



**L'alimentazione ha un ruolo nella prevenzione.....
della sindrome metabolica?**

Elvira Verduci, Graziella Cefalo
Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano

Zimmet P et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8: 299-306

TABELLA 2. CRITERI DI DEFINIZIONE DELLA SINDROME METABOLICA IN ETÀ PEDIATRICA SECONDO GLI ESPERTI IDF

Gruppo età	Obesità (WC)	Trigliceridi	HDL-C	Pressione arteriosa	Glicemia
6-10 anni	≥90 pcl	La sindrome metabolica non può essere diagnosticata, ma ulteriori indagini vanno effettuate se vi è familiarità per diabete tipo 2 o sindrome metabolica, dislipdemia, malattie cardiovascolari, ipertensione, obesità			
10-16 anni	≥90 pcl	≥150 mg/dL	≤40 mg/dL	Sistolica ≥130 Diastolica ≥85	100 mg/dL o diabete tipo 2 noto
16+ anni	Usare i criteri per gli adulti: Obesità centrale (WC ≥94 cm per gli uomini e ≥80 cm per le donne di origine europea) più uno dei seguenti fattori: Trigliceridi ≥150 mg/dL HDL-C ridotto Ipertensione Ridotta tolleranza glucidica				

Legenda: WC = waist circumference (circonferenza addominale); HDL-C = colesterolo HDL; pcl = percentile

Anamnesi familiare:
dislipidemia, CVD, DM2, IPA

Alterazioni metaboliche:
glucosio, lipidi, PA,
insulina, transaminasi,
indici di flogosi

**Rischio
clinico**

Anamnesi personale:
SGA, EAR,
Immigrato/adottato

Quadro clinico

Alterazioni d'organo
(steatosi, sleep apnea,
pseudotumor, ecc.)

Entità sovrappeso

Distribuzione adipese
(viscerale)

<i>Family history</i>		
Obesity	Parental weight and height measured	At least one parent with BMI > 30 kg/m ²
Early cardiovascular disease	Parents and grandparents history	At least one relative with cardiovascular disease <55 years (man) or <65 years (woman)
DM2	Parents and grandparents history	At least one relative with DM2
Dyslipoproteinemia	Parents and grandparents history	At least one relative with any confirmed lipid abnormality
Hypertension	Parents and grandparents history	At least one relative affected
Lifestyle	Family dietary and physical activity history	At least one relative with low fruit and vegetable, high sugar and fat consumption and/or sedentary
Socioeconomic status	Parental education level	Low education level

<i>Individual history</i>		
Birth weight	Verified birth weight related to GA	Small and large for GA birth weight
Infant feeding	Breast feeding duration and age of solid food introduction	No or short duration breast feeding
Adiposity rebound	Longitudinal record of pediatric BMI reference curves	Early adiposity rebound
Obesity history	Longitudinal record of pediatric BMI reference curves	Obesity duration
Age of menarche	Personal history	< 12 years of age
Ethnic origin	Parental interview	Indo-Asians, Hispanics, African-Americans
Lifestyle	Personal dietary and physical activity history	Low fruit and vegetable, high sugar and fat consumption and/or sedentary

<i>Clinical features</i>		
Body composition	Weight, height and WC measurements	BM corresponding to adult value of >30kg/m ² , age and gender-specific
Blood pressure	Systolic and diastolic blood pressure appropriately measured	Systolic or diastolic blood pressure >95th percentile for age, gender and height
Acanthosis nigricans	Clinical examination	At least one lesion
Striae distensae	Clinical examination	At least one body location

<i>Metabolic abnormalities</i>		
Insulin resistance	Fasting plasma insulin levels	
IGT	Oral glucose tolerance test	Fasting glucose 100–126 mg/dl or glucose at 120 min. 140–200 mg/dl
DM2	Oral glucose tolerance test	Fasting glucose > 126 mg/dl or glucose levels at 120 min. > 200 mg/dl
Dyslipoproteinemia	Triglycerides and HDL-C serum levels	

Other potential factors

Inflammation

CRP serum levels, other markers

Adipokines

Adiponectin and other markers

NAFLD

Liver echotomography and enzymes



**QUALI I PRIMI DETERMINANTI
DELLA SINDROME METABOLICA?**

Nutritional PROGRAMMING

A stimulus or an “insult”

- *deficiency* or *excess* of one or more nutrients -
during a critical or sensitive period
of early growth and development
may have long-term effects
- even through all the life span -
of an individual

Fetal nutrition and adult disease¹⁻³

Keith M Godfrey and David JP Barker

Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):1344S-52S.

Programming Intrauterino

Richiesta del feto di nutrienti
Dimensioni fetali e crescita



Supplementazione materna di nutrienti
Disponibilità di nutrienti
Dimensioni della placenta
Flusso ematico uteroplacentare



Adattamento fetale e modificazioni dello sviluppo.
Se la richiesta fetale supera la capacità di supplementazione materna:

- alterazione nella composizione corporea fetale
- crescita di specifici organi
- alterazioni nello stato endocrino fetale
- adattamento cardiovascolare fetale

Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions¹⁻⁴

Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1765S-71S.

