

**Le basi nutrizionali della
prevenzione:
quali livelli di intervento?**

Marcello Giovannini

Clinica Pediatrica

Ospedale San Paolo

Università degli Studi di Milano

Una domanda

Esistono periodi critici dello sviluppo?

periodi sensibili

periodi precoci

in cui un intervento nutrizionale può condizionare crescita e sviluppo del lattante e determinare la salute del futuro adulto

Se sì

l'ostetrico prima,

il pediatra poi,

hanno una grande responsabilità in campo
“nutrizionale”!

Perché devono conoscere quali sono le condizioni
alimentari precoci che si associano
alla “migliore crescita” (organica e funzionale)
e ai “minori indici di morbidità” presente e futura

Alimentazione funzionale

In periodi critici dello sviluppo

-- vita intrauterina

-- allattamento

-- divezzamento

un intervento di tipo nutrizionale può programmare

(PROGRAMMING)

lo sviluppo futuro dell'individuo ed il suo

stato di salute

(OUTCOME)

Nella vita intrauterina

La malnutrizione causa adattamento in grado di favorire un futuro sviluppo di obesità, diabete e malattia cardiovascolare

(“Fetal Origin” hypothesis)

Ovvero.....Ipotesi di Barker

Early growth and abdominal fatness in adult life

Popolazione: due gruppi di soggetti maschi (n totale=1084) nati nei periodi 1920-30 e 1935-43

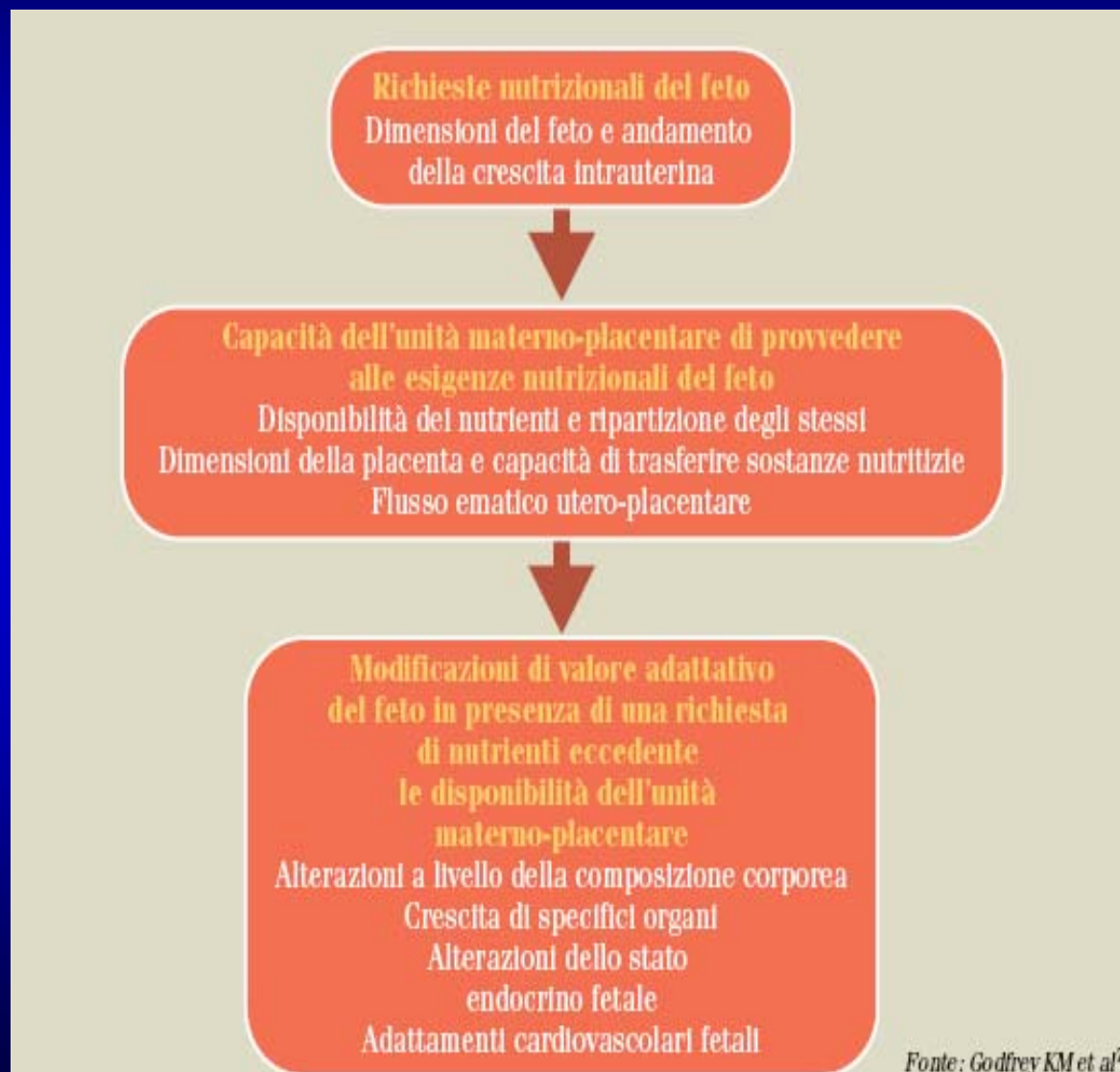
Risultati: indipendentemente da peso corporeo da adulti, consumo di alcool, fumo, classe sociale ed età, la circonferenza addominale diminuiva all'aumentare del peso alla nascita e aumentava di nuovo all'aumentare del rapporto tra peso placentare e peso alla nascita.

Poiché queste osservazioni erano indipendenti dalla durata della gravidanza riflettevano un ritardo di crescita fetale.

Fetal nutrition and adult disease¹⁻³

Keith M Godfrey and David JP Barker

Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):1344S-529S

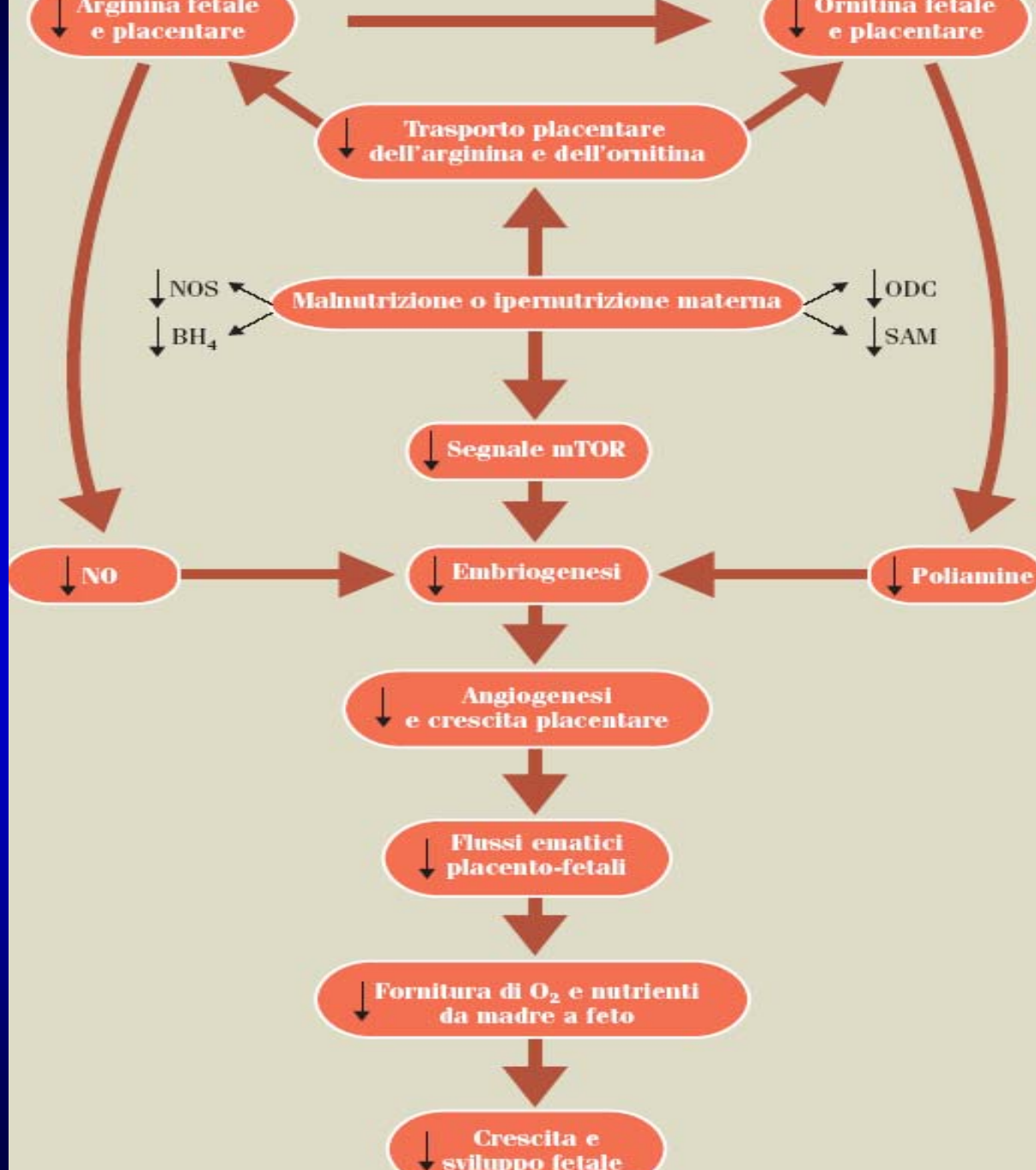


Fonte: Godfrey KM et al⁷

Maternal Nutrition and Fetal Development^{1,2}

Guoyao Wu,^{†3} Fuller W. Bazer, Timothy A. Cudd,^{*}
Cynthia J. Meininger,[†] and Thomas E. Spencer

J. Nutr. 134: 2169–2172, 2004.



Programming:

Evento intrauterino o 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**: 1089–97

Scopo dello studio: definire l'effetto della nutrizione nelle prime epoche di vita sui fattori di rischio cardiovascolare in bambini pretermine.

Ipotesi: un basso apporto di nutrienti nelle prime fasi della vita è associato ad una più bassa resistenza insulinica.

