

# C'è un razionale nella scelta di una "formula funzionale" nell'alimentazione del lattante?

Vittorio Tripodi

Dipartimento di Pediatria  
Cattedra di Neonatologia e UTIN  
2a Università degli Studi di Napoli

Baia di Conte 10 - 14 Settembre 2006

## Incidenza delle nascite da parto cesareo

"Continua ad aumentare il ricorso al taglio cesareo: la media nazionale stimata per i cinque anni precedenti la rilevazione passa dal 29,9% nel 1999-2000 al **35,2%** nel 2004-2005 raggiungendo livelli particolarmente elevati nel Sud (45,4%)."

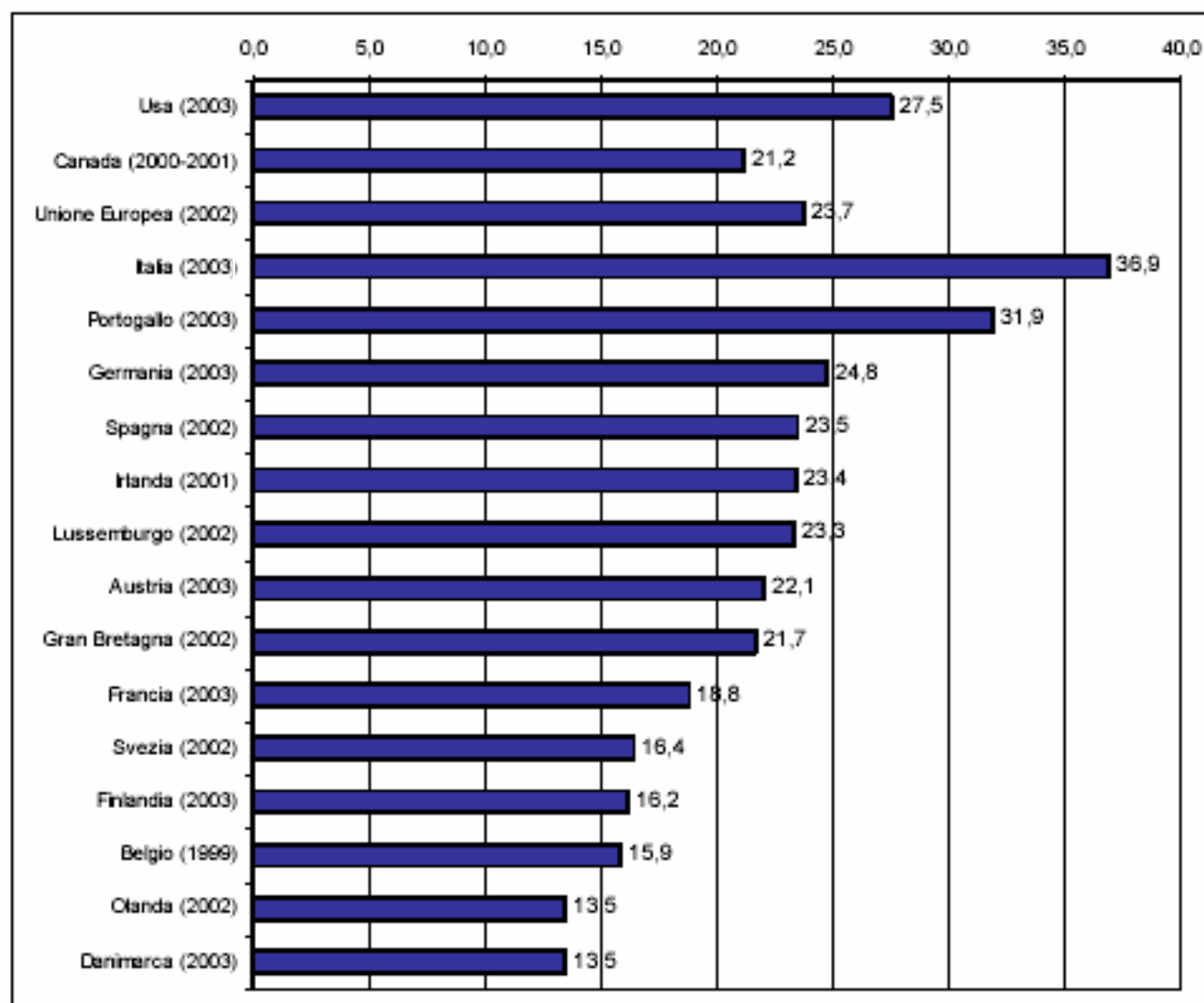
*Istat - giugno 2006*

In Italia l'incidenza delle nascite da parto cesareo è notevolmente elevata, anche rispetto alla media europea

<i>Nazione</i>	<i>Incidenza %</i>
Italia	36,9
Francia	18,8
Germania	24,8
Olanda	13,5
Svezia	16,4

*Dati relativi agli anni 2002-2003*

## Nascite da parto cesareo: confronto con altri Paesi



Fonti: Per l'Italia "Ministero della salute - Schede di dimissione ospedaliera 2003"; Per i Paesi europei "European health for all database" dell'Organizzazione mondiale della sanità; Per il Canada "Canadian Institute for health information"; Per gli USA "Department of health and human services"

# Possibili indicazioni "cliniche" al taglio cesareo

## Indicazioni documentabili

- Presentazione o posizione anomala
- Infezioni da HIV-1
- Anomalie fetali
- Cancro cervicale invasivo
- Massa ostruente la vagina
- **Gravidanza plurima**
- Alterazioni del bacino
- Placenta previa e distacco di placenta
- **Taglio cesareo pregresso**
- **Prolasso del cordone**
- Minaccia di rottura d'utero

# Possibili indicazioni "cliniche" al taglio cesareo

## Indicazioni non sempre documentabili

- Alterazioni del battito cardiaco fetale/Sopravalutazione della cardiotocografia
- Sproporzione feto-pelvica
- Mancata progressione della parte presentata
- Distress fetale
- **Basso peso alla nascita**
- Macrosomia e macrocefalia
- Patologia materna

*Da Nappi C., Guida M: Complicanze, errori e problematiche medico-legali in Ostetricia e Ginecologia. CIC Edizioni Internazionali 2004.*

# Conseguenze del parto cesareo

## Patologie associabili al parto cesareo

Il nato da parto cesareo può presentare un **rischio maggiore** di sviluppo di alcune patologie, rispetto al nato con parto vaginale:

- Acidosi fetale (in caso di ipotensione materna)
- Tachipnea transitoria neonatale (polmone umido o wet lung)
- Ittero neonatale

# Conseguenze del parto cesareo

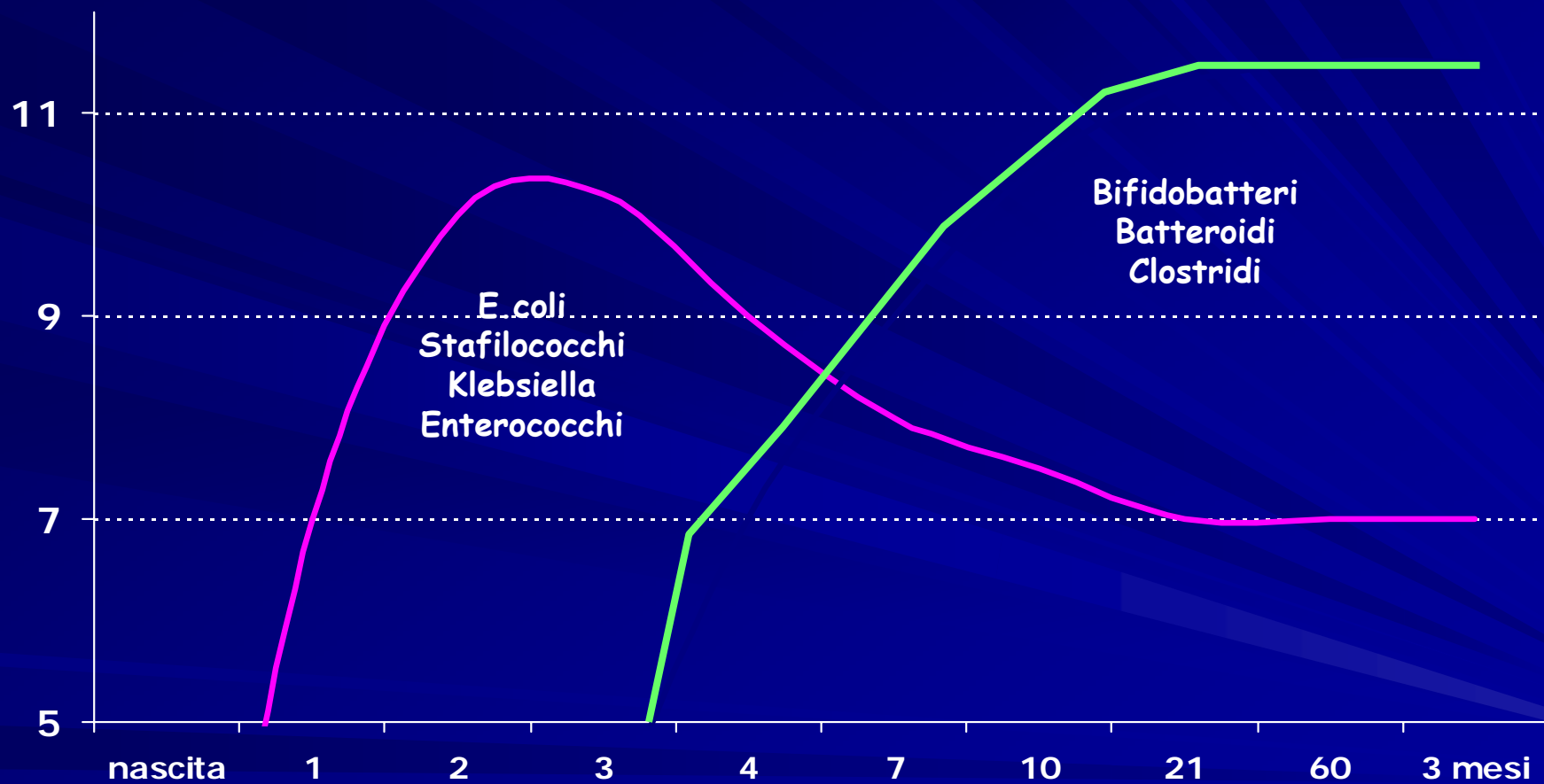
## Colonizzazione intestinale nei primi giorni di vita

- Nell'utero materno l'intestino del feto è sterile, ma in poche ore inizia la colonizzazione ad opera dei microrganismi materni (intestinali e vaginali) e ambientali.
- Nei primi giorni di vita la colonizzazione avviene ad opera soprattutto di anaerobi facoltativi come Enterobatteri (E. coli), Streptococchi e Stafilococchi.
- Con la proliferazione degli anaerobi facoltativi si riduce la quantità di ossigeno presente, creando un ambiente favorevole agli anaerobi stretti, come Bifidobatteri, Batteroidi e Clostridi.

Dopo i primi 10 giorni di vita la flora intestinale è costituita prevalentemente da anaerobi stretti.

