

# **Alimentazione come prevenzione: il ruolo degli integratori**

Carlo Agostoni, Elvira Verduci

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo

Università degli Studi di Milano

# INTEGRATORI: PERCHE'?

L'integrazione di un nutriente dovrebbe andare a beneficio di un campione di popolazione che per svariati motivi:

- deficit dietetico
- sensibilità geneticamente determinata all'azione di quel composto
- maggiori richieste a cui l'organismo non riesce a sopperire → semi-essenzialità del composto stesso  
ne necessita senza apportare effetti indesiderati in quei soggetti che non ne necessitano, in assenza di marker per identificare le due popolazioni.

# ALIMENTAZIONE FUNZIONALE

In periodi critici dello sviluppo (vita intrauterina, allattamento, divezzamento)

un intervento di tipo nutrizionale

puo' programmare

*(PROGRAMMING)*

lo sviluppo futuro dell'individuo ed il suo

stato di salute

*(OUTCOME)*

# INTEGRAZIONI POSSIBILI

- Gravidanza
- Allattamento  
per madre e bambino
- Divezzamento  
solo bambino



# GRAVIDANZA

In tutte le fasi della gravidanza e in particolare nelle prime settimane:

**Acido folico** → prevenzione difetti del tubo neurale...in zone sia ad alto che a basso rischio

**Berry RJ et al, N Engl J Med 1999;11:341**

**Folati, ferro e multivitaminici** → prevenzione di tumori neuroectodermici primitivi?

**Bunin GR et al, N Engl J Med 1993;329:536**

**Vitamina D** → 400-1000 U/die per donne in aree extra-tropicali nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza

**Wharton B, Lancet 2003;362:1389**

Nell'ultimo trimestre di gravidanza: **calcio e LCPUFA** (livelli che tendono a diminuire dal sesto mese)

**Workshop on LCPUFA, Acta Paediatr 2002;90:460**

**Huang HM et al, Biol Trace Elem Res 1999; 69:111**

# INTEGRATORI IN GRAVIDANZA: PER CHI?

Gravidanze a rischio di deficit dietetici

- Uso di alcool e droghe
- Madri fumatrici
- Gravidanze gemellari

Menard MK, *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:479

Attenzione: gli effetti negativi del fumo non sembrano  
potere essere prevenuti....

Wu T et al, *Ann Epidemiol* 1998;8:175

# Il fumo di sigaretta:

Un effetto negativo sulla sintesi di DHA

- in corso di allattamento
- in corso di gravidanza

con potenziali ripercussioni sullo sviluppo del feto, del lattante e del bambino





## ORIGINAL COMMUNICATION

**Earlier smoking habits are associated with higher serum lipids and lower milk fat and polyunsaturated fatty acid content in the first 6 months of lactation**

C Agostoni<sup>1\*</sup>, F Marangoni<sup>2</sup>, F Grandi<sup>1</sup>, AM Lammardo<sup>1</sup>, M Giovannini<sup>1</sup>, E Riva<sup>1</sup> and C Galli<sup>2</sup>

# Cigarette Smoke Negatively and Dose-Dependently Affects the Biosynthetic Pathway of the n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Series in Human Mammary Epithelial Cells

Franca Marangoni<sup>a,\*</sup>, Claudio Colombo<sup>a</sup>, Leonardo De Angelis<sup>a</sup>,  
Veniero Gambaro<sup>b</sup>, Carlo Agostoni<sup>c</sup>, Marcello Giovannini<sup>c</sup>, and Claudio Galli<sup>a</sup>

**ABSTRACT:** Maternal smoking during pregnancy has been associated with a reduced content of n-3 long-chain PUFA (LC-PUFA) in breast milk, thereby reducing the intake of key nutrients by the infants. We postulated that the mammary gland is affected by maternal smoking in the process of n-3 LC-PUFA secretion into milk. This prompted us to investigate the effects of cigarette smoke on the synthesis of n-3 LC-PUFA *in vitro* by using a line of healthy epithelial cells from the human mammary gland, MCF-10A. Cells were exposed to cigarette smoke under controlled conditions by adding to the medium aliquots of horse serum containing smoke components, as analyzed by GC-MS. The major findings concern the inhibition of both the conversion of the precursor <sup>14</sup>C-ALA ( $\alpha$ -linolenic acid) to n-3 LC-PUFA and of the  $\Delta 5$  desaturation step (assessed by HPLC analysis with radiodetection of n-3 FAME) following exposure to minimal doses of smoke-enriched serum, and the dose-dependent relationship of these effects. The data indicate that exposure to cigarette smoke negatively affects the synthesis of n-3 LC-PUFA from the precursor in mammary gland cells.

