Alfredo Guarino

NUTRIZIONE, MICROECOLOGIA INTESTINALE E IMMUNITA'

JPGN: 1 year balance

Prof. Alfredo Guarino

JPGN EUROPEAN EDITOR

Global standard for the composition of infant formula

- *Raccomandazioni universali*
- *Accettate da EU, USA, FAO, WHO, inserite nel CODEX ALIMENTARIUS*

NOVITA' PRINCIPALI

- Introdotti limiti superiori per molti nutrienti
- Nuovi range per proteine
- Livelli di aminoacidi singoli
- Diminuita concentrazione di ferro
- Inseriti LC-PUFA
- Nucleotidi come ingredienti facoltativi

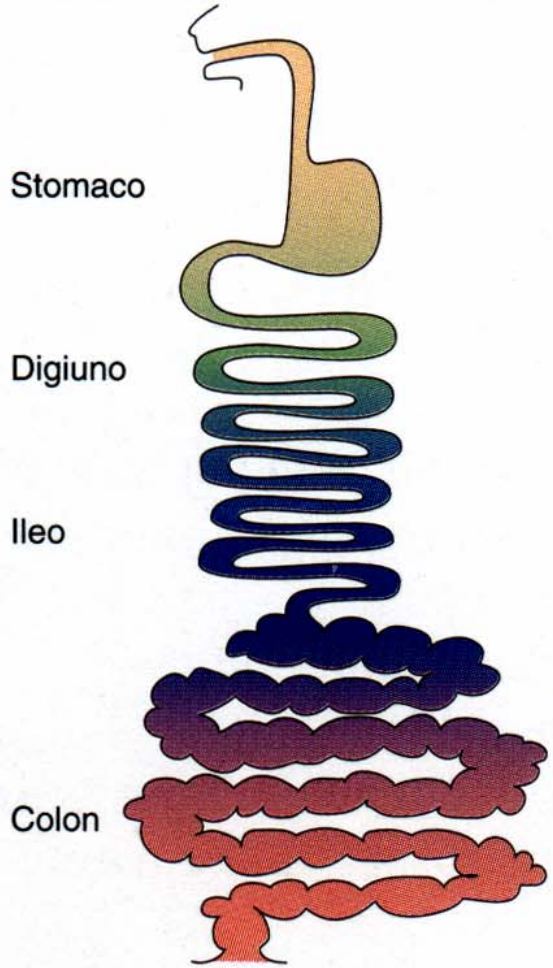
JPGN, Novembre 2005

Latti di soia: ESPGHAN COMMITTEE ON NUTRITION

- I LDS vanno utilizzati solo in particolari circostanze: intolleranza persistente al lattosio, galattosemia, o motiivi etici o religiosi che impediscano l'uso di proteine animali
- Nell'APLV preferire gli idrolisati.
- I LDS non vanno mai dati <6 mesi. In lattanti >6 mesi solo se gravi problemi di palatabilita' o economici
- I LDS non hanno ruolo nella prevenzione dell'APLV
- I LDS non hanno evidenza di efficacia nelle coliche del lattante, nel rigurgito, nel pianto prolungato
- I LDS contengono fitoestrogeni, fitati, alluminio, potenzialmente dannosi

JPGN aprile 2006

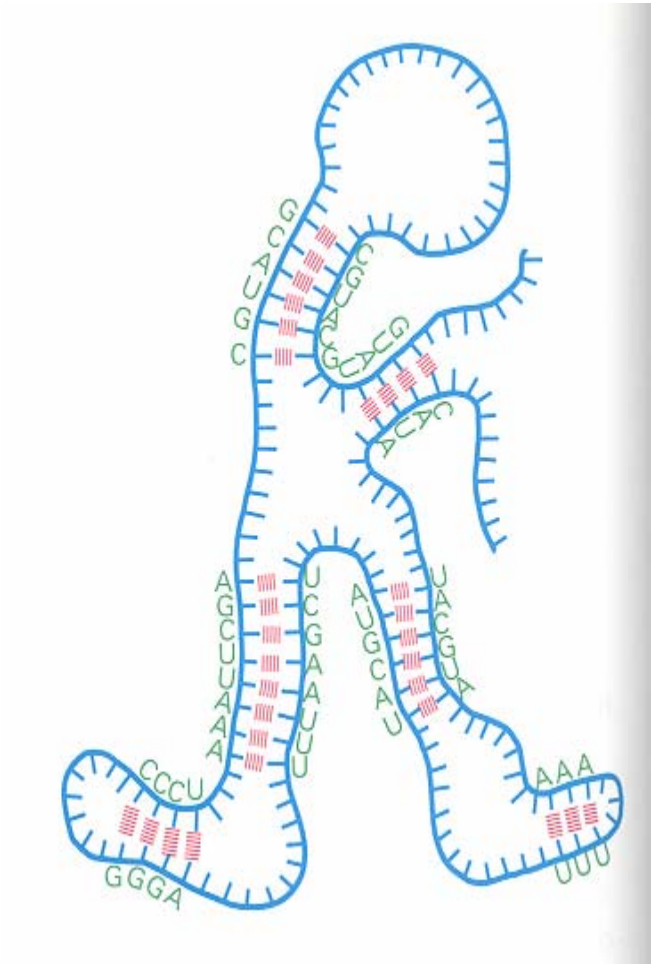
Intestinal microflora composition



	Conta totale	$0 - 10^3$	
	Lactobacillus	$0 - 10^3$	
	Streptococcus	$0 - 10^3$	
	Enterobacterium	$0 - 10^2$	
	Miceti	$0 - 10^2$	
		Digiuno	Ileo
Gram-positivi Anaerobi facoltativi	Conta totale	$0 - 10^5$	$10^3 - 10^9$
	Bifidobacterium	$0 - 10^4$	$10^3 - 10^9$
	Streptococcus	$0 - 10^4$	$10^2 - 10^6$
	Streptococcus	$0 - 10^3$	$10^2 - 10^6$
Anaerobi facoltativi o obbligati	Anaerobi		
	Enterobacterium	—	$10^2 - 10^3$
	Clostridum	—	$10^2 - 10^4$
	Miceti	$0 - 10^2$	$10^2 - 10^4$
	Bacteroides	$0 - 10^3$	$0 - 10^3$
Anaerobi obbligati Gram-positivi o gram negativi	Conta totale	$10^{10} - 10^{11}$	
	Peptostreptococcus	$10^{10} - 10^{11}$	
	Anaerobi obbligati		
	Eubacterium	$10^9 - 10^{11}$	
	Bacteroides	$10^8 - 10^{11}$	
	Bifidobacterium	$10^8 - 10^{11}$	
	Clostridum	$10^6 - 10^{11}$	
	Lactobacillus	$10^4 - 10^9$	
	Streptococcus	$10^4 - 10^9$	
	Enterobacterium	$10^4 - 10^9$	
	Miceti	$10^4 - 10^9$	

Intestinal microecology: approx 400 species (estimate)

A Simple Minded View of Ribosomal RNA



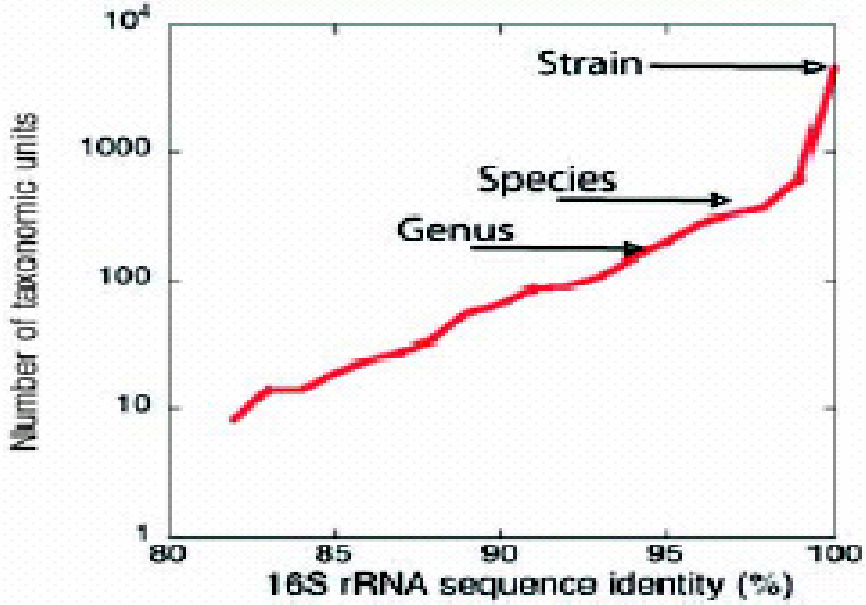
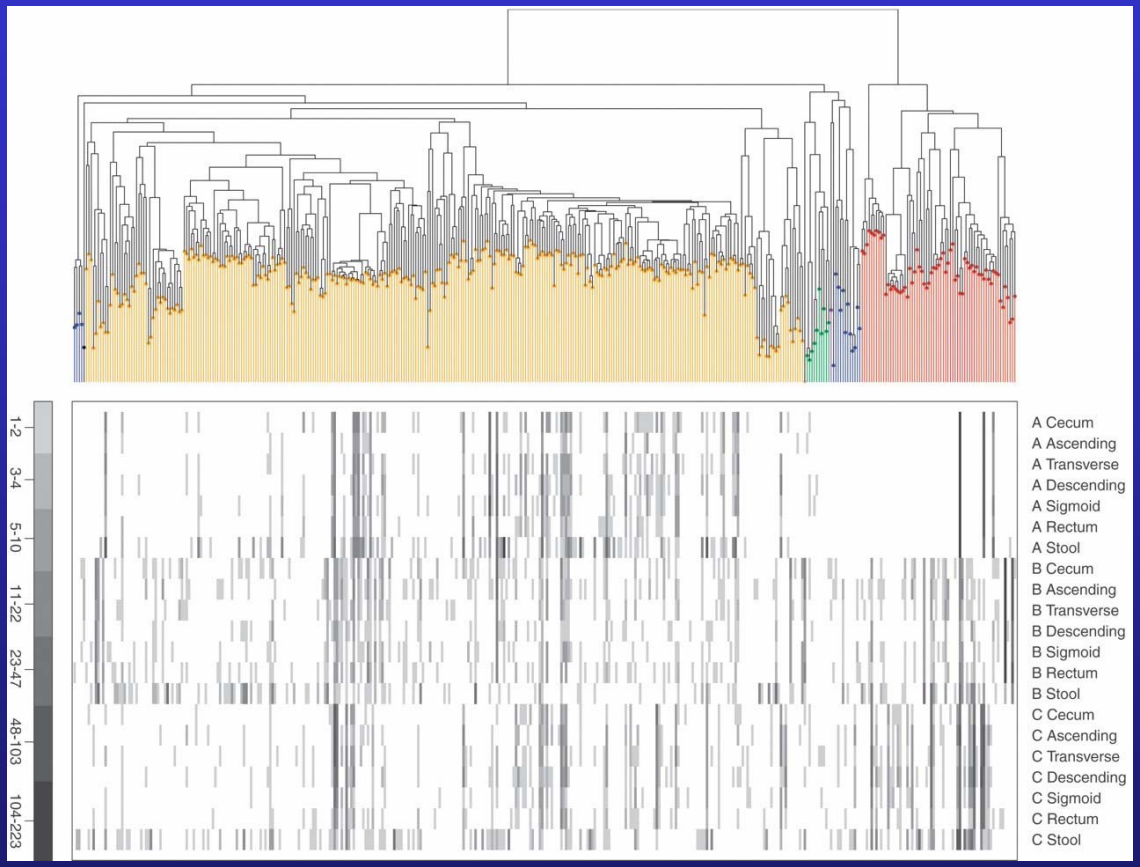


Fig. 2. Taxon richness estimates for bacteria in the human GI tract. Taxon richness estimates (*41*) for varying levels of 16*S* rRNA sequence identity, ranging from below the "genus" level (95% identity), to the "species" level (98% identity), to the strain level (unique sequences).

