomizați mai mulți subiecți decât a fost calculat efectiv ca mărime a eșantionului.

Acest lucru s-a datorat unor motive de logistică, diferențelor temporale dintre începerea perioadelor de includere în diferite locuri și perioada de introducere, precum și faptului că nu se cunoștea sigur câți subiecți vor rămâne în perioada de intervenție.

Nu au fost observate diferențe statistic semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește vârsta, sexul, lungimea și greutatea la naștere și niciuna dintre celelalte caracteristici de la momentul inițial care au fost analizate (tabelul 2). De asemenea, nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește caracteristicile mamei și tatălui, referitor la cel mai înalt nivel de educație sau situația profesională la momentul inițial (tabelele 3 și 4).

## Apariția infecțiilor

A fost efectuată analiza prin regresie logistică, în cadrul căreia șansa de a prezenta  $\geq 1$  episod a fost modelată față de șansa de a nu prezenta niciun episod; acest lucru a dus la o valoare  $P$  de 0,03 (299/388 [77%] copii din grupul activ, comparativ cu 313/379 [83%] copii din grupul de control) și un risc relativ de 0,93, cu un interval de încredere de

95%, 0,87-1, și un număr de subiecți care trebuie tratați (NNT - number needed to treat) de 17.

Modelul de regresie logistică a fost bazat pe o distincție dintre cele două categorii: au apărut infecțiile, da sau nu. Cu toate acestea, datele au conținut informații, de asemenea, despre numărul de episoade infecțioase raportate (figura 2). Pentru a analiza toate informațiile disponibile din cadrul datelor, este necesar un model de regresie Poisson care se poate adresa faptului că o proporție considerabilă a copiilor a avut valoarea 0 (adică fără infecții; figura 3). Un astfel de model este modelul de regresie binomială negativă cu umflare pentru zero; acesta a evidențiat o valoare  $P$  de 0,07 pentru efectul global asupra apariției infecțiilor. Partea binomială a modelului analizează apariția de zero infecții și a evidențiat o diferență semnificativă (89/388 copii în grupul activ comparativ cu 66/379 copii în grupul de control);  $P=0,03$ ; figura 3), în timp ce partea binomială negativă a modelului nu a evidențiat nicio diferență semnificativă. Acest lucru sugerează că intervenția a crescut probabilitatea de a nu prezenta nicio infecție.

O analiză *post hoc*, care s-a concentrat numai pe acele simptome raportate pe părinți care au fost confirmate de un investigator (pe baza propriei experiențe), a evidențiat un efect semnificativ ( $P=0,004$  și risc relativ de 0,89, cu un interval de încredere de 95%, 0,82-0,97, NNT 12; tabelul 5) asupra numărului de episoade infecțioase. De asemenea, aici, acest lucru s-a datorat în cea mai mare parte efectului statistic semnificativ de mai mare amploare asupra faptului de a nu prezenta niciun episod infecțios ( $P=0,003$ ).

În plus, au fost efectuate analize *post hoc* pentru a verifica diferențele atunci când ITRS și IGI au fost analizate separat cu sau fără febră. Nu a fost observat niciun efect (tabelul 6).

Criteriile de evaluare secundare precum utilizarea de medicație de orice tip (care a fost alcătuită din antibiotice orale, paracetamol - aminofen, medicație de tip amestec pentru tuse, picături/spray nazal, picături otice, soluție de rehidratare orală, medicație homeopată și orice altă medicație) și durata absenței de la creșă sau grădiniță nu au evidențiat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri de studiu (tabelul 7).

TABELUL 1. Definiția simptomelor	
Simptom	Definiție
Tuse	Expulzie bruscă de aer din plămâni, însoțită de un zgomot, care eliberează căile aeriene
Obstrucție nazală sau rinoree	Eliminare nazală a oricărui material similar mucusului care iese din nas (rinoree)
Dureri de gât	Senzație de disconfort, durere sau zgârietură la nivelul gâtului
Respirație șuierătoare	Respirație însoțită de un sunet anormal (de exemplu ca un fluierat sau un șuierat) provocat în cea mai mare parte de respirația dificilă din cauza căilor aeriene îngustate
Secreții auriculare	Eliminarea de sânge, cerumen, puroi sau lichid din ureche
Febră	0 temperatură rectală de cel puțin 38 °C la cel puțin două măsurări la interval de cel puțin două ore
Diaree	$\geq 3$ scaune moi sau lichide pe zi
Vărsături	Eliminarea forțată a conținutului stomacului prin esofag și gură în exterior