2 RCT paralleli

	Term formula 2	Preterm formula 1	Banked expressed milk	Fresh expressed milk
Component				
Protein	1.5	2.0	1.1	1.5
Fat	3.8	4.9	2.0	3.0
Carbohydrate	7.0	7.0	7.0	7.0

Table 1: **Composition of diets (g per 100 mL)**

NUTRIENT-ENRICHED DIET: formula per pretermine

LOWER-NUTRIENT DIET: latte materno fresco o di banca, formula standard per bambini a termine

Trial 1

Formula per pretermine **vs** latte materno di banca

Trial 2

Formula per pretermine **vs** formula standard per bambini a termine

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

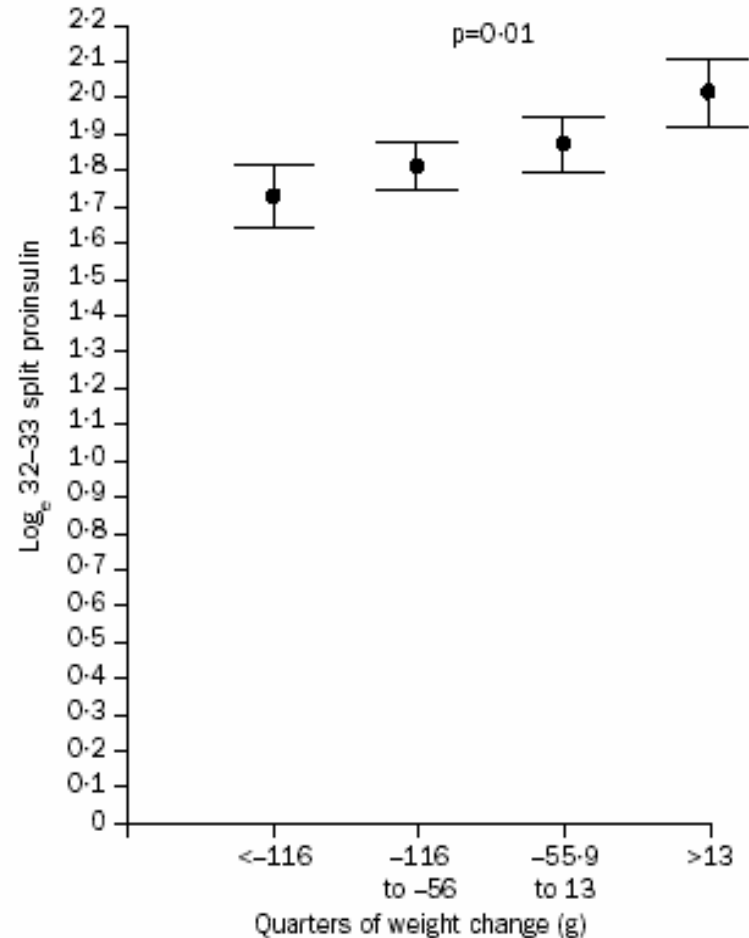


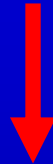
Figure 2: Fasting 32-33 split proinsulin concentrations according to quarters of the distribution of weight change in the first 2 postnatal weeks in adolescents born preterm
Data analysed by linear regression. Error bars are 95% CI.

Quindi:

Ridotto tasso di crescita intrauterino (prematuro, SGA)

+

Rapido accrescimento successivo (in sottopopolazioni?)



PROGRAMMING SFAVOREVOLE

"Early acceleration rate" hypothesis

E nel neonato a termine:

quale associazione tra tipo di
allattamento

e

crescita e sviluppo?

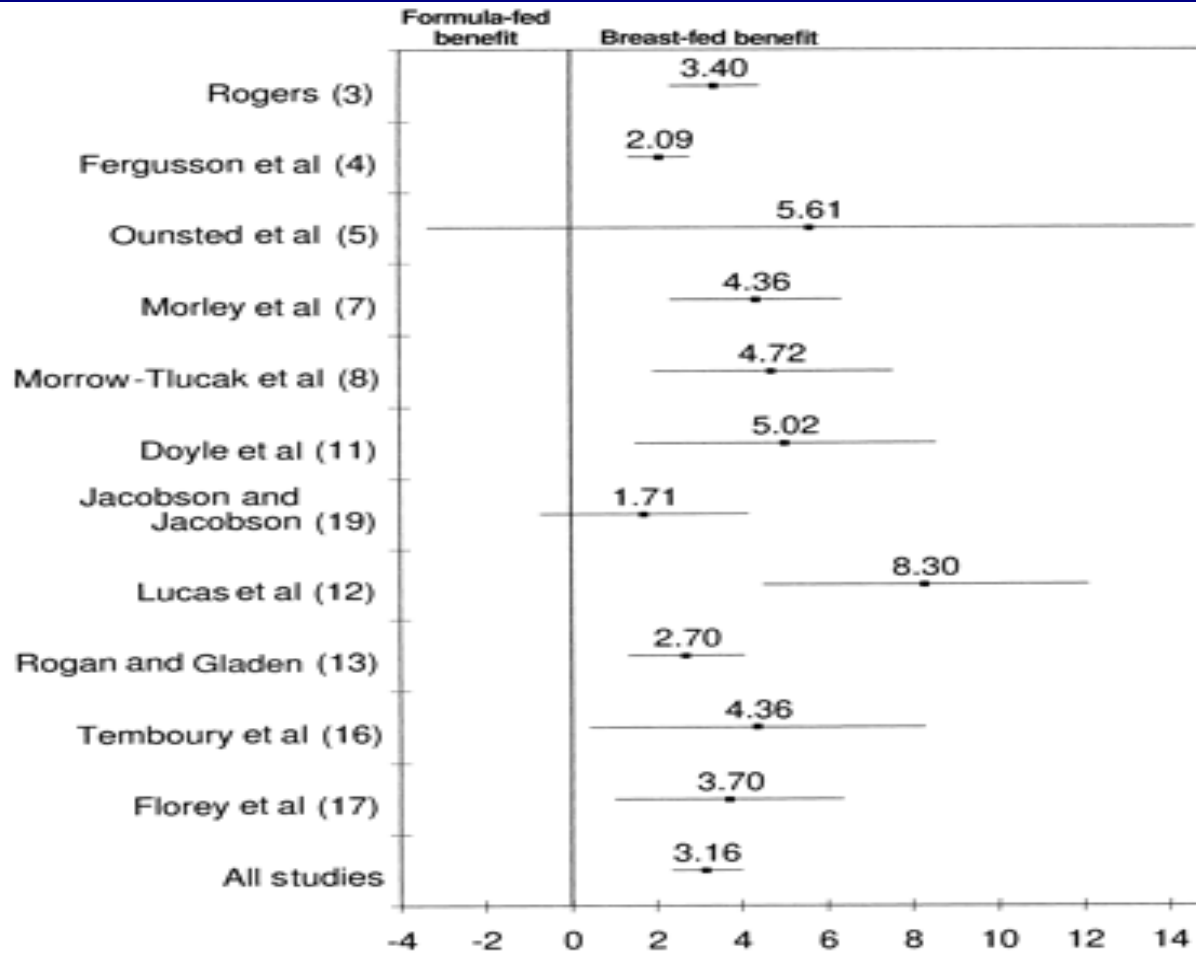
Sviluppo neurocomportamentale

**Breast-Feeding
and cognitive development:
a meta-analysis**

Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT

Am J Clin Nutr 1999; 70:525-35

BF and IQ – Meta-analysis



Quale significato?

Un incremento di QI di 3 punti (pari ad $1/5$ di una deviazione standard) da 100 a 103 significa elevare un individuo dal 50° al 58° percentile della popolazione, e può essere potenzialmente associato ad un livello di istruzione superiore, e ad una migliore posizione economica e sociale

ORIGINAL CONTRIBUTION

The Association Between Duration of Breastfeeding and Adult Intelligence

Erik Lykke Mortensen, PhD

Kim Fleischer Michaelsen, MD, ScD

Stephanie A. Sanders, PhD

June Machover Reinisch, PhD

A NUMBER OF STUDIES HAVE SUGGESTED a positive association between breastfeeding and cognitive and intellectual development in early and middle childhood.^{1,2} However, studies of correla-

Context A number of studies suggest a positive association between breastfeeding and cognitive development in early and middle childhood. However, the only previous study that investigated the relationship between breastfeeding and intelligence in adults had several methodological shortcomings.

Objective To determine the association between duration of infant breastfeeding and intelligence in young adulthood.

Design, Setting, and Participants Prospective longitudinal birth cohort study conducted in a sample of 973 men and women and a sample of 2280 men, all of whom were born in Copenhagen, Denmark, between October 1959 and December 1961. The samples were divided into 5 categories based on duration of breastfeeding, as assessed by physician interview with mothers at a 1-year examination.

Due popolazioni distinte dal Copenhagen Cohort study

9125 soggetti nati nel periodo 1959-61

- Durata dell'allattamento al seno (questionario a 12 ms)

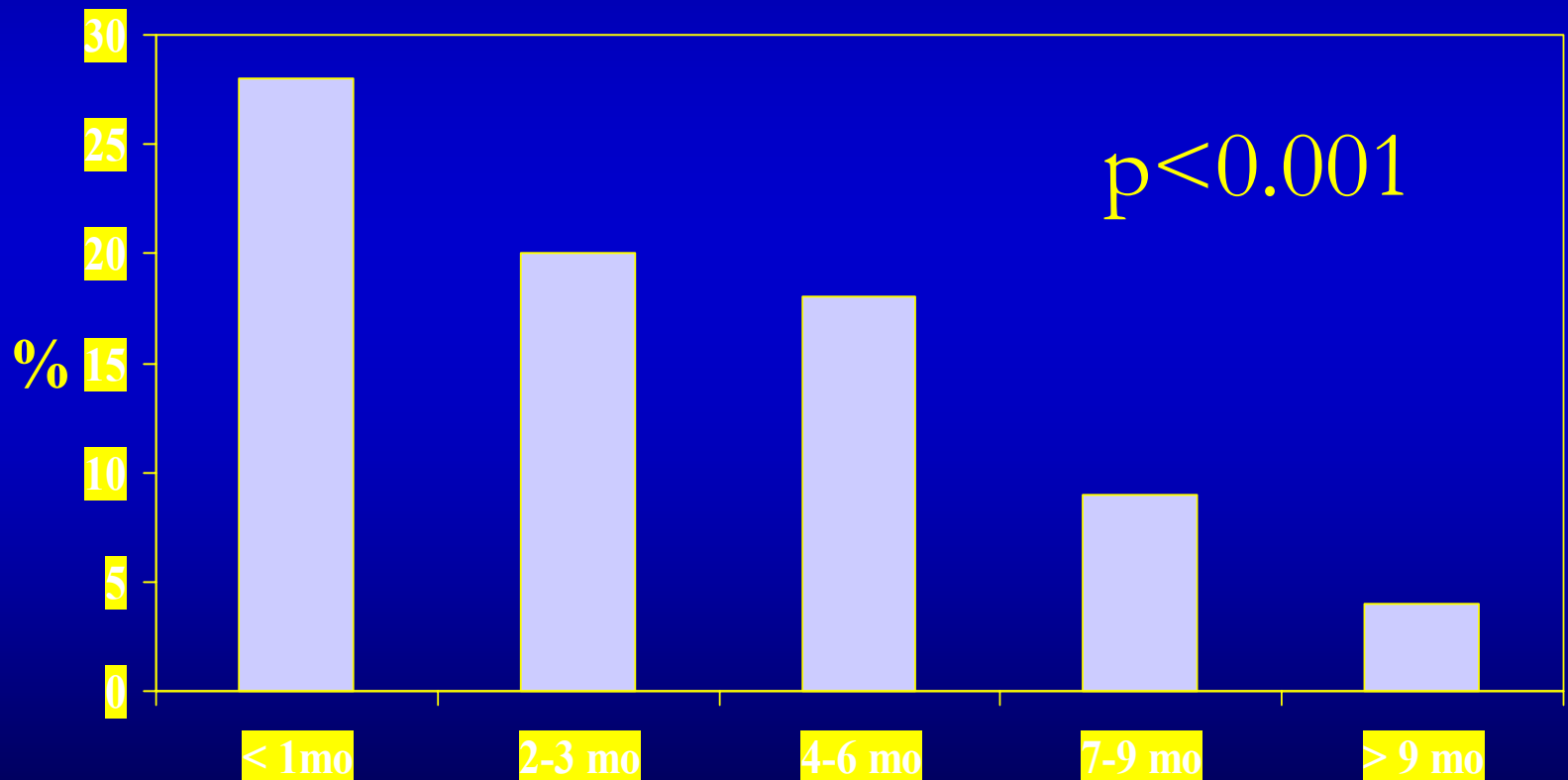
Wechsler Adult Intelligens Scale (WAIS)