# Colonizzazione intestinale nei primi giorni di vita

Log UFC/g feci



— Anaerobi facoltativi — Anaerobi stretti —

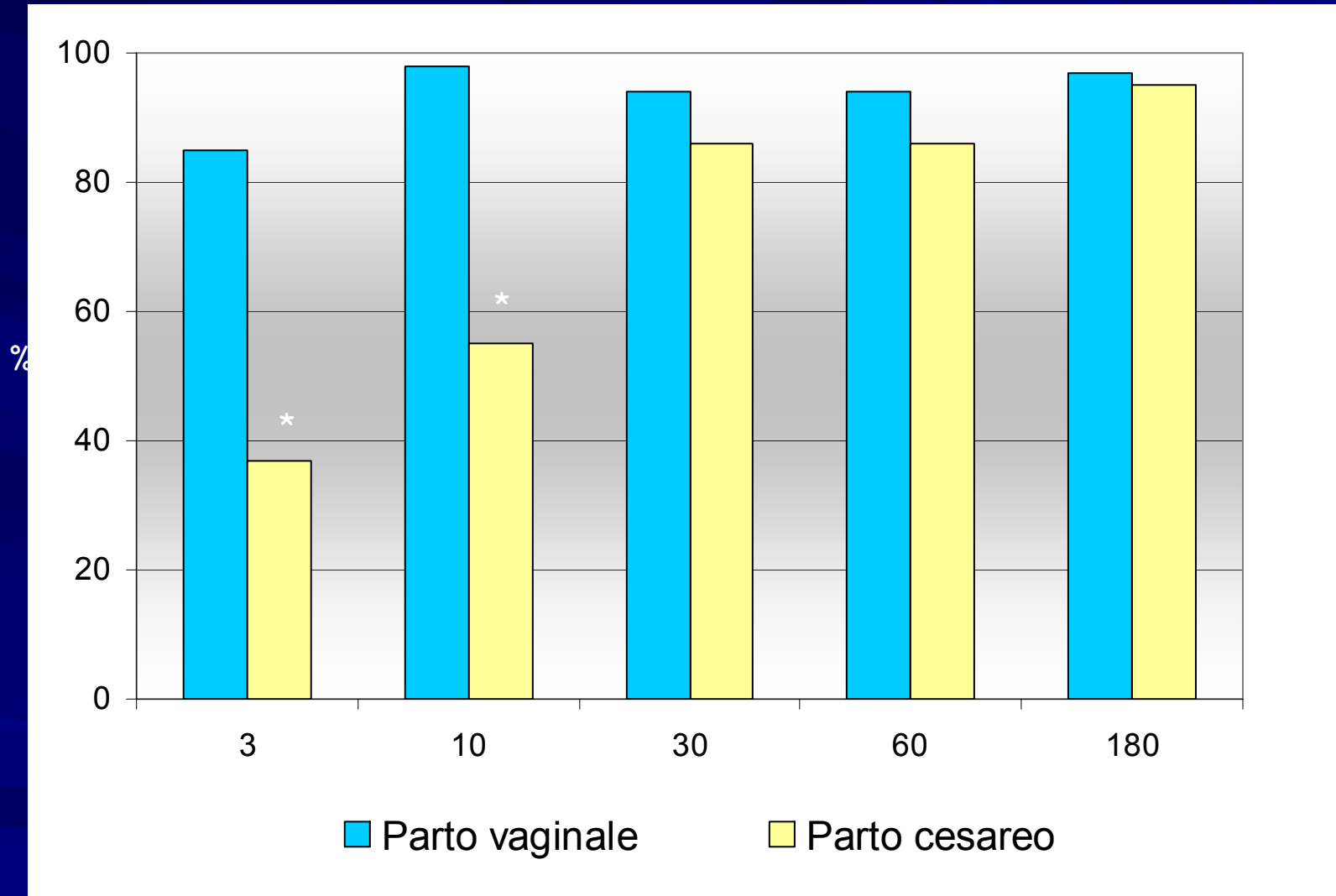


# Conseguenze del parto cesareo

## Effetti sulla colonizzazione intestinale

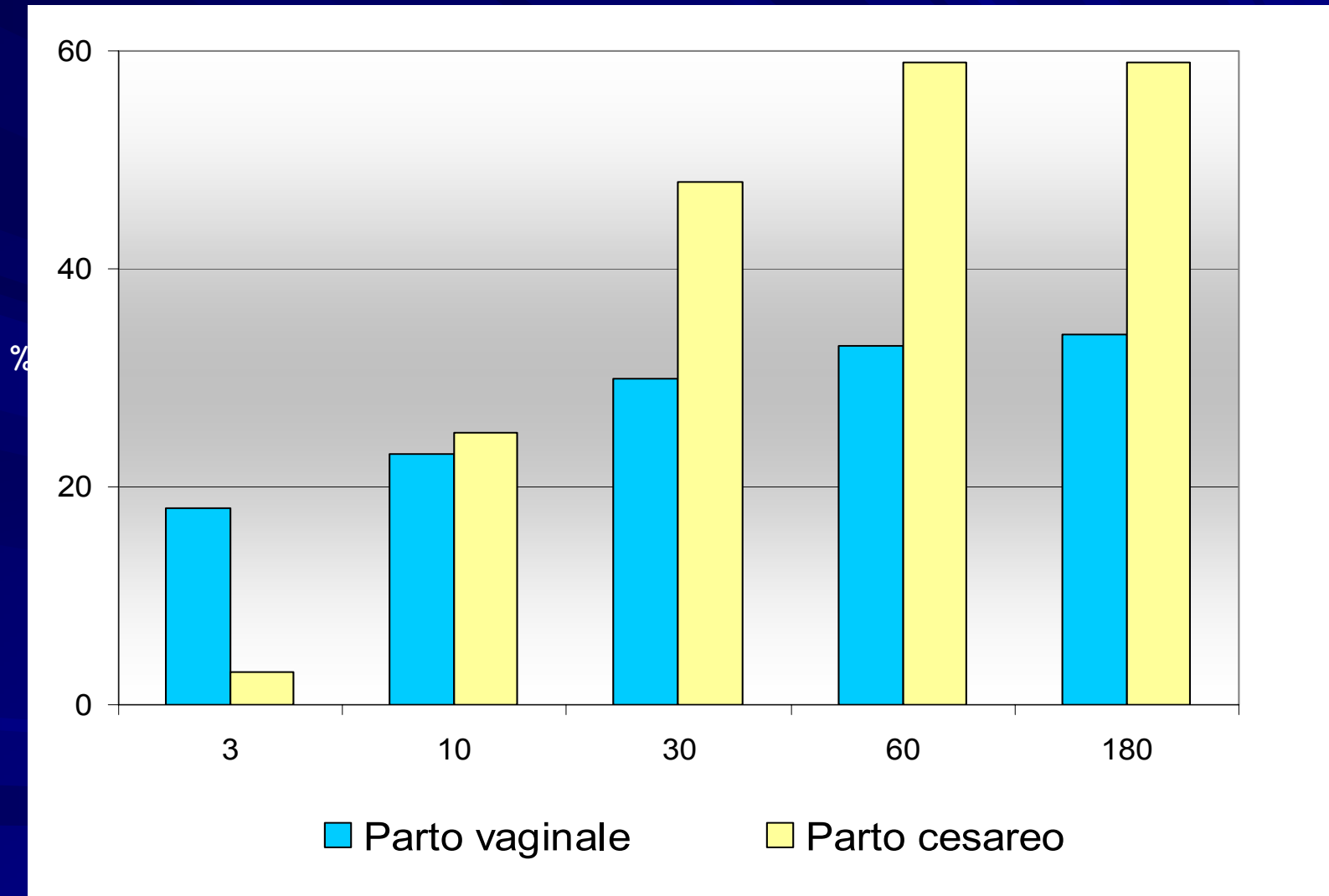
- La nascita da parto cesareo esclude il passaggio del feto attraverso il canale del parto.
- Nei nati da **parto cesareo**, la colonizzazione intestinale è **più tardiva** e la composizione della microflora dipende prevalentemente dall'esposizione ai microrganismi presenti nell'ambiente ospedaliero.
- Anche le profilassi antibiotiche, spesso utilizzate nella madre, ostacolano lo sviluppo di un ecosistema intestinale fisiologico.

# Percentuale di colonizzazione da Bifidobatteri



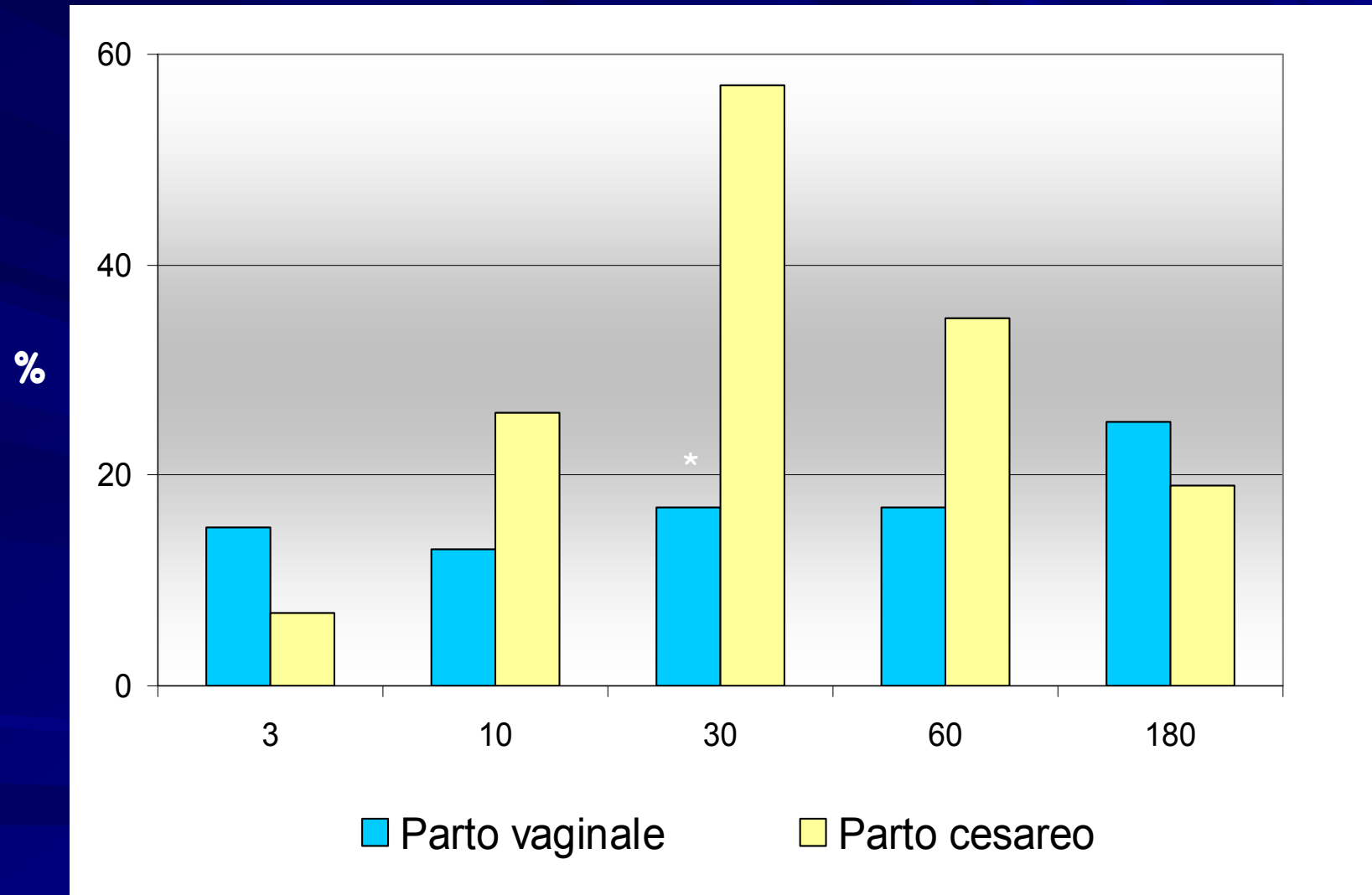
*Gronlund MM, Pekka Lehtonen O, Eerola E et al. JPGN 1999*

# Percentuale di colonizzazione da Lattobacilli



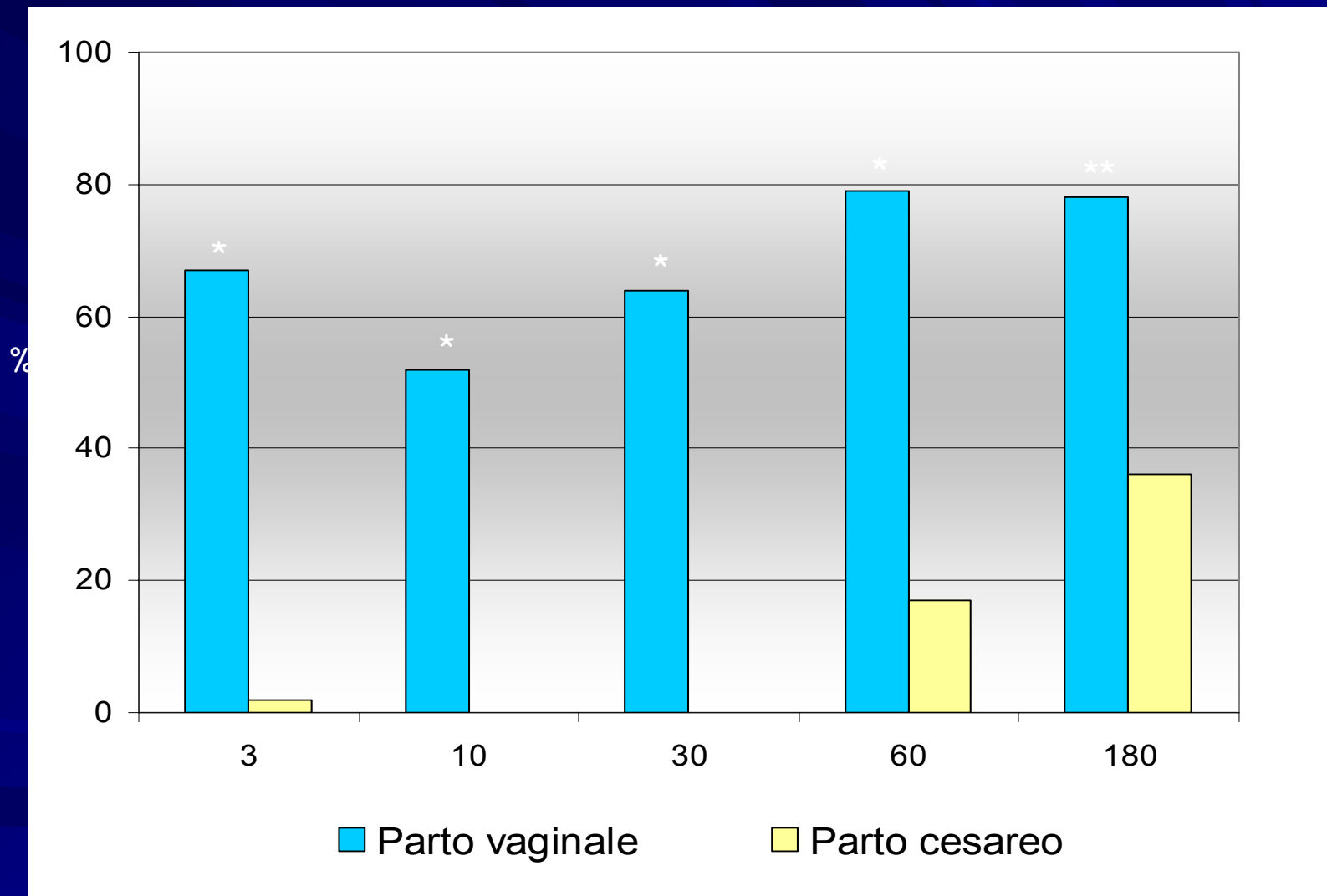
*Gronlund MM, Pekka Lehtonen O, Eerola E et al. JPGN 1999*

# Percentuale di colonizzazione da *Cl. perfringens*



*Gronlund MM, Pekka Lehtonen O, Eerola E et al. JPGN 1999*

# Percentuale di colonizzazione da Bact. fragilis



*Gronlund MM, Pekka Lehtonen O, Eerola E et al. JPGN 1999*

# Le funzioni della microflora intestinale

La microflora intestinale svolge diverse funzioni nel nostro organismo:

- elevata attività metabolica (influenza sulla fisiologia intestinale /funzioni nutrizionali)
- protezione dell'organismo ospite (resistenza alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni, **effetto barriera** )
- modulazione della risposta immunitaria dell'organismo ospite

# Le funzioni della microflora intestinale

## Attività metabolica

L'attività metabolica della microflora si esplica con diverse modalità:

- **Degradazione** dei nutrienti residui da parte degli enzimi batterici
  - **fermentazione** degli zuccheri residui a dare acidi grassi a corta catena (acido lattico, acetico, propionico)
  - **proteolisi** delle catene aminoacidiche ancora integre e fermentazione degli aminoacidi
- Trasformazione di metaboliti potenzialmente dannosi (detossificazione)
- Sintesi di vitamine (K e B<sub>12</sub>)
- Formazione di biomasse

# Le funzioni della microflora intestinale

## Protezione da microrganismi patogeni

La microflora protegge dalla colonizzazione ad opera di microrganismi esogeni patogeni e dallo sviluppo eccessivo di microrganismi endogeni, potenzialmente patogeni.

L' " **Effetto Barriera** " si realizza mediante:

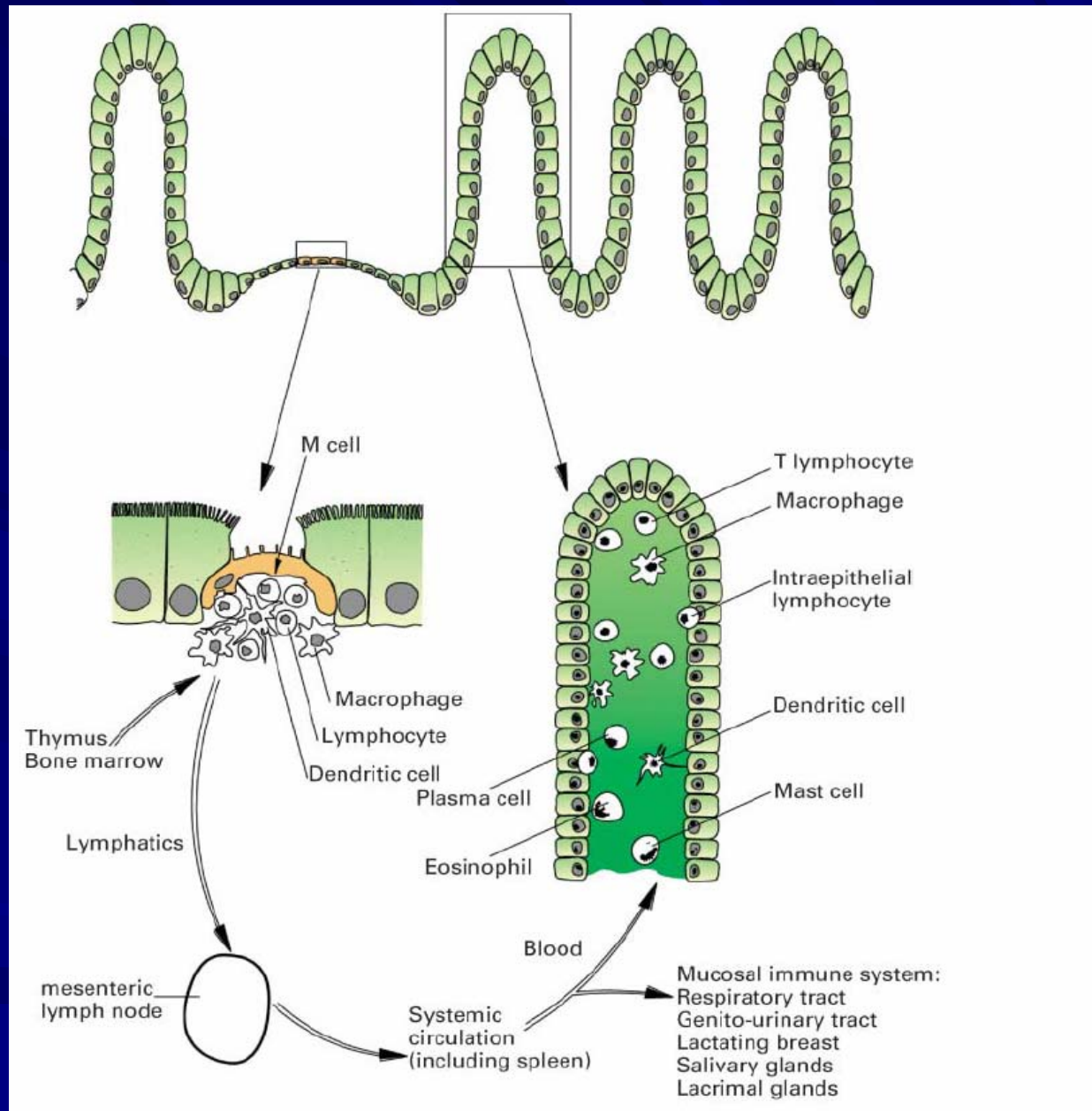
- Antagonismo o competizione per i nutrienti necessari alla crescita dei batteri
- Inibizione dell'adesione di alcuni microrganismi al muco o all'epitelio intestinale
- Produzione di sostanze inibitrici come **batteriocine**, acidi organici, sostanze ad azione antibiotica