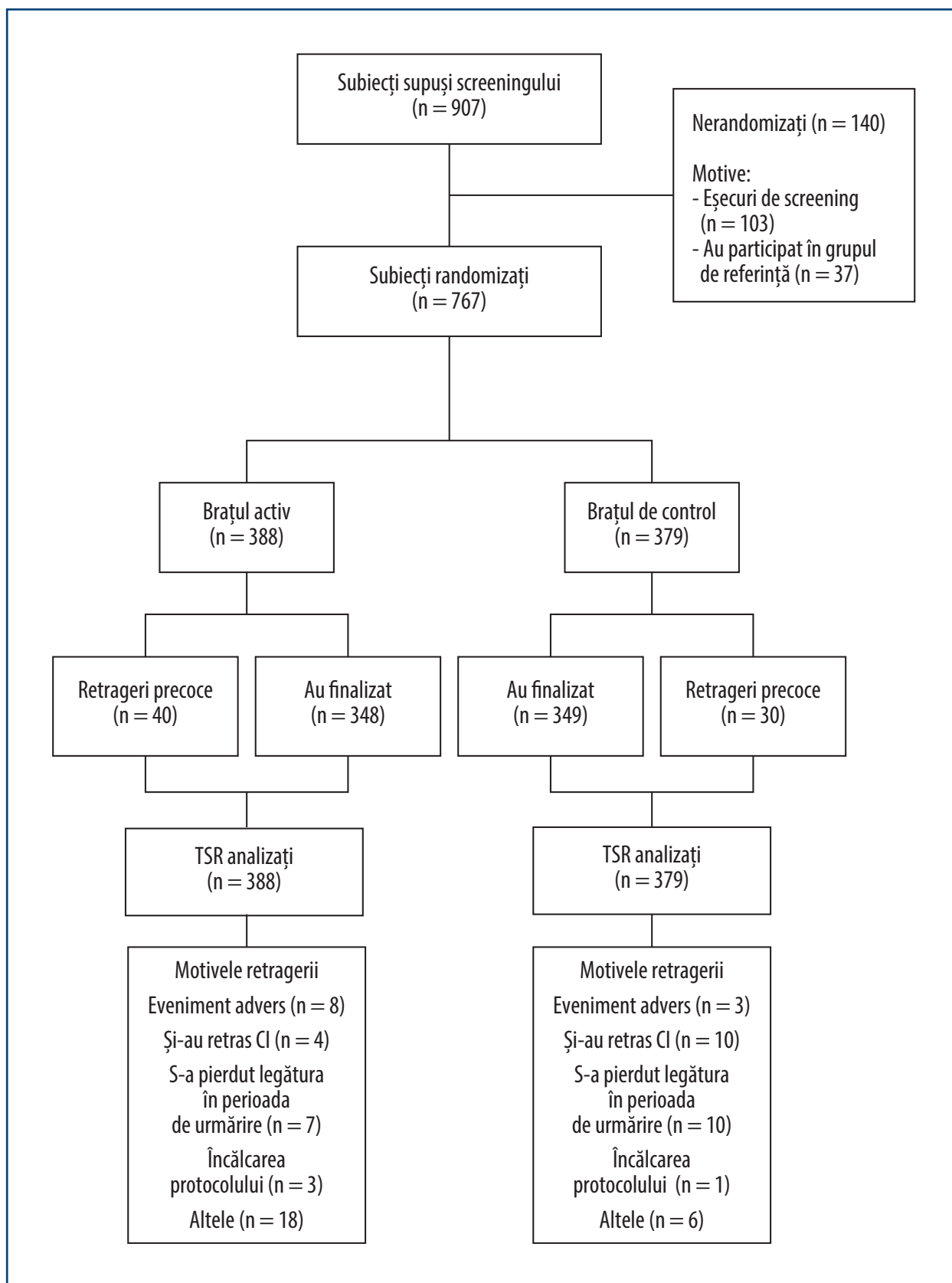


FIGURA 1. Schema studiului (TSR = toți subiecții randomizați)

În total au fost raportate 2217 evenimente adverse, inclusiv 78 de evenimente adverse grave. Majoritatea evenimentelor adverse (~49%) au fost asociate aparatului respirator (de exemplu, tuse, febră, obstrucție nazală sau rinoree, dureri de gât, respirație șuierătoare, secreții auriculare). Un total de 29 de evenimente adverse au fost evaluate de investigator ca posibil sau probabil asociate produsului de studiu în timpul perioadei de introducere sau a perioadei de intervenție. Evenimentele adverse asociate au fost simptome GI ușoare și au apărut în mod egal în cele două grupuri. Niciunul dintre evenimentele adverse grave raportate nu a fost evaluat ca fiind asociat produsului de studiu și niciunul dintre acestea nu a fost neașteptat.

### Comparația grupurilor cu GUM cu grupul cu lapte de vacă

În cadrul studiului, grupul de referință mic și nerandomizat cu lapte de vacă, care a provenit doar din Olanda, a fost comparat cu grupurile totale activ și de control. Ambele grupuri de studiu au avut mai puține episoade raportate de părinți decât grupul cu lapte de vacă (lapte de vacă comparativ cu activ:  $P=0,008$  și lapte de vacă comparativ cu control:  $P=0,004$ ; tabelul 8).

Intervalul de timp până la apariția primului episod raportat a fost semnificativ diferit ( $P=0,04$ ) între grupul activ și grupul cu lapte de vacă, în favoarea grupului activ, cu o comparație privind supraviețuirea prin testul de rang logaritmic. O curbă Kaplan-Meier (figura 4) a evidențiat

același rezultat atunci când au fost analizate deviațiile între grupul activ comparativ cu grupul cu lapte de vacă.