DIVERSITY OF HUMAN INTESTINAL MICROFLORA

Number of ribosomal sequences from multiple colonic sites from 3 healthy subjects

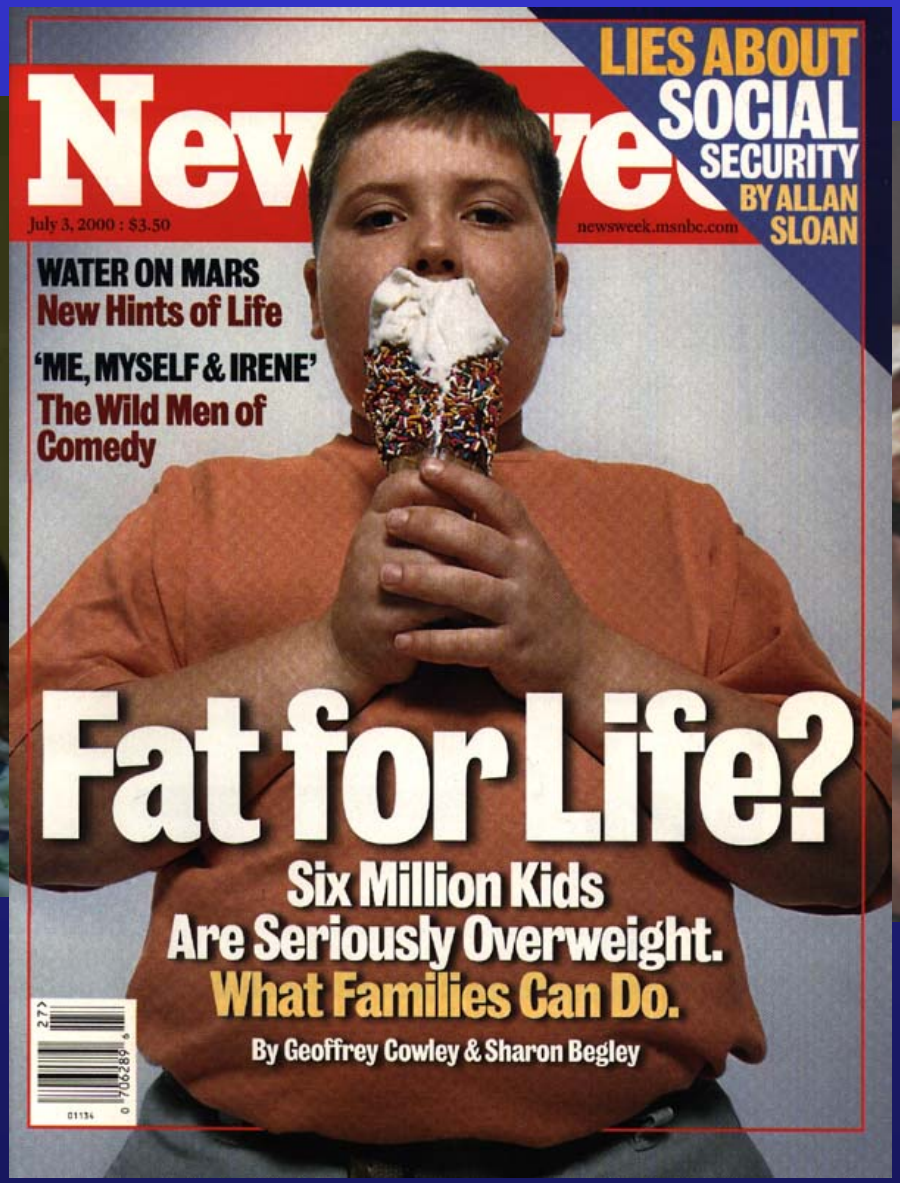


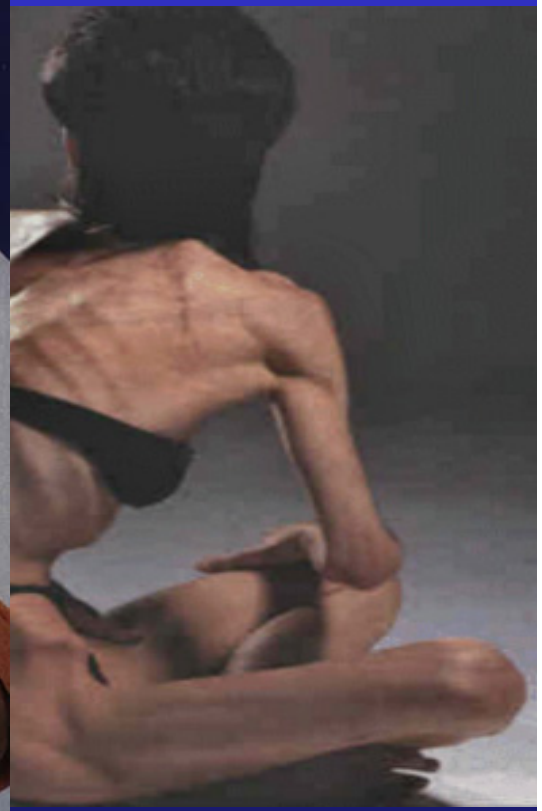
Phyla are color coded:

395 phylotypes identified, 15000 strains (estimate

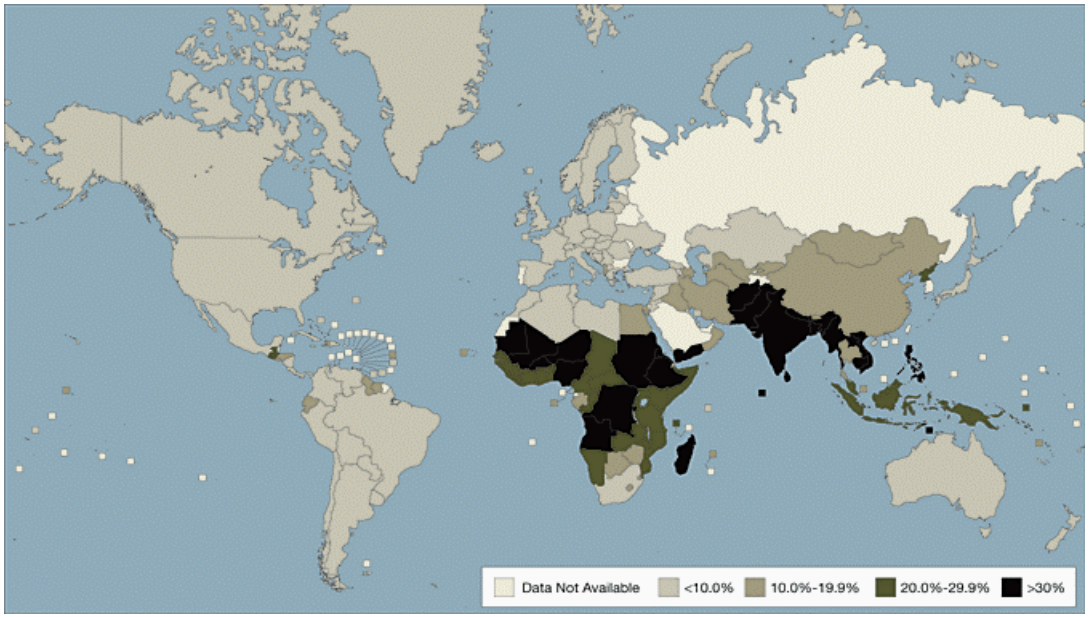
Eckburg et al Science, April 2005

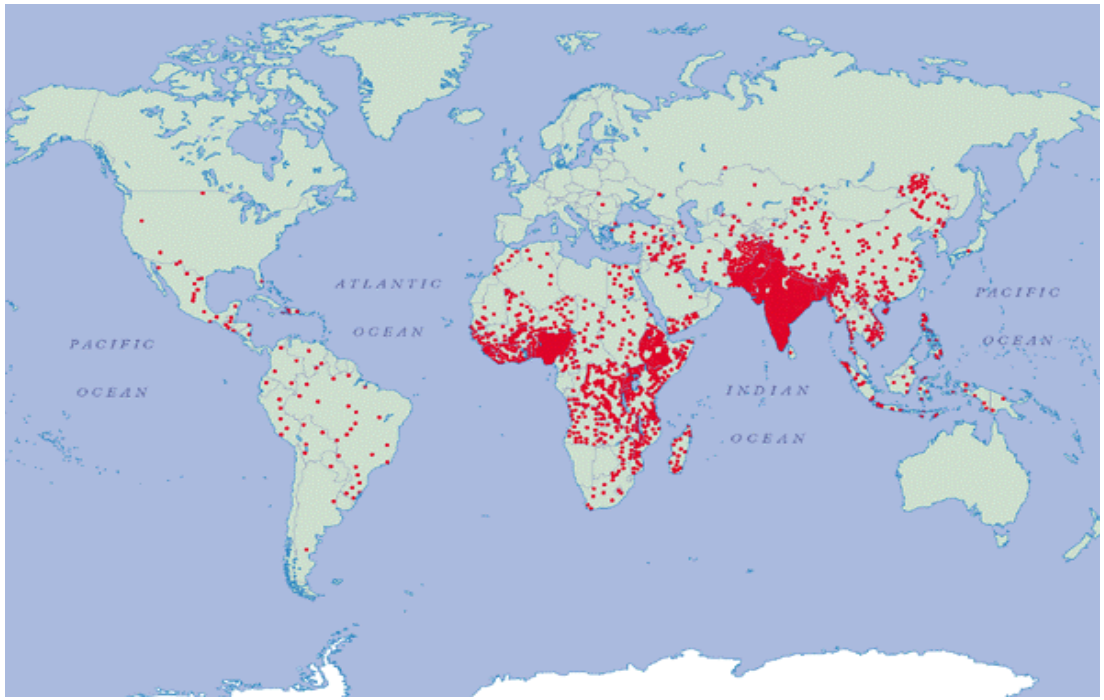
Sempre malnutrizione ?