# Le funzioni della microflora intestinale

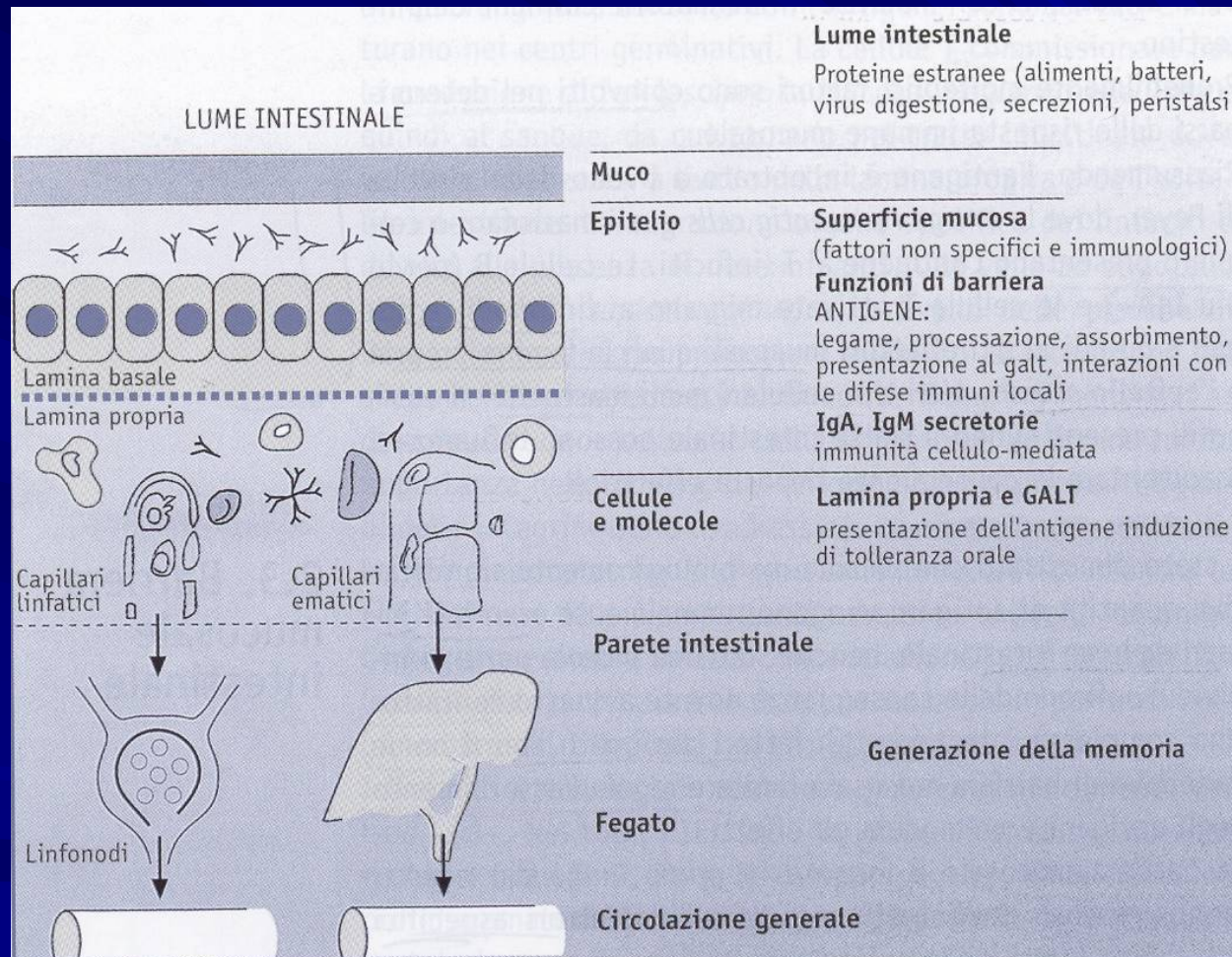
## Modulazione della risposta immunitaria

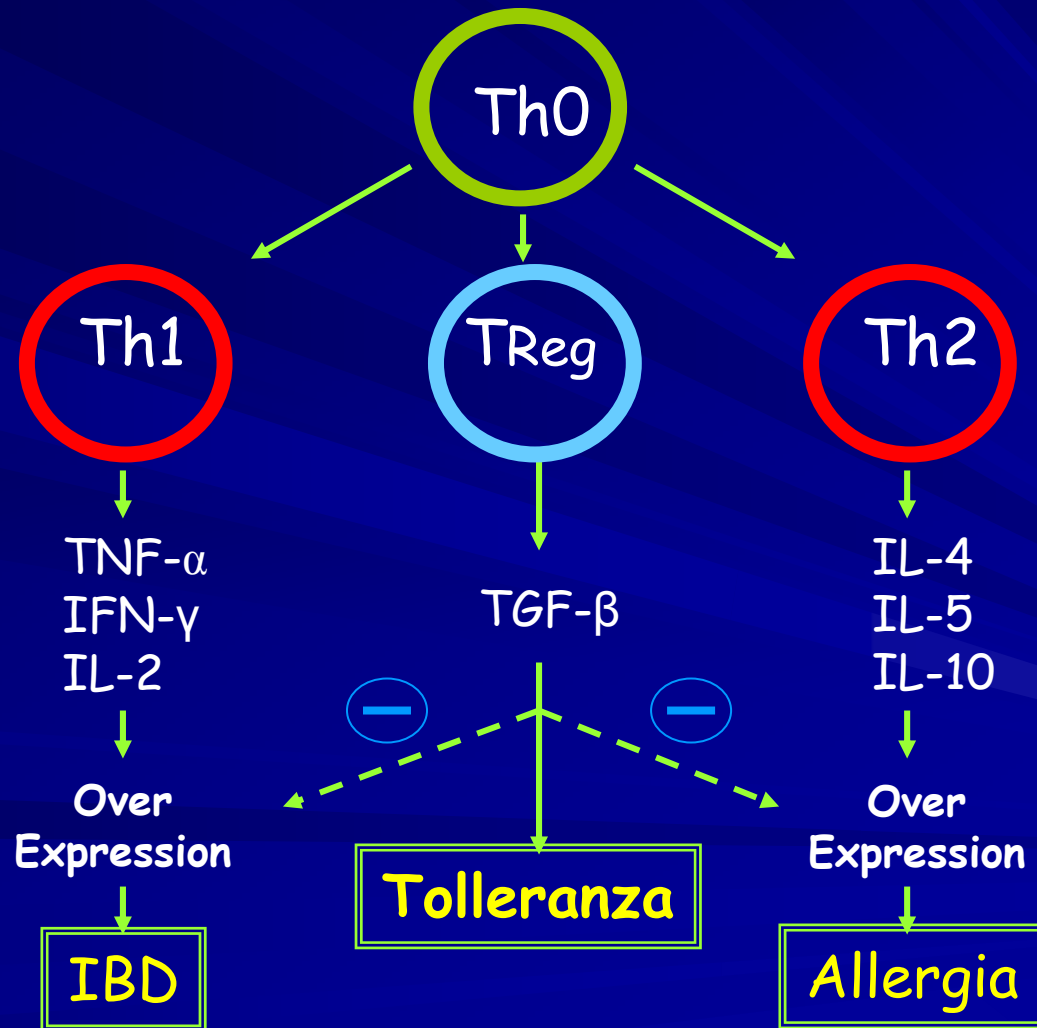
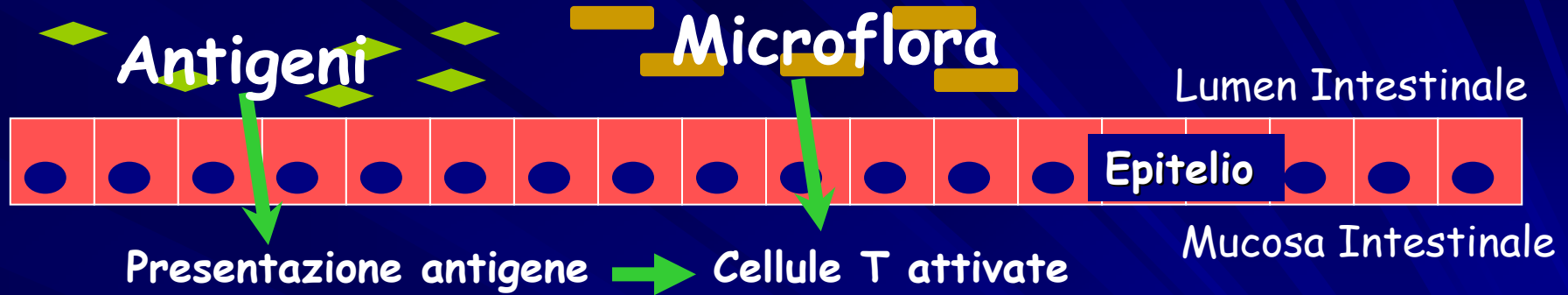
- Il sistema immunitario intestinale o **GALT** (Gut Associated Lymphoid Tissue) rappresenta i 2/3 dell'intero tessuto linfatico e contiene l'80% di tutte le cellule che producono anticorpi.
- La microflora interagisce con il **GALT** e con l'**enterocita** e consolida la barriera mucosale, limitando l'assorbimento di antigeni e modulando le reazioni immunitarie.
- La pressione antigenica indotta da specifici ceppi sembra essere determinante per il progressivo processo di conversione da un profilo immunitario post-natale (con prevalenza della risposta Th2) verso un equilibrio Th1/Th2.



*Albers R. British Journal of Nutrition 2005*

# Fattori che controllano la presentazione dell'antigene e l'immunomodulazione a livello intestinale

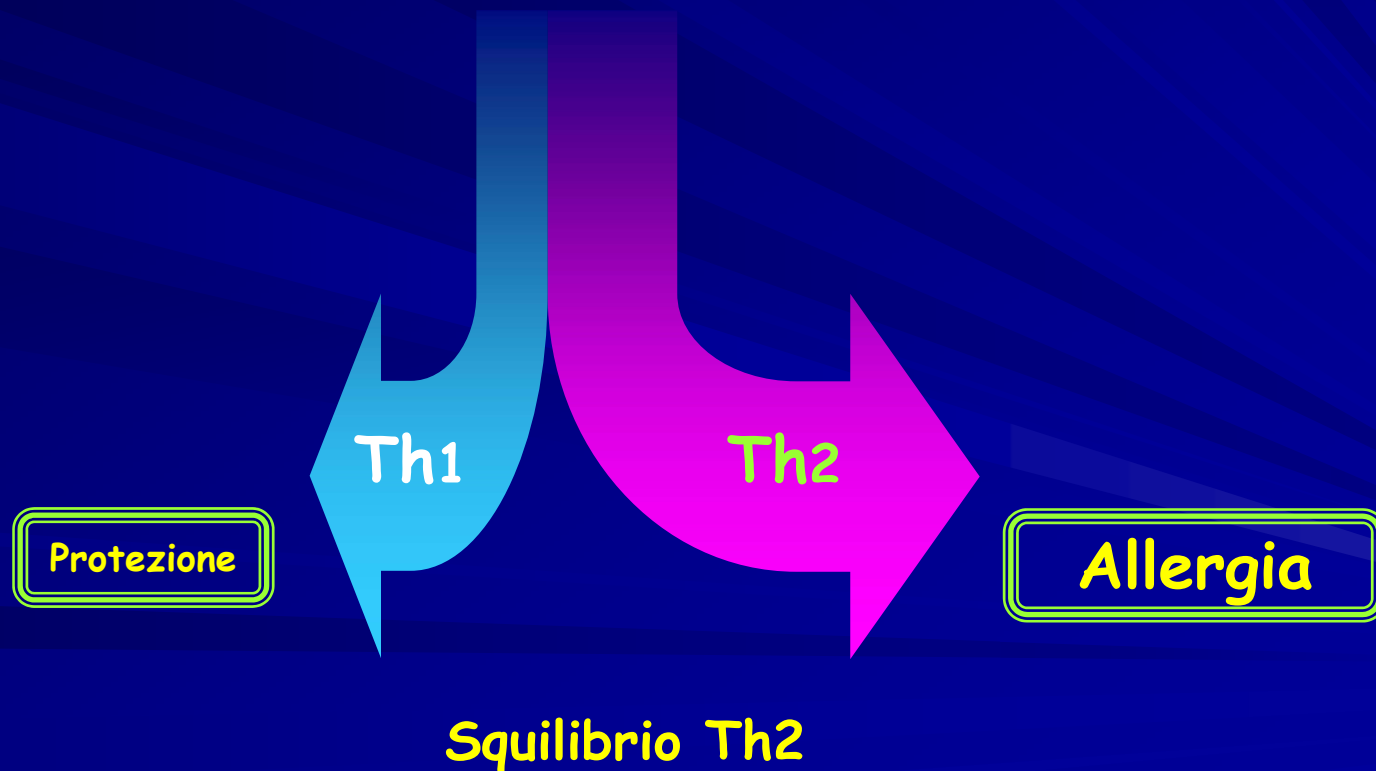






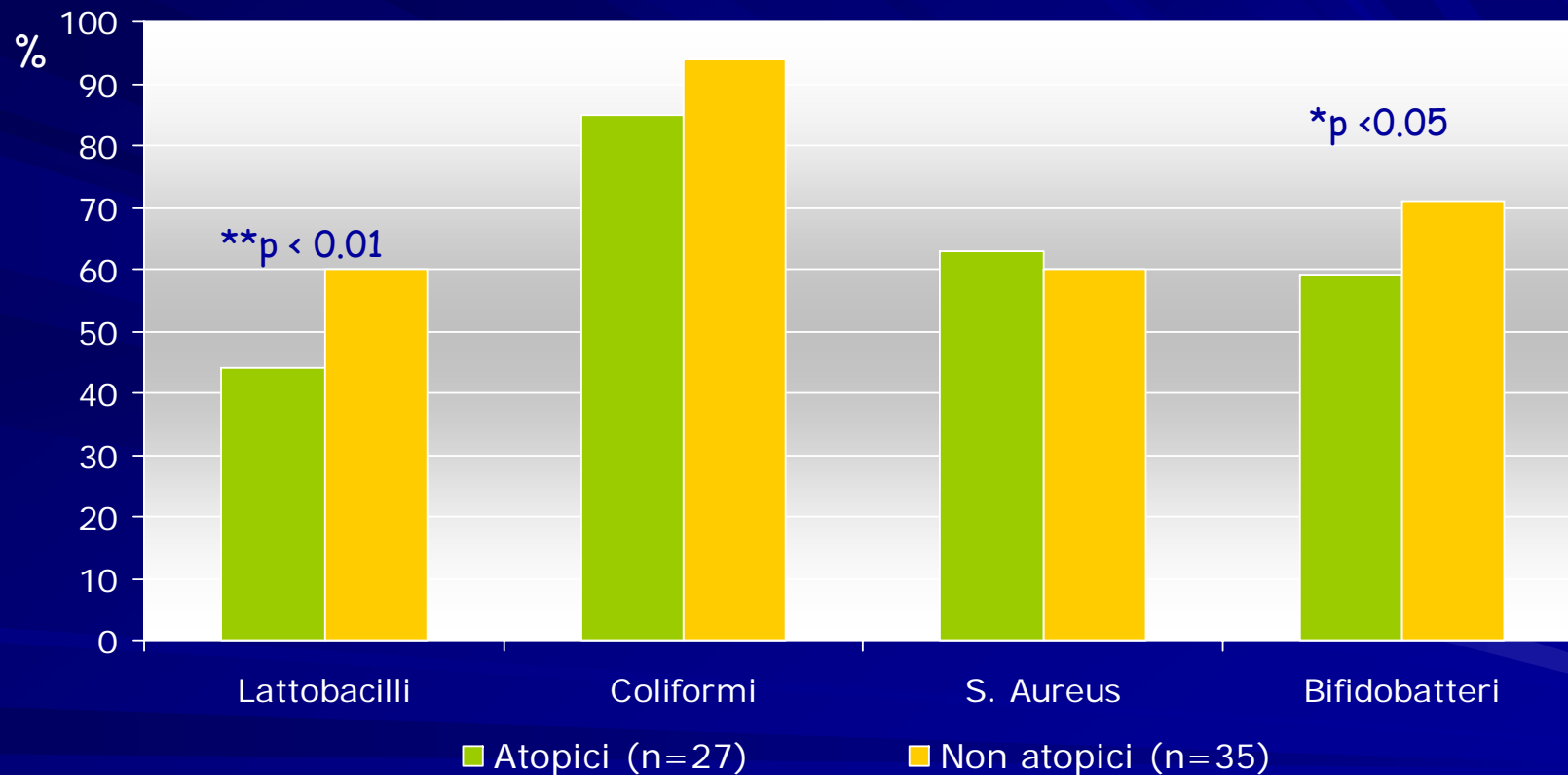
## La risposta immunitaria alla nascita

Alla nascita si osserva una fisiologica tendenza verso la risposta Th2 che spiega la minor resistenza nei confronti delle infezioni e la maggiore sensibilità agli allergeni.