Paper no. L9379 in *Lipids* 39, 633–637 (July 2004).

# INTEGRATORI NEL CORSO DELLA PRIMA INFANZIA: QUALI?

## **macronutrienti**

- Acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA)
- Aminoacidi (glutamina)
- Prebiotici

## **micronutrienti**

- Fluoro, ferro, zinco
- Vitamine liposolubili (A e D)

# **IL LATTE MATERNO: UN MODELLO DI INTEGRATORI**

Non solo per il contenuto....

ma per l'elevato tasso di assorbimento e la  
formulazione biochimica in cui sono incorporati  
(unica eccezione, in fasce selezionate: Vitamina D)

**NUTRIENTI FUNZIONALI**

**DEL LATTE MATERNO:**

**NON CRESCITA IN QUANTITA'**

(prevenzione di obesità....)

**MA CRESCITA IN QUALITA'**

# Allattamento materno e salute futura

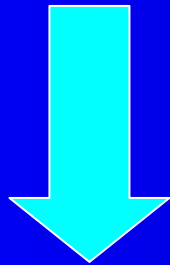
Migliore outcome relativamente a:

1. Sviluppo neurocomportamentale (LCPUFA - DHA?)
2. Allergie (prebiotici attraverso modulazione della flora intestinale?)
3. Infezioni (lisozima? glutamina libera?)
4. Obesità (proteine specie-specifiche bilanciate? leptina?)

# ACIDI GRASSI POLINSATURI

n-6

**acido linoleico**



**acido arachidonico**

delta6desaturasi

elongasi

delta5desaturasi

n-3

**acido alfa-linolenico**



**acido eicosapentaenoico**

elongasi (doppia)

delta6 desaturasi

beta ossidazione



**acido docosaesaenoico**

# ACIDI GRASSI POLINSATURI A LUNGA CATENA (LC-PUFA)

- Per i nati prematuri e piccoli di peso la supplementazione con LC-PUFA sembra apportare effetti positivi
- Nei nati a termine la questione è ancora aperta (PERO': effetto positivo della supplementazione materna in gravidanza e nella nutrice sullo sviluppo cognitivo dell'allattato al seno)

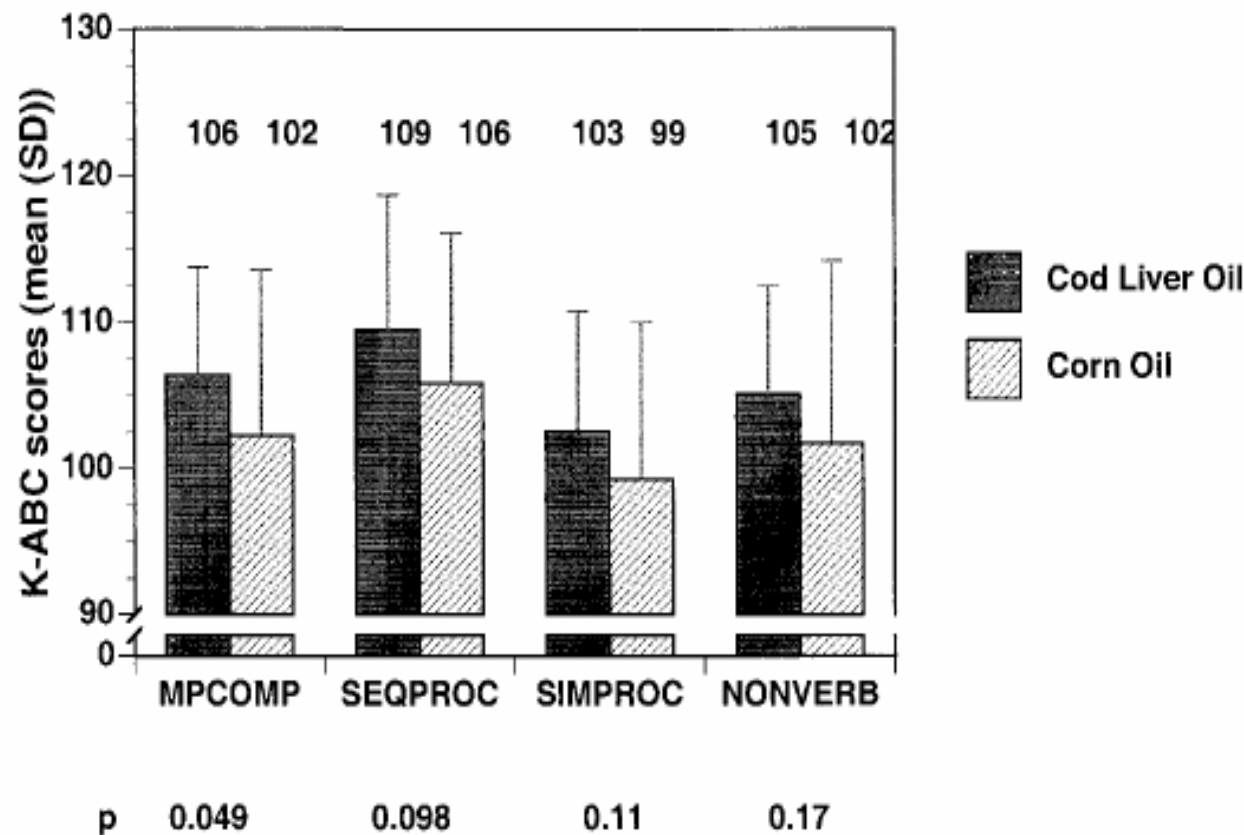
*SanGiovanni JP et al, Pediatrics 2000;105:1292-8*

