

# Os Nucleotídeos e o Aleitamento Infantil

Maria de Lurdes Lomba \*



Embora os nucleotídeos não sejam considerados nutrientes essenciais, têm um papel chave em muitos processos biológicos e efeitos benéficos sobre a imunidade celular, composição e morfologia intestinal, metabolismo lipídico e sobre a função hepática. Podem, inclusivamente, em situações em que as necessidades metabólicas excedem a capacidade de síntese e/ou recuperação endógena de nucleotídeos ser considerados como nutrientes semi-essenciais.

Ainda que o papel dos nucleotídeos presentes no leite materno não esteja totalmente esclarecido, a adição destes às fórmulas artificiais revelou várias respostas benéficas nos lactentes que não devem ser descuradas no desenvolvimento de fórmulas artificiais.

Pretende-se com este artigo fazer uma revisão bibliográfica sobre os nucleotídeos e o seu papel na nutrição infantil.

## Introdução

Em alimentação infantil, o leite humano foi sempre considerado o padrão – ouro, fundamentando-se a sua superioridade em aspectos nutricionais, como o perfeito equilíbrio e biodisponibilidade dos nutrientes; em aspectos psicológicos, como o desenvolvimento do vínculo afectivo entre mãe e filho; na protecção face a patologia infecciosa e outras e, também, na menor persistência de anomalias neurológicas a longo prazo (TRUJILLO & RIAL, 1995).

Antes do século XX, as crianças que não eram amamentadas apresentavam um fraco prognóstico e muitas morriam, pelo que o aparecimento de fórmulas infantis adaptadas proporcionou pela primeira vez uma alternativa segura ao leite materno. A sua composição busca a máxima semelhança com o leite humano, encontrando-se, todavia, longe de alcançar no que diz respeito aos aspectos imunológicos e de digestibilidade. Tem-se procurado obter fórmulas de leites adaptados cada vez mais sofisticadas, utilizando a composição do leite humano como modelo, o que conduziu à melhoria da sua composição em macronutrientes e à inclusão de nutrientes essenciais. Identificou-se e acrescentou-se aos leites de fórmula micro-

\* Enfermeira Especialista em Saúde Infantil e Pediátrica; Assistente do 1.º triénio na Escola Superior de Enfermagem Dr. Ângelo da Fonseca.

nutrientes (ferro, zinco), depois os nutrientes “semiessenciais” (taurina, carnitina) e, ultimamente, os nucleotídeos (ABBOTT, 2000).

Uma dieta com nucleotídeos (NT) poderá ter efeitos benéficos sobre a imunidade celular, composição e morfologia intestinal, metabolismo lipídico e sobre a função hepática (CARVER, 1994). Embora os NT possam ser sintetizados endógenamente e tenham um papel chave em muitos processos biológicos não são considerados nutrientes essenciais (CARVER, 1995), podendo, no entanto, ser considerados “semi” essenciais em situações de necessidades metabólicas acrescidas, tais como no rápido crescimento pós-natal ou face a uma infecção (ABBOTT, 2000). Nestas condições, a inclusão na dieta destes nutrientes poupa o organismo dos custos da síntese de novo ou da via de recuperação.

O papel dos NT do leite materno na saúde do lactente ainda não é totalmente conhecido, e a questão dos suplementos de NT nos leites adaptados ainda permanece controversa. No entanto, a infância é caracterizada por um rápido crescimento e como tal, por uma rápida divisão tecidual, o que, segundo Carver (1995), aumenta a necessidade de síntese de ácidos nucleicos. Ora, uma mera replicação de ADN necessita de, pelo menos, 10<sup>9</sup> moléculas nucleotídeas (CARVER, 1994). Compreende-se pois que uma fonte exógena suplementar de NT possa otimizar o crescimento e desenvolvimento tecidual do lactente, evitando os custos metabólicos acrescidos oriundos da síntese de *novo* e da via de recuperação dos NT (CARVER, 1995).