Jane L Tarry-Adkins and Susan E Ozanne

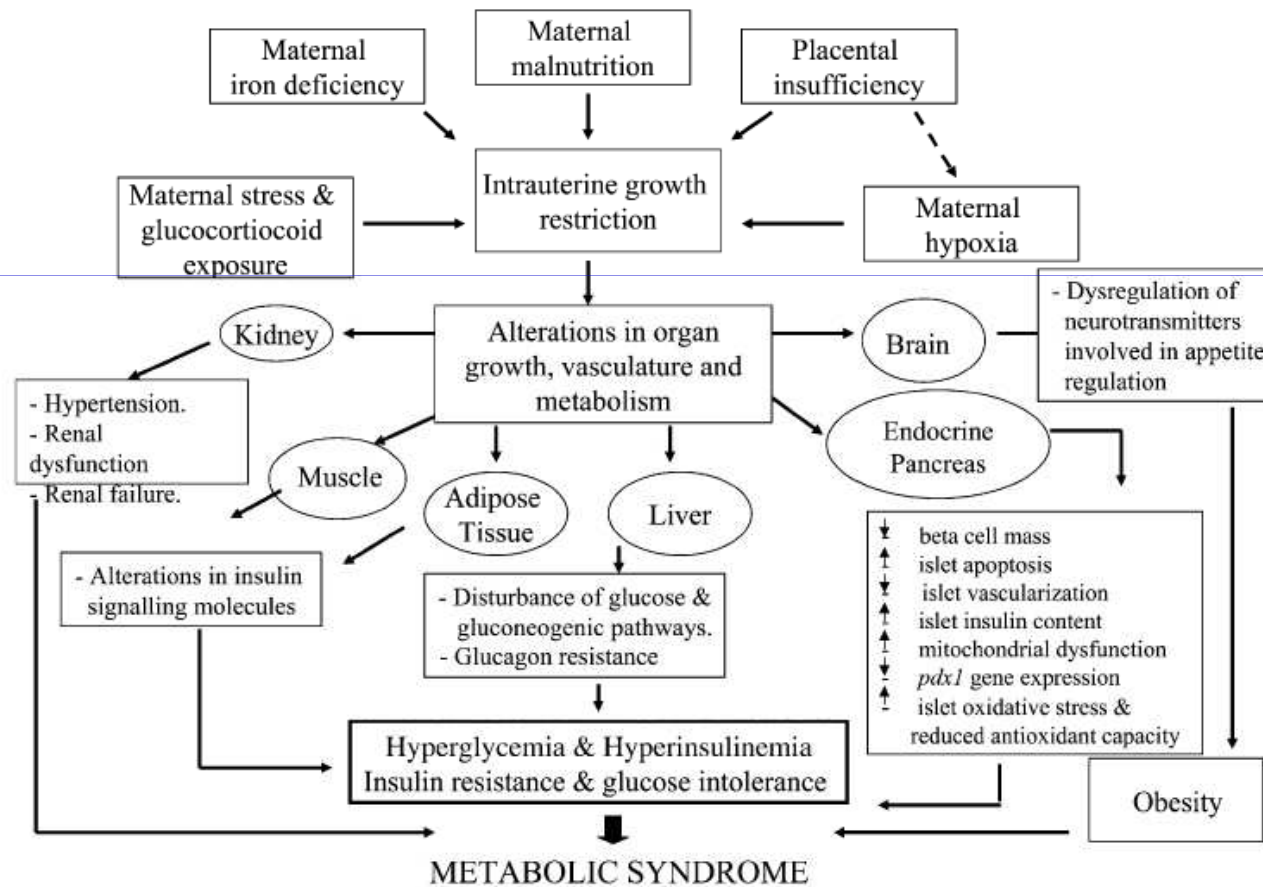


FIGURE 1. Diagrammatic representation of the Thrifty Phenotype Hypothesis.

Il programming è anche EXTRAUTERINO

Low nutrient intake and early growth for later
insulin resistance in adolescents born preterm

Atul Singhal, Mary Fewtrell, Tim J Cole, Alan Lucas

Lancet 2003; 361: 1089-1097

Un elevato guadagno di peso nelle prime due settimane di vita è associato a concentrazioni maggiori di proinsulina

(marker di resistenza all'insulina)

durante l'adolescenza

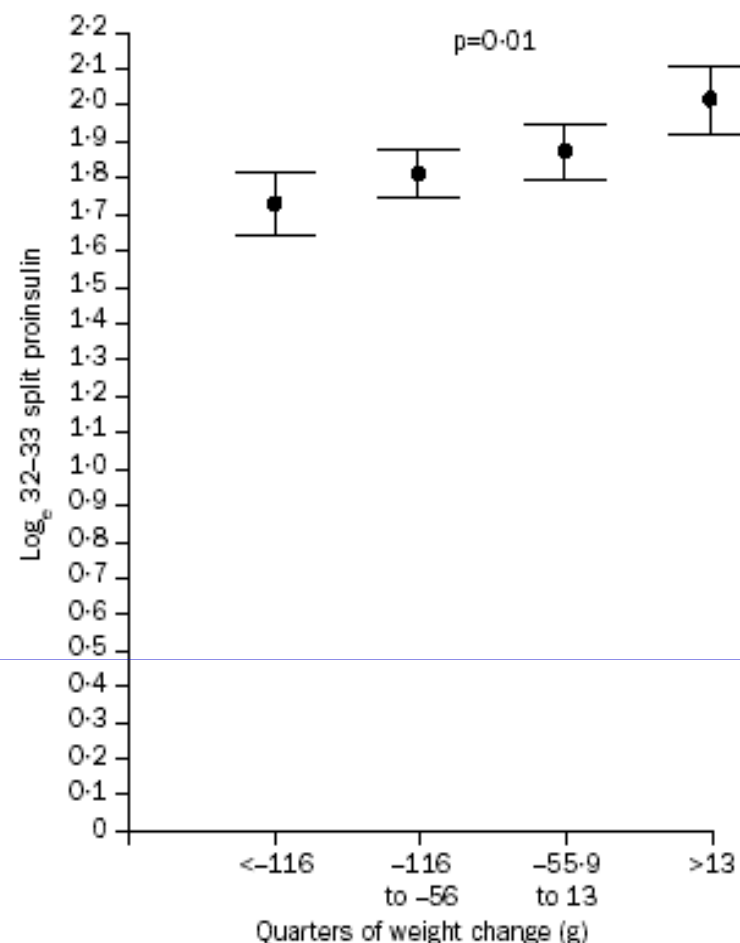


Figure 2: Fasting 32-33 split proinsulin concentrations according to quarters of the distribution of weight change in the first 2 postnatal weeks in adolescents born preterm
Data analysed by linear regression. Error bars are 95% CI.

Singhal A, Lucas A

Lancet 2003;361:1089-1097

Il programming è anche EXTRAUTERINO

ARTICLE

Identifying Children at High Risk for Overweight
at School Entry by Weight Gain
During the First 2 Years

Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:449-452

Andre Michael Toschke, MD, MPH; Veit Grote, MD, MSc; Berthold Koletzko, MD; Rüdiger von Kries, MD, MSc

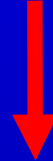
Gli studi osservazionali hanno dimostrato che una elevata assunzione di proteine nell'infanzia è associata a rapido incremento ponderale nei primi 2 anni di vita e sviluppo di obesità nelle età successive.

Quindi:

Ridotto tasso di crescita intrauterino (prematuro, SGA)

+

Rapido accrescimento successivo (in sottopopolazioni?)



PROGRAMMING SFAVOREVOLE

"Early acceleration rate" hypothesis

Programming research: where are we and where do we go from here?¹⁻⁵

Berthold Koletzko, Michael E Symonds, and Sjurdur F Olsen for The Early Nutrition Programming Project and The Early Nutrition Academy

Am J Clin Nutr 2011;94(suppl): 2036S-43S.