*SanGiovanni JP et al, Early Hum Dev 57;2000:165-188*

.... gli LC-PUFA possono avere effetti strutturali sui nati pretermine ed effetti simil-farmacologici nei nati a termine

# Maternal Supplementation With Very-Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age

Ingrid B. Helland, MD<sup>†‡</sup>; Lars Smith, PhD<sup>§</sup>; Kristin Saarem, PhD<sup>||</sup>; Ola D. Saugstad, MD, PhD<sup>†</sup>; and Christian A. Drevon, MD, PhD<sup>\*</sup>



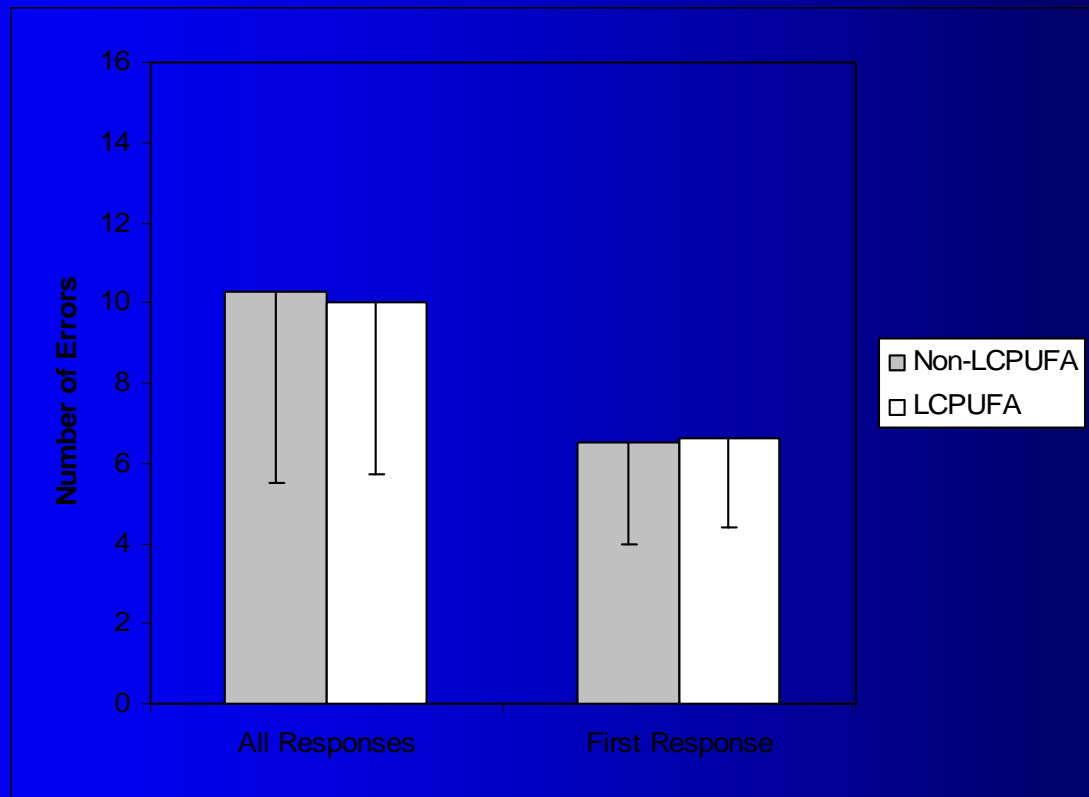


# **Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood**

Willatts P, Forsyth JS, Agostoni C,  
Bissenden J, Casaer P, Riva E, Boehm G

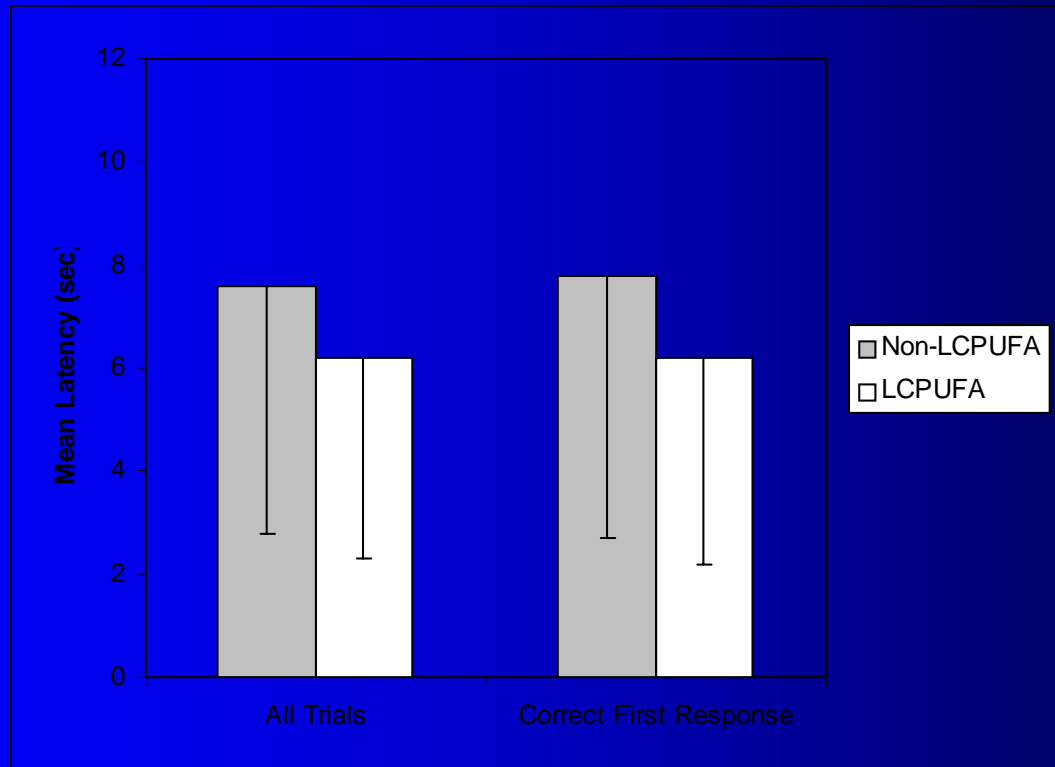
(to be submitted)

# Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid in infant formula on cognitive function in later childhood (70 mos)



MFFT (Matching Familiar Figures Test)  
error scores in the two randomized formula groups.

# Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid in infant formula on cognitive function in later childhood (70 mos)



MFFT (Matching Familiar Figures Test) latency scores for the randomized formula groups.

LCPUFA

.....e la crescita ?



## Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants<sup>1-3</sup>