### Consumul de GUM, greutatea și înălțimea

Consumul mediu de produse GUM a fost de 528 ml/zi și nu au fost constatate diferențe semnificative între cele două grupuri de studiu în ceea ce privește consumul zilnic al produselor de studiu (activ:  $529 \pm 128$  comparativ cu control:  $527 \pm 139$  ml/zi; tabelul 9). Consumul zilnic de scGOS/lcFOS (9:1) a fost de cel puțin 3,6 g/zi, iar pentru DHA + EPA, acesta a fost de cel puțin 57,6 mg/zi. Subiecții din brațul activ au cântărit semnificativ mai puțin la momentul inițial și au fost mai mici comparativ cu brațul de control (tabelul 10); cu toate acestea, aceste diferențe sunt considerate a fi o variabilitate normală de greutate și înălțime. Nu se preconizează ca această diferență să influențeze rezultatul studiului. Diferența de greutate s-a menținut pe parcursul perioadei de intervenție; cu toate acestea, pentru indicii de masă corporală (IMC) și pentru modificarea greutății și înălțimii nu au fost observate diferențe statistice semnificative între cele două brațe de studiu.

Modificarea greutății față de momentul inițial în săptămâna 52 la copiii din grupul de referință comparativ cu grupul activ sau cu grupul de control, nu a prezentat diferențe semnificative; cu toate acestea, modificarea lungimii și IMC a prezentat diferențe semnificative (cu excepția modificării lungimii în cazul comparației dintre grupul de referință și grupul de control).

**TABELUL 2. Datele demografice și caracteristicile subiecților la momentul inițial în grupurile de studiu**

	Grupul activ, N = 388	Grupul de control, N = 379	P
<b>Sex*</b>			
Feminin	175 (45,1)	157 (41,4)	0,304
Masculin	213 (54,9)	222 (58,6)	
Vârsta la screening, luni <sup>a</sup>	19 (14–24)	19 (15–24)	0,283
<b>Etnie*</b>			
Asiatică	165 (42,5)	159 (42,0)	0,658
Neagră	4 (1,0)	6 (1,6)	
Albă	202 (52,1)	189 (49,9)	
Combi-nație	16 (4,1)	23 (6,1)	
Alta	1 (0,3)	2 (0,5)	
<b>Anotimpul nașterii*</b>			
Toamna	95 (24,5)	87 (23,0)	0,874
Primăvara	88 (22,7)	94 (24,8)	
Vara	70 (18,0)	71 (18,7)	
Iarna	135 (34,8)	127 (33,5)	
<b>Tipul nașterii*</b>			
Cezariană	109 (28,1)	106 (28,0)	0,969
Vaginală	279 (71,9)	273 (72,0)	
Vârsta gestațională, săptăm. <sup>a</sup>	39 (38-40)	39 (38-40)	0,890

<b>TABELUL 2. Datele demografice și caracteristicile subiecților la momentul inițial în grupurile de studiu</b>			
	<b>Grupul activ, N = 388</b>	<b>Grupul de control, N = 379</b>	<b>P</b>
Lungimea la naștere, cm <sup>a</sup>	50 (48-53)	51 (49-53)	0,241
Greutatea la naștere, kg <sup>a</sup>	3 (3-4)	3 (3-4)	0,546
Numărul total estimat de episoade infecțioase în ultimele 6 luni <sup>‡</sup>	3,4 (2,17)	3,4 (2,17)	0,942
Vârsta la începerea alimentației la sân, luni <sup>a</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,606
Vârsta la încetarea alimentației la sân, luni <sup>a</sup>	5 (2-9)	5 (3-9)	0,230
Vârsta la începerea alimentației cu formulă, luni <sup>a</sup>	3 (1-6)	4 (1-6)	0,381
Vârsta la încetarea alimentației cu formulă, luni <sup>a</sup>	18 (14-23)	18 (14-23)	0,955
Vârsta la începerea laptelui de vacă, luni <sup>a</sup>	12 (12-15)	12 (12-13)	0,972
Vârsta la încheierea laptelui de vacă, luni <sup>a</sup>	30 (27-37)	33 (29-38)	0,082
Vârsta la începerea înțărării, luni <sup>a</sup>	6 (4-6)	6 (4-6)	0,426
<b>Zona în care locuiește familia*</b>			
Rurală	37 (9,5)	36 (9,5)	0,897
Suburbană	136 (35,1)	127 (33,5)	
Urbană	215 (55,4)	216 (57,0)	
<b>Nr. de camere din casa familială (exclusiv bucătăria, băi și toalete)*</b>			
1-3	183 (47,8)	192 (51,3)	0,345
4-6	190 (49,6)	168 (44,9)	
>6	10 (2,6)	14 (3,7)	
Lipsă	5	5	
<b>Nr. de persoane care locuiesc în casa familială (exclusiv copilul participant)*</b>			
0	0 (0,0)	1 (0,3)	
1-3	225 (58,7)	236 (63,1)	0,410
4-6	138 (36,0)	117 (31,3)	
>6	20 (5,2)	20 (5,3)	
Lipsă	5	5	
<b>Nr. de frați și surori ai copilului (exclusiv copilul participant)*</b>			
0	136 (35,2)	162 (42,7)	0,571
1	166 (43,0)	145 (38,3)	
2	55 (14,2)	45 (11,9)	
3	21 (5,4)	20 (5,3)	
4	4 (1,0)	3 (0,8)	
5	3 (0,8)	3 (0,8)	
>5	1 (0,3)	1 (0,3)	
Lipsă	2	0	
<b>Fumat în timpul sarcinii cu copilul*</b>			
Nu	364 (95,3)	358 (95,2)	0,961
Da	18 (4,7)	18 (4,8)	
Lipsă	6	3	
Vârsta tatălui, ani <sup>a</sup>	33 (30-37)	33 (30-37)	0,868
Vârsta mamei, ani <sup>a</sup>	31 (27-34)	31 (27-34)	0,466
Vârsta fraților și surorilor, ani <sup>a</sup>	5 (2-8)	4 (2-7)	0,328

\* N (%), P din testul  $\chi^2$ .

