



XIX Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO E MALATO

Gian Vincenzo Zuccotti
Clinica Pediatrica
Università di Milano
AO Luigi Sacco

Torino, 27 ottobre 2007




INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO E MALATO

DEFINIZIONE

- **Prodotti che costituiscono una fonte concentrata di nutrienti o sostanze ad effetto fisiologico destinati ad integrare o complementare la dieta**

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO E MALATO

- Negli ultimi anni  attenzione dell'opinione pubblica

→ alimentata dalla convinzione (in parte suffragata da evidenze scientifiche) che l'assunzione in quantità sufficienti di tali nutrienti  il rischio di sviluppare alcune malattie croniche di grande rilevanza:

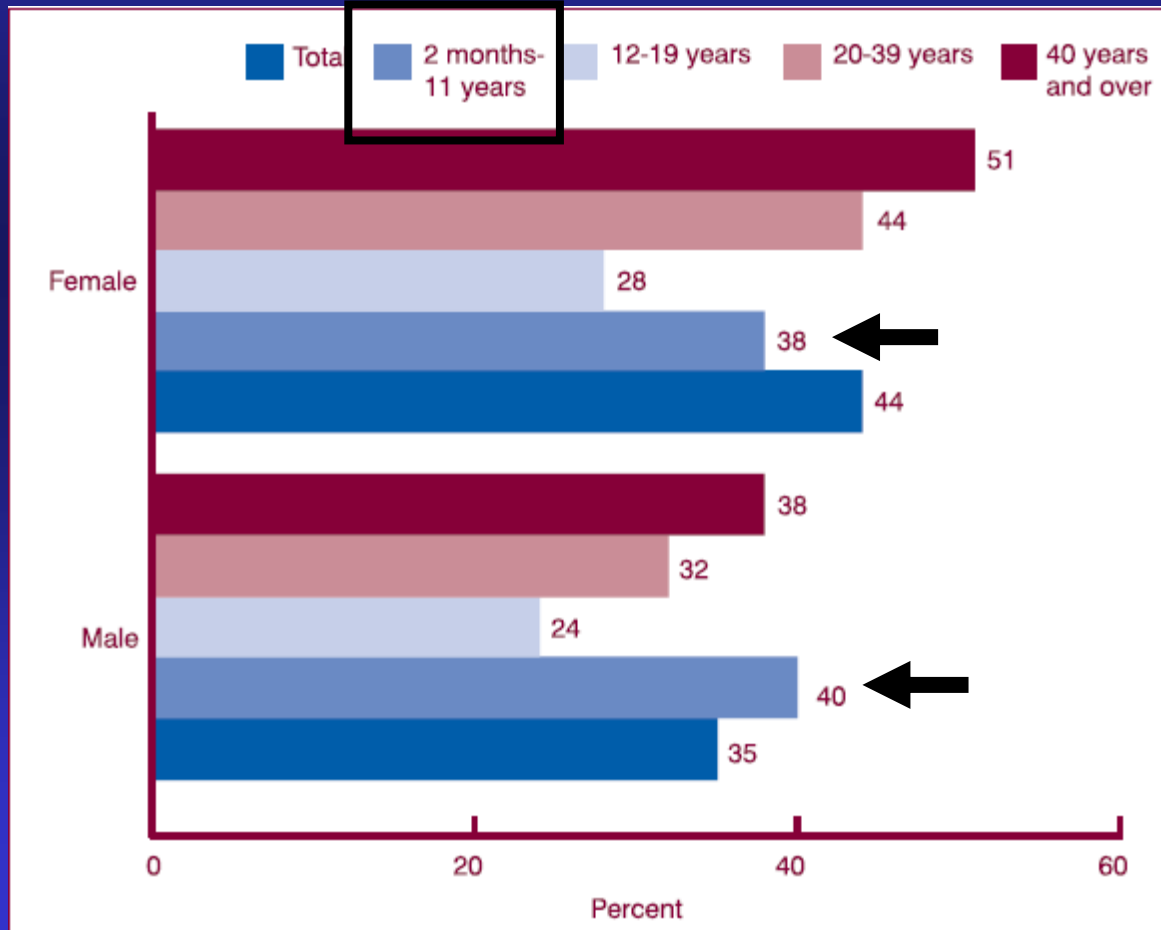
malattie cardiovascolari

diabete

cancro

EPIDEMIOLOGIA

USA: Prevalence of Leading Types of Dietary Supplements Used In the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHAHES III), 1988–1994



EPIDEMIOLOGIA:USA (NHANES III)

All ages				2 months–11 years ²				12–19 years			
Sex and supplement name ³	Number ⁴	Percent ⁵	SE ⁶	Supplement name	Number	Percent	SE	Supplement name	Number	Percent	SE
Total population											
Multivitamins/Multiminerals . . .	3,328	22	0.6	Multivitamins + C	1,875	47	2.4	Multivitamins/Multiminerals . .	225	22	2.5
Multivitamins + C	3,291	15	0.6	Multivitamins/Multiminerals . .	474	13	1.7	Vitamin C	149	20	2.2
Vitamin C	1,606	13	0.5	Multivitamins + Iron	347	10	1.6	Multivitamins + C	197	19	1.9
Other dietary supplements . . .	1,160	7	0.4	Vitamin C	169	7	1.2	Other dietary supplements . .	55	6	1.6
Vitamin E	919	6	0.4	Multivitamins + Fluoride	240	6	1.2	All other supplements	323	33	2.2
All other supplements	6,626	36	0.6	All other supplements	979	16	1.1	Total	949	100	
Total	16,930	99		Total	4,084	99					