Prevalenza della malnutrizione





Distribuzione globale della mortalità infantile

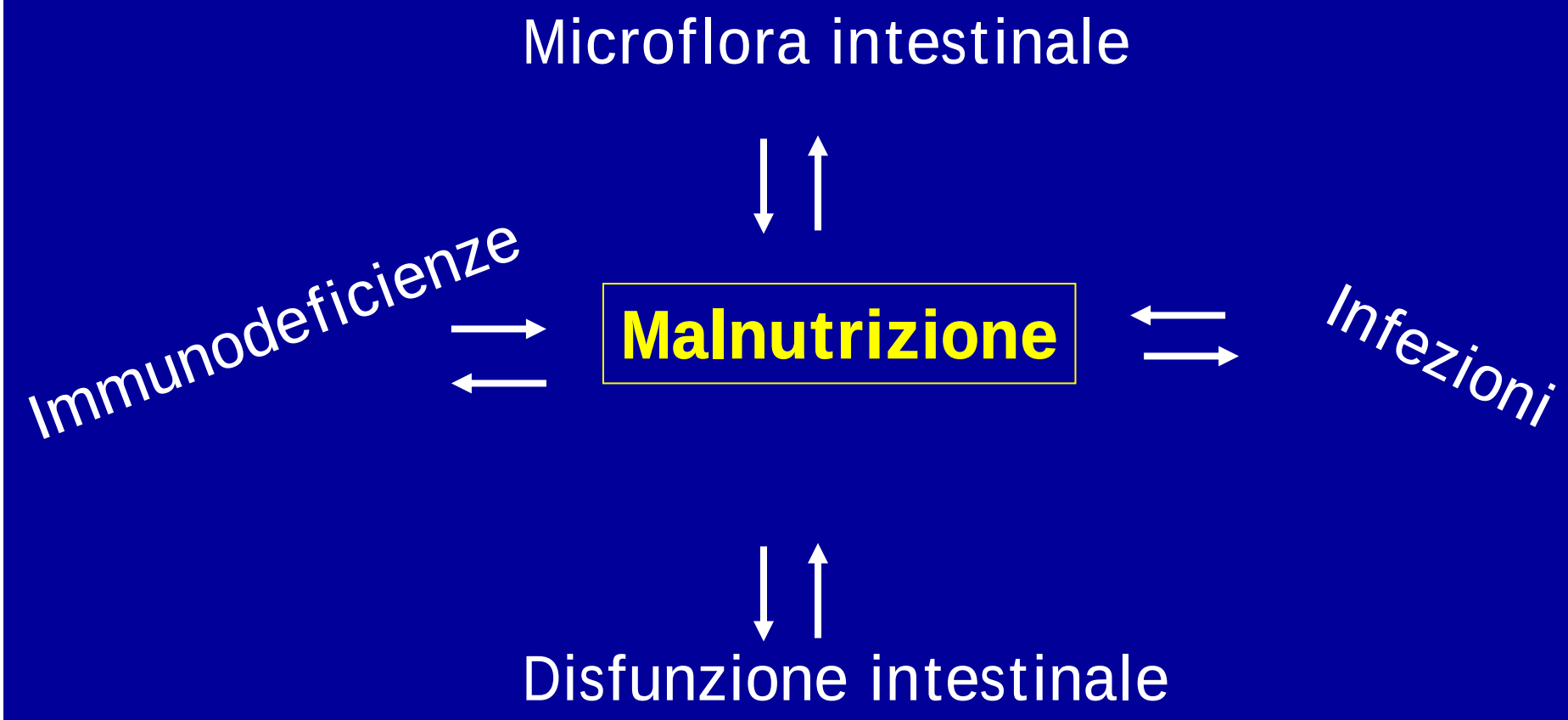
Ogni punto rappresenta 5000 morti.
Oxford Cartographers 2003
Lancet 2003

Condizioni di malnutrizione in paesi ricchi

- Neonati di basso peso
  - Malattie croniche
  - Paralisi cerebrale
  - Ospedalizzazione
    - Anoressia 1%
    - **Obesità 10%**

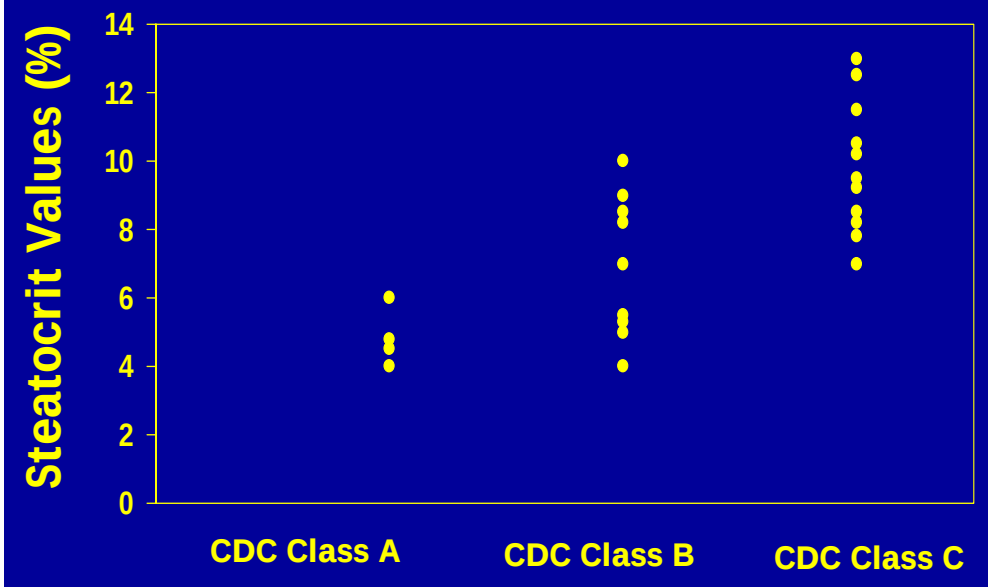
15-20%

Le interazioni e i rapporti causa-effetto



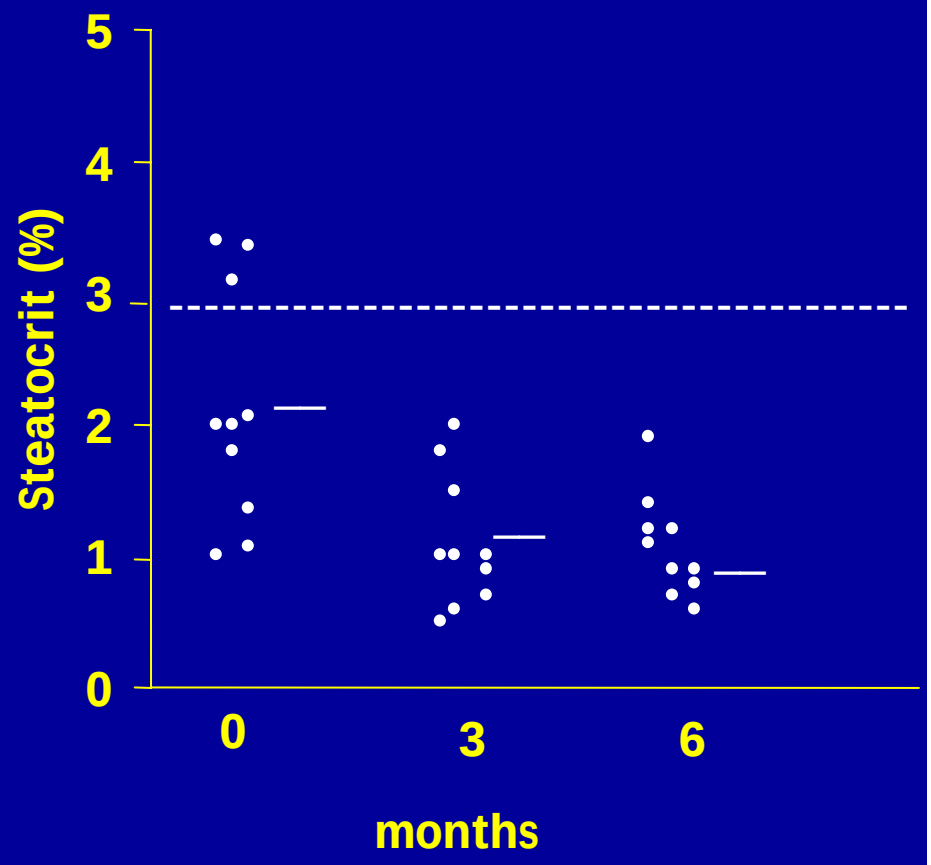
Disfunzione intestinale e immunodeficit in bambini con HIV