## Bioquímica dos Nucleotídeos

Os NT são compostos intracelulares de baixo peso molecular e constituem a base dos ácidos nucleicos, ADN e ARN. Contêm, na sua estrutura, três componentes característicos: uma base nitrogenada (purina ou pirimidina) e um hidrato de carbono (pentose) que, após fosforilação com um ou mais grupos fosfato, passam a nucleotídeo (ABBOTT, 2000). As bases púricas major constituintes dos NT são a adenina e a guanina e as bases pirimídicas major são a citosina, a timina e o uracilo (QUAN, BAMESS & UAUY, 1990). A pentose constituinte dos NT pode ser a ribose, utilizada no ARN (ribonucleotídeos), ou a desoxirribose utilizada na formação do ADN (desoxirribonucleotídeos) (ABBOTT, 2000). A ligação glicosídica entre a pentose e a base nitrogenada forma um nucleosídeo cuja adição a um ou mais grupos fosfato resulta na formação de um nucleotídeo (LEACH *et al.*, 1995; UAUY, 1989).

Os NT de interesse fundamental são as formas monofosfato de adenosina (AMP), da guanosina (GMP), da citidina (CMP) e da uridina (UMP). O leite humano contém concentrações relativamente elevadas de CMP, UMP, AMP e GMP, enquanto que os leites de vaca processados contêm níveis baixos de UMP e CMP e concentrações mínimas ou apenas vestígios de AMP e GMP (ABBOTT, 2000). Entre os alimentos ricos em NT, incluem-se as vísceras (fígado, rim e coração de vaca; fígado de porco; coração e fígado de galinha), marisco e peixe fresco (ostras, anchovas, salmão, lulas e sardinhas) e legumes secos (lentilhas, feijão frade, ervilhas) ou

QUADRO 1 – Principais nucleotídeos, nucleosídeos e respectivas abreviaturas.

Base	Nucleosídeos (base azotada+açúcar)	Nucleotídeos (base azotada+açúcar+grupos fosfato)	Abreviaturas
Adenina	Adenosina	Mono, di e trifosfato de adenosina	AMP, ADP e ATP
Citosina	Citidina	Mono, di e trifosfato de citidina	CMP, CDP e CTP
Guanina	Guanosina	Mono, di e trifosfato de	GMP, GDP e GTP
Hipoxantina	Inosina	Mono, di e trifosfato de inosina	IMP, IDP e ITP
Uracilo	Uridina	Mono, di e trifosfato de uridina	UMP, UDP e UTP
Timina	Timidina	Mono, di e trifosfato de timidina	TMP, TDP e TTP

Adaptado de UAUY, R. – Dietary nucleotides and requirements in early life, 1989.

seja, alimentos que não são habitualmente incluídos na dieta da criança durante os seus primeiros anos de vida (CARVER, 1995).

## Absorção e metabolismo dos Nucleotídeos

Os NT presentes na dieta alimentar são ingeridos sob a forma de nucleoproteínas e convertidos em ácidos nucleicos no tracto gastrointestinal, por acção de *proteases*. Por sua vez, as *nucleases pancreáticas* degradam os ácidos nucleicos, sendo a sua acção suplementada na mucosa intestinal pelas polinucleotidasas ou as *fosfoesterases*, obtendo-se assim os mononucleotídeos a partir dos ácidos nucleicos (CARVER, 1995; UAUY, 1989). A hidrólise dos NT é feita pela enzima proteolítica intestinal *fosfatase alcalina* e pelas nucleotidasas, formando-se assim os nucleosídeos. Os NT podem ainda sofrer a acção de *nucleosidasas* na formação de bases púricas e pirimídicas livres (CARVER, 1995; QUAN, BAMESS & UAUY, 1990).

Alguns estudos sugerem que os nucleosídeos são os principais elementos absorvidos no trato gastrointestinal, mas que também os nucleotídeos e as suas bases de purina e pirimidina podem ser igualmente absorvidas (ABBOTT, 2000). Após a absorção dos nucleosídeos e das bases púricas e pirimídicas, estes são utilizados pela via de recuperação, para a obtenção de NT. Esta via encontra-se particularmente aumentada, quando as necessidades em NT são acrescidas. Após absorção, a maior parte dos nucleosídeos e das bases são rapidamente degradadas, sendo os produtos do seu catabolismo excretados pela urina e intestino (CARVER, 1995).

## A Síntese *de novo* e a via de recuperação dos NT

Os NT e os ácidos nucleicos estão constantemente a ser formados e degradados, especialmente em

tecidos com uma taxa de renovação rápida, como a pele e a mucosa intestinal, os linfócitos, eritrócitos e o sistema imunitário (UAUY, 1989).