- 973 uomini e donne esaminati a 27.2 anni

Børge Prien Prøve

- 2280 uomini esaminati alla visita di leva a 18.7 anni

% di soggetti con QI (WAIS) subottimale (<90)



Crescita
&
Obesità

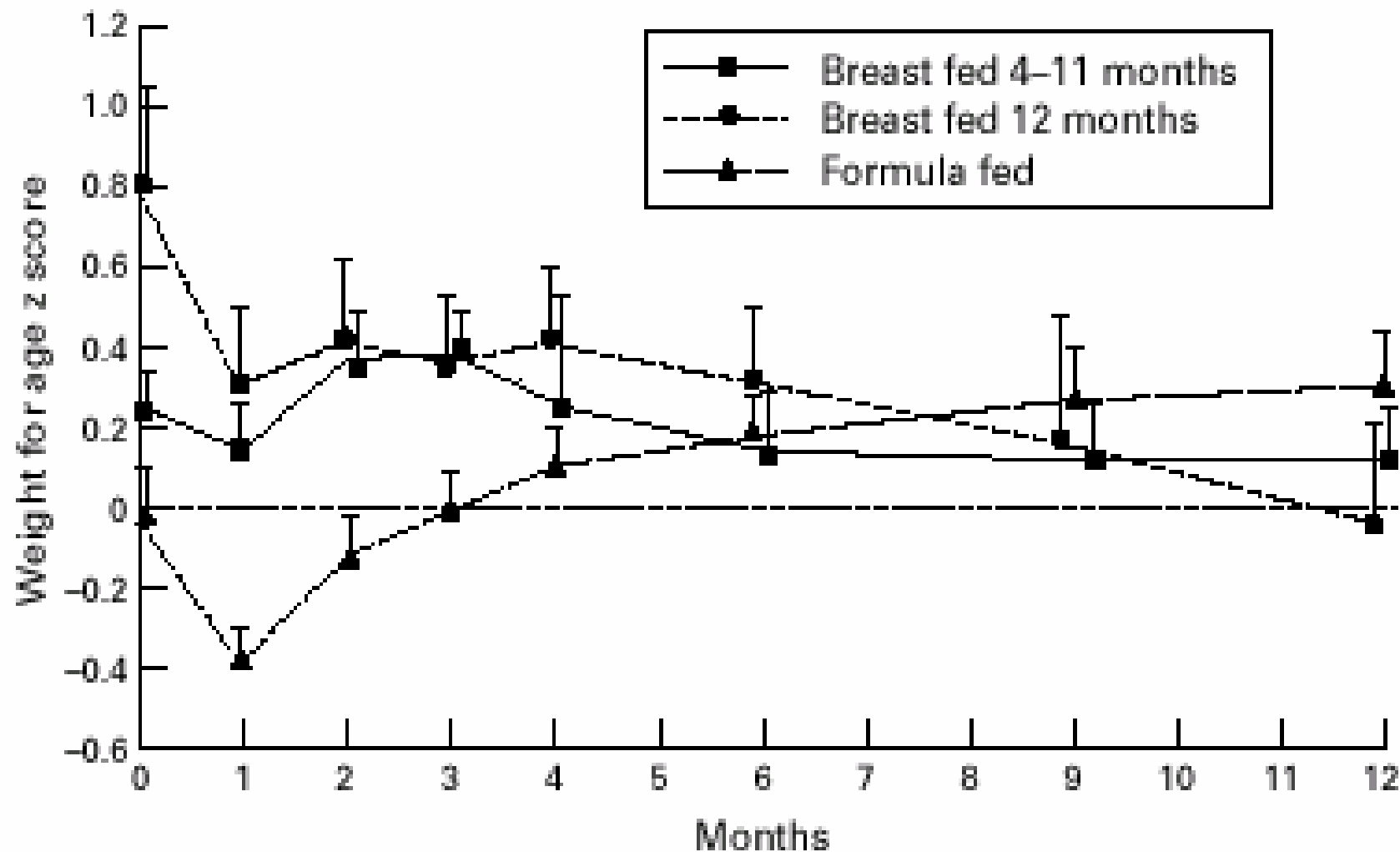
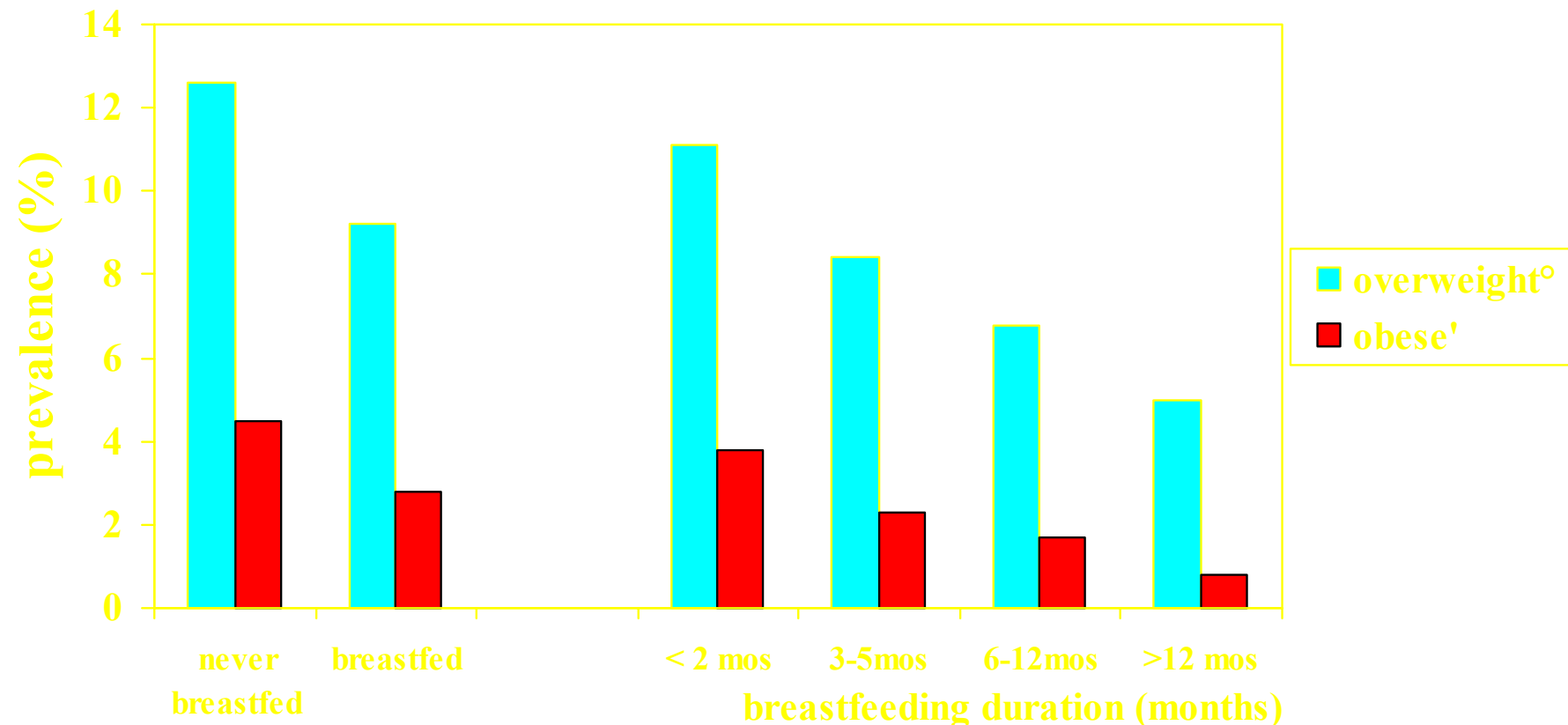


Figure 1 Mean (SEM) WA z scores in breast fed (4-11 months, and 12 months) and formula fed infants.

Breastfeeding and prevalence of overweight and obesity in 9357 children aged 5-6 years

(Von Kries et al, BMJ 1999: 319:147-150)



^o Overweight was BMI > 90th centile for age and sex

^l Obese was BMI > 97th centile for age and sex

REVIEW

Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review

S Arenz¹, R Ruckerl², B Koletzko³ and R von Kries^{1*}

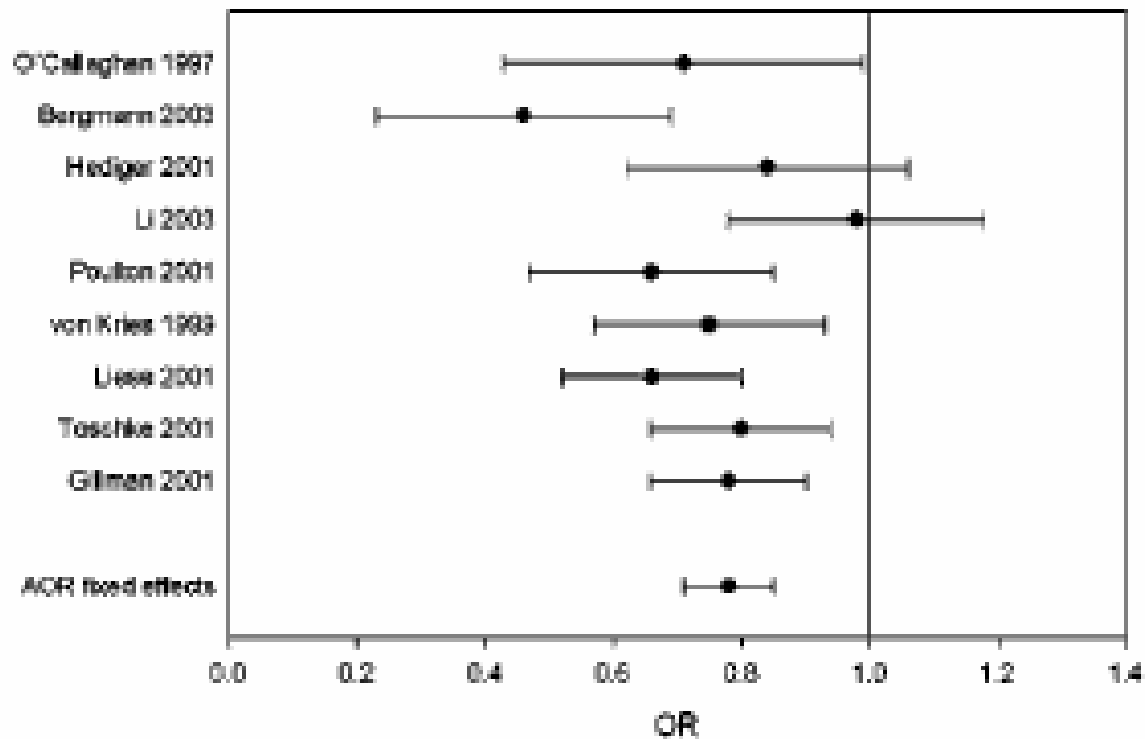


Figure 3 Effect of breast-feeding vs formula feeding on childhood obesity: covariate-adjusted odds ratios of nine studies and pooled odds ratio.