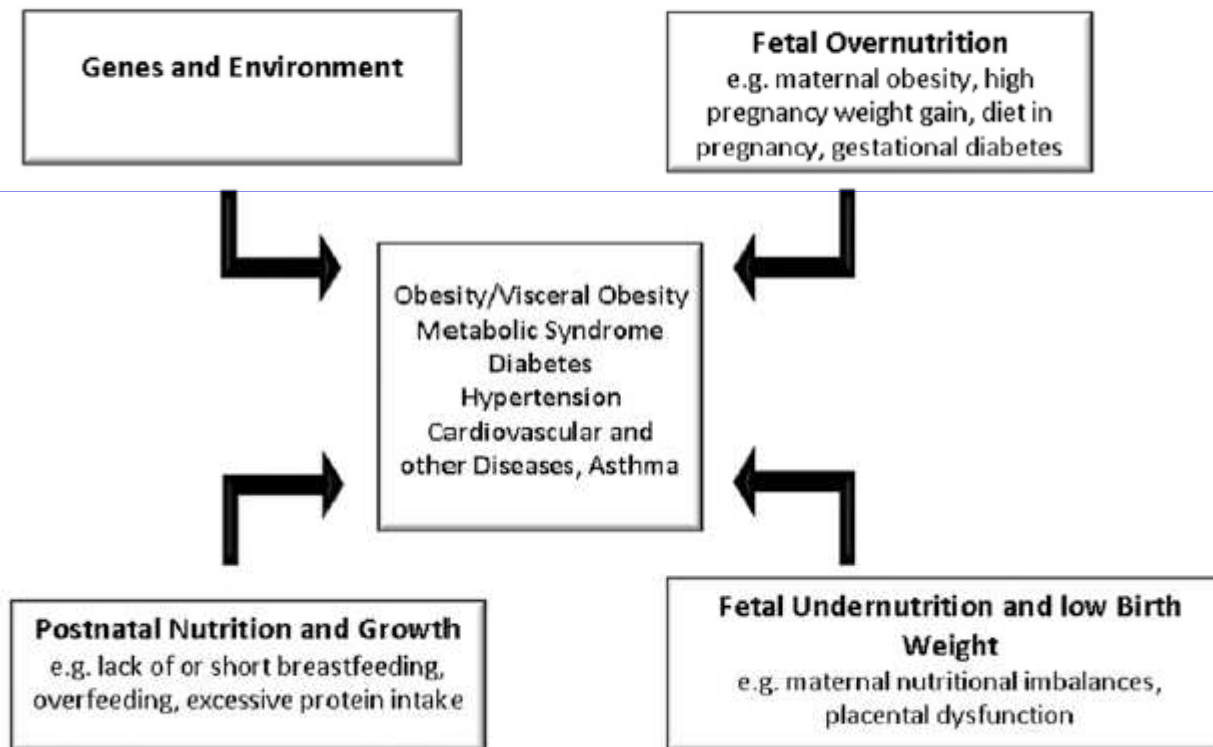
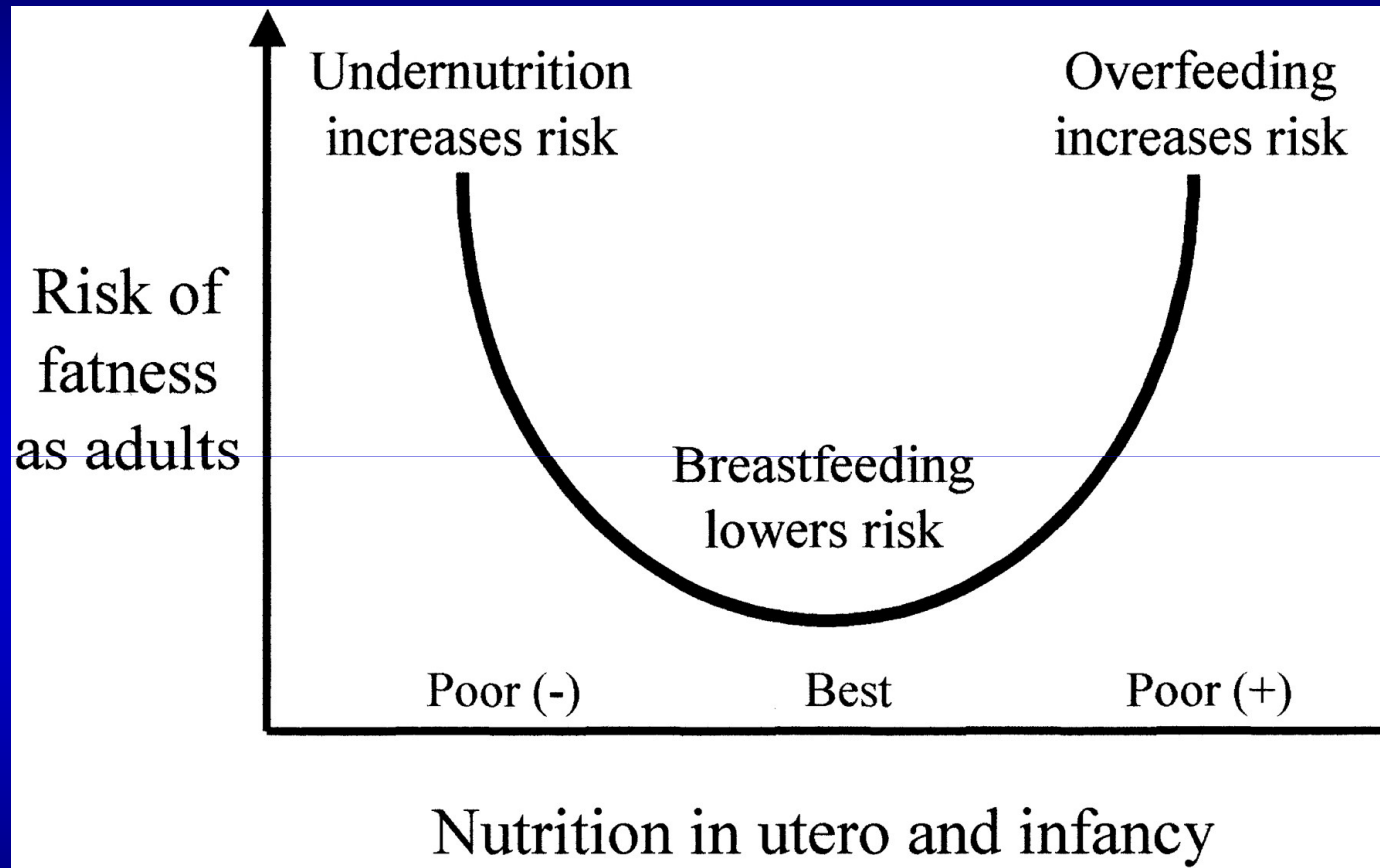


FIGURE 2. Factors related to the development of obesity and associated disorders.

MECHANISMS OF EARLY NUTRITION PROGRAMMING

- Epigenetic memory: transcriptional modification (eg, DNA-binding proteins, histone acetylation, CpG methylation to 5-methyl-cytosine, X chromosome inactivation)
- Induction of altered organ structure [vascularization, innervation, juxtaposition (eg, position of hepatocyte, endothelial, and Kupffer cells during organogenesis may permanently modify metabolism), reduced nephron number]
- Alteration of cell number (hyperplasia, hypertrophy)
- Clonal selection (disproportionate growth of cells that proliferate rapidly under specific metabolic conditions)
- Metabolic differentiation (eg, hepatocellular polyploidization associated with enhanced metabolic activity)

Figure 1. Hypotheses about early childhood nutrition and later adiposity



Martorell, R. et al. *J. Nutr.* 2001;131:874S-880S

Programming

- Best condition → optimal intra-uterine growth, adequate growth rate and balanced dietary supply in the first stages of extra-uterine life
- Worst condition → “limited” or “restricted” growth in the intra-uterine stage and sovra-optimal rate of growth in the first stages of extra-uterine life
- At risk → sovra-optimal growth in both the intra-uterine stage and the first stages of extra-uterine life

Allattamento al seno:
prevenzione dei componenti della
sindrome metabolica?