*Maria Makrides, Robert A Gibson, Tuesday Udell, Karin Ried, and the International LCPUFA Investigators*

**Conclusion:** We found no evidence that LCPUFA supplementation of infant formula influences the growth of term infants in either a positive or a negative way. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1094–1101.

## **Il latte materno *prepara* l'introduzione degli alimenti solidi?**

I nutrienti funzionali del latte materno tendono a diminuire nel corso dell'allattamento ma.....

**Glutamina** (come amino acido libero) e **lisozima** (antibatterico) a possibile effetto protettivo sulla mucosa intestinale aumentano progressivamente nel corso dell'allattamento

# Prebiotici

Ingredienti alimentari non digeribili che influenzano positivamente l'ospite stimolando selettivamente la crescita o l'attività di un numero limitato di batteri nel colon (es, oligosaccaridi non digeribili: lattulosio, inulina, frutto-oligosaccaridi FOS, galatto-oligosaccaridi GOS)



# Effetto bifidogeno

- 2 RCTs

- N=90; Infant formula + GOS/FOS (0.4 *or* 0.8 g/dL)

Moro et al. JPGN 2002; 34: 291-5

- N=30; Preterm formula + GOS/FOS (10 g/l)

Boehm et al. Arch Dis Child 2002; 86: F178-F181

- persistenza dell'effetto dopo supplementazione?