Minore rischio di obesità in età pediatrica per gli allattati al seno

tra il 21% ed il 34% (Odds Ratio, OR, aggiustato: 0.66 - 0.79) *Dewey K, J Hum Lact 2003;19:9*

del 22% (OR aggiustato: 0.78) *Arenz S, Int J Obes 2004;28:124*

Del 13% → dopo aggiustamento per i maggiori fattori confondenti (obesità dei genitori, fumo materno, e classe sociale : 6 studi) riduzione del rischio al 7% (ancora significativo) *Owen C, Pediatrics 2005; 115:1367*

E l'intervento sugli obesi?

Screening and Interventions for Childhood Overweight: A Summary of Evidence for the US Preventive Services Task Force

Evelyn P. Whitlock, Selvi B. Williams, Rachel Gold, Paula R. Smith and Scott A. Shipman

Pediatrics 2005;116;125-144

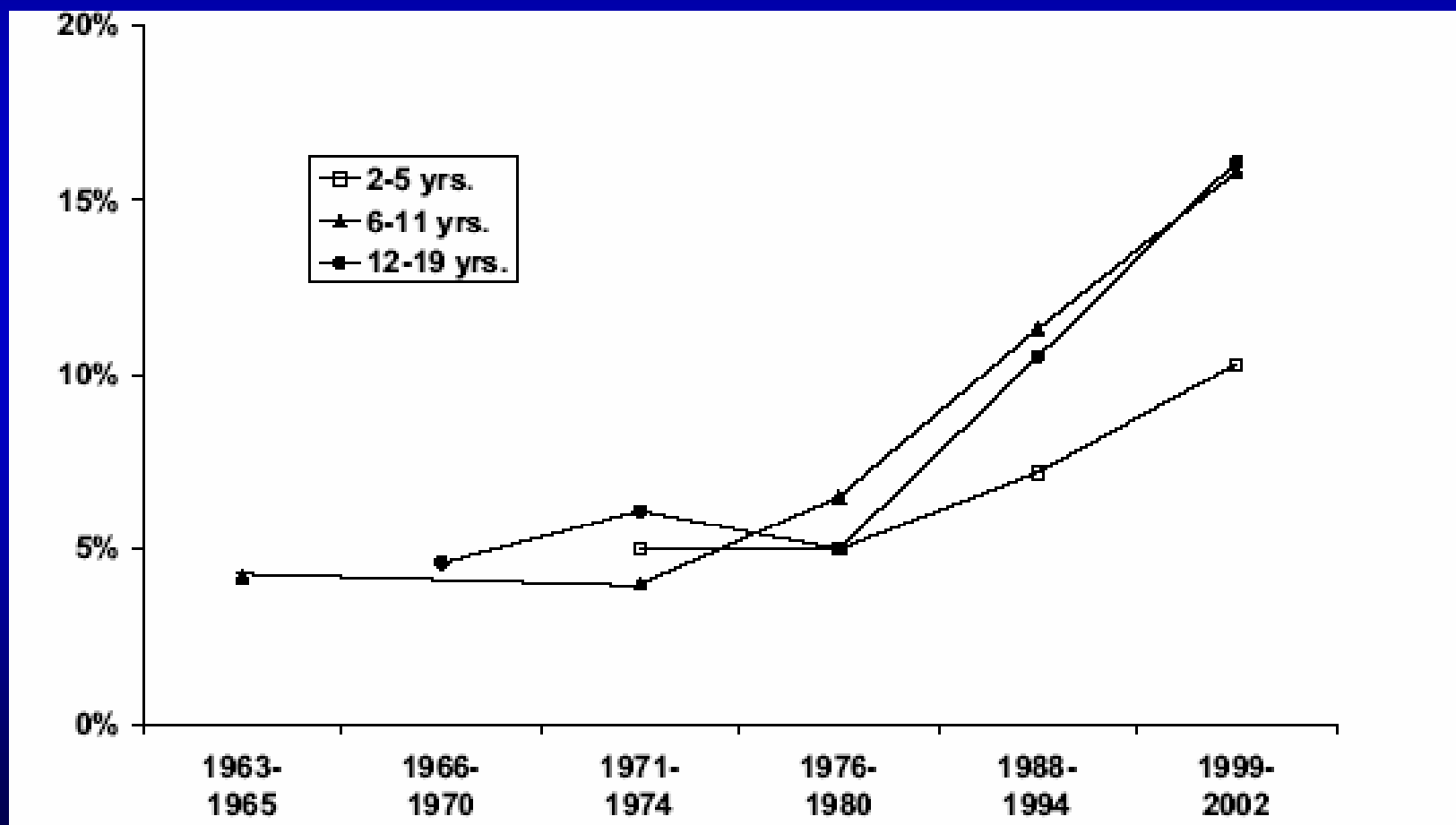


Fig 1. Overweight trends among children and adolescents.⁴⁵

Sforzi enormi... per un successo ancora limitato

- Miglioramenti modesti solo a breve e medio termine (approssimativamente 10-20% diminuzione della percentuale di sovrappeso o poche unità di variazione del BMI)

Pediatrics 2005; 116:125

- Meglio allora → creare un ambiente favorevole con l'allattamento al seno per raggiungere risultati sicuri che promuovano la prevenzione

EU CHILDHOOD OBESITY PROGRAMME (PROGETTO CHOP)



www.childhood-obesity.org

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

EU CHILDHOOD OBESITY PROGRAMME

- Trial clinico multicentrico Europeo randomizzato, doppio cieco, caso controllo.
- Il progetto coinvolge 5 paesi europei: Italia, Spagna, Germania, Polonia e Belgio.
- In Italia 4 sono i Centri impegnati nel progetto: Clinica Pediatrica Ospedale S.Paolo e le UU.OO. di Pediatria degli Ospedali S.Carlo di Milano, Vizzolo Predabissi-Melegnano e Desio.
- Studio finanziato dalla Unione Europea (progetto EU n° QLK1-CT-2001-00389).

EU CHILDHOOD OBESITY PROGRAMME

OBIETTIVO PRIMARIO:

- L'EU Childhood Obesity Programme ha lo scopo di studiare i fattori di rischio precoci per lo sviluppo di obesità e di verificare l'ipotesi che un diverso apporto di proteine durante il primo anno di vita, possa influenzare i parametri di crescita ed il rischio di sviluppare successivamente obesità in età pediatrica ("**Early protein hypothesis**").
- Per verificare la "*Early protein hypothesis*" è stato deciso di utilizzare due formule a differente contenuto proteico (7.3% vs 15%) fornito da BLEDINA (Francia), a confronto di una coorte di bambini allattati al seno come gruppo di controllo.

STARTING INFANT FORMULAS

Per 100 kcal	Formula A LOW PROTEIN	Formula B HIGH PROTEIN	RANGE IN EU DIRECTIVE*
Proteins	1.8 (7% of energy)	3 (12 % of energy)	1.8 - 3
Lipids	5.6 (50 % of energy)	5 (45 % of energy)	3.3 – 6.5
Carbohydrates	10.7	10.7	7 - 14
Energy/ 100 MI	70 kcals	70 kcals	64 - 72

*** EU Directive on Infant Formula and Follow on Formula (1991)**

FOLLOW ON FORMULAS

PER 100 KCAL	Formula A LOW PROTEIN	Formula B HIGH PROTEIN	RANGE IN EU DIRECTIVE*
PROTEINS	2.25 (9% of energy)	4.5 (18% of energy)	2.25 – 4.5
LIPIDS	5.5 (50 % of energy)	4.48 (40 % of energy)	3.3 – 6.5
CARBOHYDRATES	10.3	10.4	7 - 14
ENERGY/ 100 ML	73	73	60- 80