ALLATTAMENTO AL SENO SOVRAPPESO-OBESITA' WHO 2007

- Meta-analisi sugli effetti a lungo termine dell'allattamento al seno. 33 studi per il rischio su sovrappeso e obesità

Riduzione del rischio
16-28%

Conclusioni: "breastfeeding may have a small protective effect on the prevalence of obesity and the effect of breastfeeding was not likely to be due to publication bias or confounding"

Evidence on the long-term effects of breastfeeding

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES



ALLATTAMENTO AL SENO DIABETE TIPO 2 WHO 2007

- Meta-analisi sugli effetti a lungo termine dell'allattamento al seno
- 5 studi associazione allattamento al seno e diabete tipo 2

Riduzione del rischio
37% (11-55%)

Evidence on the long-term
effects of breastfeeding

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES



ALLATTAMENTO AL SENO COLESTEROLEMIA

Infant Feeding and Blood Cholesterol: A Study in Adolescents and a Systematic Review

Christopher G. Owen, Peter H. Whincup, Katherine Odoki, Julie A. Gilg and Derek G. Cook

Pediatrics 2002;110;597-608

IN ETA' ADULTA:

Colesterolo totale e LDL più bassi negli allattati al seno:

Differenza media Col Tot 6.9 mg/dL

Differenza media LDL: 7.7 mg/dL

ALLATTAMENTO AL SENO PRESSIONE ARTERIOSA

Figure 1.1. Mean difference in systolic blood pressure between breastfed and non breastfed subjects

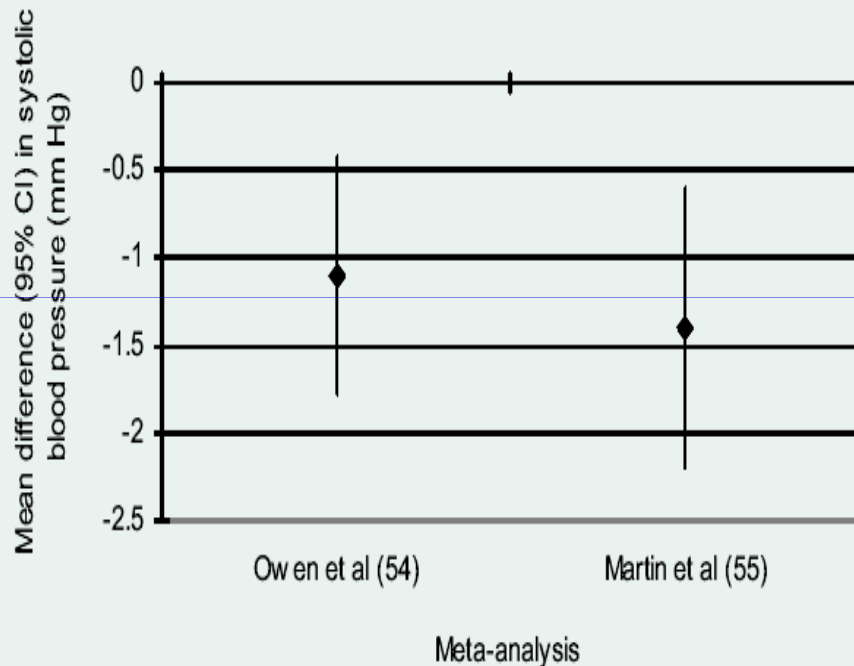
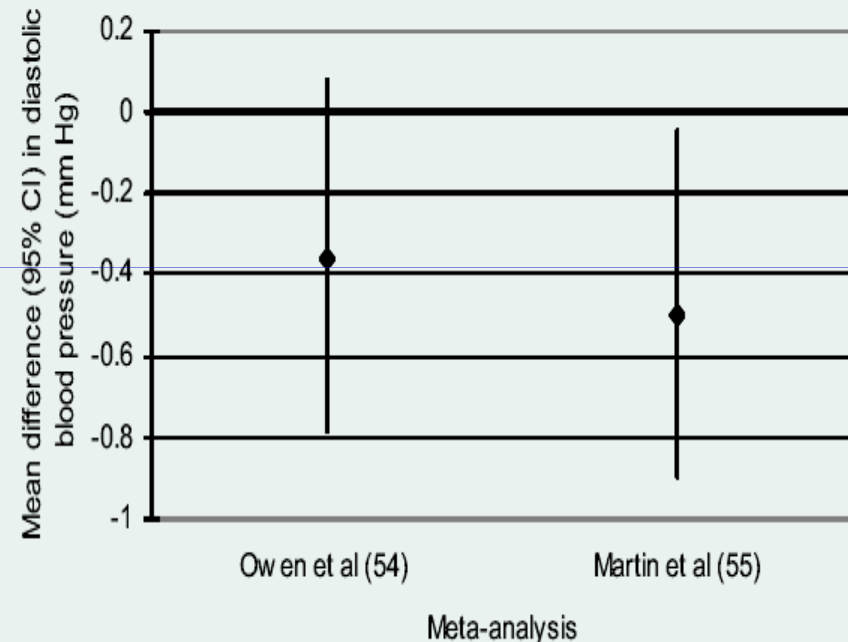


Figure 1.2. Mean difference in diastolic blood pressure between breastfed and non breastfed subjects



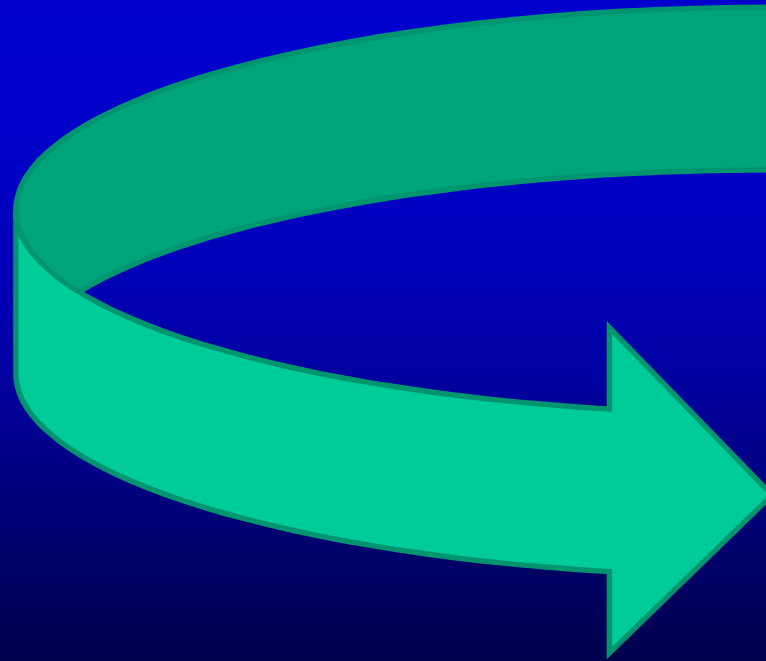
Allattamento al seno :
-1.4 mmHg pressione sistolica -0.5 mmHg pressione diastolica

Owen CG et al. British Medical Journal, 2003, 327(7425):1189-95.

Martin RM, et al American Journal of Epidemiology, 2005, 161(1):15-26.