Agostoni C et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:465-73.

- I dati disponibili sull'utilizzo dei prebiotici nei prodotti per l'infanzia sono ancora limitati. Non si possono quindi ancora formulare raccomandazioni generali sull'uso di molecole probiotiche a scopo preventivo e terapeutico nel corso dell'infanzia.
- In corso di somministrazione alcuni prebiotici possono aumentare il numero totale di Bifidobatteri nelle feci e renderle più morbide.
- Non vi è documentazione di effetti negativi delle miscele di oligosaccaridi utilizzate nei prodotti dietetici per l'infanzia. Altre combinazioni e dosaggi necessitano di essere valutati attentamente in relazione a sicurezza ed efficacia.
- Studi futuri dovrebbero definire tipi e dosaggi di oligosaccaridi con presunta attività prebiotica, i dosaggi ottimali e la durata di assunzione, gli aspetti relativi alla sicurezza di assunzione, ed eventuali effetti a breve e lungo termine.

## POSOLOGIA RACCOMANDATA PER LA FLUOROPROFILASSI SISTEMICA IN RELAZIONE ALL'ETÀ DEL BAMBINO

Età	Posologia
Da 2 settimane a 2 anni	Una compressa da 0,25 mg o l'equivalente in gocce
Da 2 a 4 anni	Una compressa da 0,50 mg con l'indicazione di usare dentifrici non contenenti fluoro o a basso contenuto
Da 4 a 6 anni e fino a 12	Una compressa da 1 mg

# FERRO NELL'INFANZIA

- Un apporto ottimale di ferro nell'infanzia si associa positivamente ad indici di crescita e di sviluppo psicointellettivo
- L'effetto non è dose-dipendente
- Sembra importante assicurare una assunzione “ottimale”
- La supplementazione può avere effetti “funzionali” in popolazioni “a rischio” (prematuro, paesi in via di sviluppo, classi sociali svantaggiate....)
- Fabbisogno tra 6 e 12 mesi: 6-8 mg/die per un assorbimento di 0.75-1 mg di ferro

# ZINCO NELL'INFANZIA

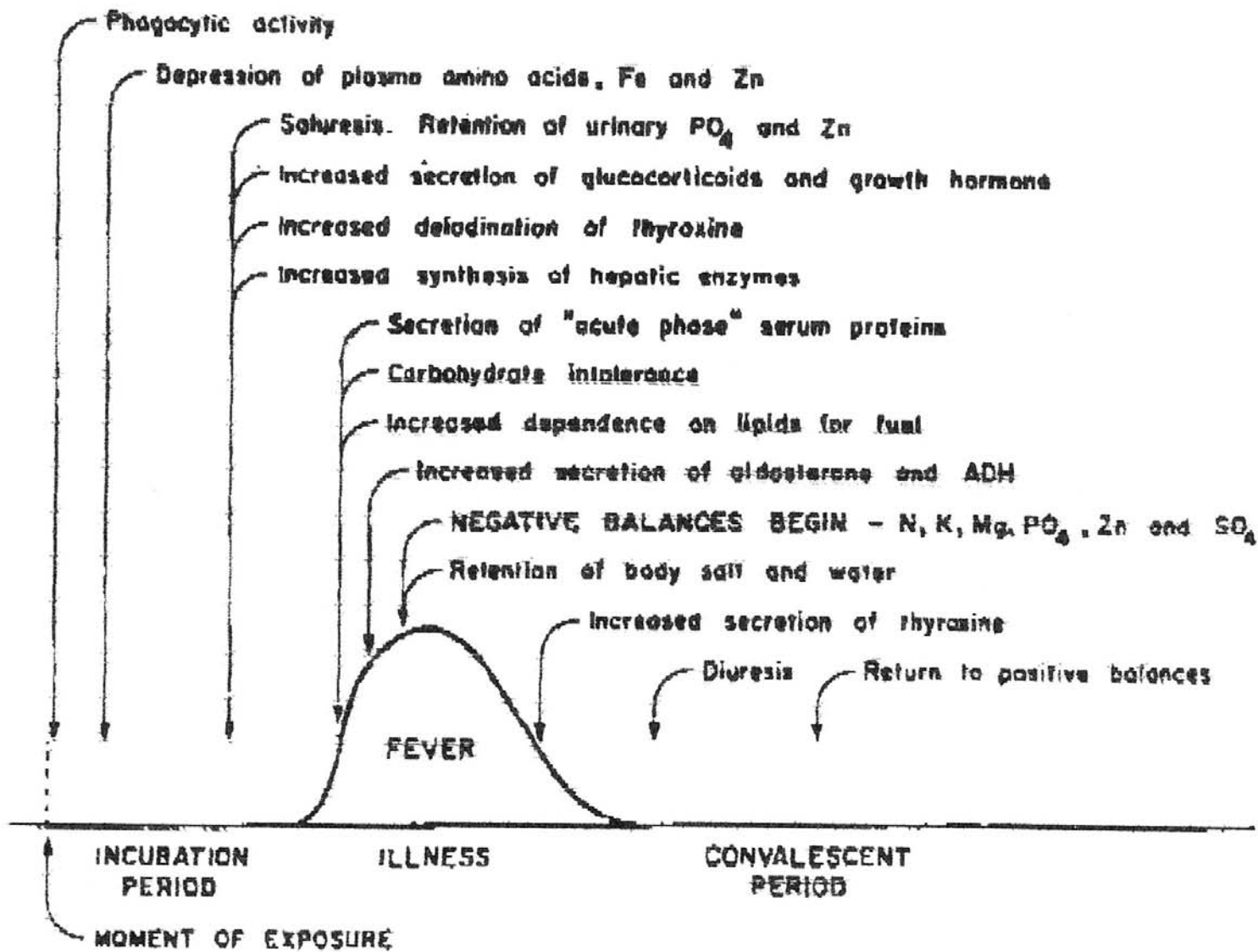
- Condizione e ruolo analoghi al ferro (associazione con indici di crescita e di sviluppo non dose-dipendenti, importante un limite ottimale, effetto positivo di supplementazione in popolazioni a rischio)
- Allattati al seno prematuri più esposti?
- Fabbisogno tra 6 e 12 mesi: 5 mg/die
- Assorbimento variabile dal 15% (diete ad elevato tenore di cereali non raffinati, non estrusi) al 50% (diete ad elevato tenore di cereali raffinati e carne) dello zinco assunto