relazione tra classe immunologica e steatorrea



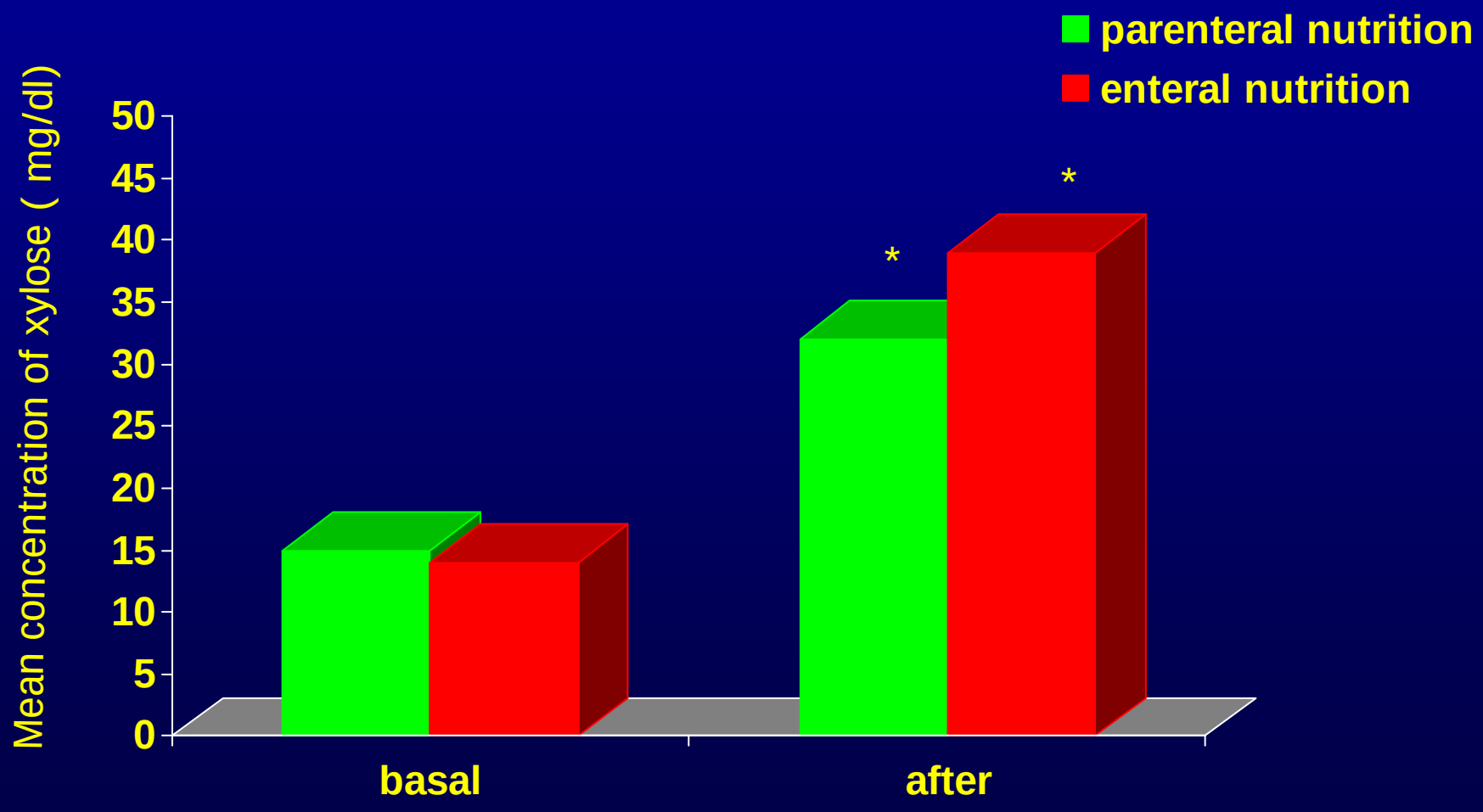
Carroccio, Alim Pharmacol Ther 2001

Effetto della HAART sulla steatorrea



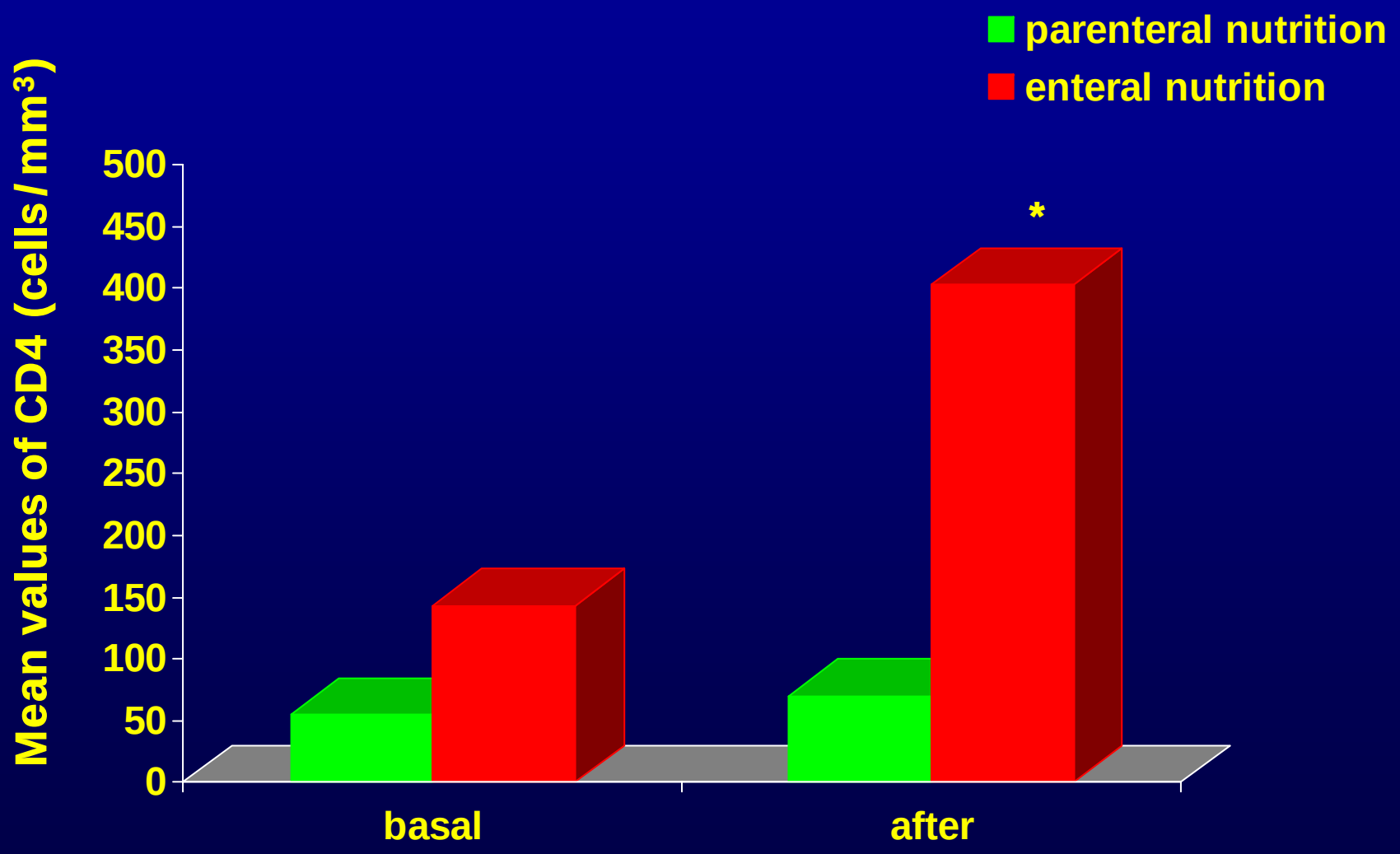
Berni Canani, J AIDS

Disfunzione intestinale e malnutrizione: effetto della riabilitazione nutrizionale sull'assorbimento intestinale con xilosio in bambini affetti da HIV



Guarino, JPGN 2003

Stato immunitario e malnutrizione: effetto della riabilitazione nutrizionale sulla funzione immunitaria in bambini con HIV



Guarino, JPGN 2003

CONCLUSIONI

In bambini con AIDS:

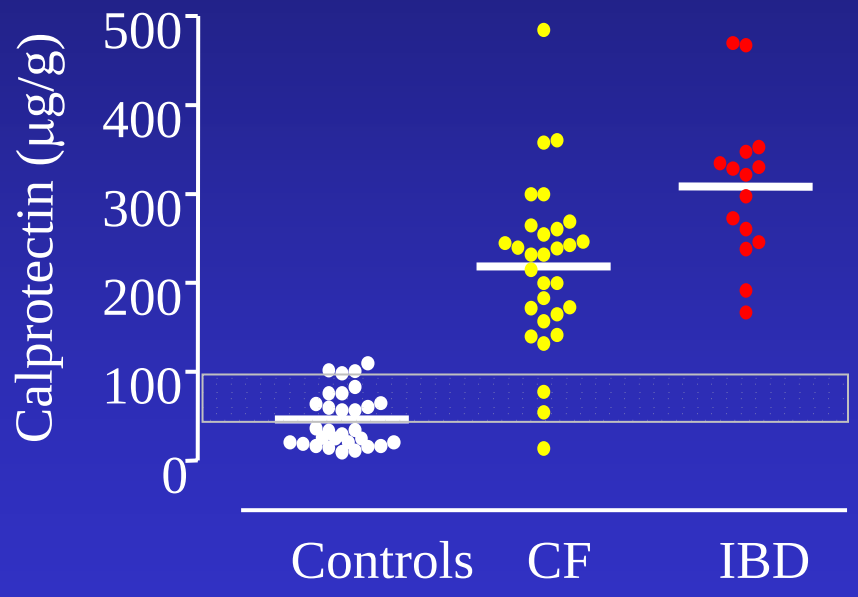
Esiste una stretta correlazione tra malnutrizione, alterazione immunitaria e disfunzione intestinale

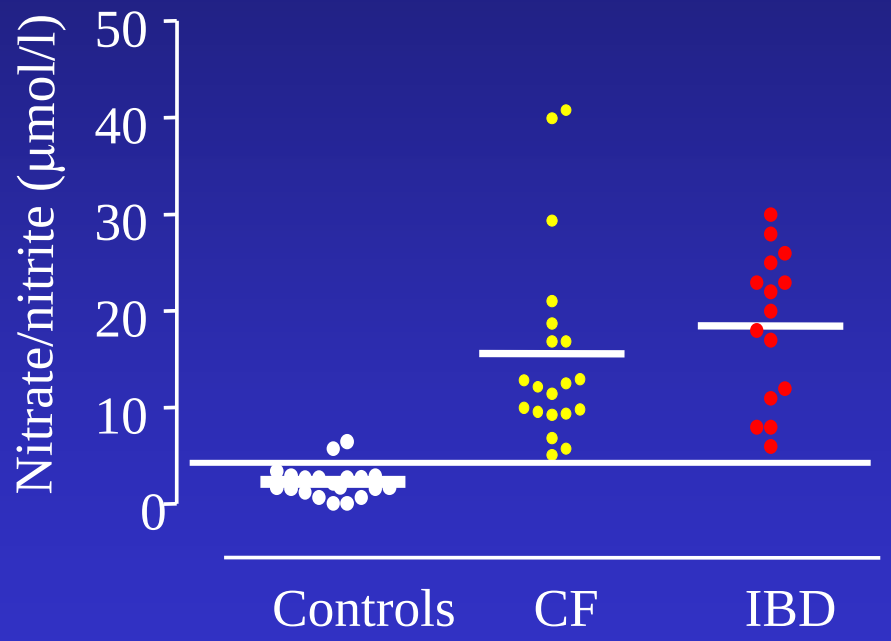
Sia la HAART che la riabilitazione nutrizionale sono efficaci nel ripristinare una efficace risposta immune e la funzione digestivo-assorbitiva intestinale

Fisiopatologia della malnutrizione nel bambino con fibrosi cistica

Enteropatia?