Fino ad oggi gli studi sul programming hanno suscitato molto interesse tuttavia non hanno evidenziato:

- 1) un'associazione diretta con la dieta
 - 2) se le associazioni trovate siano causali
- e non hanno identificato raccomandazioni nutrizionali appropriate né per le donne in gravidanza né per i bambini nelle prime fasi di vita





The EarlyNutrition Project

The Early Nutrition Academy
www.early-nutrition.org



Long term effects of early nutrition on later health (*EarlyNutrition*)

FP7-289346-EarlyNutrition

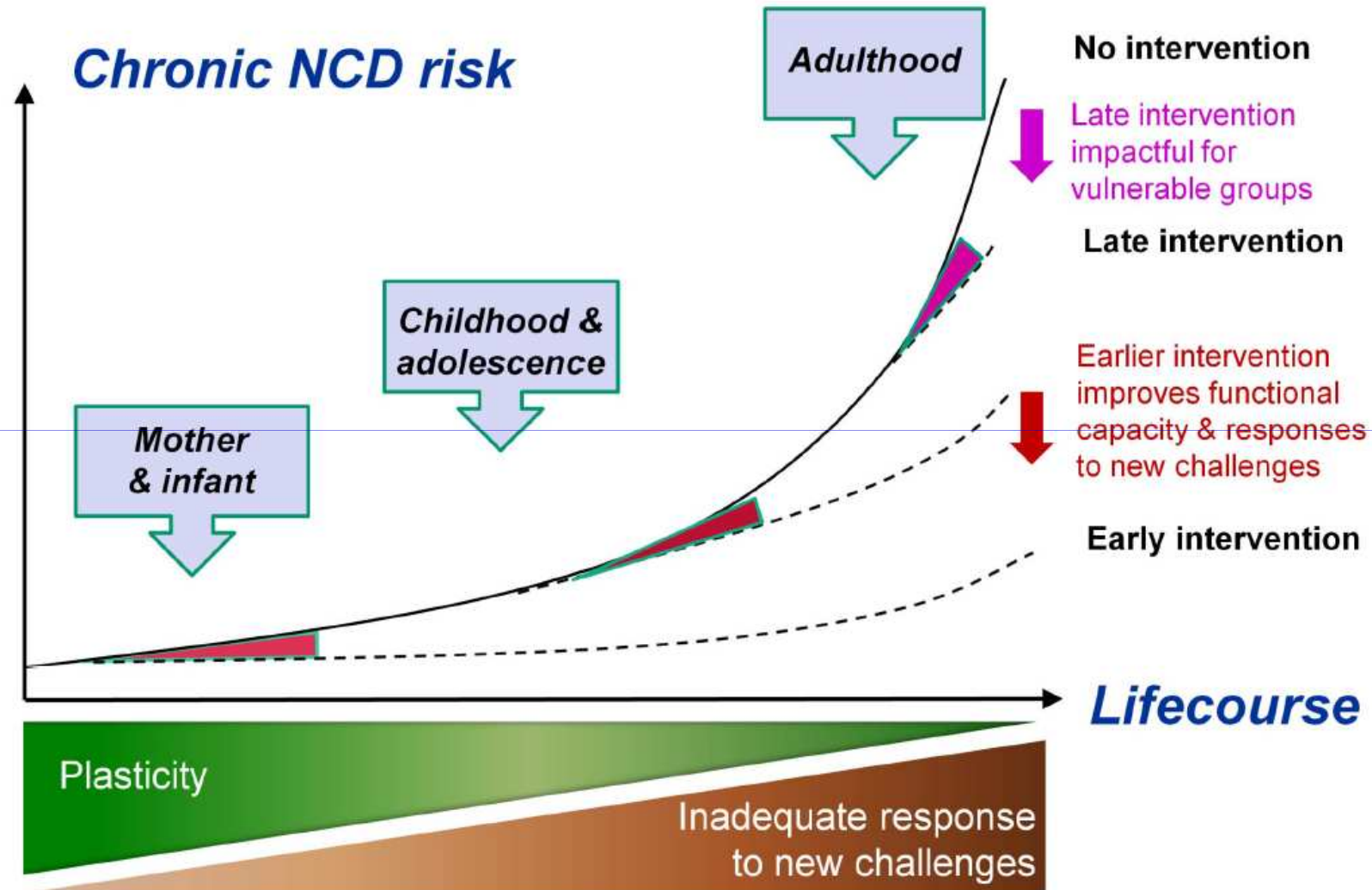
...funded under the FOOD, AGRICULTURE AND FISHERIES, AND BIOTECHNOLOGY Priority of FP7, with an EU contribution of €8.96m towards a total cost of €11.12m