<sup>a</sup> Mediană (Q1–Q3), P din testul Wilcoxon al sumei rangurilor.

TABELUL 3. Datele demografice și caracteristicile mamei la momentul inițial în grupurile de studiu			
	Brațul activ, N = 388	Brațul de control, N = 379	P
<b>Cel mai înalt nivel de educație la momentul inițial*</b>			
Educația minimă de bază	47 (12,2)	45 (11,9)	0,821
Educație suplimentară, dar nu nivel terțiar	151 (39,2)	156 (41,2)	
Educație terțiară	184 (47,8)	173 (45,6)	
Necunoscut	3 (0,8)	5 (1,3)	
Lipsă	3	0	
<b>Situația profesională la momentul inițial*</b>			
Lucrează sau activitate independentă	325 (84,6)	328 (87,0)	0,765
Incapacitate de muncă	15 (3,9)	9 (2,4)	
Caută să se angajeze	7 (1,8)	5 (1,3)	
Casnică	28 (7,3)	29 (7,7)	
Neangajată	5 (1,3)	4 (1,1)	
Studiază	4 (1,0)	2 (0,5)	
Lipsă	4	2	
<b>Fumatul mamei în timpul sarcinii*</b>			
Nu	364 (95,3)	358 (95,2)	0,961
Da	18 (4,7)	18 (4,8)	
Lipsă	6	3	

\* N (%), P din testul  $\chi^2$ .

TABELUL 4. Datele demografice și caracteristicile tatălui la momentul inițial în grupurile de studiu			
	Brațul activ, N = 388	Brațul de control, N = 379	P
<b>Cel mai înalt nivel de educație la momentul inițial*</b>			
Educația minimă de bază	66 (17,2)	59 (15,8)	0,125
Educație suplimentară, dar nu nivel terțiar	167 (43,5)	170 (45,5)	
Educație terțiară	143 (37,2)	144 (38,5)	
Necunoscut	8 (2,1)	1 (0,3)	
Lipsă	4	5	
<b>Situația profesională la momentul inițial*</b>			
Lucrează sau activitate independentă	367 (96,8)	361 (97)	0,612
Incapacitate de muncă	6 (1,6)	2 (0,5)	
Caută să se angajeze	2 (0,5)	3 (0,8)	
Neangajat	3 (0,8)	5 (1,3)	
Studiază	1 (0,3)	1 (0,3)	
Lipsă	9	7	

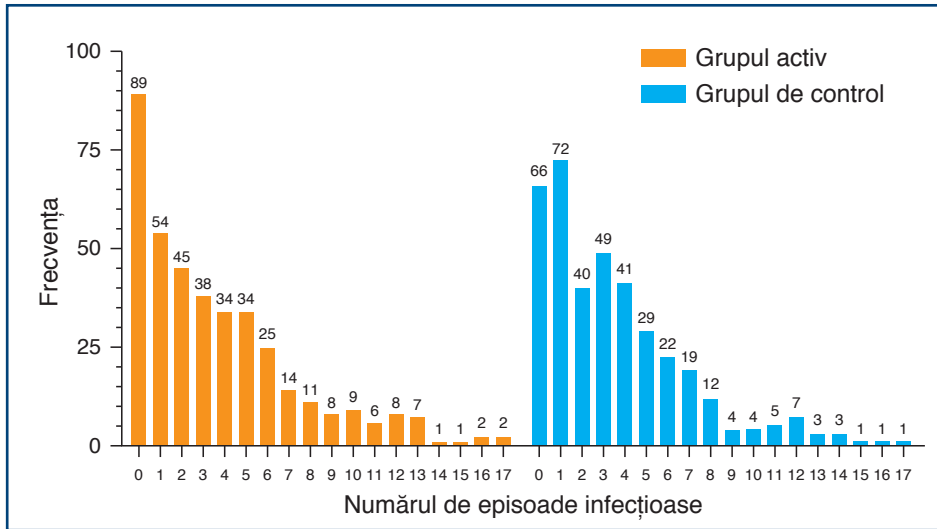
\* N (%), P din testul  $\chi^2$ .