Segundo QUAN, BAMESS & UAUY (1990) e UAUY (1989), as concentrações de NT podem ser mantidas, através da síntese *de novo*, pois as purinas e as pirimidinas podem-se formar a partir de aminoácidos precursores (como o aspartato e a glutamina), ou então através da via de recuperação, que recupera os nucleosídeos metabolizados oriundos da dieta. LEACH *et al.* (1995) referem ainda que as duas vias são reguladas pela disponibilidade destes compostos na dieta, e dependem destes para manter um adequado e contínuo fornecimento aos tecidos que deles necessitam.

No entanto, a síntese *de novo* dos NT é um processo com custos metabólicos, que requer grandes quantidades de energia sob a forma de ATP. Um mecanismo alternativo para a manutenção de “pools” de NT celulares é a via de recuperação, na qual as bases de purinas e pirimidinas conjuntamente com os nucleosídeos são convertidos em NT. A via de recuperação conserva a energia e permite que células incapazes da síntese *de novo* mantenham “pools” de NT (CARVER, 1995). Segundo RUDOLPH (1994), existe um equilíbrio entre a síntese e a via de recuperação, o que permite níveis adequados de NT nas células, com um gasto metabólico mínimo. Assim, na ausência de NT na dieta, a via de síntese *de novo* é activada; a adição destes à dieta suprime a síntese *de novo* e activa a via de recuperação.

Existem evidências de que certos tecidos possuem uma capacidade limitada para a síntese *de novo* de bases púricas. RUDOLPH (1994) refere que estes requerem um fornecimento exógeno de bases, que podem ser utilizadas por eles, através da via de recuperação. A mucosa intestinal, as células hematopoiéticas da medula óssea, incluindo os leucócitos e os eritrócitos, utilizam preferencialmente bases púricas e pirimídicas pré-formadas. Para estas células, um fornecimento exógeno de NT pode ser importante para um óptimo funcionamento. Segundo UAUY (1989), já as células hepáticas são especialmente activas na síntese

*de novo*: não só produzem quantidades suficientes de purinas e pirimidinas para satisfazer as suas necessidades, como também as exportam para outros tecidos com necessidades elevadas, devido às rápidas taxas de renovação celular.

## Efeitos dos Nucleotídeos

Os NT são tradicionalmente considerados nutrientes não essenciais, no entanto, SANCHEZ-POZO (1998) defende que estes podem comportar-se como nutrientes semi-essenciais se a capacidade de síntese endógena se revelar insuficiente para assegurar uma função normal, embora, segundo o autor, a sua falta não conduza a uma deficiência clínica. Por outras palavras, os NT podem tomar-se nutrientes semi-essenciais quando as necessidades metabólicas excedem a capacidade de síntese *de novo*; o que pode acontecer em períodos de rápido crescimento concomitante com uma dieta pobre em NT, como, por exemplo, em lactentes alimentados com fórmulas baseadas em leite de vaca, e em situações de imunossupressão, patologia intestinal ou hepática (CARVER, 1995; LEACH *et al.*, 1995). Uma fonte exógena de NT, através da alimentação, pode então otimizar algumas funções do organismo, por poupá-lo do custo da síntese *de novo* ou da via de recuperação, especialmente em tecidos que se dividem rapidamente, como os do sistema gastrointestinal e imunológico (CARVER, 1995; UAUY, 1989).

Pensa-se pois que os NT estejam implicados na modulação da resposta imunitária, particularmente importante durante a infância. Possuem também efeitos não imunitários, como um efeito sobre a absorção do ferro, provocam modificações na flora intestinal, promovem o crescimento e a maturação do intestino dos lactentes e são parte integrante do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos (QUAN, BAMESS & UAUY, 1990; LEACH *et al.*, 1995; UAUY, 1989).

Os mecanismos específicos pelos quais os NT afectam a resposta imunitária não estão completamente esclarecidos; QUAN, BAMESS & UAUY (1990)

pensam que possam estar envolvidos vários componentes como os linfócitos B, a maturação dos linfócitos T, a activação dos macrófagos, a actividade das citocinas e das células *natural killer* (NK).

A maioria dos estudos realizados dentro deste âmbito demonstram que a ausência de NT na dieta alimentar provoca uma diminuição significativa de algumas respostas imunológicas específicas e não específicas, verificando-se a reversão destes efeitos adicionando RNA ou uracilo à dieta, o que sugere que as pirimidinas têm um papel importante na manutenção da resposta imunológica celular (KULKARNI *et al.*, 1994).