*** EU Directive on Infant Formula and Follow on Formula (1991)**

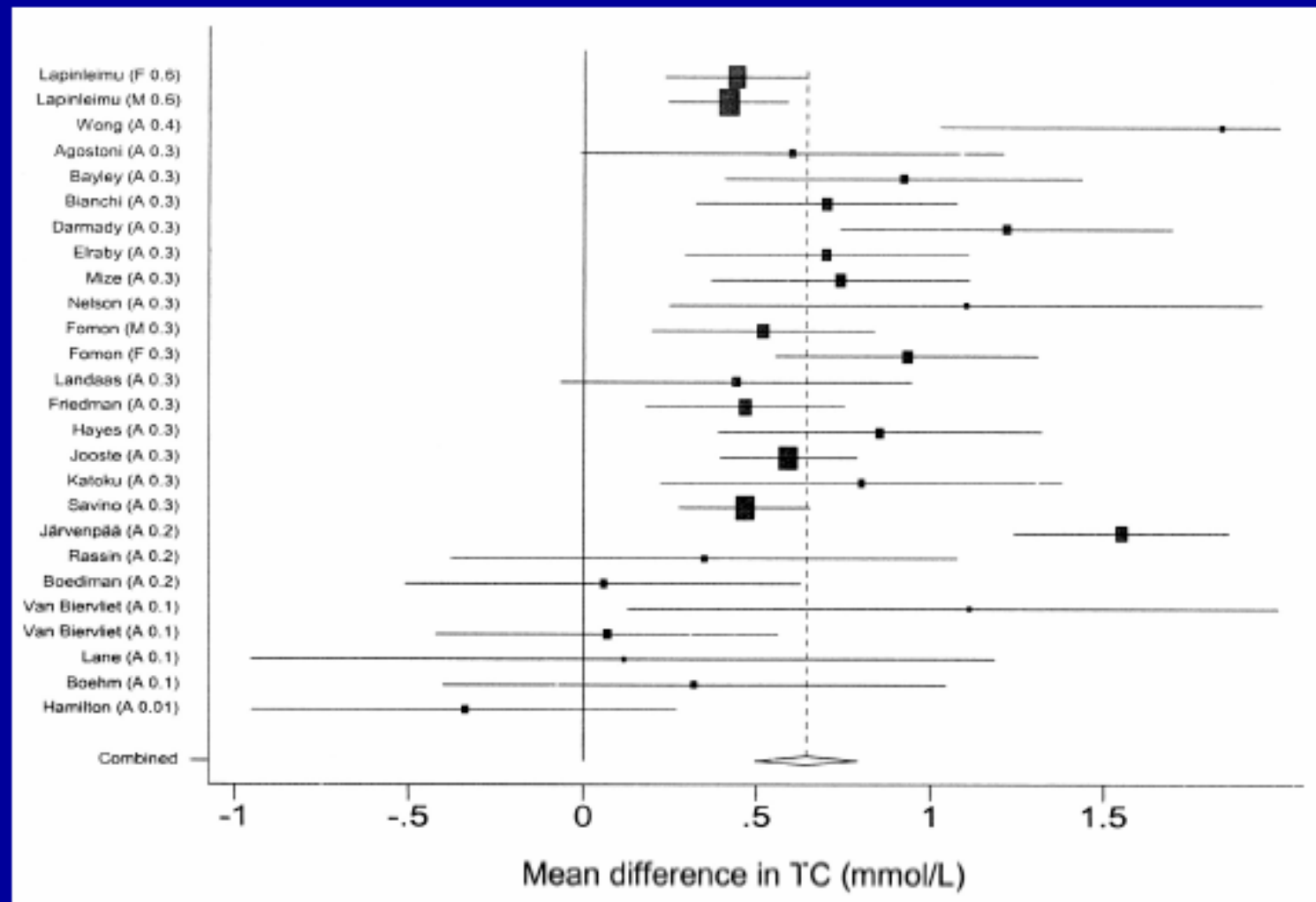
Colesterolemia

**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

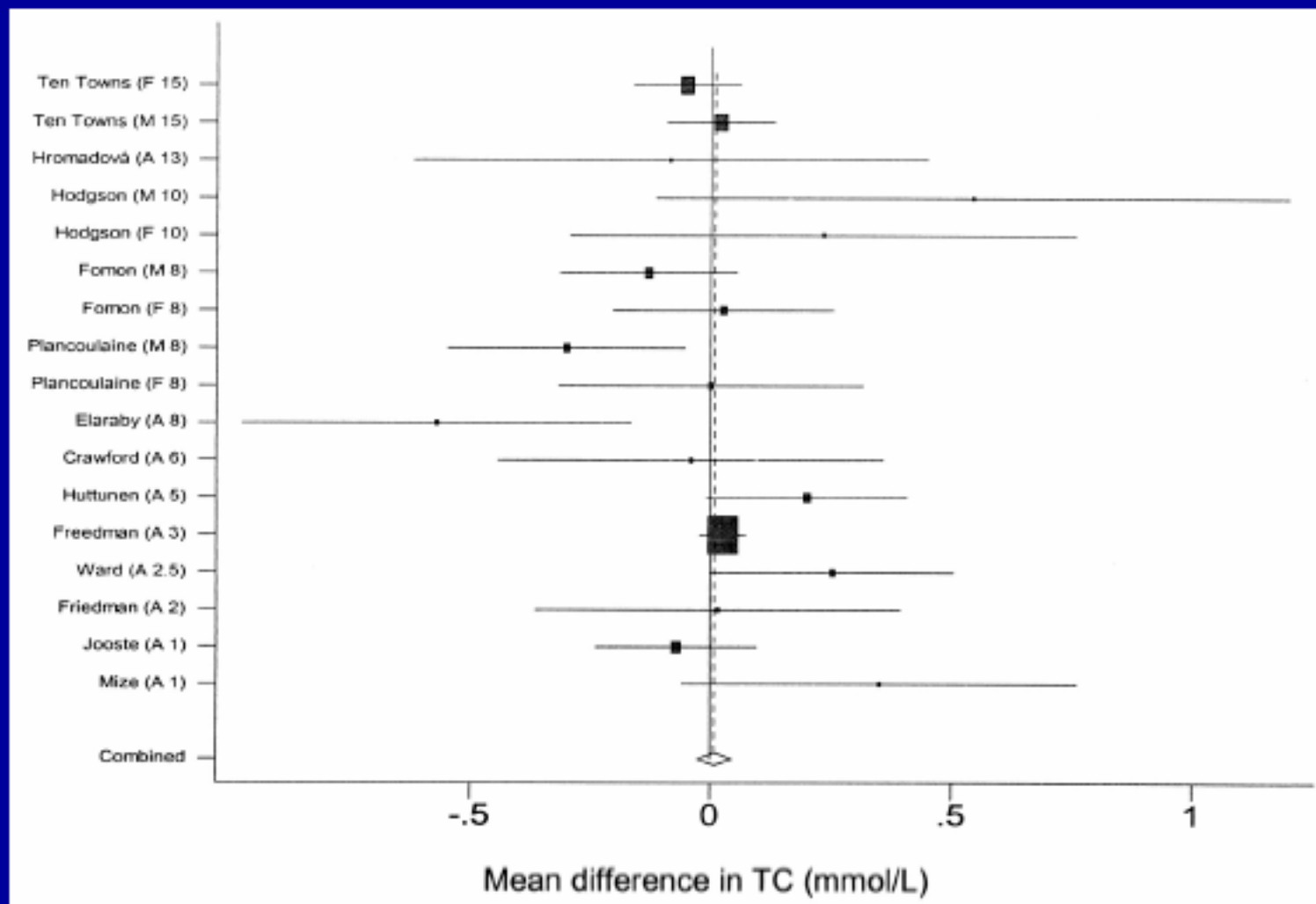
Pediatrics 2002;110:597-608

Mean differences in TC (mmol/L) and 95% CIs between infants who were breastfed and bottle-fed (TC in breastfed-TC in bottle-fed infants)



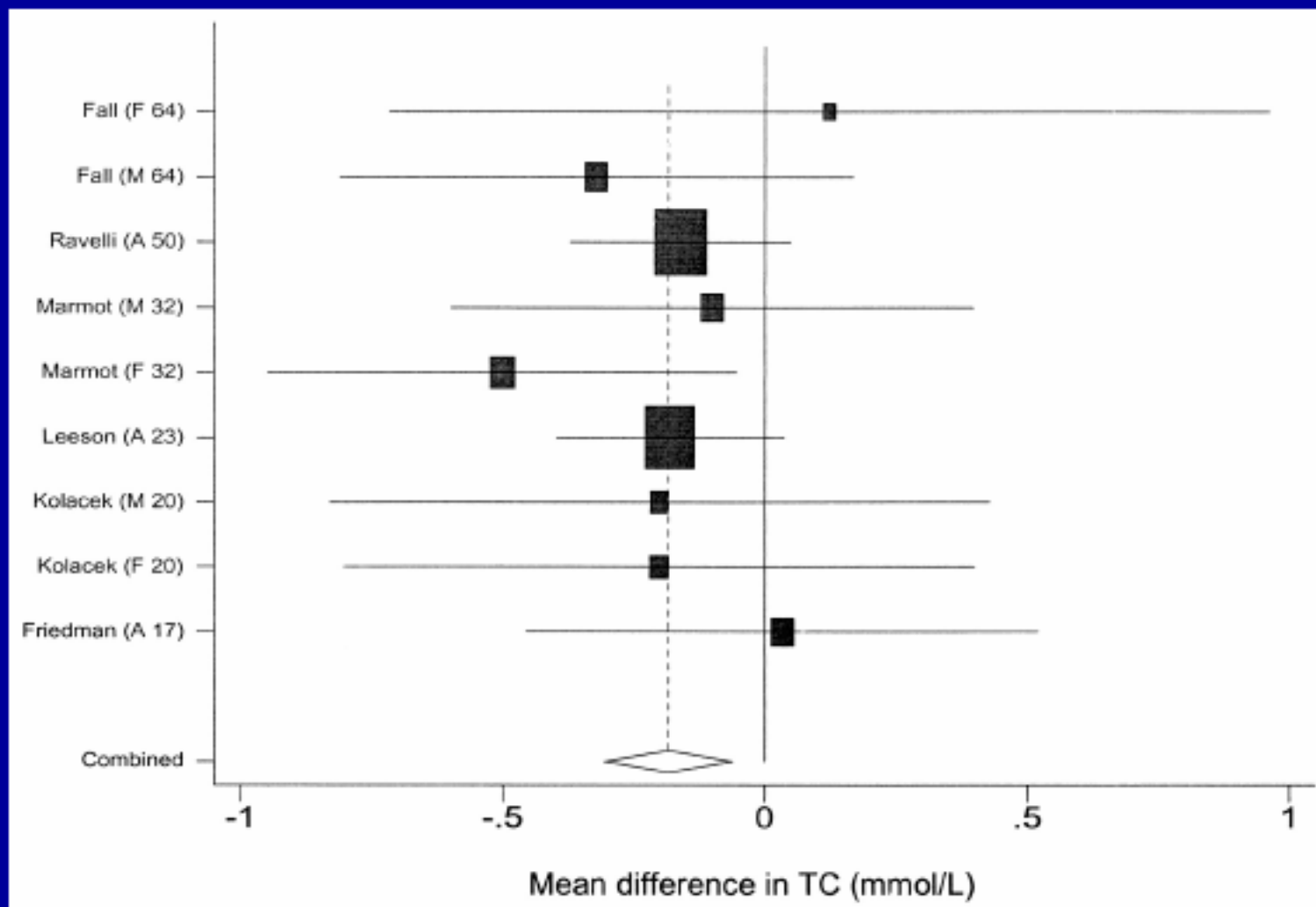
Owen, C. G. et al. *Pediatrics* 2002;110:597-608

Mean differences in TC (mmol/L) and 95% CIs between children who were breastfed and bottle-fed (TC in breastfed-TC in bottle-fed infants)



Owen, C. G. et al. Pediatrics 2002;110:597-608

Mean differences in TC (mmol/L) and 95% CIs between adults who were breastfed and bottle-fed (TC in breastfed-TC in bottle-fed infants)



Owen, C. G. et al. Pediatrics 2002;110:597-608

Allattamento al seno e lipoproteine: Lattanti

Colesterolo totale e LDL **più elevati** negli allattati
al seno:

Differenza media Col Tot: 24 mg/dL

Differenza media LDL: 22 mg/dL

Nessuna associazione con l'età o il sesso

Allattamento al seno e lipoproteine: Adulti

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**

Ampio range di età (17-64 anni)

Ampio range degli anni di nascita (1920-1975)

.....quale significato?

Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

- Soggetti: 20536 inglesi “a rischio” (40-80 aa)
- Intervento: 40 mg statina/die
- Analisi: “intention to treat” (compliance: 85%)
- **Effetto: - 1 mmol/l LDL (-3.8 mg/dL)**
- Risultato: mortalità per tutte le cause significativamente ridotta nel gruppo trattamento (12.9%) vs placebo (14.7%) soprattutto per riduzione (18%) degli eventi fatali coronarici

Lancet 2002; 360:7

Pressione arteriosa



American Journal of Epidemiology
Copyright © 2005 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
All rights reserved

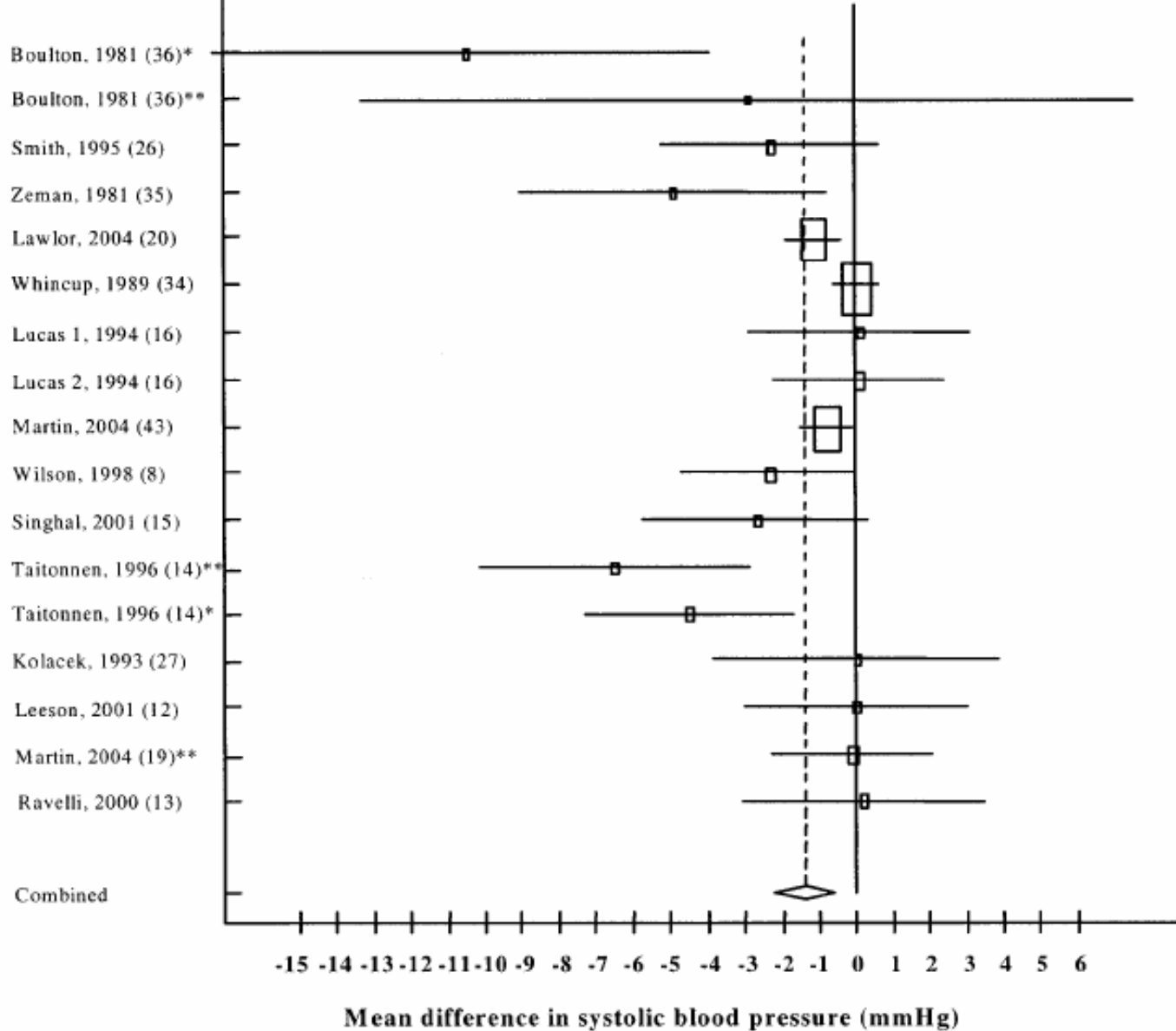
Vol. 161, No. 1
Printed in U.S.A.
DOI: 10.1093/aje/kwh338

META-ANALYSIS

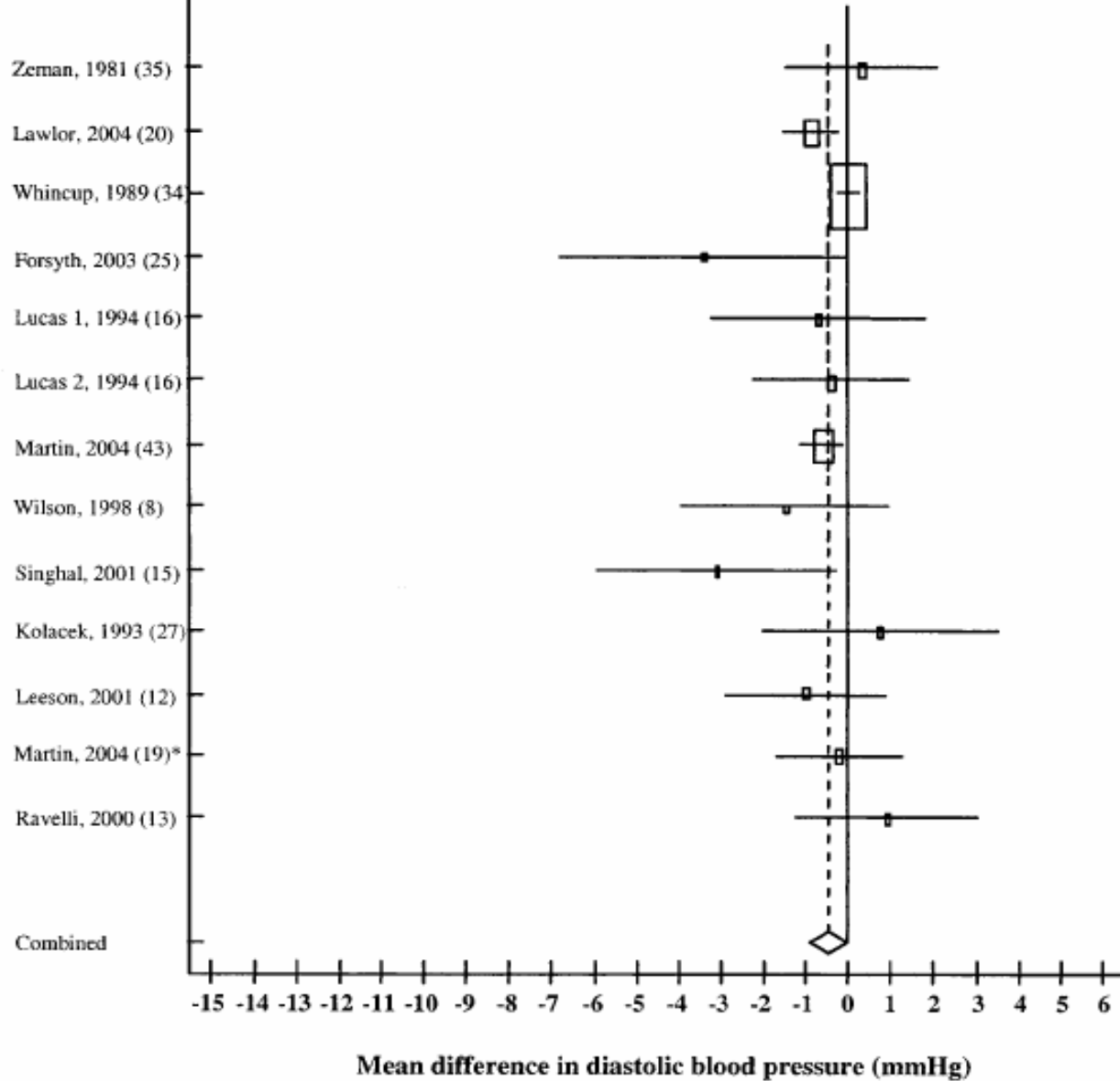
Breastfeeding in Infancy and Blood Pressure in Later Life: Systematic Review and Meta-Analysis

Richard M. Martin, David Gunnell, and George Davey Smith

From the Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, United Kingdom.



Allattamento al seno : -1.4 mmHg pressione sistolica



Allattamento al seno : -0.5 mm/Hg pressione diastolica

E a livello di popolazione?

Riduzioni dei valori medi di pressione arteriosa di 2 mmHg possono ridurre :

la prevalenza di ipertensione arteriosa del 17%

il numero di eventi coronarici del 6%

ictus ed attacchi ischemici transitori del 15%

equivalenti a prevenire

3000 attacchi cardiaci/anno

2000 ictus/anno

in soggetti di età < 75 anni nel Regno Unito

The cost of not breastfeeding: a commentary.

Più di un bilione di dollari di spese sanitarie annue negli Stati Uniti sarebbero imputabili all'incidenza di quattro patologie (diarrea, infezioni da virus respiratorio sinciziale, otite media e diabete giovanile) per mancata protezione dovuta a sospensione precoce dell'allattamento al seno.

Riordan JM, J Hum Lact 1997; 13:93-97

Se l'effetto protettivo del latte materno non è un "bias" quali composti sono implicati?

- Ridotto contenuto proteico
- Composizione aminoacidica
- Acidi grassi polinsaturi a lunga catena
(acido docosaesaenoico!)
- Leptina ed altre molecole ad attività simil-ormonale
- Tutti questi, in associazione con altri componenti
bio-attivi

Quali nutrienti funzionali?

Sviluppo neurocomportamentale → LCPUFA, acido sialico, alcuni aminoacidi?

Crescita e prevenzione obesità, sensibilità insulinica → quantità e qualità proteica, LCPUFA

Colesterolemia → colesterolo, steroli intermedi, profilo dei grassi del latte materno

Pressione arteriosa → apporto più bilanciato di sodio, cloro, potassio, calcio, altri minerali e micronutrienti, LCPUFA

Prevenzione infezioni → immunoglobuline, fattori anti-infettivi, oligosaccaridi

E il divezzamento?

Divezzamento: quando?

- Allattato al seno → 6° mese compiuto (OMS)
- Prima del 6° mese? → Sì, dopo il 4° compiuto, se diminuzione del tasso di crescita verificata su curve appropriate
- Allattato artificiale → tra 4° mese compiuto e 6° mese compiuto?

Divezzamento : cosa?