...complementary funded by Australian NHMRC with €0.44m

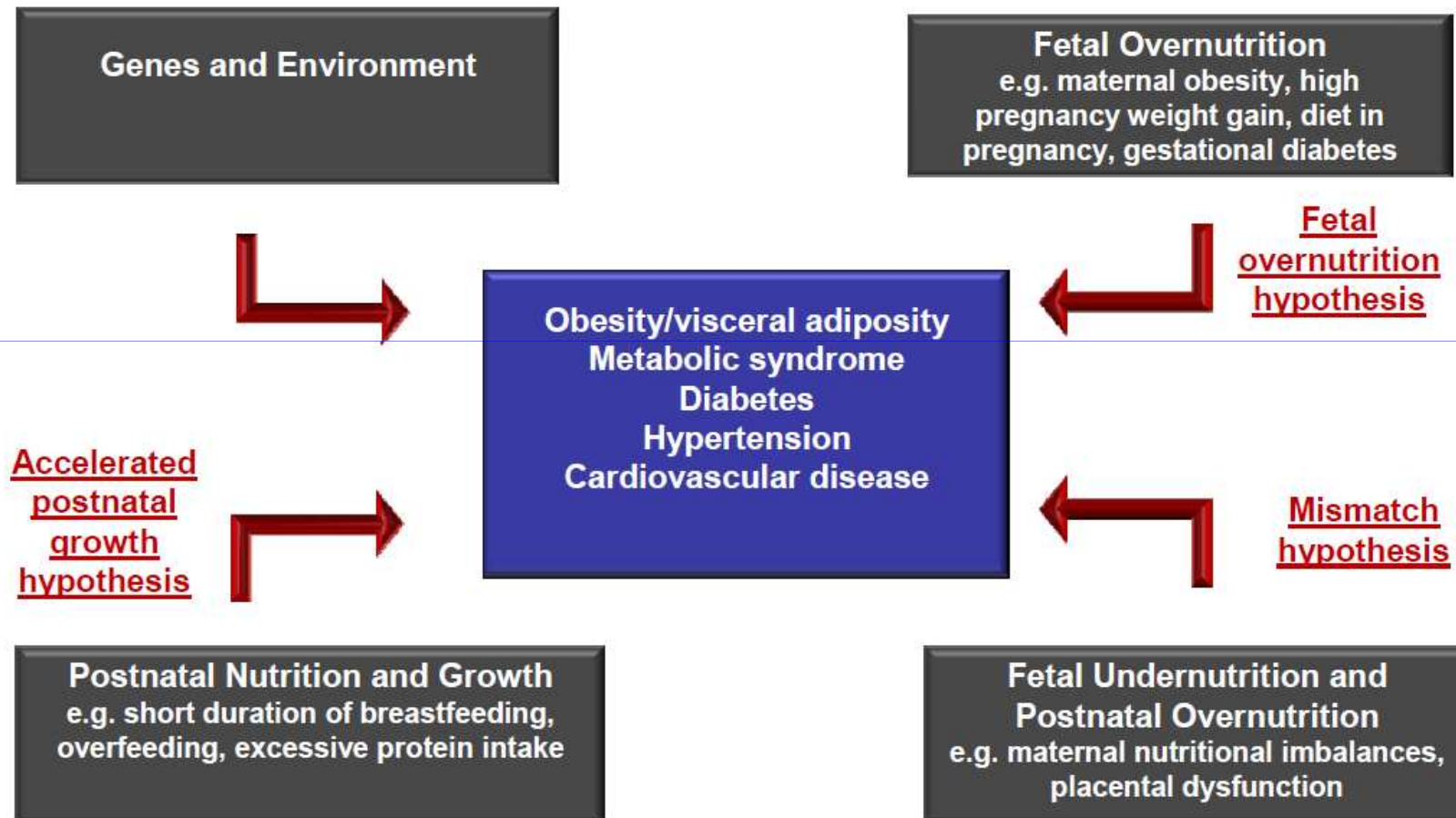
...project duration of 60 months

...coordinated by the University of Munich, Prof. B. Koletzko

Early intervention reduces lifecourse risk of NCDs



Three hypotheses to be tested:



Project EarlyNutrition brings together human data from

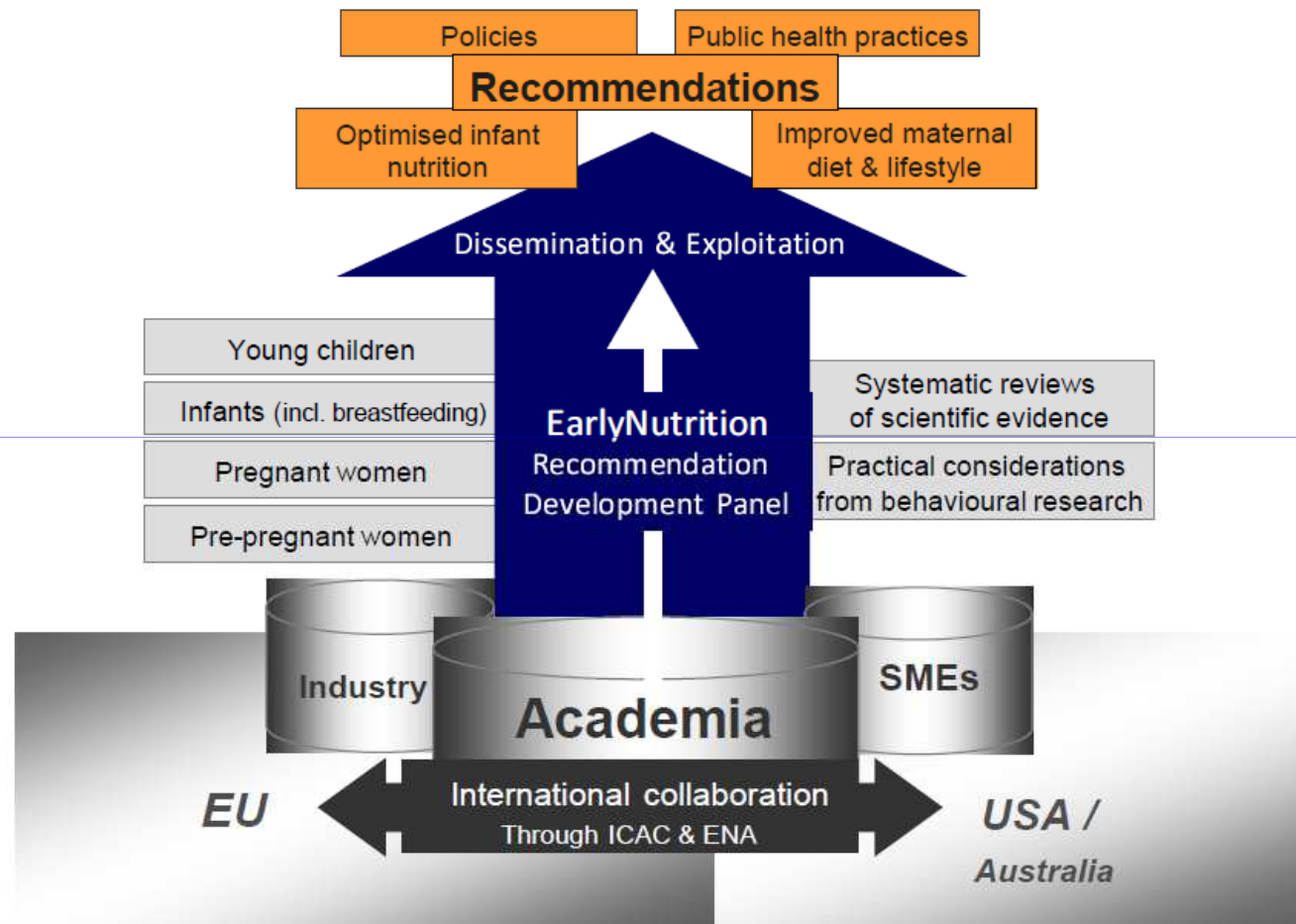
-> 11 observational cohorts (SWS, DNBC, GenerationR, HUMIS/MOBA, Genesis, LISA, PreventCD, RAINE, UC Irvine, VIVA)

and

-> 9 interventional cohorts (UPBEAT, SCOPE/ Baseline, CHOP, ROLO, LIMIT, new RCT „LGI dietary supplement“, new RCT „low GI follow-on formula“; new RCT „novel nitrogen composition in infant formula“

from 13 European countries, the USA and Australia comprising more than 470,000 individuals.