Apesar da experiência em pediatria quanto à adição de NT à alimentação ser limitada, um estudo realizado por CARVER *et al.* (1991) mostrou que, aos 2 meses de idade, as crianças alimentadas com leite materno ou com leite para lactentes enriquecido com NT apresentam uma actividade aumentada das células NK, comparativamente com as crianças alimentadas com leite para lactentes sem NT. No entanto, os resultados clínicos mostram não existirem diferenças significativas entre os dois grupos de crianças estudados em termos de número e frequência de infecções (LEVY, 1998).

A ABBOTT (2000) realizou um estudo com o intuito de averiguar o efeito do leite adaptado enriquecido com NT sobre o desenvolvimento do sistema imunitário infantil, sendo para tal usados leites adaptados que apenas diferiam no conteúdo em NT. Assim, avaliou-se a produção de anticorpos face a um estímulo antigénico — neste caso imunizações padronizadas administradas durante o 1º ano de vida — por forma a estabelecer o desenvolvimento do sistema imunitário infantil. Os resultados obtidos mostraram que o grupo alimentado com leites com NT apresentava uma resposta humoral de anticorpos significativamente maior ao *H. Influenzae* tipo B e à Difteria.

Como referido, os NT possuem, também, outros efeitos não imunitários. São muitos os processos metabólicos em que participam, nomeadamente no metabolismo energético, na formação de ácidos nucleicos (DNA e RNA são compostos por unidades monométricas de NT), como mediadores fisiológicos (ex.: a adenosina é um vasodilatador),

como mediadores de activação de reacções (ex.: UDP-glucose é um intermediário na síntese de glicoproteínas e de glicogénio), como componentes de coenzimas, etc. (CARVER, 1995).

A nível hepático, os NT extracelulares e os nucleosídeos são descritos como moduladores do crescimento e da regeneração do hepatócito. Têm ainda um papel fundamental na síntese de glicogénio. Está ainda descrito que a administração de NT melhora a função hepática e promove a restauração do balanço do nitrogénio após traumatismo ou hepatectomia parcial (CARVER, 1994). De facto, verifica-se que após traumatismo hepático, a síntese de NT e a via de recuperação são activados, pelo que a regeneração dos tecidos lesados é completada pela aceleração da síntese de RNA e de DNA (CARVER, 1995).

Os tecidos do tracto gastrointestinal requerem níveis elevados de NT, como precursores da síntese de ácidos nucleicos. Uma fonte exógena de NT poderá otimizar esta função tecidual, especialmente nos períodos de aceleração do crescimento e de recuperação de lesões em que a fonte endógena pode limitar a síntese de ácidos nucleicos. No intestino, os nucleosídeos exógenos poderão ainda ser importantes para o crescimento e maturação dos enterócitos normais, bem como na redução da sua dependência da glutamina exógena (CARVER, 1994; CARVER, 1995).

Outro efeito dos NT sobre o sistema gastrointestinal, descrito por QUAN e BAMESS & UAUY (1990) e por UAUY (1989), é o seu efeito sobre a flora intestinal do lactente. Sabe-se que na flora intestinal das crianças alimentadas com fórmulas artificiais predominam as bactérias gram-negativo. É possível que os NT favoreçam o desenvolvimento de uma flora intestinal semelhante à de lactentes alimentados com leite materno (CARVER, 1995), na qual predominam antes as bifidobactérias. As bifidobactérias contribuem para baixar o pH do conteúdo intestinal, devido à sua actividade hidrolítica sobre alguns açúcares, o que impede a proliferação de microrganismos ácido-intolerantes, tais como espécies *Clostridium* e *Bacterioides*. Alguns autores defendem que as bifidobactérias podem sintetizar factores anti-

cribianos específicos, que têm um efeito protector contra várias enterobactérias e outras bactérias associadas à gastroenterite aguda nos lactentes, tais como a *E. Coli* (CARVER, 1995; UAUY, 1989).

Por outro lado, a ingestão de leite materno ou de fórmulas fortificadas com NT parece associar-se a uma diminuição de diarreias nos lactentes. Embora o mecanismo pelo qual os NT diminuem a diarreia seja ainda desconhecido, PICKERING *et al.* (1998) e BRUNSER *et al.* (1994) pensam que essa diminuição possa ser um reflexo do aumento da resposta imunológica às bactérias enteropatógenicas, um efeito da manutenção da integridade da mucosa intestinal ou uma combinação de ambos os mecanismos.