# INTEGRATORI ....dopo

1. il bambino convalescente
2. il bambino che studia
3. il bambino in terapia dietetica per malattia metabolica
4. l'adolescente che pratica attività sportiva

# **Il bambino convalescente**

Gli stati di infezione si accompagnano ad una primitiva fase di catabolismo ed anoressia e successivamente ad una fase di anabolismo e ripresa delle condizioni generali, in cui un eventuale intervento suppletivo potrebbe avere una maggiore efficacia.





# **Il bambino che studia**

Numerosi studi hanno preso in considerazione la performance neurocomportamentale ed i test di intelligenza in relazione a supplementazioni di lipidi, multiminerali e/o multivitaminici, con risultati in alcuni casi positivi

**Southon S et al, Br J Nutr 1994;71:897**

# Terapia dietetica delle malattie metaboliche

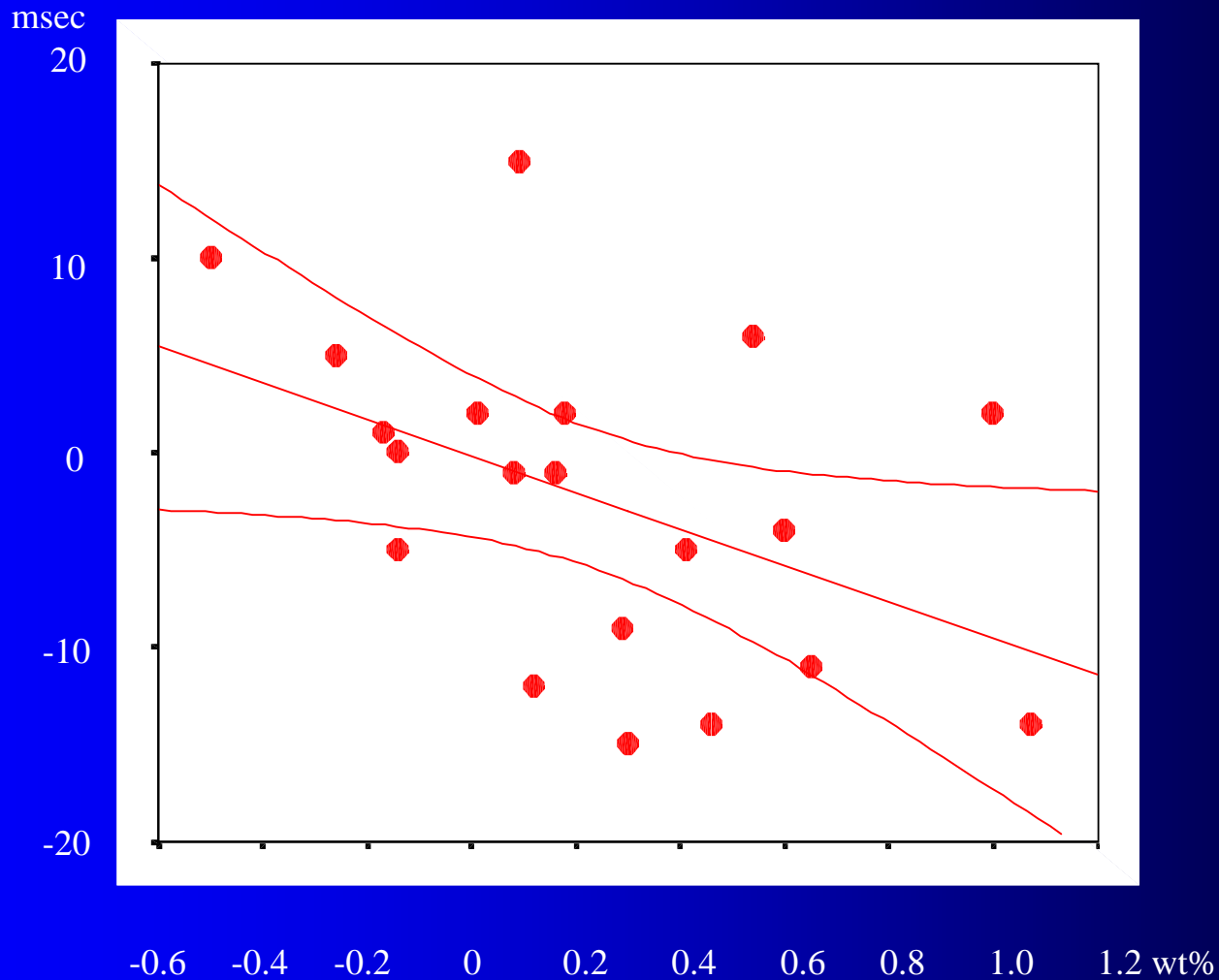
La terapia dietetica delle patologie ereditarie a carattere metabolico è un chiaro esempio di come l'integrazione mirata può andare a migliorare l'outcome neurofunzionale in base alle caratteristiche della dieta stessa.

# Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia

- **Objective:** To investigate the haematochemical and functional effects of a 12-month supplementation with LCPUFA in a double-blind, placebo-controlled trial on treated HPA children.
- **Study design:** Twenty children with well-controlled HPA were randomly allocated to receive either LCPUFA or placebo (olive oil) supplement in capsules with 500 mg oil. The composition of FA methyl esters of plasma and erythrocyte fractions and the visual function (P100 wave latency) have been measured at starting and after 12-month supplementation. Reference values were obtained from healthy children of comparable age.

Agostoni C, Giovannini M et al, J Pediatr 2000;137:504

Correlation between the 12-month change in DHA % of erythrocyte PC, x axis, and the change in P100 wave latency time, y axis ( $R^2 = 0.21$ , outer lines represent 95% CI).



## SHORT REPORT

# Long term effects of long chain polyunsaturated fats in hyperphenylalaninemic children

C Agostoni, E Verduci, N Massetto, L Fiori, G Radaelli, E Riva, M Giovannini

---

*Arch Dis Child* 2003;**88**:582-583

Blood fatty acid status and visual function of 20 treated hyperphenylalaninemic (HPA) children, randomly allocated into two groups to receive supplementation of either long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA), including docosahexaenoic acid (DHA), or placebo for 12 months, have been investigated three years after the end of the treatment. Although in the LCPUFA group blood DHA levels and P100 wave latency improved at the end of supplementation, they had returned to baseline after three years.