## DISCUȚII

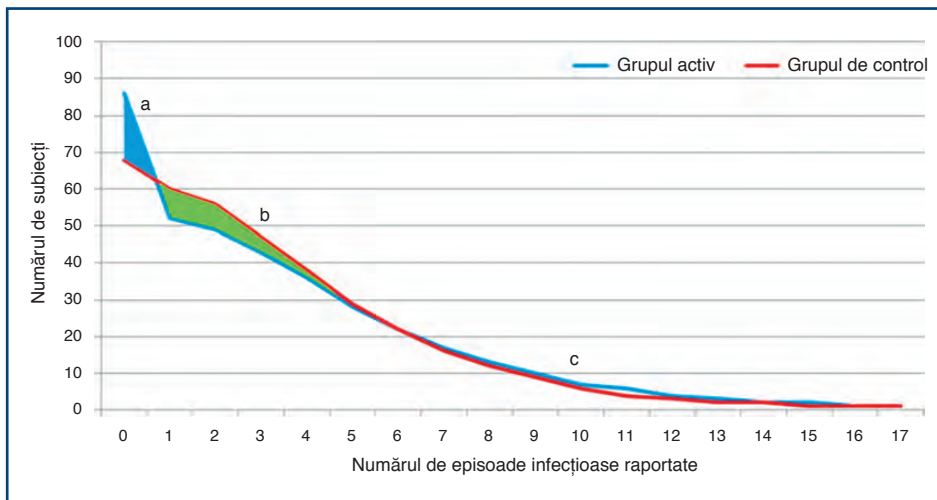
Acest studiu clinic randomizat, controlat, dublu-orb, este primul studiu care evidențiază un risc redus al infecțiilor la copiii mici după consumul de GUM suplimentat cu scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3. Este remarcabil faptul că, deși GUM reprezintă doar o parte relativ mică a regimului alimentar al copilului, acesta pare să poată influența riscul infecțiilor. Efectul semnificativ de graniță pe care l-am observat este derivat în principal din riscul scăzut de a dezvolta o infecție. Acest lucru nu înseamnă că acel copil nu întâlnește microorganisme virale sau bacteriene, ci înseamnă că nu prezintă simptome ale unei

infecții. Acest lucru implică faptul că micuțul este echipat mai bine împotriva infecțiilor. Acesta este primul studiu realizat pe copii mici care demonstrează că utilizarea unui amestec de prebiotice poate influența riscul infecțiilor. Studii similare au evaluat efectul consumului de lapte cu probiotice asupra incidenței infecțiilor, cu rezultate diferite. În cadrul unui studiu dublu-orb controlat cu placebo (n=281, intervalul de vârstă 1-7 ani), administrarea de *Lactobacillus* GG (LGG) a avut ca rezultat un risc semnificativ redus de ITRS<sup>(19)</sup>. Un alt studiu în care a fost administrat LGG a arătat o reducere a numărului de copii cu infecții respiratorii<sup>(20)</sup>.





**FIGURA 2.** Statistici descriptive pentru numărul de episoade raportate în timpul perioadei de intervenție per grup



**FIGURA 3.** Numărul de subiecți cu numărul de infecții pentru grupul activ și grupul de control, pe baza modelului statistic. Există mai mulți copii fără episoade raportate în grupul activ (A). Există mai puțini copii cu numere mai mici de episoade raportate în grupul activ (numărul de episoade infecțioase raportate de 1-5) (B). Nu există diferențe între grupuri privind procentele de copii cu număr mai mare de episoade raportate (numărul de episoade infecțioase raportate  $\geq 6$ ) (C).

TABELUL 5. Procentul de copii cu episoade cu și fără confirmare de investigator					
	Brațul activ, N = 388	Brațul de control, N = 379	P	RR (CI 95%)	NNT
% de copii cu episoade	77	83	0,03	0,93 (0,87-1)	17
% de copii cu episoade confirmate de investigator	69	77	0,004	0,89 (0,82-0,97)	12

Analize post hoc: comparație între brațe: (activ comparativ cu control), valorile P sunt bazate pe regresie logistică. CI = interval de încredere; NNT = numărul de subiecți care trebuie tratați

TABELUL 6. Numărul de episoade infecțioase împărțite între IGI și ITRS cu sau fără febră					
Grupul activ comparativ cu cel de control	IGI sau ITRS (original)	Numai IGI	Numai ITRS	Cu febră	Fără febră
RR	0,93	0,98	0,91	0,91	1
ÎI 95%	0,87-1	0,86-1,12	0,84-0,99	0,82-1,02	0,90-1,11
P	0,07	0,50	0,10	0,19	0,47

Analize post hoc: comparație între brațe: RR și CI de 95% corespunzătoare sunt calculate pe baza datelor brute, în timp ce valorile P sunt bazate pe un model de regresie binomială negativă cu umflare pentru zero. CI = interval de încredere; IGI= infecții gastrointestinale; NNT = numărul de subiecți care trebuie tratați; ITRS = infecții de tract respirator superior; RR = risc relativ.

TABELUL 7. Utilizarea de medicație și durata absenței de la creșă sau grădiniță			
	Grupul activ, N = 388	Grupul de control, N = 379	P
Utilizarea de orice tip de medicație, mediana (IQR)	3 (1,0-6)	3,0 (1,0-6)	0,408
Durata absenței de la creșă sau grădiniță, mediana (IQR)	2 (0,0-7)	3,0 (0,0-8)	0,536

Rezultate secundare: comparație între brațe: (activ comparativ cu control), valorile P sunt bazate pe testul Wilcoxon al sumei rangurilor. IQR = interval intercuartilic (interquartile range)

TABELUL 8. Comparație între grupul de referință cu lapte de vacă și grupurile cu GUM privind apariția infecțiilor		
Grupul de lapte de vacă comparativ cu	RR (CI 95%)	P
Grupul activ	1,19 (1,07-1,33)	0,008
Grupul de control	1,11 (1,00-1,24)	0,004
Grupurile activ și de control	1,15 (1,04-1,28)	0,005

Analize post hoc: RR și CI de 95% corespondente sunt calculate pe baza datelor brute, în timp ce valorile P sunt obținute din testul non-parametric al testului U Mann-Whitney. CI = interval de încredere; RR = risc relativ.