MESI

0 3 6 9 12

Latte materno

Formula di inizio

Formula di seguito

Cereali

Frutta e vegetali

Carne

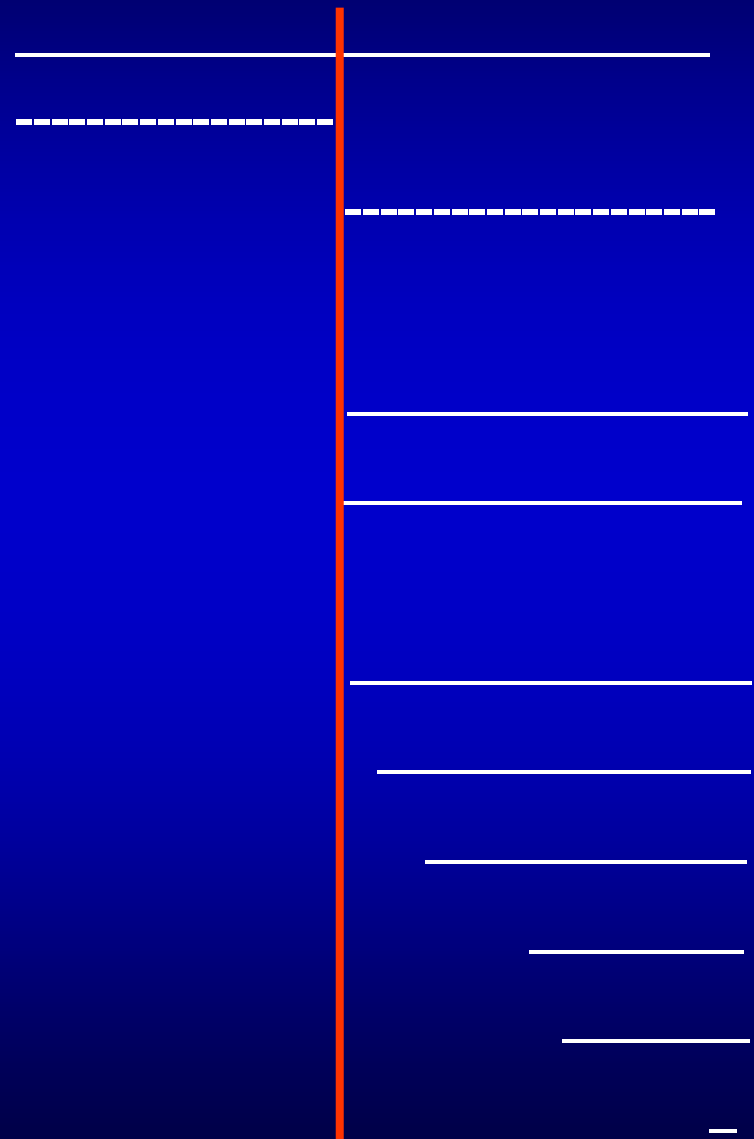
Formaggio

Pesce

Legumi

Tuorlo d'uovo

Albume



I tempi ed i modi del divezzamento

Il principio di prudenza suggerisce di non cambiare le attuali, generiche indicazioni

Comitati scientifici internazionali (nutrizionisti, immunologi) stanno valutando le evidenze scientifiche per arrivare a documenti finali, in maniera sia separata che congiunta

I tempi ed i modi del divezzamento quali certezze?

1. Iniziare il divezzamento almeno oltre il quarto mese compiuto
2. Introdurre solidi mentre la mamma allatta puo' ridurre il rischio di patologie su base immune (diabete di tipo I, celiachia) ed ha effetti positivi per la prevenzione dell'obesità e la promozione dello sviluppo psico-intellettuale ottimale
3. La graduale introduzione di alimenti in base al potere allergizzante forse ha effetti positivi nell'allergico (sintomatico e/o a rischio)

Divezzamento: come?

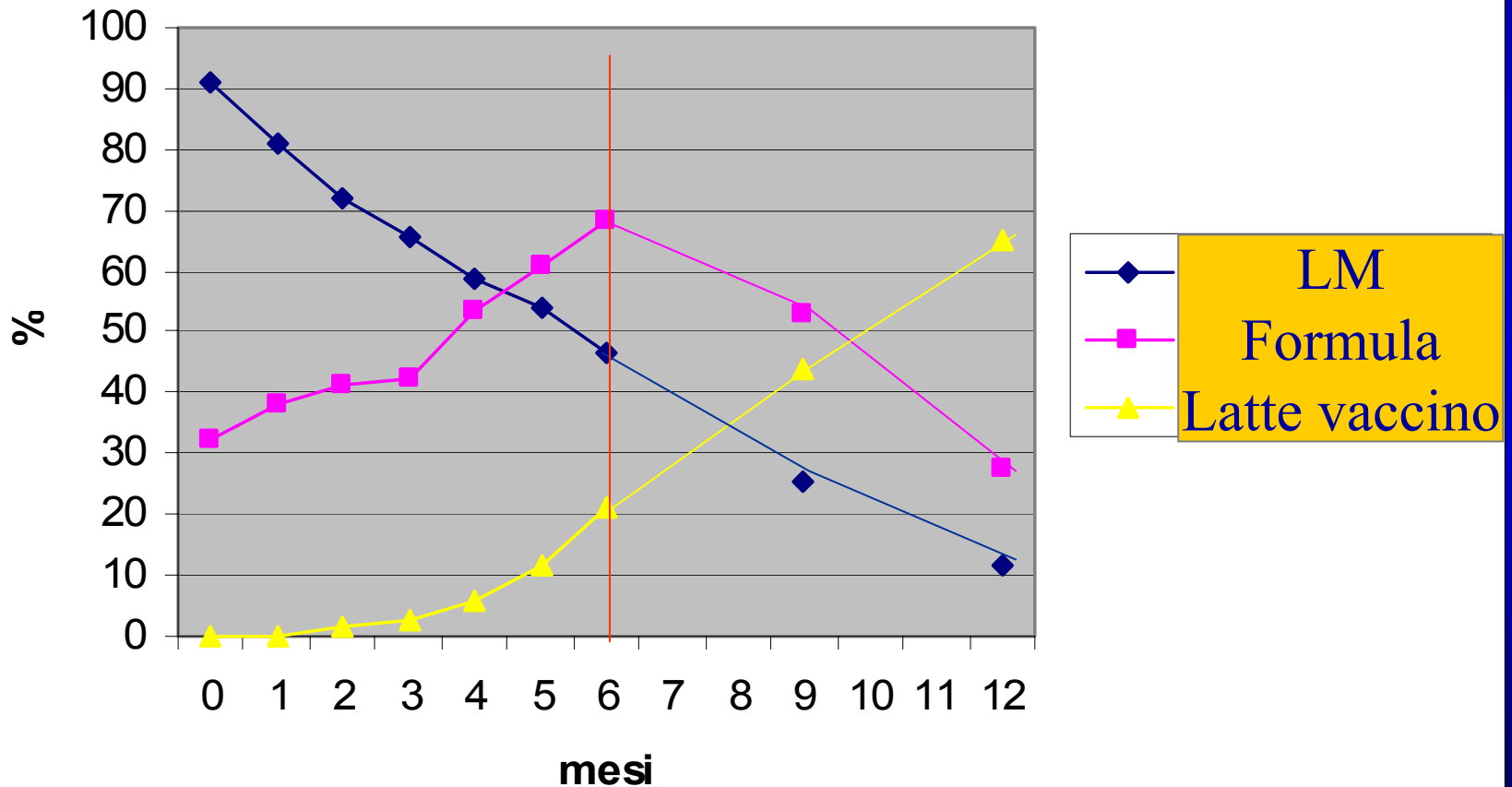
- Prima → complementare
- Successivamente → sostituire

Il divezzamento oggi: errori?

- Precoce sospensione dell'allattamento al seno
- Precoce introduzione del latte vaccino
- Squilibri dell'assunzione di macronutrienti (in particolare: proteine e acidi grassi polinsaturi) e alcuni micronutrienti

Assunzione di latte nei primi 12 mesi in Italia- Puer Project

Giovannini M et al, Acta Paediatr 2003; 92: 357



500 ml latte vaccino = 18 grammi proteine

= 7.2% energia in una dieta di 1000 kcal

Assunzione di nutrienti tra 8 e 24 mesi in Paesi Europei
Rolland-Cachera MF et al., Acta Paediatr 1999; 88:365

Paese	Età (mesi)	P g/kg	P %	Lip%	Cho%
Spagna	9	4.4	15.7	26.4	58
Francia	10	4.3	15.6	27.1	57
Italia	12	5.1	19.5	30.5	50
Danimarca	12-36	3.3	15	28	57

LARN Italiani - Revisione del 1996

Età	En kcal, range	Proteine (corrette per qualità)	
ms	min F/M → max F/M	g/kg/d	%* (x kg)
6-9	653/710 → 950/1027	2.0	8 (x 8)
9-12	739/797 → 1133/1056	1.8	7.6 (x 10)
12-18	854/922 → 1190/1277	1.4	6 (x 11)
18-24	950/1008 → 1306/1382	1.4	6 (x 12)

*calcolato

Proteine : effetto positivo su crescita o aumento del rischio di obesità?

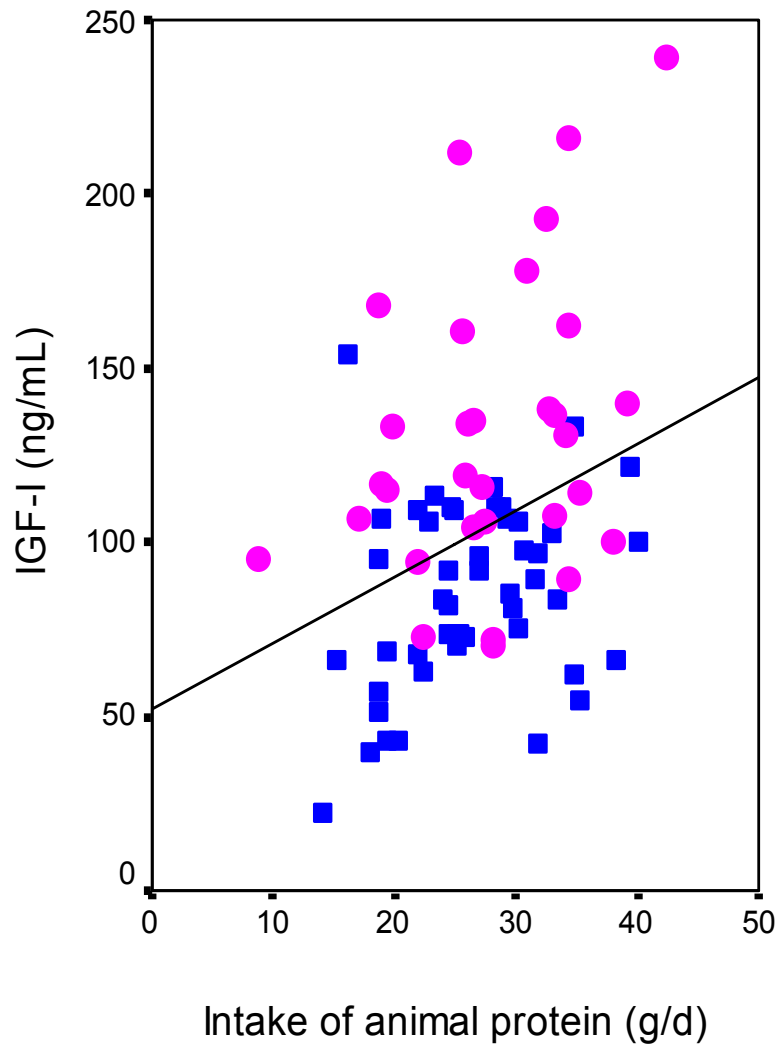
Aumento della assunzione di proteine →

Aumento della secrezione di insulina e fattori di
crescita → in particolare IGF-I