# Gli acidi grassi a catena molto lunga: effetti a breve, medio e lungo a termine

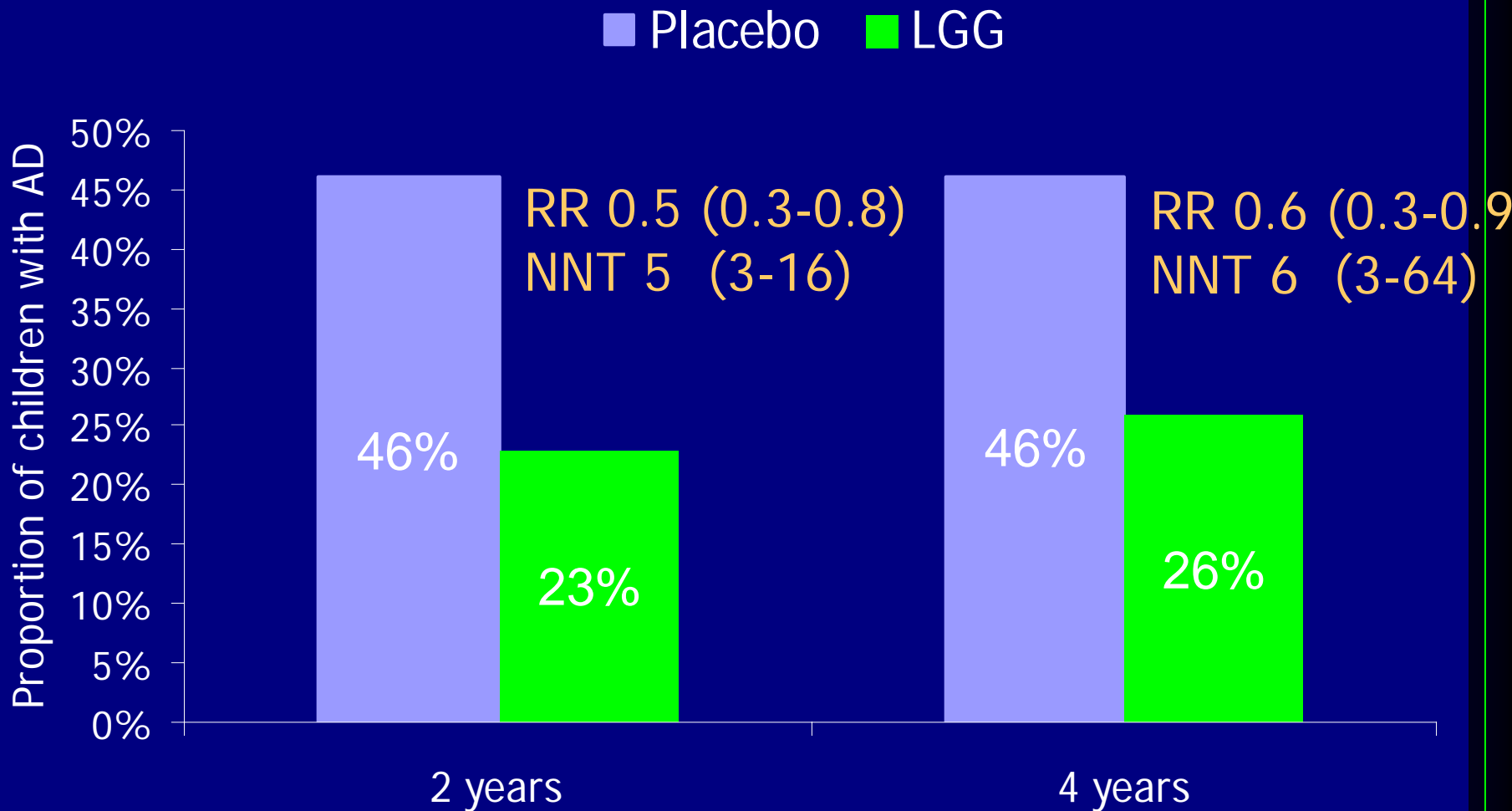
- Gli LCPUFA – ARA e DHA –sono importanti composti biofunzionali in grado di cambiare la composizione e l'attività delle membrane cellulari di tutti i tessuti
- Sono presenti nel latte materno → gli effetti interagiscono con quelli dell'allattamento al seno
- Addizionati alle formule mostrano effetti a breve e medio termine
- Dati preliminari mostrano effetti anche a lungo termine
- Effetto simil-farmacologico in bambini più grandi ?
- .... More data are needed.....

# **L'adolescente che pratica attività sportiva**

Con l'adolescenza e il crescente impegno nelle attività sportive l'individuo si avvicina alla integrazione di tipo tecnico. Di base, rimane la questione di una dieta che vada incontro alle richieste di crescita del giovane e contemporaneamente alle aumentate spese dell'attività sportiva.



# Prevenzione della dermatite atopica



# CONCLUSIONI

- Alcune osservazioni suggeriscono che supplementazioni mirate in soggetti selezionati ed in fasi particolari possono rappresentare un beneficio in termini di miglioramento degli indici di outcome.
- Questo concetto trova applicazione in particolare per la gravidanza, l'allattamento e le prime fasi della vita in genere.