TABELUL 9. Complanța la consumul produsului de studiu. Consumul produsului de studiu în timpul perioadei de intervenție, ml/zi			
	Grupul activ (N=388)	Grupul de control (N=379)	Global
Nr. de sugari lipsă	377 (11)	378 (1)	755 (12)
Media	528,8	527,2	528
Deviația standard	128,2	139,2	133,7

Comparație între brațe: activ comparativ cu control, P = 0,8715 din testul t.

Niciunul dintre studii nu a evidențiat vreun efect asupra IGI. Un studiu mai recent cu LGG nu a putut evidenția niciun efect asupra bolilor respiratorii la copiii(21), însă doza zilnică de LGG în acest studiu a fost mai mică în comparație cu alte studii. Spre deosebire de acesta, rezultatele provenite din alt studiu realizat cu alte bacterii, Bifidobacterium lactis sau Lactobacillus reuteri, nu au evidențiat niciun efect benefic al probioticelor asupra duratei bolii respiratorii(18). Spre deosebire de raportările de mai sus, în studiul nostru

am investigat efectele GUM cu prebiotice și LCPUFA, și nu suplimentat cu probiotice. Rezultatele noastre indică faptul că amestecul specific de prebiotice scGOS/lcFOS și LCPUFA poate avea efect numai asupra riscului infecțiilor. Mai mult decât atât, rata de retragere a fost extrem de scăzută (doar 10%) în cadrul acestui studiu și, de asemenea, complianța la consumul produsului în ambele grupuri a fost mai bună în comparație cu alte studii publicate. În studiul nostru am evaluat combinația dintre ITRS și IGI împreună, și nu separat.

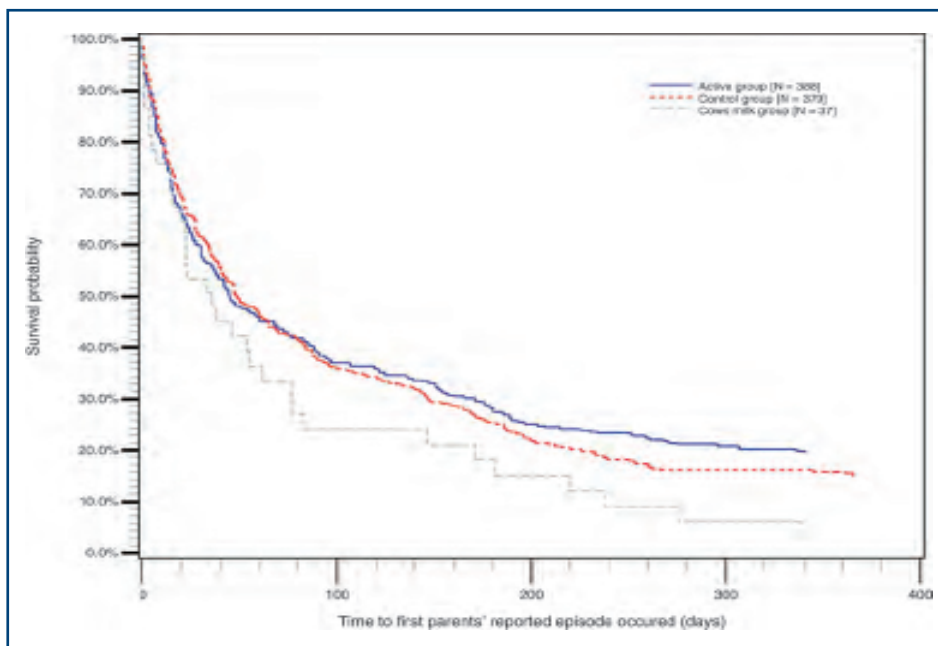


FIGURA 4. Curba Kaplan-Meier. Grupul activ, de control și cu lapte de vacă: intervalul de timp până la apariția primului episod raportat

În ceea ce privește mecanismul responsabil pentru rolul benefic al GUM suplimentat cu scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3, studiile realizate la sugari au documentat faptul că amestecul de scGOS/lcFOS sprijină dezvoltarea sistemului imunitar prin îmbunătățirea semnificativă a microbiotei intestinale. La rândul său, o microbiotă sănătoasă este importantă pentru dezvoltarea sistemului imunitar.

Efectele pozitive ale scGOS/lcFOS asupra răspunsului imun au fost observate, de asemenea, în studii experimentale realizate pe animale(22,23). Mai mult decât atât, diferite studii privind suplimentarea cu LCPUFA la sugarii născuți prematur(24), sugarii născuți la termen(25,26) și copiii de vârstă școlară(27) sugerează normalizarea și îmbunătățirea răspunsului imun după suplimentarea alimentară cu LCPUFA. Suplimentarea cu LCPUFA a formulilor pentru sugari a avut ca rezultat profiluri ale populațiilor de citokine și limfocite T care au prezentat o similaritate mai mare cu cele ale sugarilor alimentați la sân comparativ cu cele ale sugarilor alimentați cu formule nesuplimentate și a avut ca rezultat reducerea incidenței

bolilor respiratorii(26). Suplimentarea cu LCPUFA la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 7 ani a părut să aibă ca rezultat o inițiere mai bună a răspunsului imun de un mitogen al limfocitelor B și un răspuns inflamator redus(27). În încheiere, îmbogățirea alimentației cu DHA a redus incidența și severitatea bolilor la copiii de vârstă școlară din Thailanda(28,29), iar aceste efecte au fost însoțite de o deplasare a profilului citokinelor spre un profil mai puțin inflamator. Împreună, aceste studii susțin ipoteza conform căreia o sursă alimentară de LCPUFA n-3 poate îmbunătăți funcția imună la copii, sprijinind astfel rezistența la boală. Au fost efectuate puține studii în care a fost studiat efectul prebioticelor asupra infecțiilor. Am raportat recent rezultatele unui studiu realizat pe copii mici sănătoși care a indicat faptul că utilizarea unui GUM suplimentat cu scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3 conduce la un nivel mai ridicat de bifidobacterii în timpul perioadei de consum, comparativ cu grupul de control(29a). Mecanismele de acțiune ale prebioticelor și LCPUFA n-3 au părut a fi complementare asupra infecțiilor în cadrul acestui studiu.