# Microflora intestinale e allergia

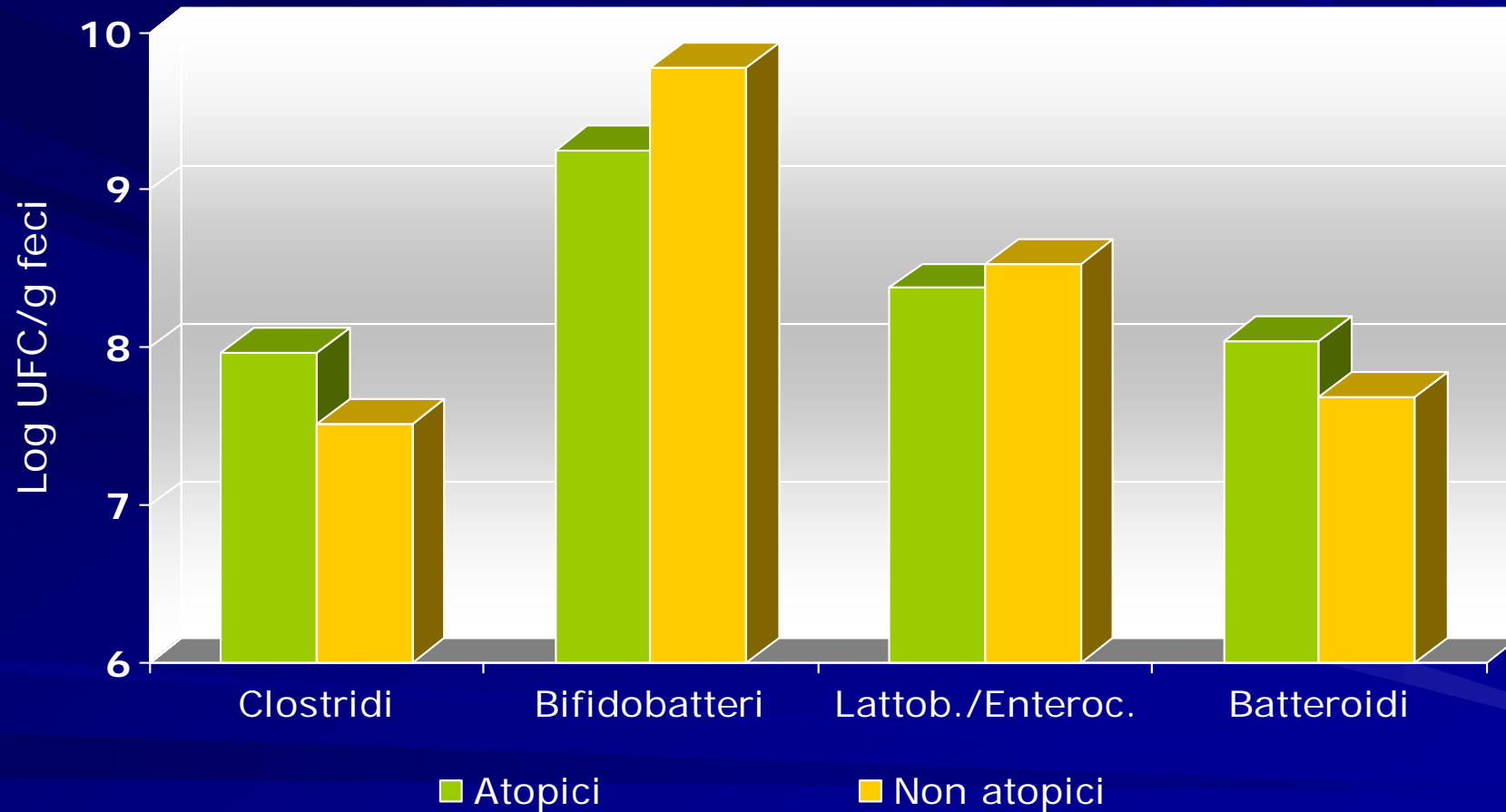
## Frequenza della colonizzazione



*Björkstén B et al. Clin Exp Allergy 1999*

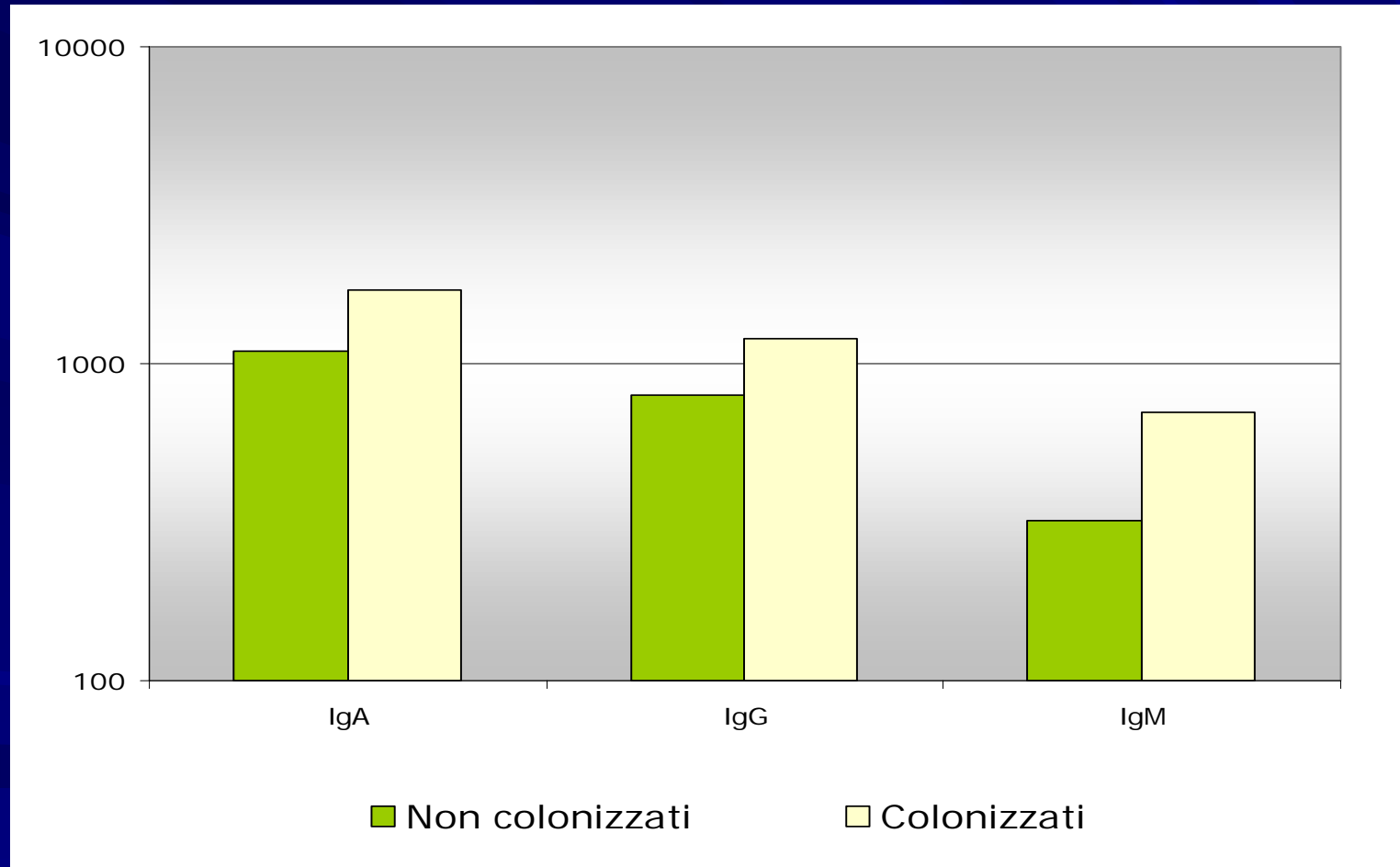
# Microflora intestinale e allergia

## Composizione della microflora



*Kalliomaki et al. J Allergy Clin Immunol 2001*

# Effetto della colonizzazione con Batteroidi sul numero di cellule produttrici di immunoglobuline IgA, IgG e IgM

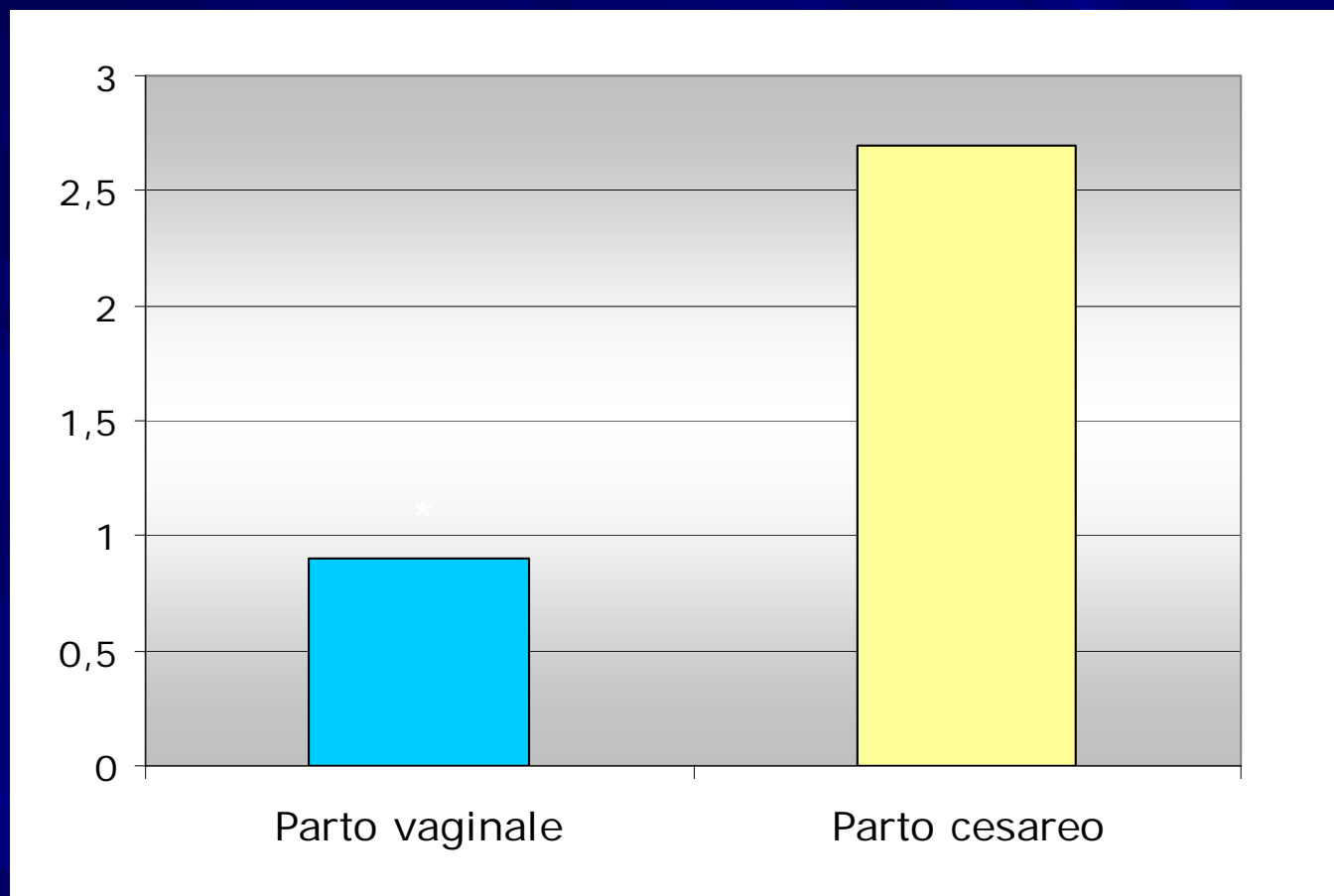


*Gronlund MM, Arvilommi H, Kero P et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000*