Outros estudos sugerem que os NT na alimentação de lactentes possam influenciar a síntese hepática ou intestinal de ácidos gordos, possivelmente por actuarem na actividade das enzimas dessaturases que influenciam as taxas de dessaturação e alongação dos PUFAS (ácidos gordos polinsaturados) e/ou devido a um possível efeito directo sobre a síntese das lipoproteínas (QUAN, BAMESS & UAUY, 1990; UAUY, 1989).

Outro dos efeitos da adição de NT às fórmulas infantis parece ser sobre a absorção do ferro a nível intestinal (UAUY, 1989). Apesar da baixa concentração de ferro do leite materno, a sua absorção é bastante superior à absorção do ferro das fórmulas artificiais, o que poderá se relacionar com a presença de NT no leite materno. Experiências realizadas *in vitro* com leite materno levaram à especulação de que o ferro poderá ser mobilizado das células, através da sua redução e libertação a partir da ferritina, com a participação da xantina oxidase, do ácido úrico e da inosina. Este processo permitiria que o ferro entrasse nas células, a partir do lúmen e se ligasse à apoferritina (QUAN, BAMESS & UAUY, 1990), o que explicaria a tão alta absorção do ferro do leite materno. É necessário continuar a investigação para esclarecer se na ausência da xantina oxidase, ao adicionar NT às fórmulas infantis, haverá um aumento da absorção do ferro.

Por fim, refira-se que foram realizados estudos em recém nascidos com atraso de crescimento intra

uterino, com o intuito de verificar se a alimentação com fórmulas enriquecidas com NT poderia melhorar a recuperação do seu crescimento. Os resultados mostraram haver uma melhoria nas taxas de crescimento destas crianças, atribuível ao suplemento de NT, na ordem dos 10% nos dois primeiros meses, que é mantida nos quatro meses seguintes. Esta melhoria poderá ser explicada, segundo COSGROVE, DAVIES & JENKINS (1996), pelos efeitos tróficos dos NT na mucosa intestinal, previamente lesada pela má nutrição intra-uterina.

## Os Nucleotídeos no leite materno e a sua adição às fórmulas artificiais

A fracção de azoto não proteico do leite materno ocupa cerca de 20% a 25% do total de azoto do leite e inclui a ureia, a camitina, a taurina, a glutamina, a creatina, a creatinina, etc.. Vários dos compostos contendo azoto não proteico estão a ser reconhecidos como importantes reguladores de várias funções na nutrição neonatal, sendo os NT um desses elementos (UAUY, 1989; RUDOLPH & KUNZ, 1997).

Alguns estudos referidos por UAUY (1989) revelam existir uma alta concentração de NT no leite materno, principalmente na fase mais precoce da lactação, sendo que o CMP e o UMP constituem, respectivamente, a primeira e a segunda maior fracção do conteúdo total de NT, os valores para o AMP são variáveis e o GMP é encontrado em quantidades muito pequenas.

O leite humano é considerado como sendo o “padrão – ouro” na alimentação infantil, pelo que, a indústria começou a suplementar as fórmulas artificiais com alguns constituintes da fracção não proteica presente no leite materno (por exemplo a taurina e a camitina), de modo a que as fórmulas produzidas se aproximassem tanto quanto possível do leite humano. Assim, estudos adicionais deverão ser feitos com o intuito de determinar a composição de NT no leite humano uma vez que a interacção dos NT com outros componentes do leite poderá afectar a sua biodisponibilidade e acção biológica,

resultados que deverão ser consideradas no posterior desenho das fórmulas infantis enriquecidas com NT (CARVER & WALKER, 1995).

Apesar de não estar totalmente esclarecido o papel dos NT do leite materno e os benefícios da adição destes às fórmulas artificiais permanecer controversa, o Scientific Community for Food da Comunidade Europeia aprovou a adição de 2,5 mg/100Kcal de CMP, 1,75 mg/100Kcal de UMP, 0,5 mg/100Kcal de GMP e 1 mg/100Kcal de IMP (RUDOLPH & KUNZ, 1997) e a legislação portuguesa permite a adição de NT às fórmulas para lactentes desde que a sua concentração máxima não exceda 1,2 mg/100KJ (5 mg/100Kcal) (Decreto-Lei n.º 227/99), nas seguintes proporções:

QUADRO 2 – Nucleotídeos e concentrações permitidas nas fórmulas de leites para lactentes pela legislação portuguesa.