**TABELUL 10. Greutatea, înălțimea și IMC**

Greutatea (kg), lungimea (cm) și IMC (kg/m <sup>2</sup> ) la vizite (excluzând eșecurile de screening)*	Grupul activ, N = 388	Grupul de control, N = 379	Grupul de referință, N = 33	P activ comparativ cu control	P activ comparativ cu referință	P control comparativ cu referință
Greutatea copilului la momentul inițial	11,2 (1,64)	11,6 (1,77)	12,2 (1,16)	0,007	0,0001	0,003
Greutatea copilului în săpt. 52	13,9 (2,05)	14,4 (2,27)	14,8 (1,30)	0,005	0,0007	0,087
Modificarea greutății copilului față de momentul inițial în săpt. 52	2,7 (1,45)	2,8 (1,41)	2,5 (0,91)	0,266	0,196	0,051
Lungimea copilului la momentul inițial	82,4 (5,80)	83,1 (6,06)	86,5 (5,15)	0,098	0,0001	0,001
Lungimea copilului în săpt. 52	92,3 (5,50)	93,3 (5,52)	97,8 (5,78)	0,010	0,0001	0,0001
Modificarea lungimii copilului față de momentul inițial în săpt. 52	9,9 (3,29)	10,3 (3,20)	11,2 (3,62)	0,149	0,045	0,144
IMC al copilului la momentul inițial	16,6 (1,66)	16,8 (1,89)	16,4 (1,77)	0,107	0,540	0,243
IMC al copilului în săpt. 52	16,4 (1,90)	16,5 (2,19)	15,6 (1,72)	0,321	0,023	0,012
Modificarea IMC al copilului față de momentul inițial în săpt. 52	-0,1 (1,92)	-0,2 (1,88)	-0,9 (1,37)	0,693	0,010	0,017

IMC = indice de masă corporală.

\*Media (DS), P se referă la testul t.

În ceea ce privește relevanța clinică a rezultatelor acestui studiu, a existat un risc cu numai 6% mai mic de episoade infecțioase atunci când a fost utilizat GUM suplimentat scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3 și un risc cu 8% mai mic atunci când sunt utilizate datele analizei episoadelor confirmate de investigator. NNT pentru a preveni faptul ca un copil să aibă un episod infecțios este de 17, iar atunci când sunt utilizate datele analizei episoadelor confirmate de investigator, acesta scade la 12. Cunoscând faptul că produsul de studiu este un produs alimentar care reprezintă doar o mică parte a regimului alimentar al unui copil, efectul asupra NNT este semnificativ. Mai mult decât atât, acest lucru ar putea avea un efect pozitiv asupra economiei sănătății. Care va fi efectul exact asupra reducerii costu-

rilor de îngrijire a sănătății este un aspect care urmează a fi investigat.

Suntem conștienți de faptul că studiul nostru a avut mai multe limitări. În primul rând, simptomele au fost bazate pe raportarea de părinți, însă nu am determinat efectiv faptul dacă copiii cu simptome aveau infecții prin măsurarea răspunsurilor imune. În al doilea rând, a fost observată o frecvență mică a infecțiilor, care ar putea fi cauzată de raportarea deficitară. Raportarea deficitară ar putea fi, de asemenea, rezultatul raportării simptomelor de părinți. Rezultatele studiului au fost măsurate doar ca simptome raportate de părinți, pentru a limita povara asupra copilului. În al treilea rând, deoarece nu există definiții clare, definițiile simptomelor respiratorii și/sau GI utilizate pe

parcursul acestui studiu nu sunt exact aceleași ca cele din alte studii publicate, ceea ce face uneori dificilă compararea rezultatelor. În plus, nu sunt disponibile chestionare validate pentru monitorizarea simptomelor respiratorii, lucru care ar fi făcut ca rezultatele să aibă un grad mai mare de concordanță cu cele ale altor studii.