## Parto cesareo e reazioni nei confronti di alcuni allergeni alimentari (uova, pesci, f. a guscio)

%  
bambini

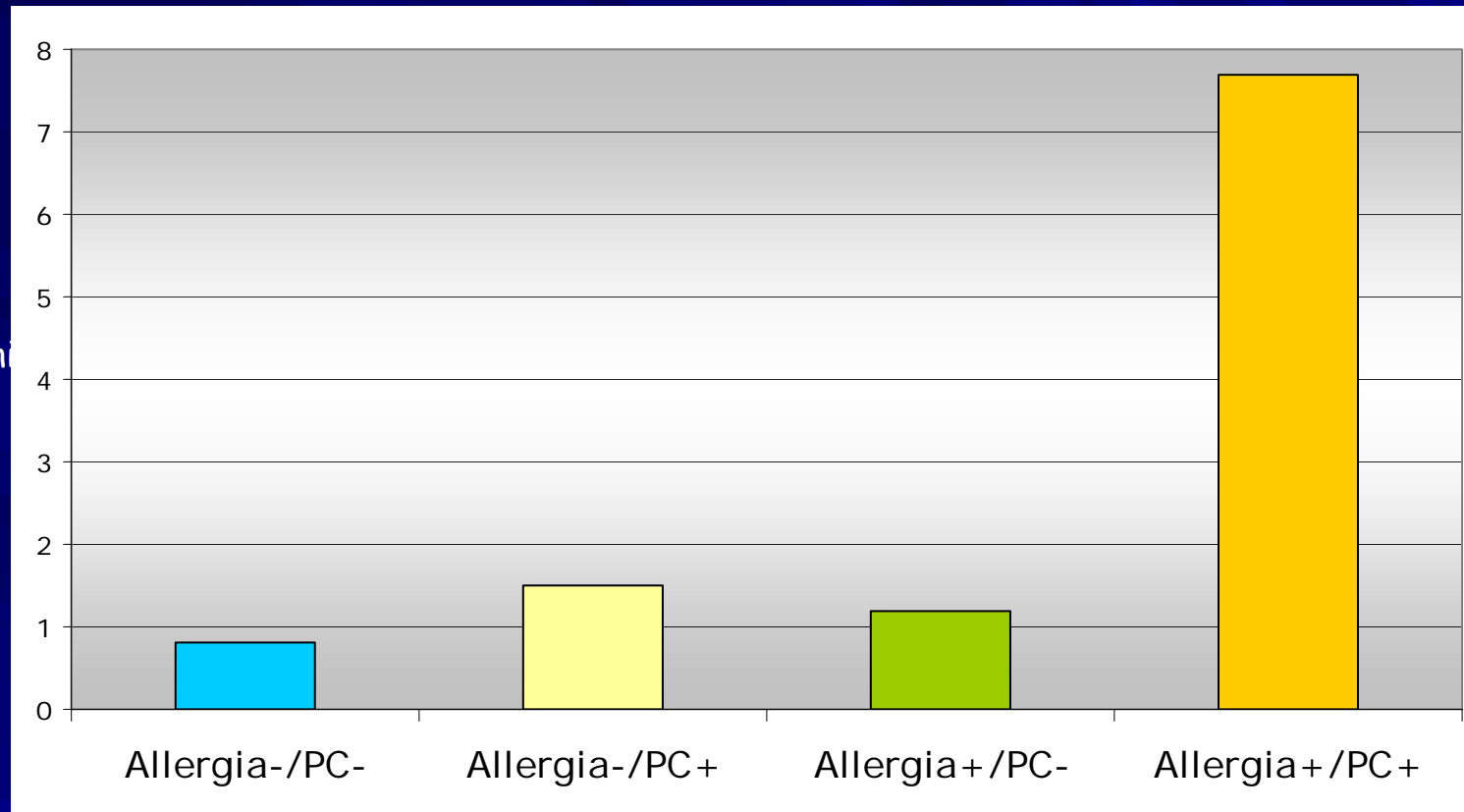


\* $p < 0,001$

*Eggesbø M, Botten G, Stigum H et al. J Allergy Clin Immunol 2003*

# Parto cesareo e reazioni nei confronti di alcuni allergeni alimentari (uova, pesci, f. a guscio)

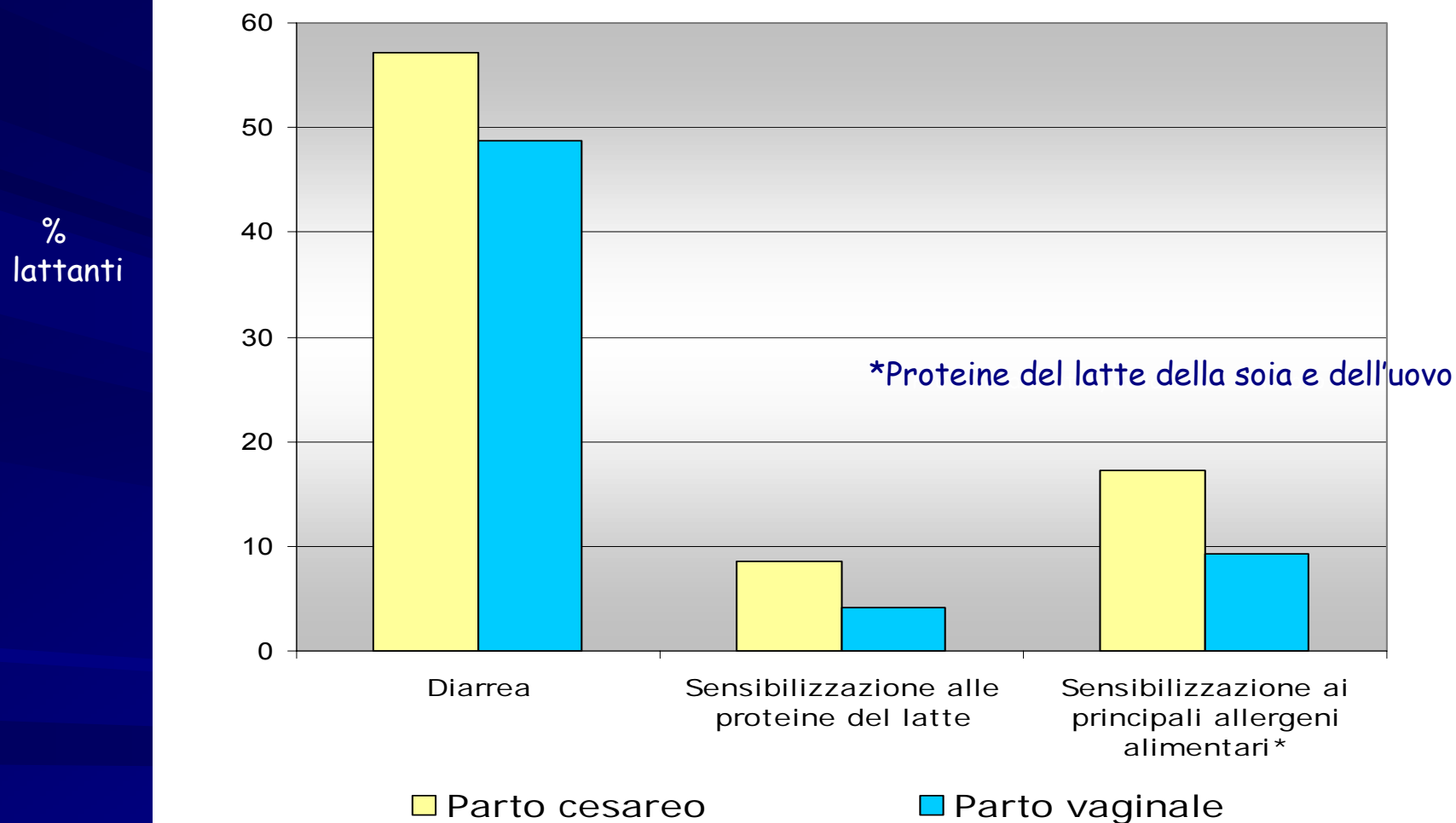
% bambini



Allergia materna	sì (+)	no (-)
Parto Cesareo	sì (+)	no (-)

*Eggesbø M, Botten G, Stigum H et al. J Allergy Clin Immunol 2003*

# Parto cesareo e rischio di alcune patologie nel primo anno di vita



Laubereau B, Filipiak-Pttroff B, von Berg A et al. Arch Dis Child 2004

# Nutrizione e modulazione del sistema immunitario

L'alimentazione del lattante influenza lo sviluppo della microflora intestinale e la modulazione del sistema immunitario.

- Nel lattante nato da parto cesareo l'eventuale mancanza del latte materno costituisce un'ulteriore difficoltà allo sviluppo di una microflora intestinale fisiologica e protettiva.
- In questi casi, può essere consigliabile utilizzare un latte formulato con ingredienti specifici, capaci di intervenire nel processo di modulazione del sistema immunitario.

# Nutrizione e modulazione del sistema immunitario

## Ingredienti/nutrienti con attività immunomodulante

- o Probiotici
- o Prebiotici
- o LC-PUFA
- o Nucleotidi
- o Vitamina A
- o Zinco
- o Selenio

# Nutrizione e immunomodulazione -Probiotici-

## Definizione

I probiotici possono essere definiti come "microrganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati, in adeguate quantità, come parti di un alimento o di un integratore."

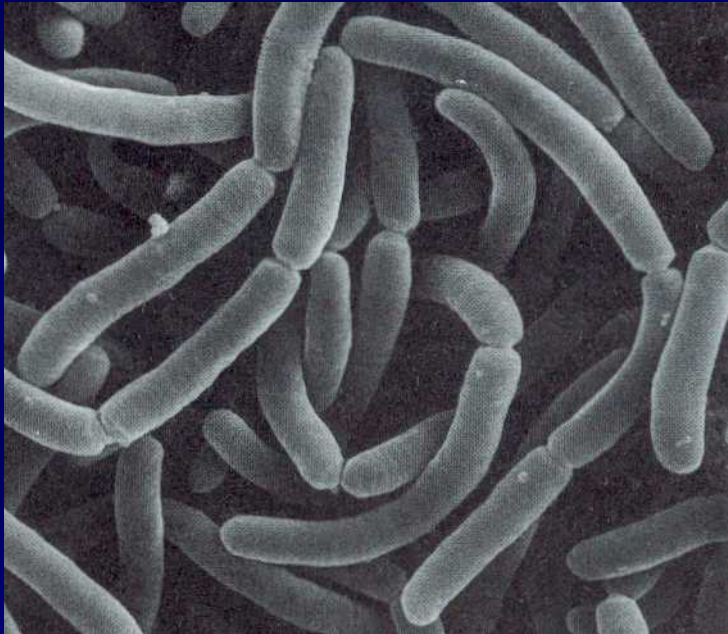
*FAO/WHO 2001*

"E' importante ricordare che la maggior parte dei ceppi batterici con una dimostrata efficacia probiotica e sicurezza d'uso appartiene ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*"

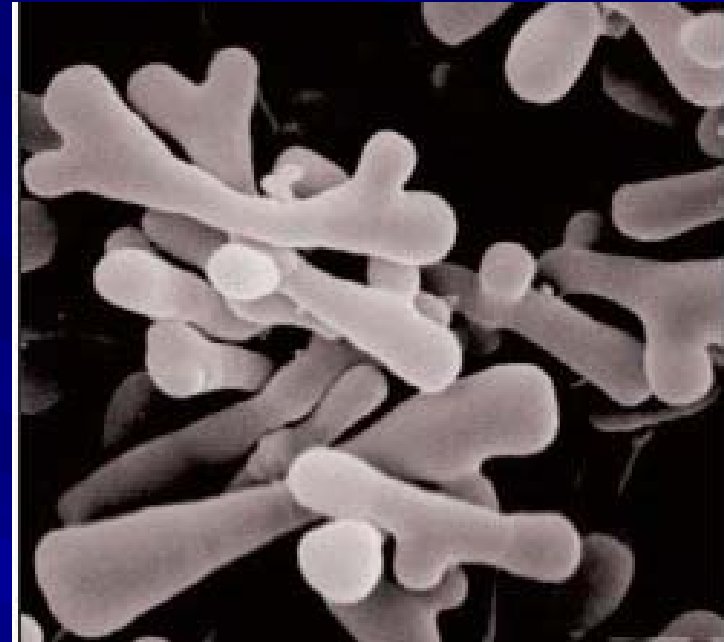
*Ministero della Salute 2005*

# Nutrizione e immunomodulazione

## -Probiotici-



Lattobacilli



Bifidobatteri

Le proprietà probiotiche non sono legate ad un genere, né ad una specie, ma a ceppi opportunamente selezionati.

# Nutrizione e immunomodulazione

## -Probiotici-

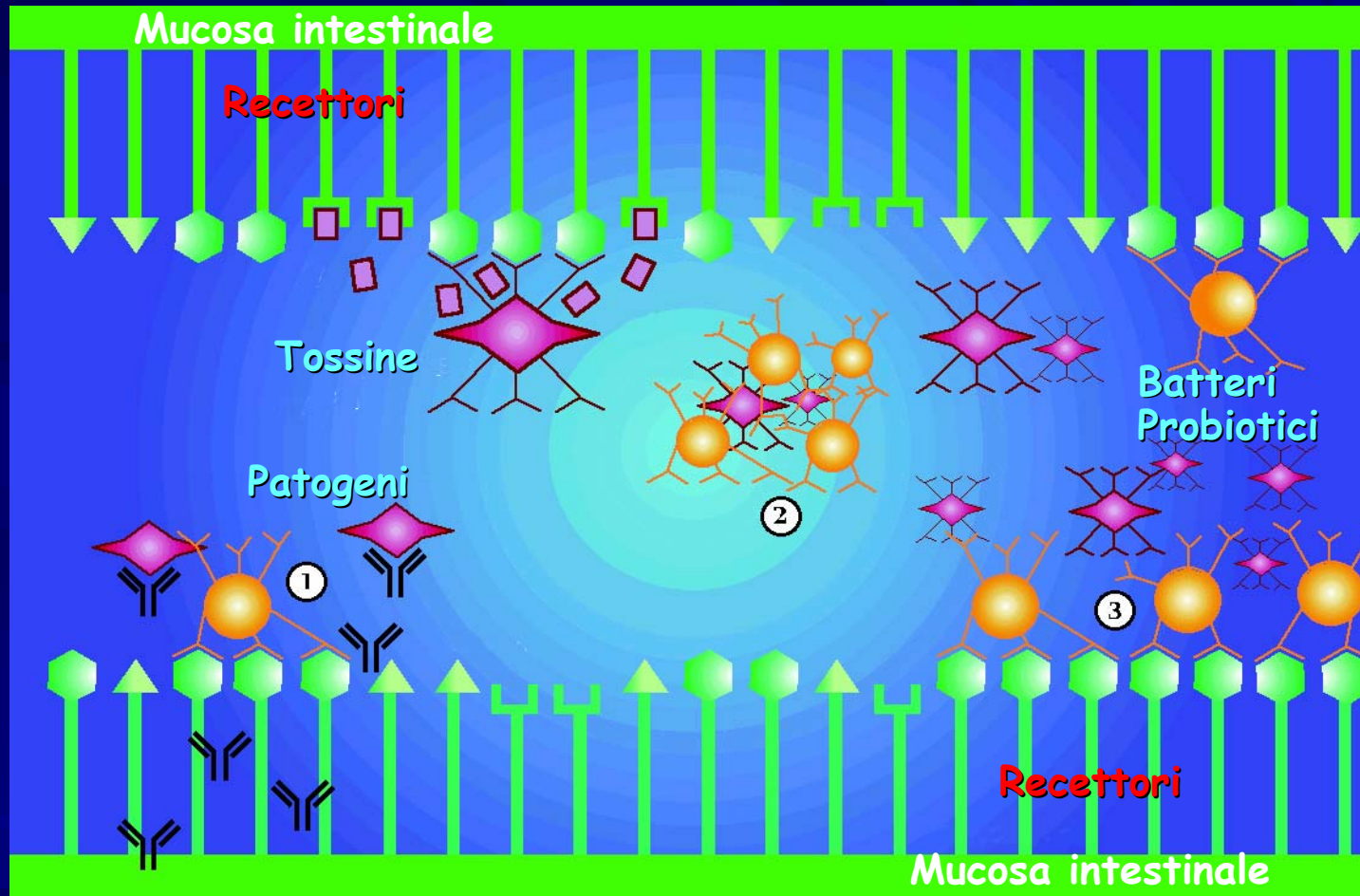
### Caratteristiche

Un ceppo batterico per essere definito probiotico deve soddisfare i seguenti requisiti:

- Essere sicuri per l'impiego nell'uomo;
- Essere **attivi e vitali** a livello intestinale in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici osservati in studi di efficacia;
- Essere in grado di persistere e moltiplicarsi nell'intestino umano;
- Essere in grado di conferire un **beneficio fisiologico** dimostrato.