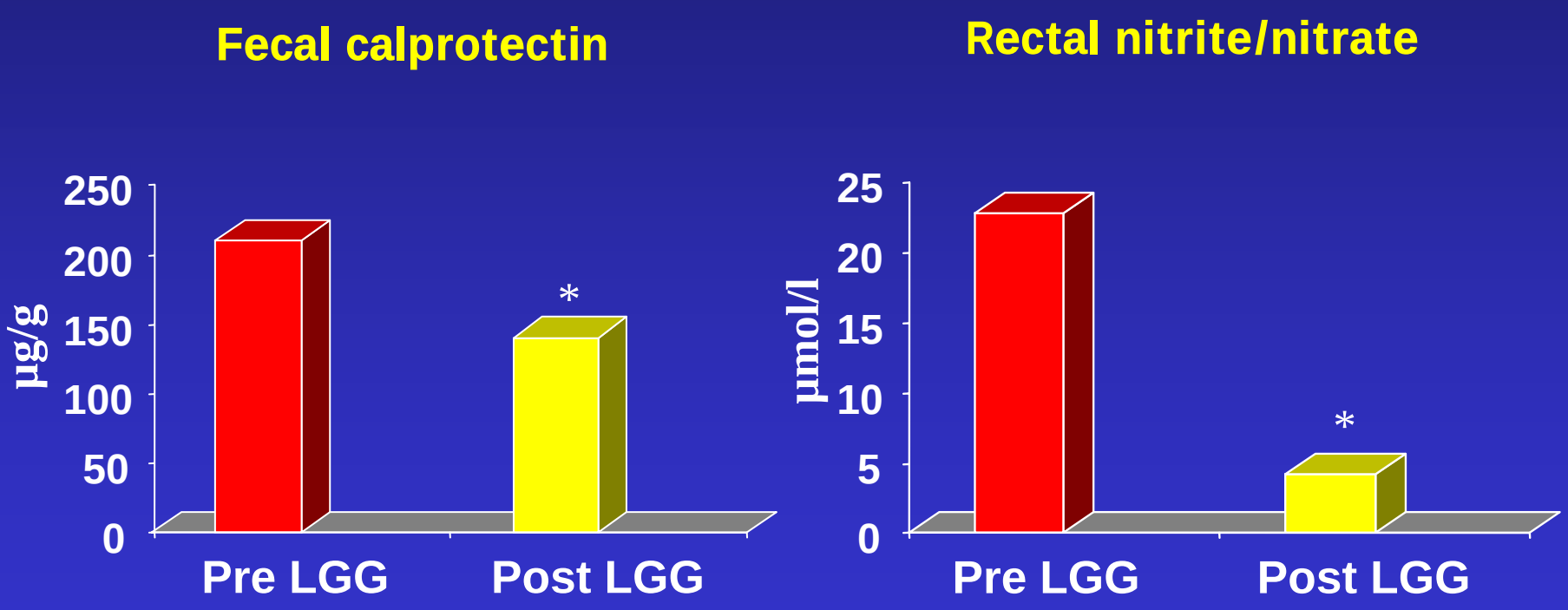
Intestinal inflammation in children with CF, otherwise non selected





Bruzzese et al; Aliment Pharmacol Ther 2004

Effect of LGG administration on NO rectal concentration and fecal calprotectin concentration in children with CF



* $p < 0.05$

Conclusions

- Intestinal inflammation is a virtually constant feature of CF children
- LGG reduces intestinal inflammation in children with CF

Povertà e obesità

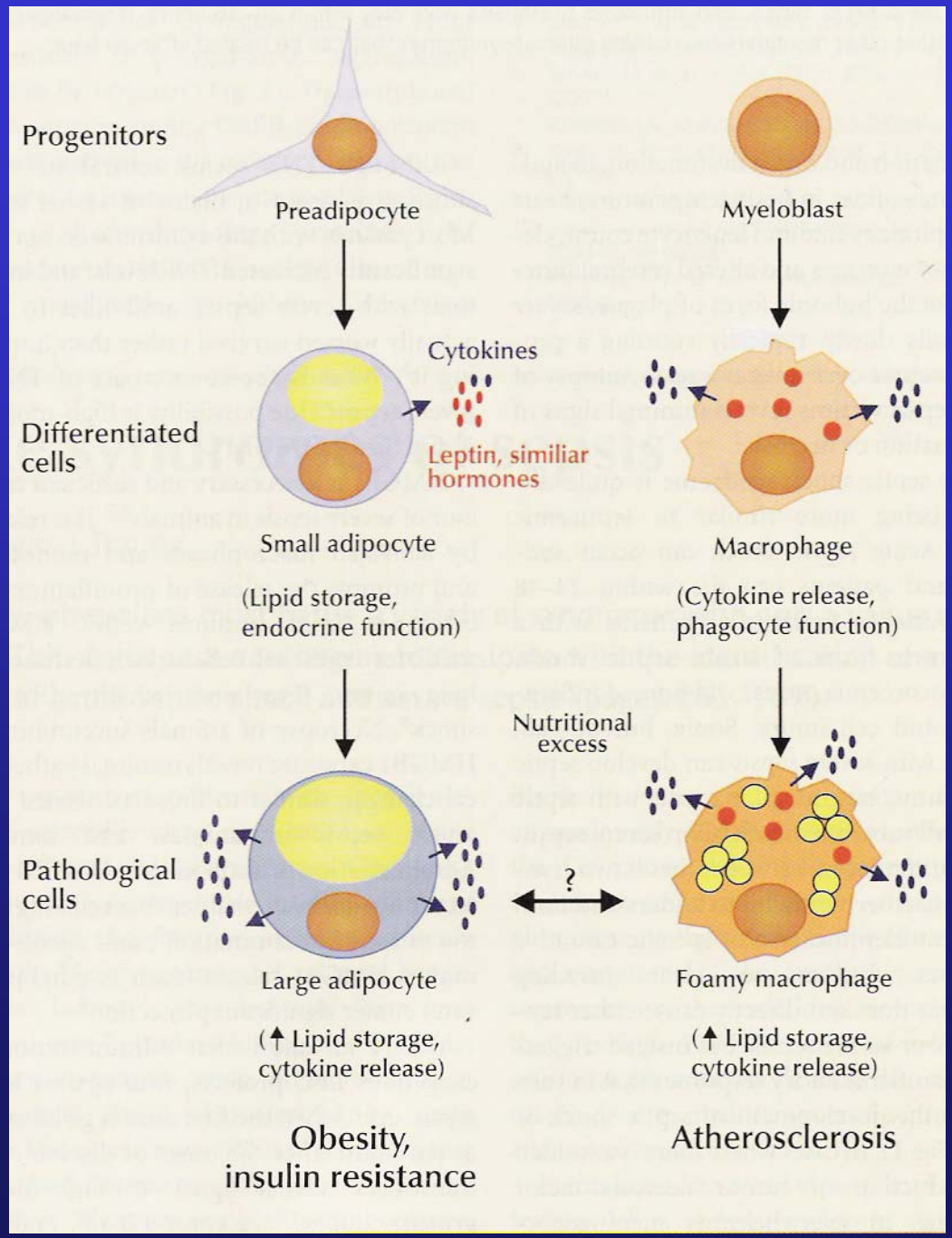
Il sovrappeso ha rimpiazzato la malnutrizione come problema nutrizionale

FUNZIONI DEL TESSUTO ADIPOSO

- Energy store (fatty acids) - large & efficient
- Storage of cholesterol, vitamin D & E
- Insulation - thermic, mechanical & electrical
- Metabolic control - brown adipocyte (heat)
- **Immune function:TH2 cells, cross-talk with immune cells**
- **Endocrine organ - adipokines**

“Adiposità” e infiammazione sistemica

- Obesity: “physiological leukocytosis”
- Obesity: overexpressed TNF →lipolysis→IR
- ↑ systemic CRP, IL-6, PAI-1, MIF, P-selectin, VCAM-1, fibrinogen, angiotensinogen, amyloid
  - partially from visceral adipose mass via portal delivery

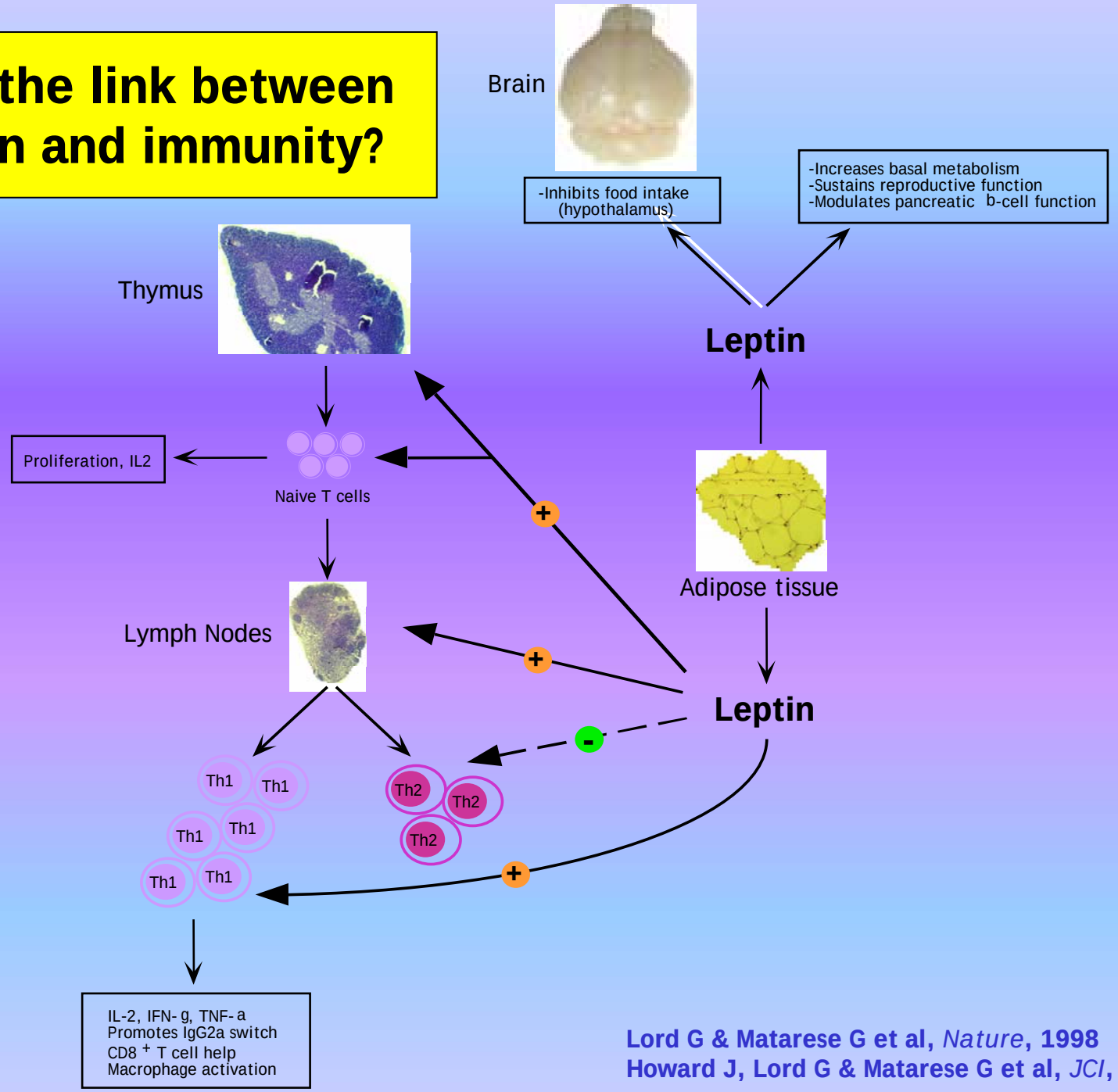


- 5-10% Macrophages in adipose tissue infiltrate multifold with obesity

- Obesity: 60% of new adipose mRNA are inflammatory-related transcripts

Lehrke M. Nat Med 2004;10:126

Is leptin the link between nutrition and immunity?