Impact of *EarlyNutrition* project



EU CHILDHOOD OBESITY PROGRAMME (PROGETTO CHOP)



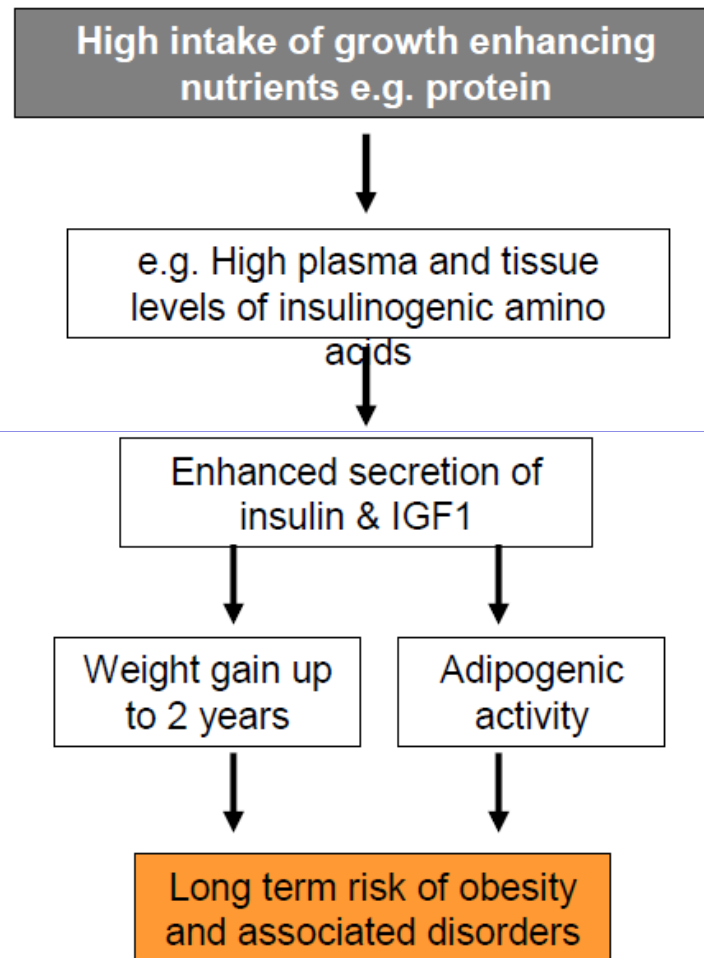
www.childhood-obesity.org

progetto EU n° QLK1-CT-2001-00389

Principal investigators:

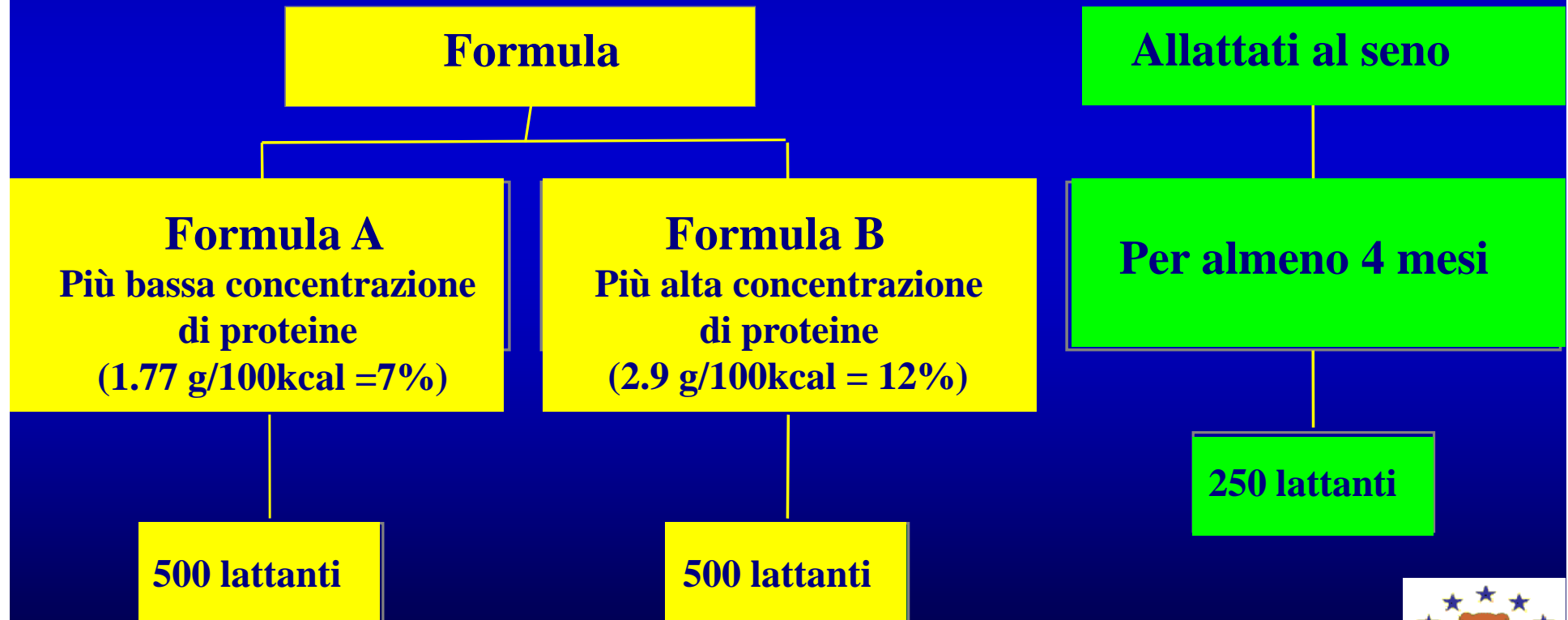
- Prof. Marcello GIOVANNINI - University of Milan, Italy
- Prof. Ricardo CLOSA-MONASTEROLO-Universidad Rovira i Virgili, Reus, Spain
- Prof. Daniel BRASSEUR- Université Libre de Bruxelles, Belgium
- Prof. Jerzy SOCHA - Childrens Memorial Health Institute Warszawa, Poland
- Prof. Berthold KOLETZKO-University of Munich, Germany

3. Postnatal accelerated weight gain



modified from Koletzko et al, 2009

STUDIO: Trial clinico prospettico, in doppio cieco, randomizzato con 2 gruppi di lattanti alimentati con formula (2 formule con differente concentrazione proteica, 7% vs. 12% dell'energia) e gruppo di controllo allattato con latte materno