Nucleotídeos	Máximo	
	(mg/100kj)	(mg/100Kcal)
5' - monofosfato de citidina	0,60	2,50
5' - monofosfato de uridina	0,42	1,75
5' - monofosfato de adenosina	0,36	1,50
5' - monofosfato de guanosina	0,12	0,50
5' - monofosfato de inosina	0,24	1,00

Fonte: Decreto-Lei n.º 227/99 - anexo I, p. 3459.

## Conclusão

O facto de se considerar os NT nutrientes não essenciais poderá ter negligenciado a sua importância qualitativa e quantitativa em algumas das diferentes funções fisiológicas humanas.

O benefício dos NT em vários processos biológicos, nomeadamente a nível da modulação imunitária, metabolismo dos lípidos, função hepática e sistema gastrointestinal, entre outros, tem despertado grande interesse na comunidade científica, do qual resultou alguma controvérsia relativamente à proposta da sua adição às fórmulas infantis, com o intuito de estimular a imunidade e promover a maturação intestinal da criança em crescimento.

O leite materno deve ser o padrão ao qual as fórmulas infantis devem aspirar. A competição comercial combinada com os dados resultantes de investigações e o desenvolvimento de novas tecnologias constitui uma força positiva, direccionada para o desenvolvimento de fórmulas artificiais que se tentem assemelhar ao leite materno. É lógico que se tente, cada vez mais, incorporar componentes existentes no leite materno benéficos para o lactente. Os estudos realizados com fórmulas enriquecidas com NT revelaram várias respostas benéficas nos lactentes, pelo que parece ser imprescindível continuar a apostar na investigação das vantagens da adição de NT aos leites de fórmula.

## Bibliografia

ABBOTT – *Similac Advance HA: monografia do produto*. Maio 2000.

BRUNSER, O. *et al.* – Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr*, 83 (1994): 188-191.

CARVER, J. D. – Dietary nucleotides: cellular, immune, intestinal and hepatic system effects. *The Journal of Nutrition*, 124 (IS) (1994): 144S-148S.

CARVER, J. D.; PIMENTEL, B.; COX, W. I.; JAMES, L. A. – Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics*, 88 (1991): 359-363.

CARVER, J. D.; WALKER, W. A. – The role of nucleotides in human nutrition. *J Nutr. Biochem.* (6) (1995): 58-72.

COSGROVE, M.; DAVIES, D. P.; JENKINS, H. R. – Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Archives of disease in childhood*, 74 (1996): 122-125.

Decreto-Lei n.º 227/99 – *Diário da República* – I série – A, n.º 143 – 22 – 1999; 3585-3462.

KULKARNI, A. D.; RUDOLPH, F. B.; BUREN, C. T. – The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *American institute of nutrition* (1994): 1442S-1446S.

LEACH, J. L. *et al.* – potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation<sup>††</sup>. *Am J Clin Nutr*, 61 (1995): 1224-1230.

LEVY, J. – Immunonutrition: the pediatric experience. *New York. Nutrition*, 14 (1998): 641-647.

PICKERING, L. K.; GRANOF, DM.; ERICKSON, J. R. *et al.* – Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*, 101 (2) (1998): 242-249.

QUAN, R., BAMESS, L. A.; UAUY, R. – Do infants need nucleotide supplemented formula for optimal nutrition? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 11 (4) (1990): 429-437.

RUDOLPH, F. B. – The Biochemistry and physiology of nucleotides. *The Journal of Nutrition*, 124 (IS) (1994): 124S-127S.

RUDOLPH, S.; KUNZ, C. – Protein and nonprotein nitrogen components in human milk and infant formula: quantitative and qualitative aspects in infant nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 24 (1997): 328-344.

SANCHEZ-POZO, A. – The role of dietary nucleotides in nutrition. *British Journal of Nutrition*, 79 (1) (1998): 107.

UAUY, R. – Dietary nucleotides and requirements in early life. In: Lebenthal E (ed). *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York: Raven Press Ltd, 1989:265-280.

TRUJILLO, R; RIAL, JM. – Alimentación con formulas adaptadas. In: *Pediatría Integral. Programa de formación continuada en pediatría extrahospitalaria*. Milupa, 3 e 4 (1): 174-18 (IS): 1135-4542.