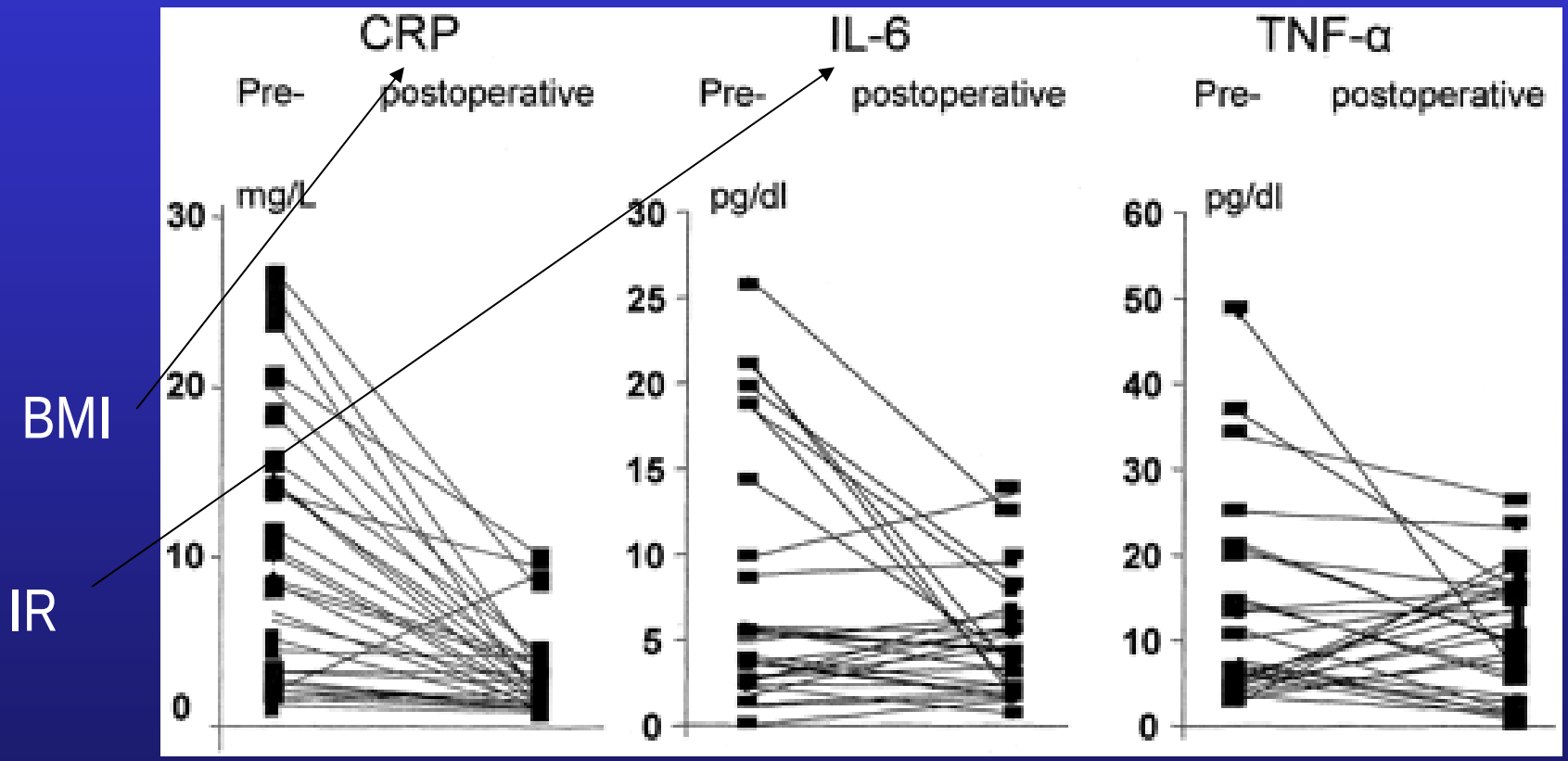
Lord G & Matarese G et al, *Nature*, 1998
Howard J, Lord G & Matarese G et al, *JCI*, 1999

OBESITA' E INFEZIONI

- La suscettibilità alle infezioni respiratorie acute è significativamente correlata al BMI (un BMI > di 20 aumenta di due volte il rischio d'infezione). Jedrychowski et al.(1998)

- Evidenze di basse concentrazioni di zinco sierico e ferro nei bambini obesi con recupero della risposta immunologica dopo supplementazione.

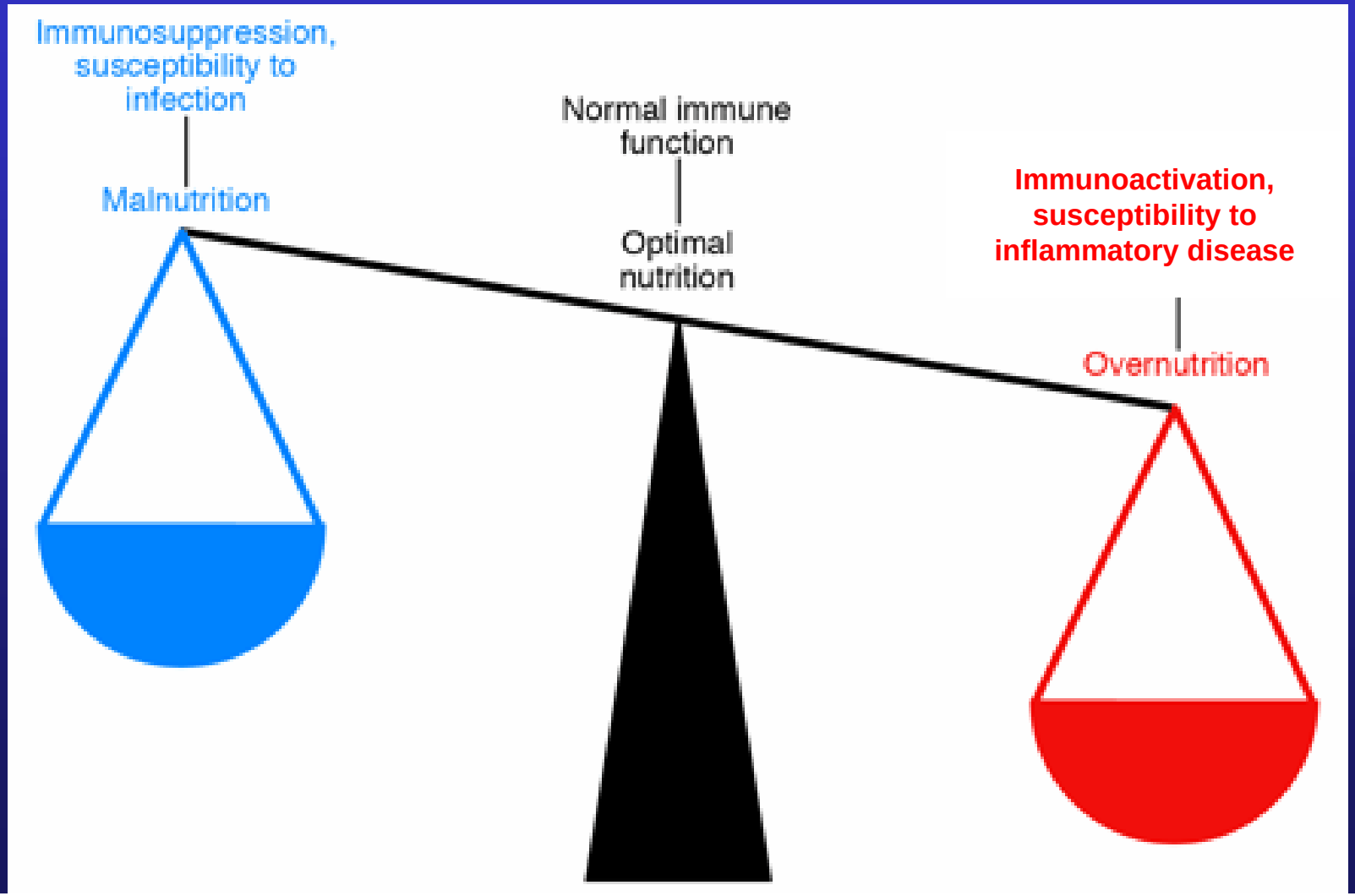
Weight Loss decreases Systemic Inflammation



Bariatric surgery (or dieting…)

Kopp HP. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2003;23:1042

Nutrizione e funzione immunitaria



ALIMENTO FUNZIONALE

"Un alimento in grado di influenzare positivamente una o piu' funzioni dell'organismo al di la' delle proprieta' nutrizionali"

Formulazione di un alimento funzionale:

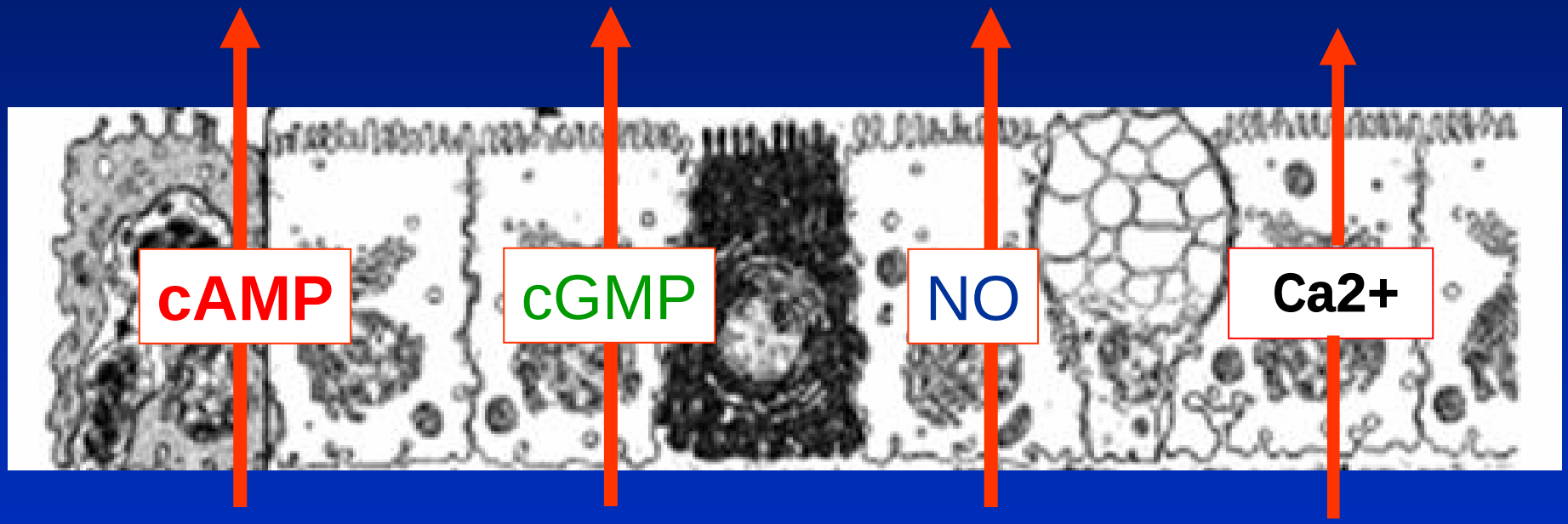
- Eliminazione di un componente a rischio
- Incremento di un componente efficace
- **Aggiunta di un nuovo componente (pro/prebiotici/ bioproteine, oligoelementi/vitamine, etc)**
- Sostituzione di un componente a rischio con uno efficace

Effetti di **ZINCO** prevenzione di diarrea, polmoniti, malaria e mortalità in età pediatrica