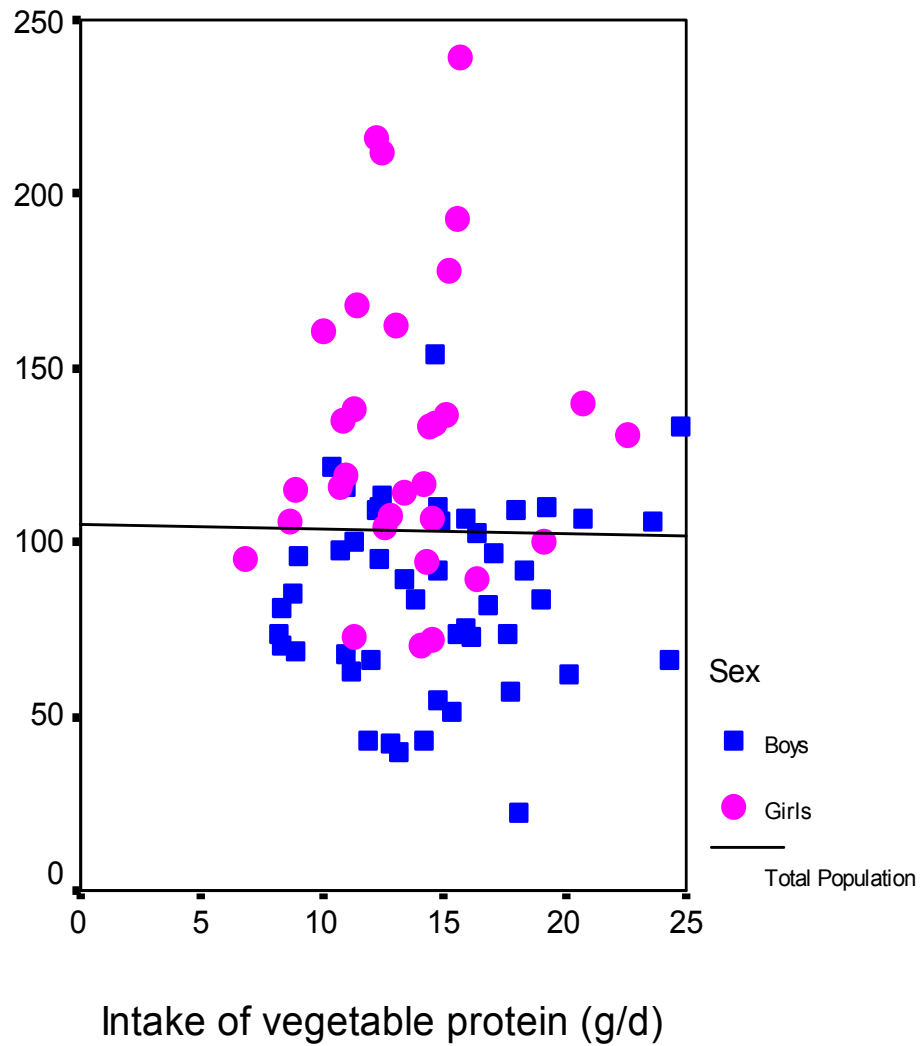
Nelle fasce a più elevata assunzione proteica tra 8 e 24
mesi → ripresa dell'aumento del BMI (kg/m^2)

a 2-3 anni (precoce “adiposity rebound”, normalmente
osservato a 5-6 anni)

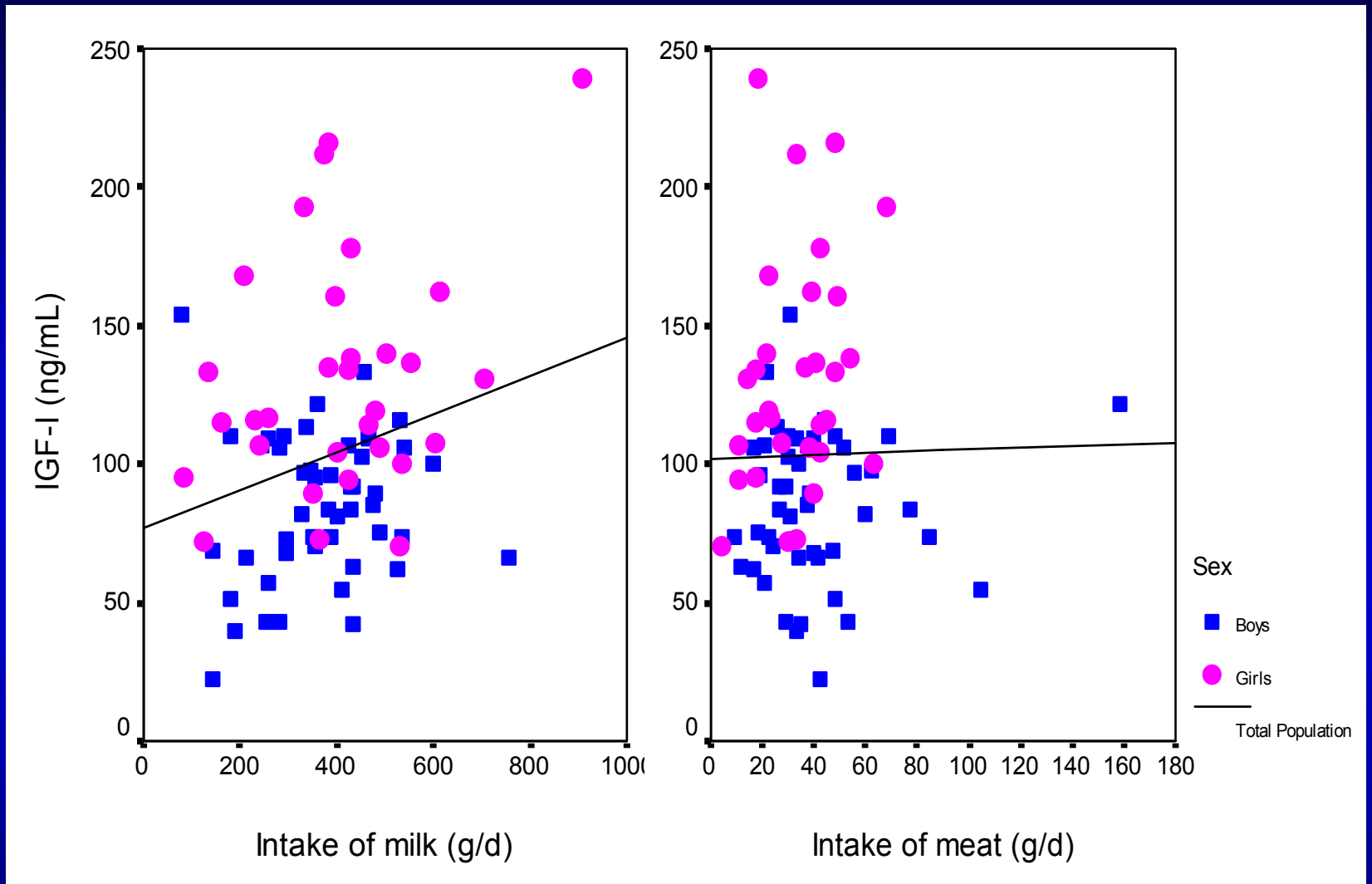
In bambini danesi di 2 anni e mezzo (AJCN 2004; 80:447)



$r=0.31, p=0.006$



$r=0.07, p=0.55$



Un incremento di assunzione di latte vaccino da 200 a 600 ml
si associa ad un 30% di aumento di IGF-1

Possibili soluzioni ?

- Latte materno anche durante il divezzamento
- Se il latte materno viene a mancare introdurre una formula adeguata dal punto di vista nutrizionale e funzionale
- Schemi di introduzione di alimenti diversificati per allattati al seno ed artificialmente
(es. iniziare con la carne nell'allattato al seno per l'apporto di ferro e zinco, con i vegetali nell'allattato artificialmente per modulare l'assunzione di proteine ed energia)
- Proseguire l'assunzione di latti a ridotto contenuto proteico fino a 24 mesi

Alimentazione nei primi due anni di vita: un modello integrato di prevenzione

La qualità dello sviluppo intrauterino

Il tasso di crescita immediatamente post-natale nel prematuro

Il tipo di allattamento nel nato a termine

La durata dell'allattamento al seno

Squilibri nutrizionali nel corso del divezzamento

rappresentano tappe presumibilmente da “integrare” per ottenere un effetto di prevenzione sullo sviluppo di obesità (e non solo) effettivo e perdurante nel tempo

con la partecipazione di:

COMITATO NUTRIZIONE dell'ESPGHAN
ASSOCIAZIONE PREVENZIONE MALATTIE METABOLICHE CONGENITE (APMMC)
ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT (AIR)
DOCTOR PEDIATRIA

MILANOPEDIATRIA 2006

*Nutrizione Genetica Ambiente
per l'educazione alla salute*

23-25 Novembre 2006

Hotel Executive – Viale L. Sturzo, 45 – Milano

PRESIDENTI: M. GIOVANNINI - E. RIVA

Tavole Rotonde – Workshops su:

- PROMOZIONE DELL'ALLATTAMENTO AL SENO
- NUTRIZIONE NEL BAMBINO SANO
- MALATTIE CRONICHE E NUTRIZIONE
- OBESITÀ
- PROBIOTICI E SALUTE
- INTEGRATORI E NUTRIZIONE
- SICUREZZA ALIMENTARE
- ALLERGIE ED INTOLLERANZE ALIMENTARI
- INQUINAMENTO E ALLERGIE
- DALL'ATOPIA ALL'ASMA
- VACCINAZIONI
- SINDROME DI RETT E MALATTIE RARE
- MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE E DIETA
- PROBLEMI MEDICO-LEGALI IN PEDIATRIA
- IL PEDIATRA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

COORDINAMENTO SCIENTIFICO:

C. Agostoni - G. Banderali - M. Sala
S. Scaglioni - G. Stival
CLINICA PEDIATRICA OSPEDALE S. PAOLO
UNIVERSITÀ DI MILANO
Via A. di Rudini, 8 - 20142 Milano - Tel. 02 81844640
Fax 02 50323381 - E-mail: giuseppe.banderali@unimi.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:

DOMM INTERNATIONAL
Via Rossini, 1 - 20122 Milano
Tel. 02 7779181 - Fax 02 76000181
E-mail: stefania@domminternational.com

PROGRAMMA-INFORMAZIONI ED ABSTRACT FORM SONO DISPONIBILI ALL'INDIRIZZO:
www.milanopediatria.it