Comparația dintre grupul cu lapte de vacă și grupurile cu GUM a evidențiat faptul că au fost observate mai multe episoade infecțioase în grupul cu lapte de vacă. Suntem conștienți de faptul că grupul cu lapte de vacă nu a fost randomizat și nu i-a fost atribuită o putere. Prin urmare, rezultatele obținute trebuie interpretate cu prudență. Cu toate acestea, rezultatele sugerează că GUM ca atare are un efect benefic asupra apariției infecțiilor comparativ cu laptele de vacă. Acest lucru s-ar putea datora faptului că GUM este îmbogățit din punct de vedere nutrițional comparativ cu laptele de vacă. GUM conține vitamine și minerale relevante necesare pentru intervalul de vârstă respectiv, ceea ce poate contribui la un sprijin mai bun al creșterii și dezvoltării și, în mod indirect, poate influența pozitiv sistemul imun. De exemplu, fierul și vitamina D sunt cele două substanțe nutritive incluse în GUM, al cărui aport este considerat adeseori insuficient la copiii mici(30,31) (sondaje privind nutriția în diferite țări, sondaje sistematice privind nutriția și starea de sănătate a copiilor mici și femeilor de vârstă fertilă pe baza reviziei literaturii de specialitate și a opiniilor experților realizate în diferite

țări). O explicație pentru diferența semnificativă privind modificarea înălțimii între grupul de referință și grupul activ ar putea fi aceea că copiii din grupul de referință au provenit numai din Olanda. Este bine cunoscut faptul că persoanele din Europa de Nord, în special din Olanda, sunt înalte în comparație cu persoanele din alte țări europene și din Asia. Faptul că nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește modificarea greutateii era de așteptat, deoarece raportul dintre înălțime și greutate nu ar trebui să fie diferit. Pentru a obține rezultate concludente, sunt necesare studii ulterioare în care laptele de vacă să fie comparat cu GUM în ceea ce privește efectul asupra apariției infecțiilor. În concluzie, acesta este primul studiu realizat pe copii care a evidențiat un risc redus de infecție după consumul de GUM suplimentat cu scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3. Deși rezultatul primar a avut o semnificație statistică de graniță, acesta este susținut de riscul semnificativ scăzut post hoc al simptomelor de infecție cu episoade confirmate de investigator. Prin urmare, acest studiu susține utilizarea de GUM suplimentat cu scGOS/lcFOS/LCPUFA n-3 pentru reducerea riscului de infecție la copiii care frecventează creșa sau grădinița. ■

**Mulțumiri:** Autorii le aduc mulțumiri părinților copiilor incluși în studiu GIANT pentru contribuția lor, precum și personalului din cadrul tuturor centrelor participante la studiu GIANT, pentru ajutorul lor valoros în cadrul acestui studiu.

## Bibliografie

1. Ferson MJ. Infections in day care. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:35–40.
2. Istre GR, Conner JS, Broome CV, et al. Risk factors for primary invasive Haemophilus influenzae disease: increased risk from day care attendance and school-aged household members. *J Pediatr* 1985;106:190–5.
3. Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999;28: 882–7.
4. Lu N, Samuels ME, Shi L, et al. Child day care risks of common infectious diseases revisited. *Child Care Health Dev* 2004;30:361–8.
5. Ponka A, Nurmi T, Salminen E, et al. Infections and other illnesses of children in day-care centers in Helsinki. I: Incidences and effects of home and day-care center variables. *Infection* 1991;19:230–6.
6. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F178–81.
7. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:36–42.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125: 1401–12.
9. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extraintestinal infections: an observational study. *Clin Nutr* 2009;28:156–61.
10. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007;137:2420–4.
11. Kew S, Mesa MD, Tricon S, et al. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;79:674–81.
12. Miles EA, Banerjee T, Dooper MM, et al. The influence of different combinations of gamma-linolenic acid, stearidonic acid and EPA on immune function in healthy young male subjects. *Br J Nutr* 2004;91: 893–903.
13. Rees D, Miles EA, Banerjee T, et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:331–42.
14. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, et al. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J Nutr* 2001;131:1918–27.
15. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, et al. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest* 2000;30:260–74.
16. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002;56:365–79.
17. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:217–21.
18. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5–9.
19. Hojsak I, Snovak N, Abdovik S, et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010;29:312–6.
20. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327.
21. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautianinen H, et al. Milk containing probiotic Lactobacillus rhamnosus GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1–4.
22. Vos AP, Haarman M, Buco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol* 2006;6:1277–86.
23. Vos AP, Haarman M, van Ginkel JW, et al. Dietary supplementation of neutral and acidic oligosaccharides enhances Th1-dependent vaccination responses in mice. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:304–12.
24. Field CJ, Thomson CA, Van Aerde JE, et al. Lower proportion of CD45RO $\beta$  cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:291–9.
25. Field CJ, Van Aerde JE, Robinson LE, et al. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br J Nutr* 2008;99:1–9.
26. Pator N, Soler B, Mitmesser SH, et al. Infants fed docosahexaenoic acid and arachidonic acid supplemented formula have decreased incidence of respiratory illnesses the first year of life. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45:850–5.
27. Mazurak VC. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids reduces markers of inflammation in children with lowDHA intakes. Paper presented at: 39th annual meeting of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Dresden, Germany; 2006.
28. Thienprasert A, et al. Omega-3 fatty acids supplementation reduces episodes and severity of illnesses in schoolchildren: a double blind randomized placebo controlled trial. Paper presented at: 5th European Federation Lipid Congress; Gothenburg, Sweden; 2007.
29. Thienprasert A, Pattanapanyasat K, Sukapirom K. Dose effect of docosahexaenoic acid on severity of illness in Thai schoolchildren: a randomized double blind placebo controlled intervention trial. Paper presented at: 7th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids & Lipids; Cairns, Australia; 2006.
30. 29a. Rezaiki L, et al. Paper presented at: International Symposium of Probiotics Prebiotics in Pediatrics (IS3P); Istanbul; February 24–26, 2012.
31. Ziegler EE. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. *Nutr Rev* 2014;69 (suppl 1):S37–42.
32. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505–12.