Paese	**Incidenza diarrea (⇩%)**	**Incidenza polmoniti (⇩%)**	**Incidenza malaria (⇩%)**	**Mortalità**
Vietnam	44	44		
India	8	43		68
Messico	37			
Guatemala	18			
Giamaica	8	88		
Peru’	12	15		
Etiopia	55			
Burkina Faso	16		2	58

Black RE. J Nutr 2003

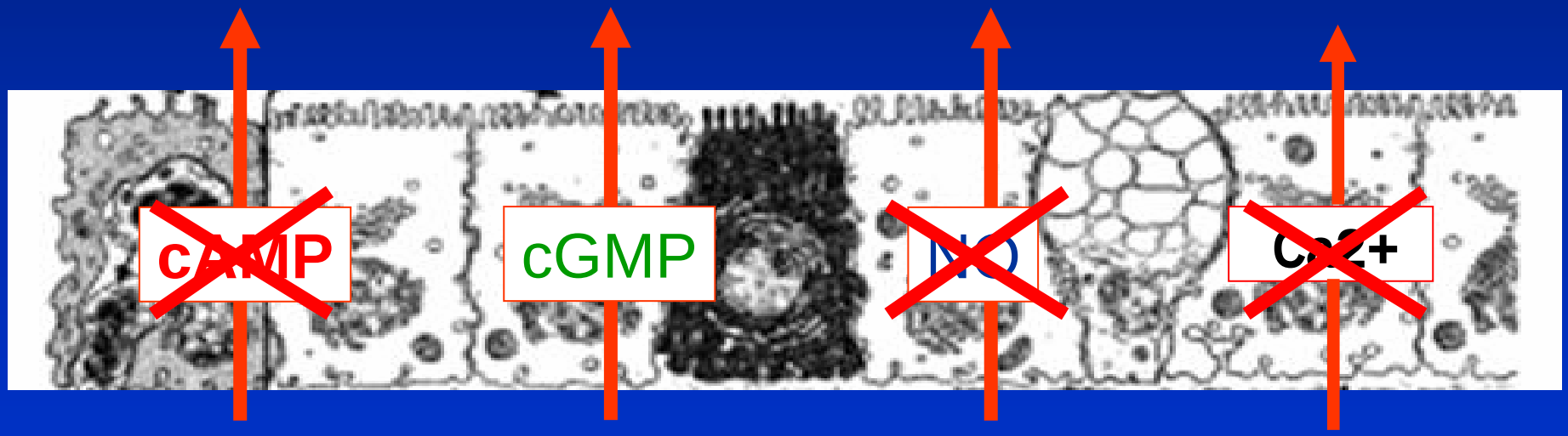
MEDIATORI INTRACELLULARI DI SECREZIONE INTESTINALE



cAMP	cGMP	NO	Ca2+
V. cholerae	E. coli	Shigella	C. difficile
Salmonella	K.pneumoniae		H. pylori
C. jejuni			C. parvum
B. fragilis			HIV-1
			Rotavirus

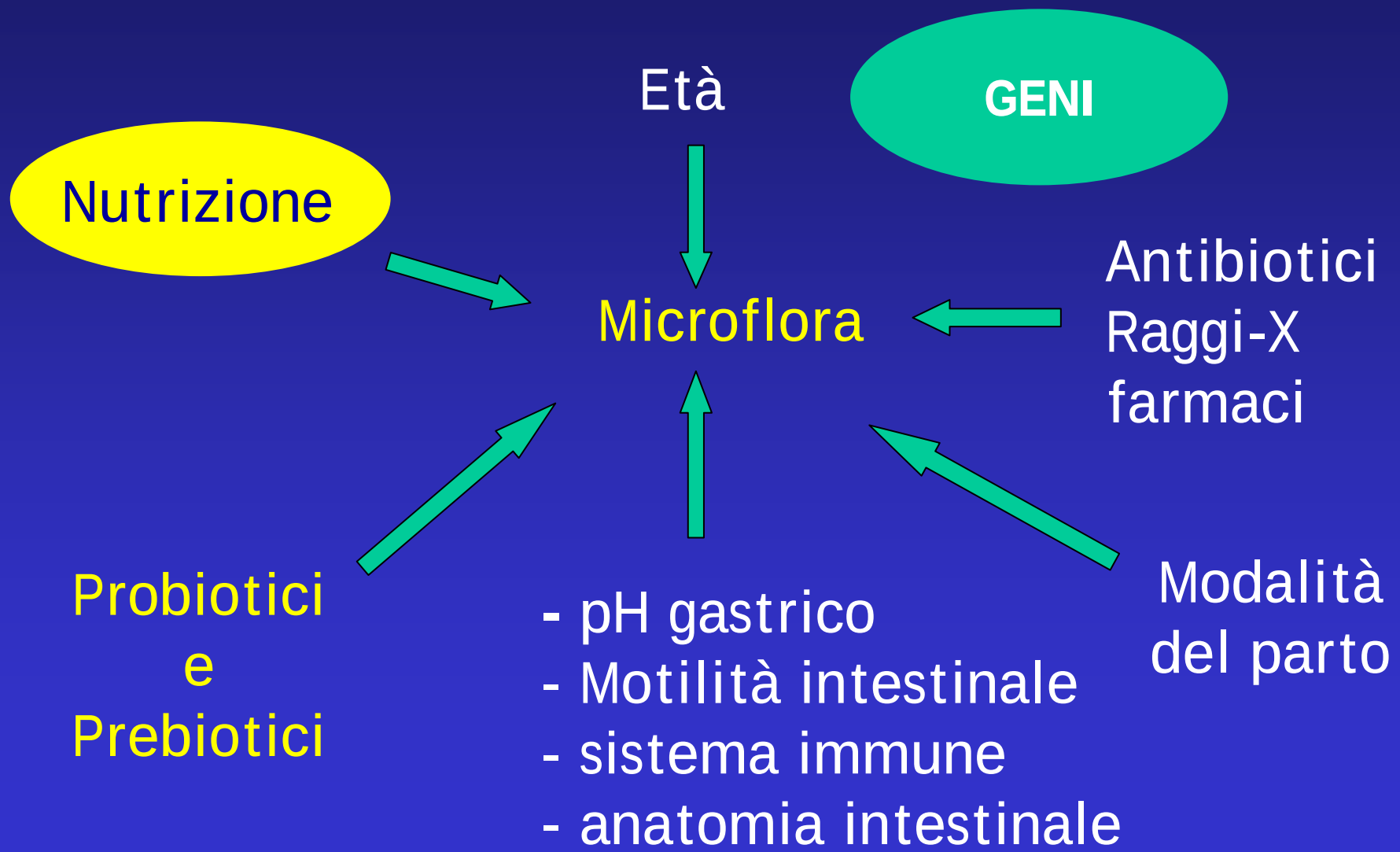
Effetto di zinco sul trasporto di ioni

- ✓ Zn^{2+} stimola l'assorbimento di ioni in condizioni basali
- ✓ Zn^{2+} inibisce la secrezione indotta da 3 dei 4 principali mediatori intracellulari coinvolti nella secrezione intestinale di ioni in corso di diarrea .

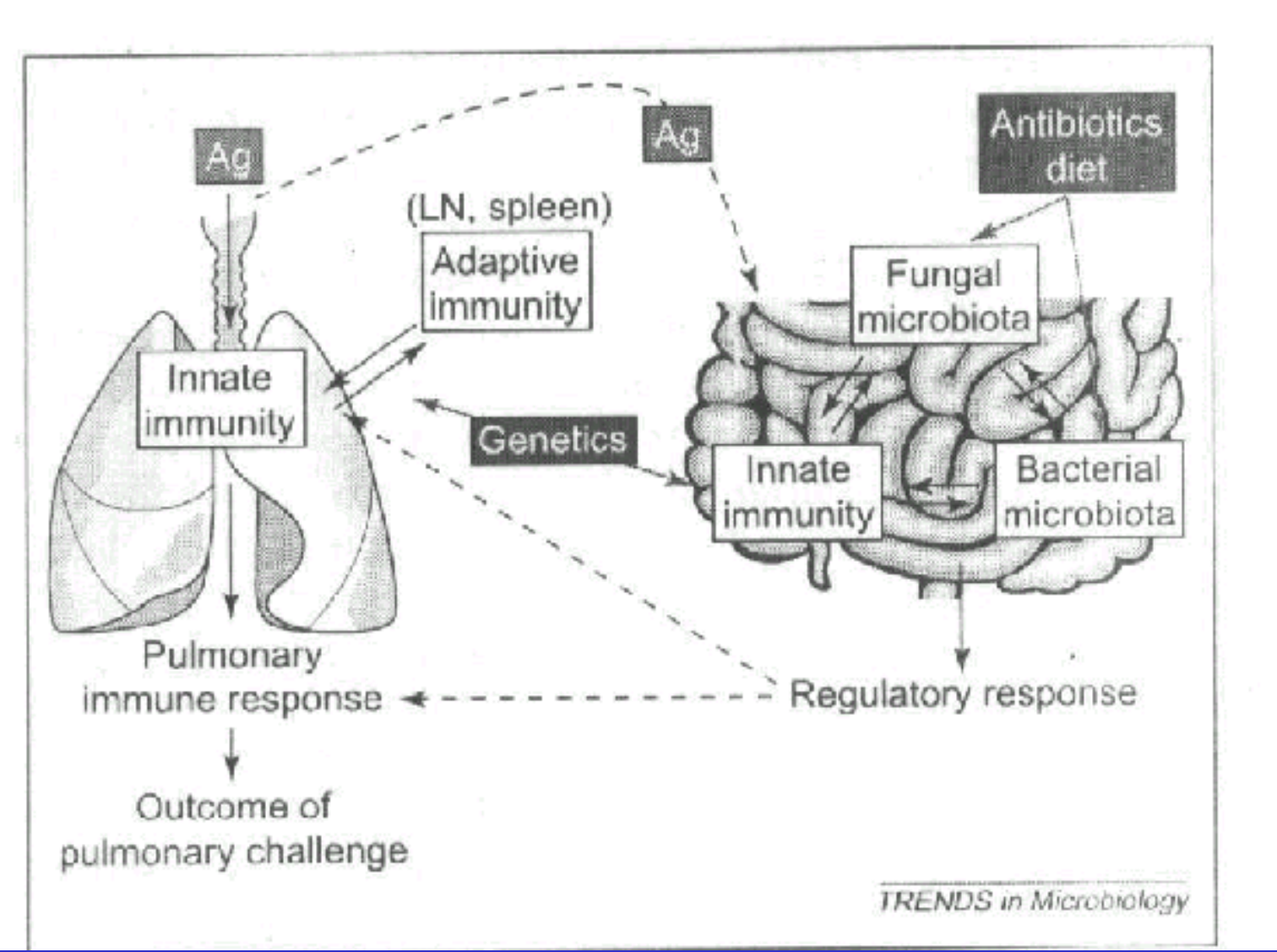


✓I dati supportano l'utilizzo di Zn^{2+} in aggiunta alla ORS nel trattamento della diarrea (Berni Canani et al JID, 2005)