# Attività dei probiotici nell'intestino



- 1) Immuno-stimolazione
- 2) Produzione di sostanze batteriostatiche/battericide
- 3) Competizione per l'adesione alla mucosa intestinale

# Nutrizione e immunomodulazione

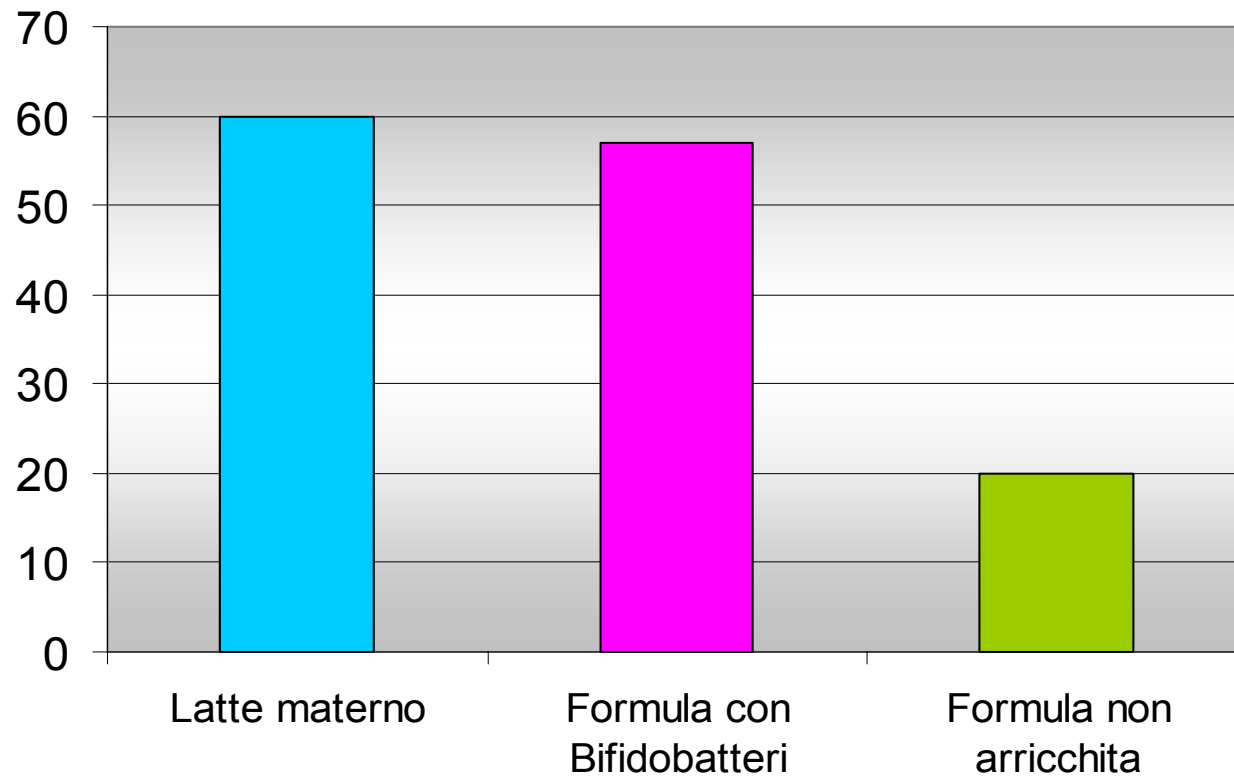
## -Probiotici-

### Effetti

- L'aggiunta di Bifidobatteri probiotici in un latte formulato può contribuire a:
- Indurre un significativo aumento dei Bifidobatteri presenti a livello intestinale;
- Promuovere lo sviluppo di una microflora protettiva, più simile a quella del lattante alimentato al seno;
- Contribuire a modulare le difese immunitarie rendendole più efficienti.

# Arricchimento con Bifidobatteri e colonizzazione intestinale

Lattanti colonizzati da Bifidobatteri (carica  $>10^8$  ufc/g feci)

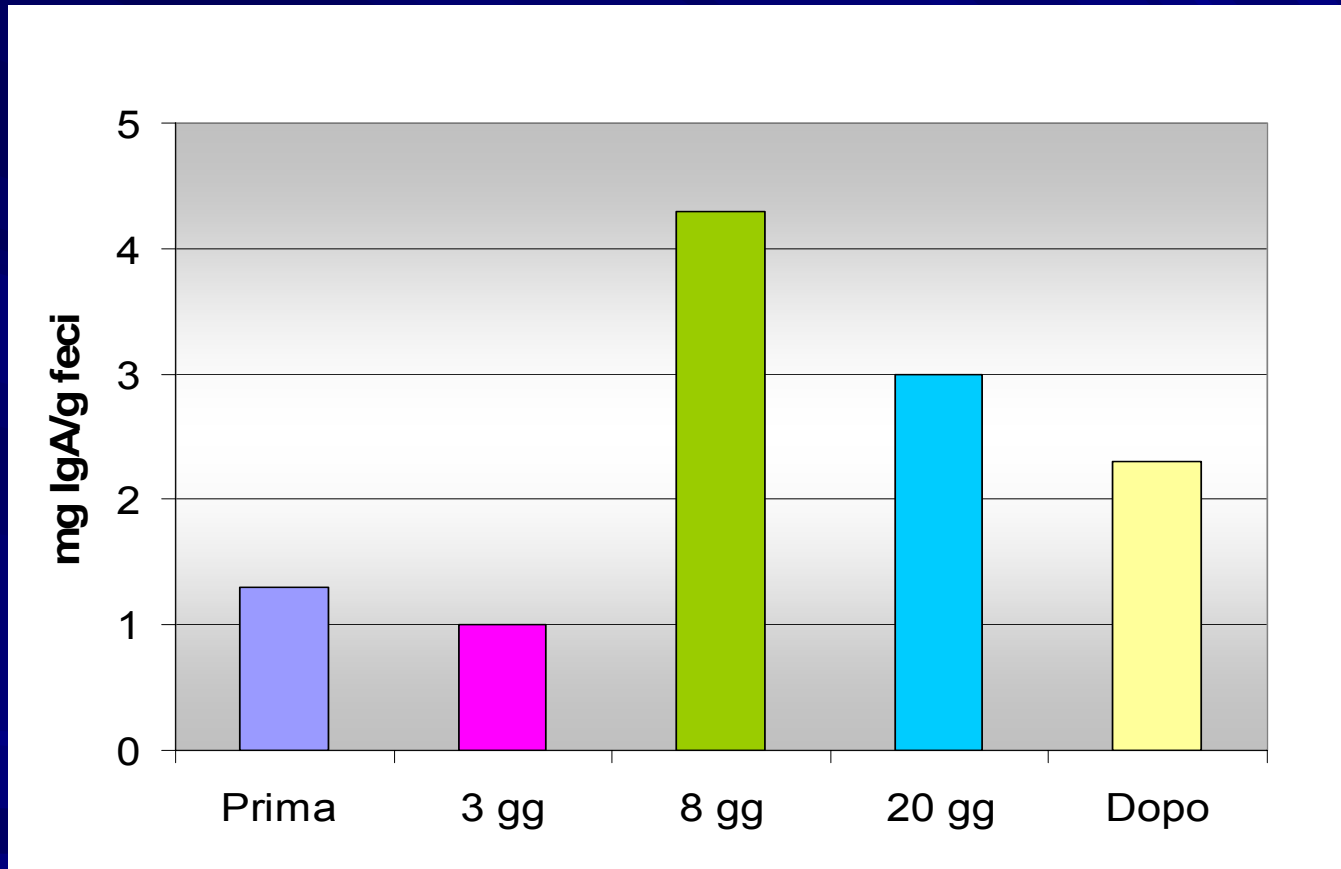


*Bifidobatteri utilizzati: Bifidobacterium lactis (Bb12)*

*Langhendries JP, Detry J, Van Hess J et al. JPGN 1995*

# Arricchimento con Bifidobatteri e risposta immunitaria

Secrezione di IgA fecali totali e supplementazione con Bifidobatteri

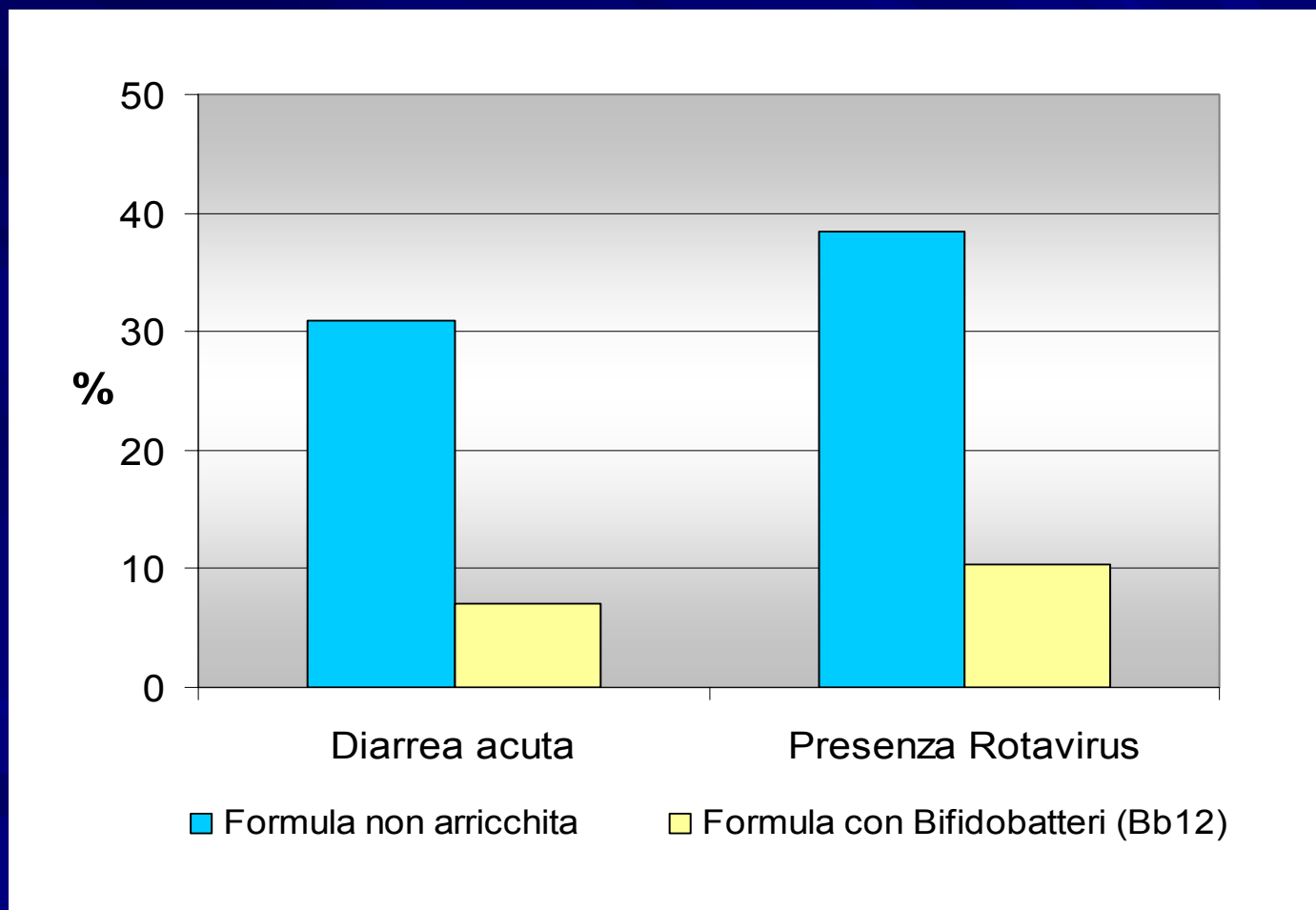


Periodo di supplementazione con Bifidobacterium lactis (Bb12)

*Fukushima Y, Kawata Y, Hara H et al. Int J Food Microbiol 1998*

# Arricchimento con Bifidobatteri e rischio di diarrea e infezioni da Rotavirus

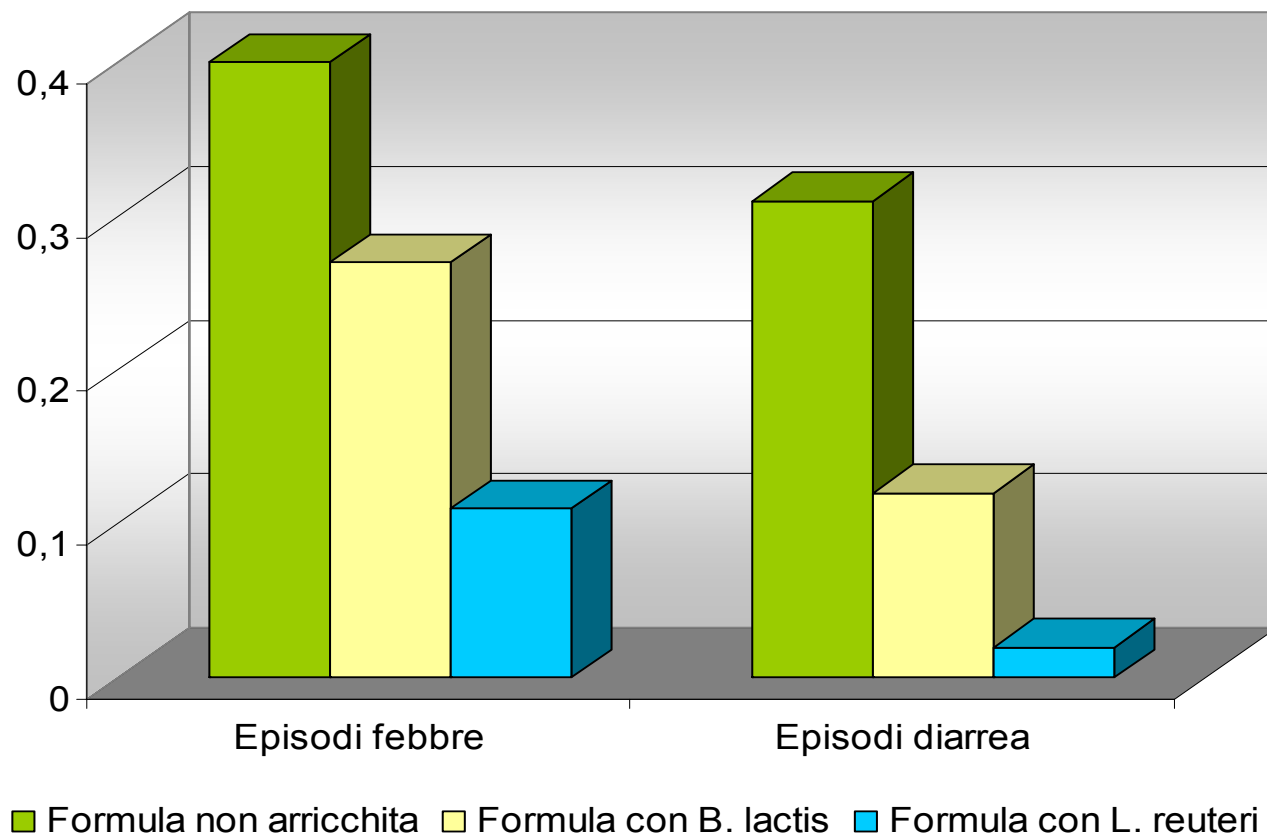
Incidenza di diarrea ed infezioni da Rotavirus



*Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998*

# Arricchimento con Probiotici e rischio di diarrea ed episodi febbrili

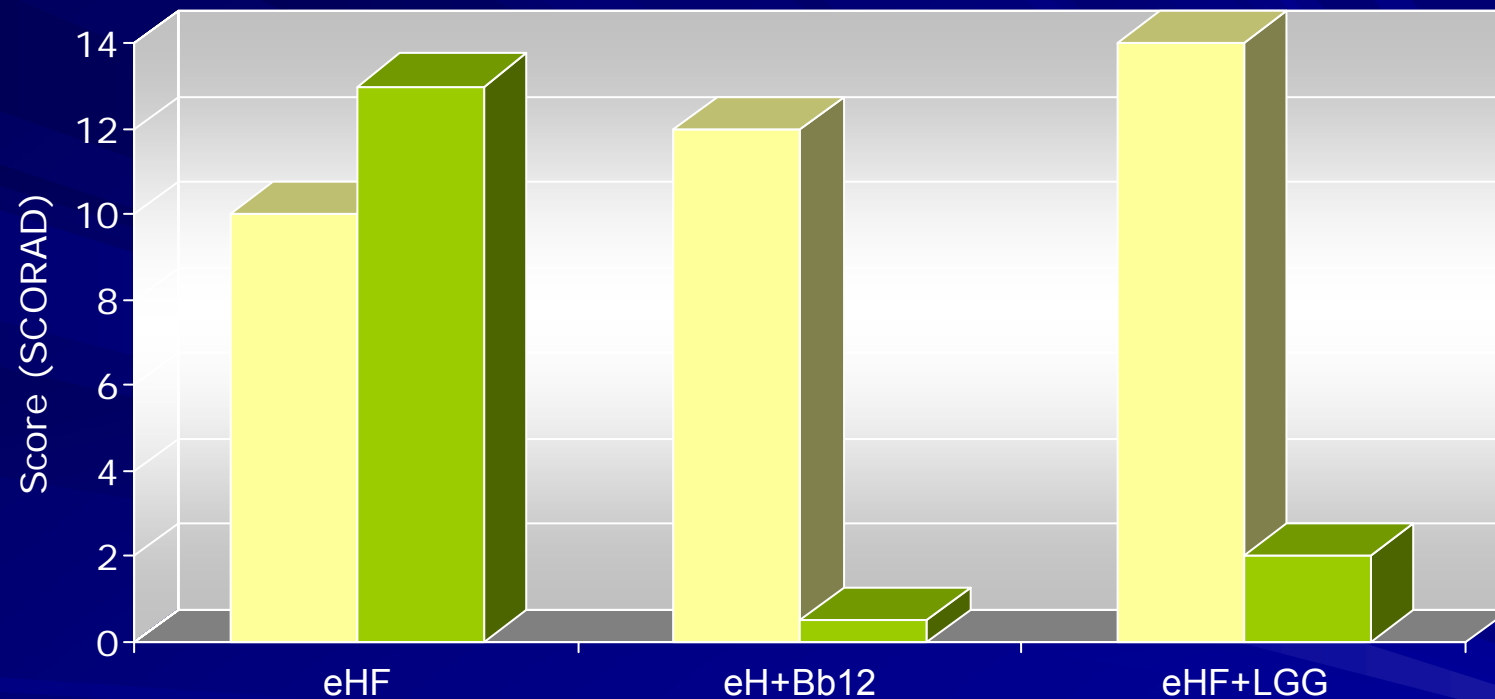
Episodi di diarrea e febbre



*Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Pediatrics 2005*

# Arricchimento con Probiotici e dermatite atopica

Effetto dei probiotici sulla gravità della dermatite atopica



■ prima del trattamento

■ dopo 2 mesi

eHF = formula con proteine sottoposte ad idrolisi estensiva

*Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al. Clin Exp Allergy 2000*

# Nutrizione e immunomodulazione

## -Prebiotici-

### Definizione

I prebiotici possono essere definiti come sostanze di origine alimentare **non digeribili** che, se somministrate in quantità adeguate, portano beneficio al consumatore grazie alla promozione selettiva della crescita e/o dell'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale.

*Ministero della Salute 2005*

**I prebiotici maggiormente utilizzati per l'integrazione di latti formulati sono i GOS ed i FOS.**



# Nutrizione e immunomodulazione

## -Prebiotici-

### Caratteristiche

Gli ingredienti prebiotici, anche all'interno di una stessa famiglia biochimica, sono spesso formati da più composti, diversi tra loro non solo per il **grado di polimerizzazione** ma anche per la tecnologia produttiva utilizzata. Questo ha riscontro anche nella diversa utilizzazione di queste sostanze da parte dei batteri intestinali.

I risultati ottenuti con un ingrediente prebiotico non possono essere in alcun modo estrapolati per un altro prebiotico, anche se della stessa classe biochimica.

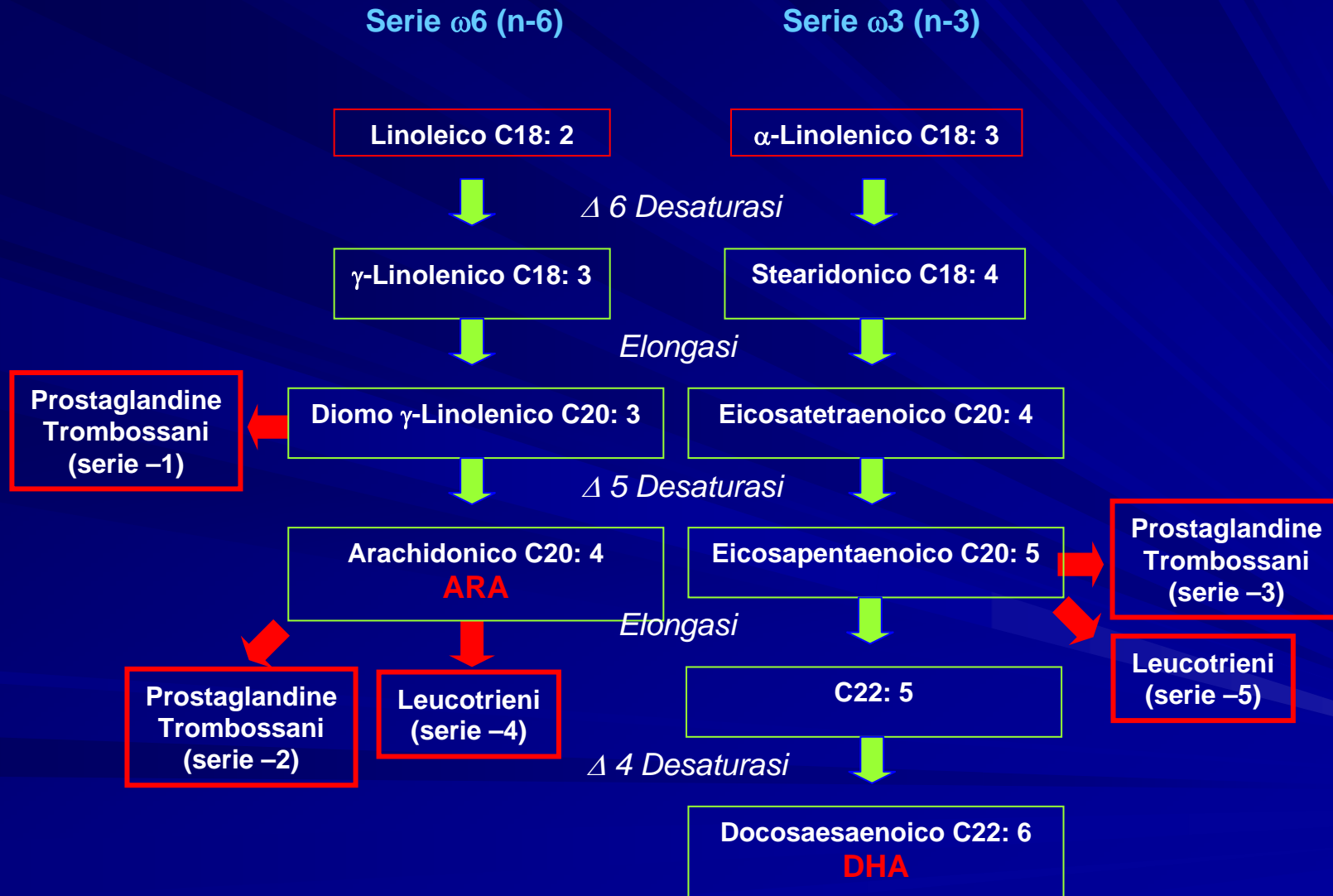
*Ministero della Salute 2005*

# Nutrizione e immunomodulazione

## -LC-PUFA-

- Gli LC-PUFA (acidi grassi polinsaturi a lunga catena) non sono "essenziali" in senso stretto perché possono essere sintetizzati a partire dai precursori acido linoleico e acido  $\alpha$ -linolenico.
- Esistono tuttavia delle condizioni particolari in cui i sistemi enzimatici deputati alla sintesi degli LC-PUFA non sono perfettamente funzionanti (prematuro): in questi casi l'apporto dietetico diventa fondamentale.
- Gli LC-PUFA svolgono funzioni importanti:
  - sono componenti delle **membrane cellulari**
  - sono a loro volta precursori di sostanze metabolicamente attive, chiamate **EICOSANOIDI**, coinvolte nei processi di infiammazione, di coagulazione, di risposta immunitaria.

# La sintesi degli LC-PUFA e degli eicosanoidi



# Nutrizione e immunomodulazione

## -LC-PUFA -

### Ac. arachidonico (ARA)

- È distribuito ampiamente in tutte le membrane cellulari.
- È l'LC-PUFA principale in molti tessuti periferici (cuore, fegato) oltre ad essere presente in grandi quantità nel tessuto nervoso.



- È il precursore di numerosi EICOSANOIDI (prostaglandine, leucotrieni e trombossani) che hanno un ruolo fondamentale nell'immunoregolazione, nei processi infiammatori e nella contrazione muscolare.

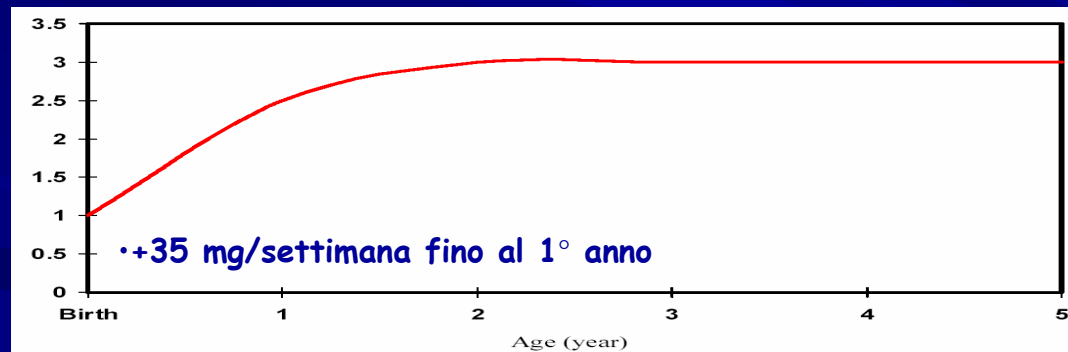
# Nutrizione e immunomodulazione

## -LC-PUFA -

### Ac. docosaesaenoico (DHA)

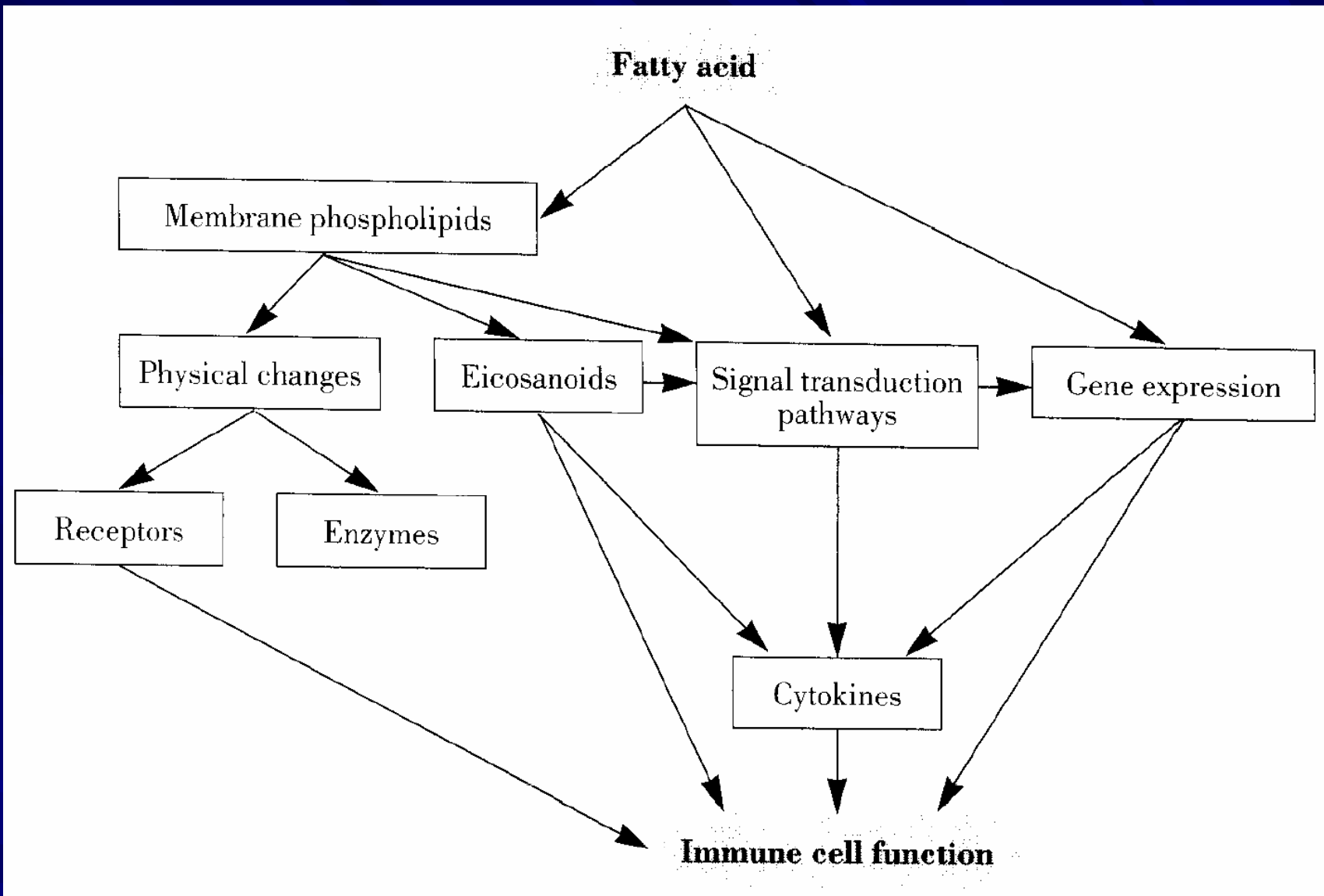
- Si trova solo in piccole quantità nei tessuti periferici ma è l'LC-PUFA principale nelle membrane cellulari della retina e del cervello.
- Nel cervello la quantità totale di DHA aumenta notevolmente con la crescita del bambino, sia in termini assoluti (il cervello del feto all'inizio del 3° trimestre di gravidanza pesa circa 100 g, mentre il cervello di un bambino di 18 mesi pesa circa 1100 g), sia in termini relativi.