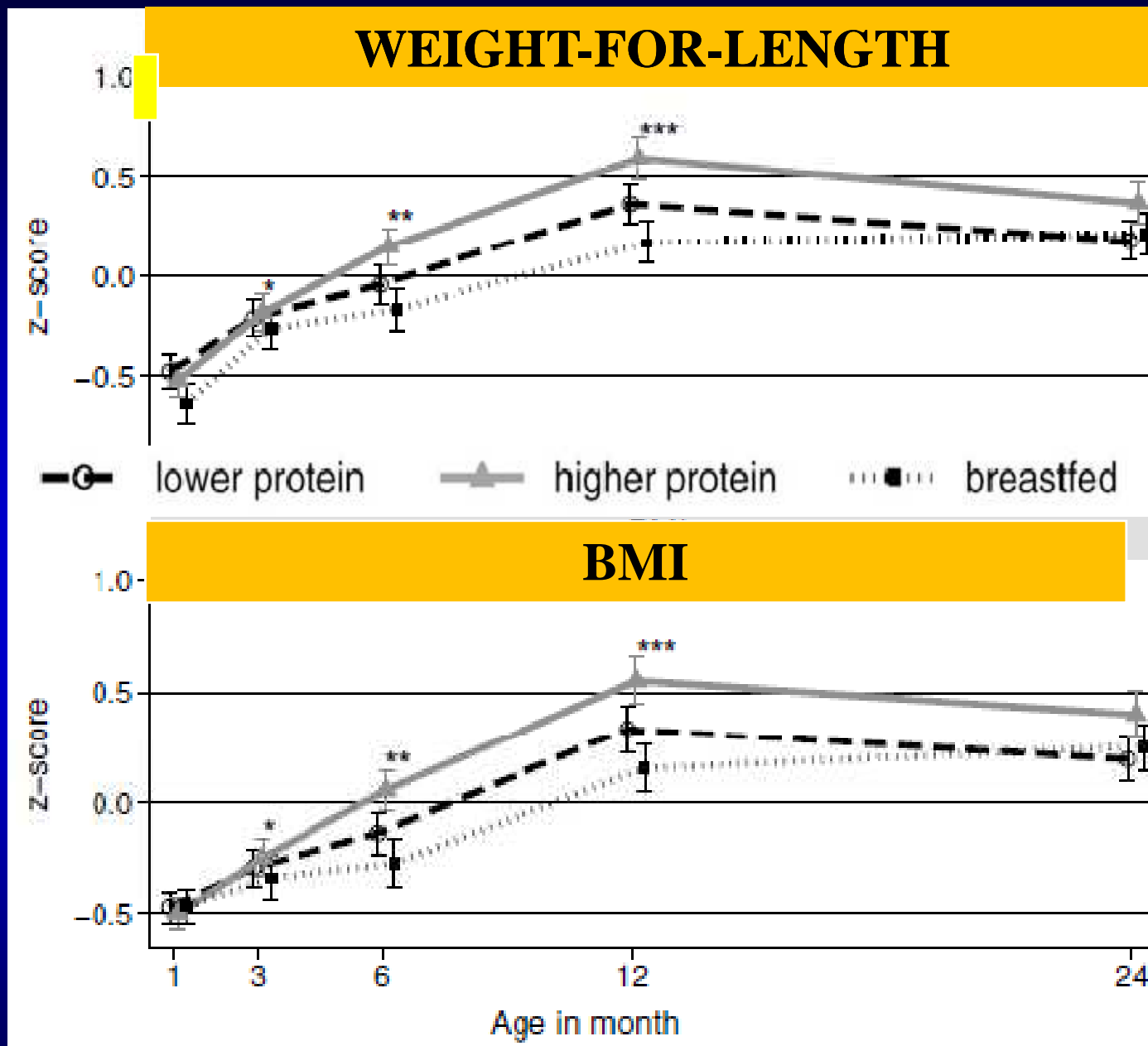


Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial¹⁻⁴

Berthold Koletzko, Rüdiger von Kries, Ricardo Closa, Joaquín Escribano, Silvia Scaglioni, Marcello Giovannini, Jeannette Beyer, Hans Demmelmair, Dariusz Gruszfeld, Anna Dobrzanska, Anne Sengier, Jean-Paul Langhendries, Marie-Francoise Rolland Cachera, and Veit Grote for the European Childhood Obesity Trial Study Group

Conclusions: A higher protein content of infant formula is associated with higher weight in the first 2 y of life but has no effect on length. Lower protein intake in infancy might diminish the later risk of overweight and obesity. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT00338689. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1836-45.

Am J Clin Nutr 2009;89:1836-1845



Peso/lunghezza e BMI, sono più elevati nel gruppo a più alte proteine

PROSSIMI RISULTATI: si conferma a 6 anni un più alto BMI nel gruppo alimentato con la formula a più alto contenuto proteico e più precoce adiposity rebound (2-3 ANNI)

Effect of protein intake and weight gain velocity on body fat mass at 6 months of age: The EU Childhood Obesity Programme.

Int J O bes 2012 Feb 7. doi: 10.1038/ijo.2011.276

**IN 41 BAMBINI CHOP È STATA EFFETTUATA LA VALUTAZIONE DELLA
MASSA GRASSA E MAGRA A 6 MESI CON ACQUA MARCATA.**

RISULTATI:

L'accelerazione della crescita ponderale nel primo semestre di vita osservata nei bambini che assumevano la formula a più elevato apporto proteico è risultata associata alla massa grassa a 6 mesi di vita, ma non alla massa magra.

CONCLUSIONI:

Questi risultati confermano che un apporto proteico elevato nell'infanzia si associa ad un'accelerazione della crescita ponderale e a maggior adiposità.

Nelle epoche successive

QUALI I DETERMINANTI NUTRIZIONALI

www.nature.com/ijo

ORIGINAL ARTICLE

Dietary determinants of subclinical inflammation, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in overweight children: a review

MB Zimmermann^{1,2} and I Aeberli¹

International Journal of Obesity 2008; 32, S11–S18.

Conclusions: Dietary interventions aimed at reducing intakes of total fat, saturated fat and free fructose, whereas increasing antioxidant vitamin intake may be beneficial in overweight children. More research on the relationships between dietary factors and the metabolic changes of pediatric obesity may help to identify the dietary changes to reduce health risks.

Attenzione a lipidi, acidi grassi saturi, carboidrati ad alto indice glicemico
Positiva assunzione vitamine antiossidanti

The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion

K. S. Steinbeck

obesity reviews (2001) 2, 117–130

Whatever physical activity approach is employed it should be along the lines of fun, fitness and well-being. Fun is an essential factor, as the environment that needs to be altered for children is often a fun environment – exciting, interactive and consuming.

DA NON DIMENTICARE

La variabilità del genoma umano, conseguenza dell'adattamento al contesto nutrizionale, è attualmente riconosciuta come fattore in grado di influenzare:

- 1) la tolleranza/intolleranza agli alimenti e ai micronutrienti
- 2) i fabbisogni nutrizionali
- 3) **il rischio di sviluppare patologie metaboliche**



NUTRIGENOMICA

PREVENZIONE INDIVIDUALE Soggetti a rischio:

- BMI genitori > 25
- Basso e elevato peso alla nascita
- Allattamento con formula (specie ad elevato apporto proteico)
- Rapido incremento ponderale nei primi mesi
- Elevato intake di proteine nei primi 2 anni di vita
- Adiposity rebound < 5 anni

PREVENZIONE DI POPOLAZIONE

- Corsi pre-parto
- Linee guida alimentari comuni e condivise
- Scuola:
 - refezione scolastica quale strumento di educazione
 - introduzione dei concetti di stile di vita salutare (educazione nutrizionale + attività fisica) nei programmi didattici
- Mass-media: promozione di stile di vita salutare
- Intervento sul territorio per favorire attività fisica a tutte le età in sicurezza

Alimentazione come prevenzione: la salute futura del bambino

- La qualità dello sviluppo intrauterino
 - Il tasso di crescita immediatamente post-natale
 - Il tipo di allattamento
 - La durata dell'allattamento al seno
 - Squilibri nutrizionali nel corso dei primi anni di vita
- rappresentano tappe presumibilmente da “integrare” per ottenere un effetto di prevenzione di malattie dell'età adulta

Importante programmare interventi nutrizionali precoci con effetto a lungo termine sulla salute (obesità, diabete, patologie cardiovascolari) sulla base dei risultati dei trials europei in corso.



MILANOPEDIATRIA 2012

**Nutrizione Genetica Ambiente
per l'educazione alla salute**

15-18 Novembre 2012

Hotel Executive – Viale L. Sturzo, 45 – Milano

PRESIDENTI: M. GIOVANNINI – E. RIVA