Determinanti della composizione dell' "*organo microbico*"

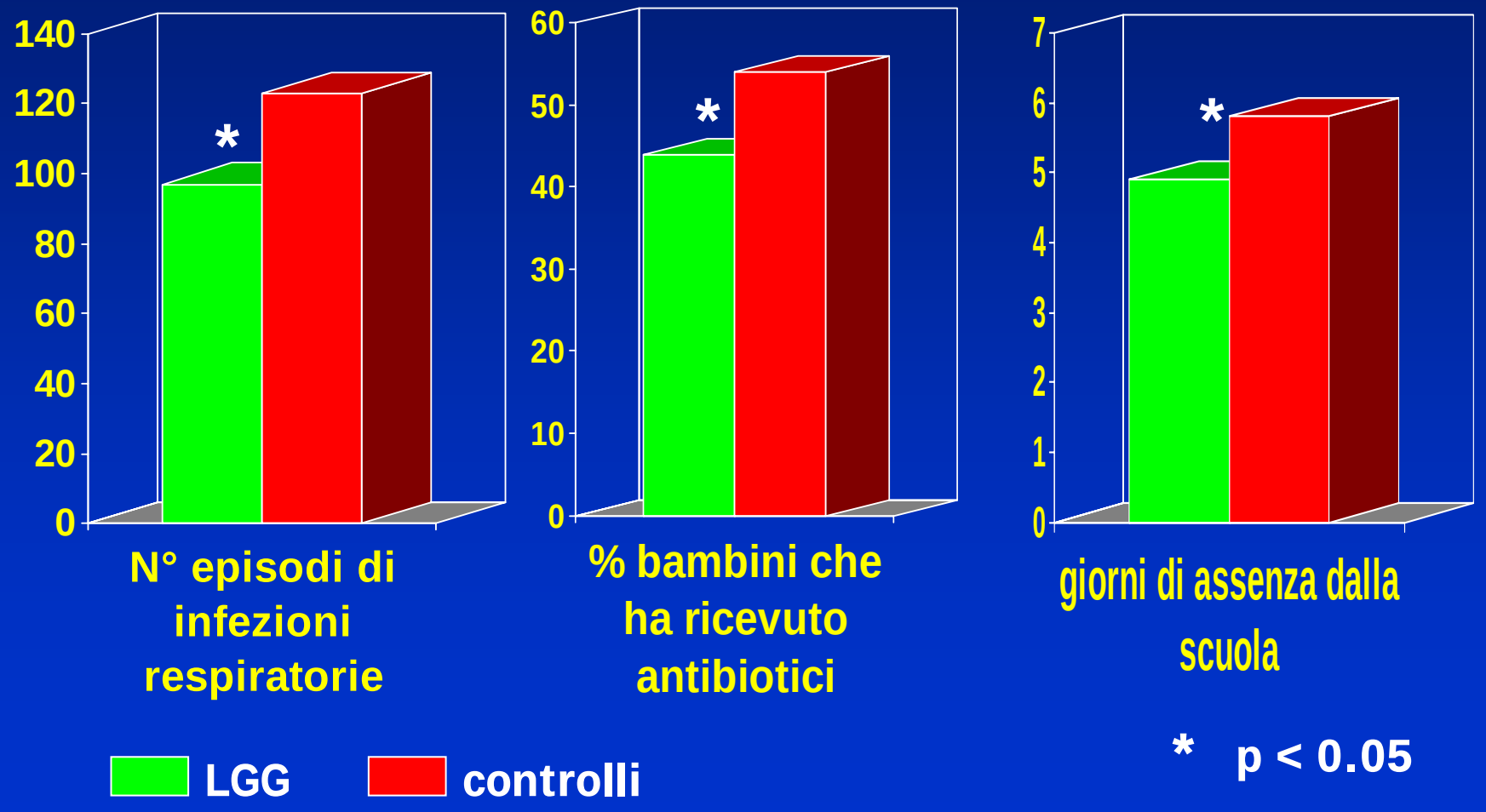


Può la microflora intestinale regolare la risposta immune extraintestinale?



Noverr, TRENDS in Microbiology 2004

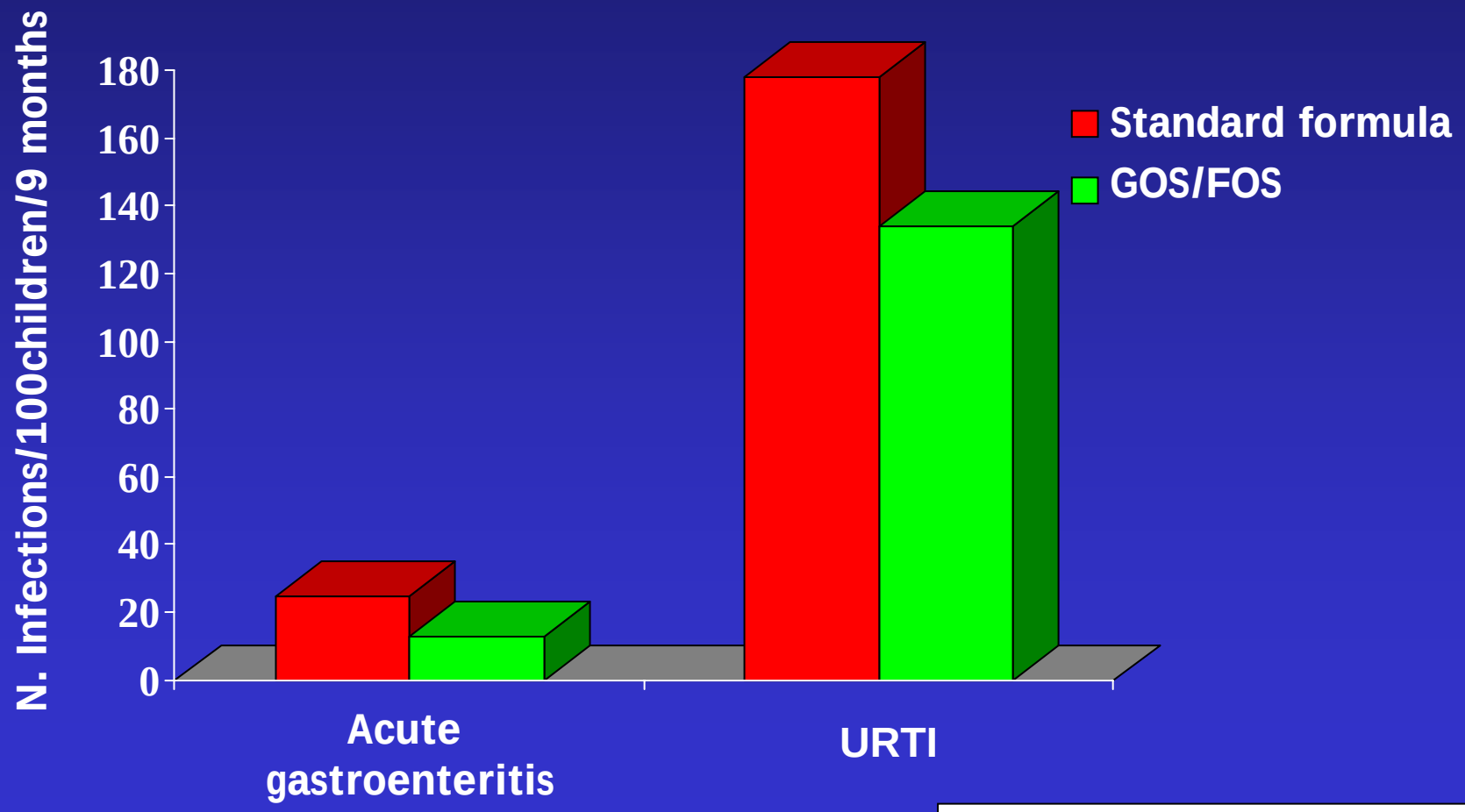
Profilassi con LGG delle infezioni respiratorie in bambini all'asilo



* $p < 0.05$

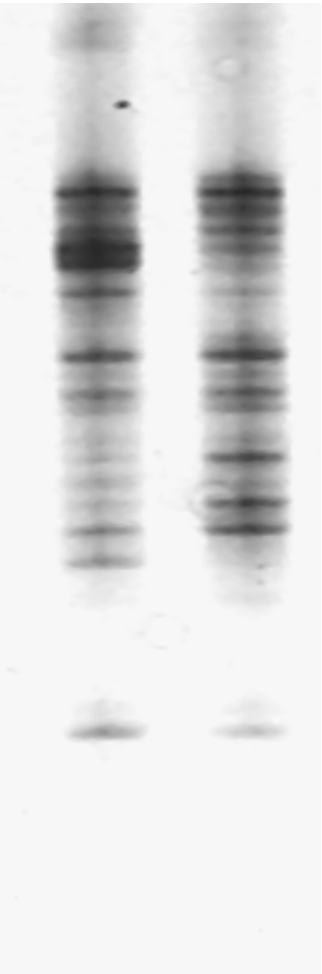
Hatakka, BMJ, 2001

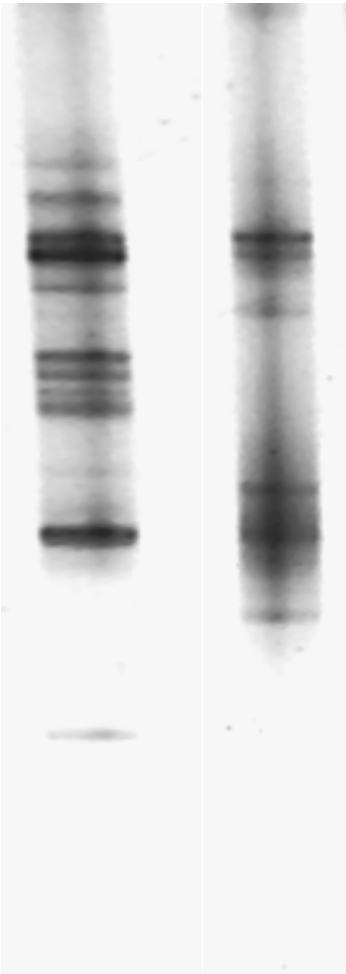
Effetto della modifica della microecologia intestinale sul numero di episodi di gastroenterite acuta e URTI in bambini sani



Bruzzese et al, 2006

MODIFICAZIONI NELLA COMPOSIZIONE DELLA MICROFLORA INTESTINALE (Thermal Gradient Gel Electrophoresis)





T.H.M.

- Intestinal microflora should be considered as a true human organ ("microbial organ")
- Its composition is dependent on a number of determinants, and may be modulated ("microbial diversity")
- It guides the development of immune response, playing a role in various infections and in immune-related conditions ("symbiontic relationship")
- Pre- and probiotics are powerfull tools to obtain **clinically relevant** effects

Reverse translational research in functional infant formula

Meccanismi

- Microbiologia
- Immunologia
- Chimica degli alimenti

Effetti clinici

Bambini sani