### Concentrazione di DHA nel cervello



nascita

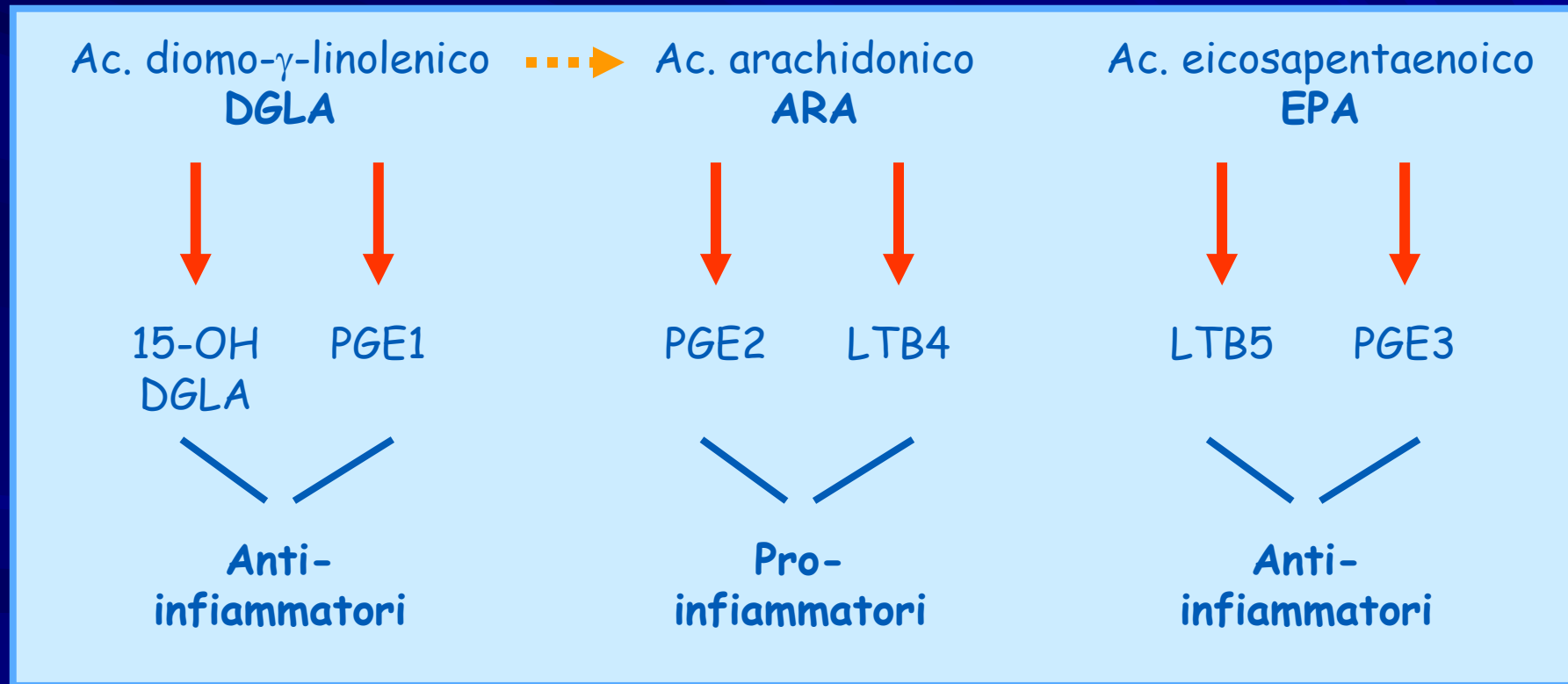
Età (anni)



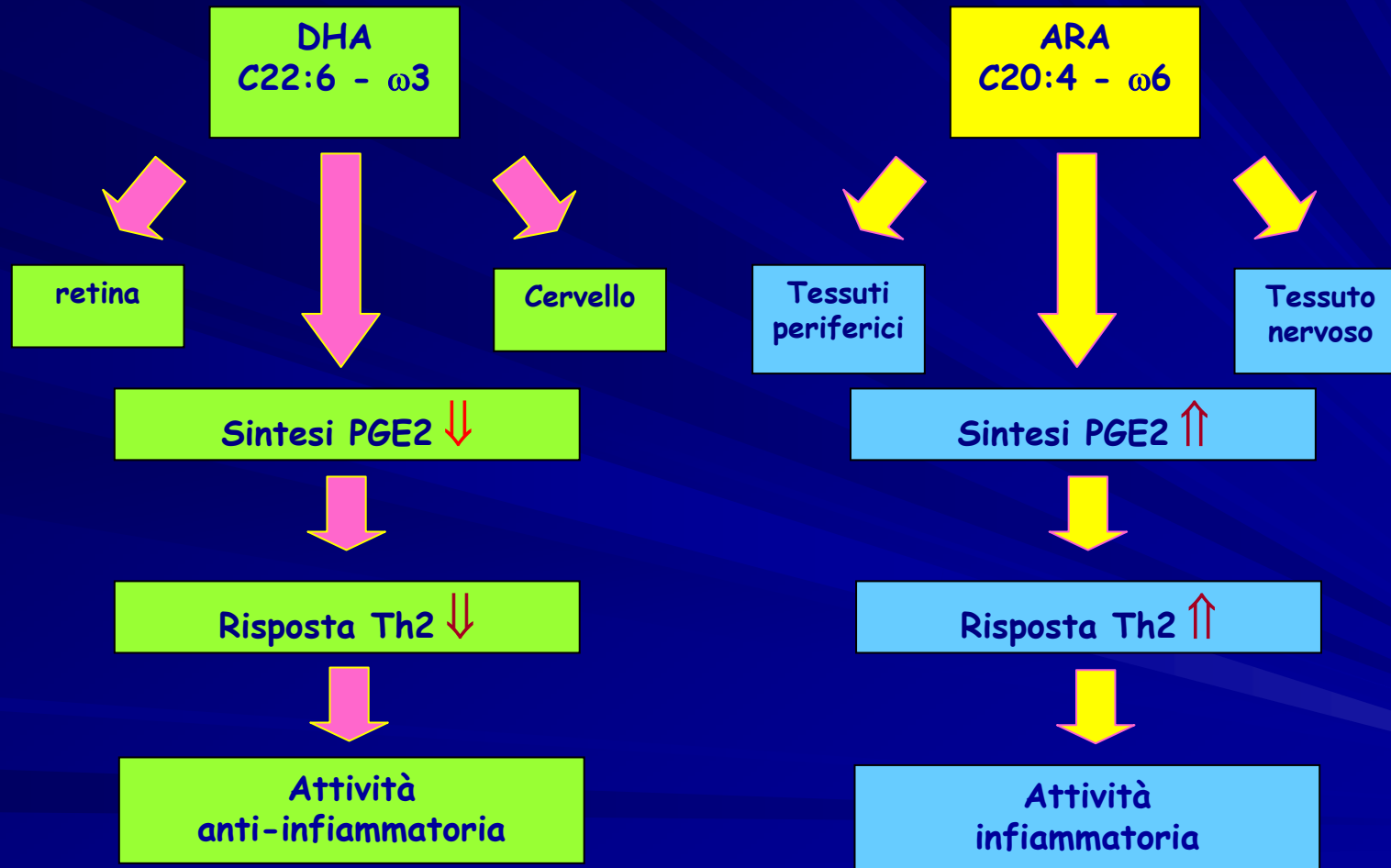
# Nutrizione e immunomodulazione

## -LC-PUFA -

Gli LC-PUFA esercitano un effetto pro- o anti-infiammatorio, a seconda degli eicosanoidi di cui sono precursori.



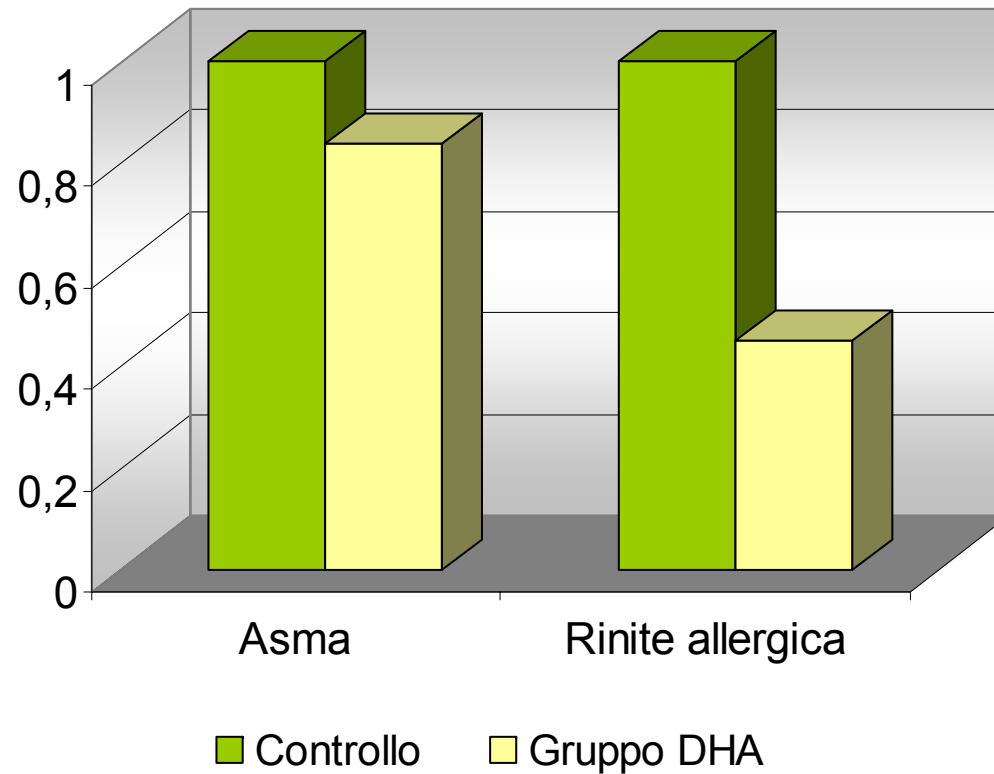
# ARA, DHA e risposta immunitaria





# ARA, DHA e risposta immunitaria

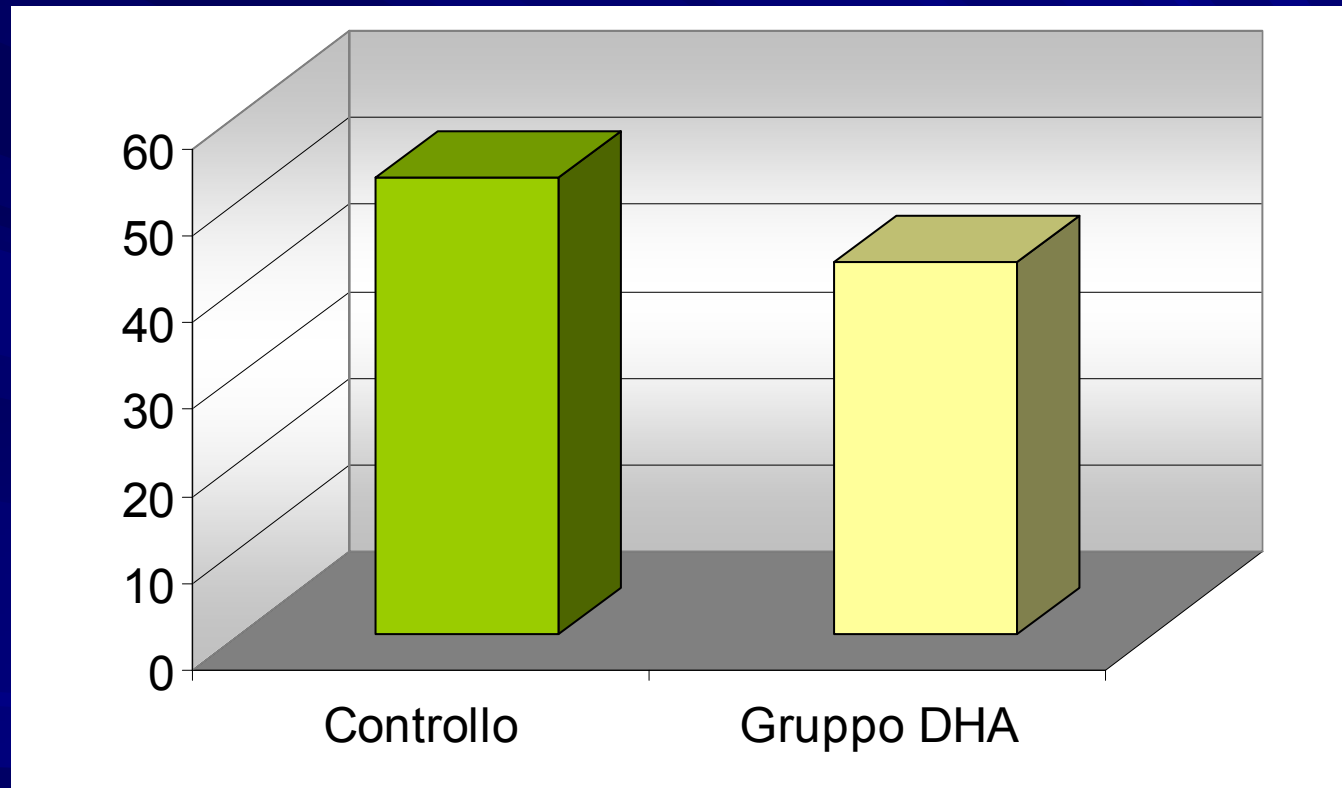
Sintomi allergici a 4 anni



*Nafstad, P. J Asthma 2003*

# ARA, DHA e risposta immunitaria

Sintomi iniziali di asma e altre malattie allergiche a 18 mesi di età



*Mihrshahi, S. et al. J Allergy Clin Immunol. 2003*

# Nutrizione e immunomodulazione

## -Nucleotidi-

Autore	N° e tipo di soggetti	Durata dello studio	Effetti osservati
Carver et al. 1991	37 nati a termine sani	4 mesi	Attività Cellule NK: NT>C Produzione di IL-2: NT>C
Brunser et al. 1994	289 nati a termine sani	3 mesi	N° episodi totali di diarrea: NT<C N° primi episodi di diarrea: NT<C Durata episodi di diarrea: NT<C
Pickering et al. 1998	311 nati a termine sani	12 mesi	Risposta vaccinazione Hib: NT>C Risposta vacc. anti-difterica: NT>C
Yau et al. 2003	336 nati a termine sani	12 mesi	Rischio di diarrea: NT<C Produzione di IgA sieriche: NT>C

*NT= gruppo alimentato con formula arricchita con nucleotidi*

*C= gruppo controllo*

# Nutrizione e immunomodulazione

## -Vitamina A e Zinco-

### Effetti della carenza di vitamina A e zinco sul sistema immunitario

Componenti del sistema immunitario	Vitamina A	Zinco
Attività dei fagociti	↓↓	↓↓
Attività delle cellule NK	↓↓	↓↓
Cellule T circolanti (CD4+, CD8+)	↓↓	↓↓
Proliferazione linfocitaria	↓↓	↓↓
Ipersensibilità ritardata	↓↓	↓↓
Attività citotossica delle cellule T	↓↓	↓↓
Risposta anticorpale	↓↓	↓↓
Attività dei monociti	↓↓	↓↓

# Nutrizione e immunomodulazione

## -Selenio-

Il selenio è coinvolto in numerosi processi di protezione e difesa dell'organismo:

- protezione dei tessuti nei confronti dello stress ossidativo
- mantenimento dei meccanismi di difesa attivi contro le infezioni
- modulazione della crescita e dello sviluppo

L'attività del selenio è dovuta principalmente alla sua presenza in due importanti sistemi enzimatici:

- glutathione perossidasi - GSHPx, attiva nei meccanismi di difesa antiossidante della cellula
- iodotironina deiodinasi, coinvolta nel metabolismo dell'ormone tiroideo

E' stato osservato che i lattanti alimentati con latte formulato presentano livelli plasmatici di selenio inferiori rispetto al lattante alimentato al seno.

## Alimentazione del nato da parto cesareo

Il lattante nato da parto cesareo presenta alcune peculiarità:

- Colonizzazione intestinale ritardata e microflora risultante diversa rispetto a quella del nato da parto vaginale
- Maggiore rischio di infezioni gastrointestinali
- Maggiore rischio di sensibilizzazione allergica

In assenza del latte materno, per l'alimentazione del lattante nato da parto cesareo è consigliabile utilizzare un latte formulato con ingredienti attivi sul sistema immunitario:

- Bifidobatteri probiotici, che favoriscono lo sviluppo di una flora intestinale fisiologica e protettiva, importante per la maturazione del sistema immunitario;
- LC-PUFA, che oltre ad essere costituenti fondamentali delle membrane cellulari del tessuto nervoso, sono coinvolti nella modulazione della risposta immune;
- Nutrienti immunoprotettivi, che risultano fondamentali per lo sviluppo e la funzionalità delle difese immunitarie.





**grazie dell'attenzione**