} 70%

20–39 years				40 years and over			
Supplement name	Number	Percent	SE	Supplement name	Number	Percent	SE
Multivitamins/Multiminerals	1,041	30	1.1	Multivitamins/Multiminerals	1,588	19	0.7
Multivitamins + C	455	13	0.9	Vitamin C	921	13	0.5
Vitamin C	367	13	0.8	Multivitamins + C	764	9	0.6
Other dietary supplements	311	8	0.7	Other dietary supplements	762	9	0.6
Iron	238	5	0.5	Vitamin E	720	9	0.5
Vitamin E	155	5	0.5	Calcium	452	6	0.4
All other supplements	886	26	1.0	Potassium (all forms)	634	5	0.3
Total	3,453	100		All other supplements	2,603	30	0.8
				Total	8,444	100	

EPIDEMIOLOGIA

US Food and Drug Administration 2002 Health and Diet Survey

Demographic characteristic	Among Users of Any Supplement ^b					
	Among All Study Participants ^a		Users of any supplements (n ^c)	Multivitamin multimineral supplement users (% ^d)	Users of specialized or single-ingredient vitamins or minerals (% ^d)	Users of herbs, botanicals or other dietary supplements (% ^d)
	All study participants (n ^c)	All dietary supplement users (% ^d)				
All	2,743	73.0	2,101	85.0	77.0	42.0
Age (y)						
18-34	632	67.7 ^e	450	86.0	71.9 ^e	48.2 ^e
35-54	1,098	74.9	846	86.0	76.8	43.7
>54	893	75.5	717	83.7	81.0	34.3
Sex						
Male	1,047	65.3 ^e	714	85.1	75.1	46.9 ^e
Female	1,694	79.6	1,386	85.1	78.0	37.7
Race/ethnicity^f						
White	2,091	74.1 ^e	1,627	85.9 ^e	77.7	41.6
African American	228	64.9	153	78.6	73.3	40.7
Hispanic/Latino	142	70.2	104	83.3	79.4	48.3
Other ^e	167	74.3	129	87.4	74.5	40.8
Household Income (\$)						
20,000 and	413	63.5 ^e	284	82.7 ^e	69.9 ^e	29.6 ^e
>20,000 to 35,000	421	75.3	327	83.2	78.3	47.7
>35,000 to 50,000	434	73.9	332	85.5	76.4	44.7
>50,000	1,056	77.7	849	88.2	77.9	45.1
Education						
≤High school	184	65.6 ^e	121	83.3 ^e	71.9	32.3 ^e
High school graduate	778	66.7	548	81.1	77.8	40.7
Some college	704	77.8	560	86.3	79.0	47.3
College graduate and plus	1,077	80.5	815	89.3	77.0	42.6

EPIDEMIOLOGIA

German children and adolescents (age range: **2-18 y**),
1986-2003: results of the DONALD Study

✓ **Users: in 25.8% (males 13.2%, females 12.6%) of the records, supplement usage was documented**

- **18.1% fluorine supplements**
- **4.5% vitamins**
- **3.6% vitamin-mineral combinations**
- **2.4% minerals**
- **2.6% multiple usage**

Supplement usage was influenced by age, year of study, season, smoking and number of persons in families, education level and employment of mothers

EPIDEMIOLOGIA

**German children and adolescents (age range: 2-18 y), 1986-2003:
results of the Dortmund Nutritional and Anthropometric
Longitudinally Designed (DONALD) Study**

✓ Supplement type: 166 different supplements

- 49% vitamin-mineral combinations,
- 31% vitamin,
- 13% mineral,
- 7% fluorine supplements

**Vitamin C (72%), B(1) (57%), B(2) (54%), calcium (44%),
magnesium (31%) and phosphorus (20%) were the most
frequent added nutrients.**

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO MALATO

Nel bambino malato la supplementazione con nutrienti funzionali può assumere la valenza di

- **terapia sostitutiva**
- **trattamento complementare**

BAMBINO MALATO: terapia complementare

SINDROME DI DOWN

- Nei bambini affetti da sindrome di Down si verifica una produzione aumentata (> 50%) dell'enzima *superossido dismutasi 1* (gene espresso su cromosoma 21). La superossido dismutasi 1 determina la trasformazione di ROS, con intervento anche della catalasi e della glutatione perossidasi (GSH-px). Nel cervello si hanno basse concentrazioni di catalasi e molti idroperossidi disponibili per la GSH-px. Tale eccesso di idroperossidi è in grado di determinare interazione con alcuni metalli specie il ferro dando avvio a reazioni che portano alla produzione di ROS coinvolti nell'insulto metabolico a carico dell'encefalo dei soggetti Down. **L'eccesso di ROS può incrementare la richiesta di sostanze antiossidanti e la supplementazione di tali sostanze potrebbe essere utile nel ridurre i danni da ROS.**

➔ **VITAMINA E**: la più nota proprietà consiste nell'attività antiossidante e deficit può condizionare lo sviluppo di uno stato di aumentata suscettibilità agli insulti causati dai ROS.

Thiel R et al. Med Hypotheses, 2005

BAMBINO MALATO: terapia complementare

EPATITI

- **HEPATITIS C: Oxidative stress induced liver damage is reduced by Vit. E in patients with viral HEPATITIS C, particularly those with initial ALT > 70 IU/l. Vit. E treatment causes reduction of oxidative stress markers. Therefore, Vit. E can act as a supportive therapy to combat liver damage caused by oxidative stress, in such patients with continuously high levels of ALT even after anti-viral and anti-inflammatory drug therapy**

Mahmood S et al. Free Radic Res, 2003

- **HEPATITIS C: We found that three nutrients - carotene, vitamin D2, and linoleic acid- inhibited HCV RNA replication and that their combination caused additive and/or synergistic effects on HCV RNA replication. In addition, combined treatment with each of the three nutrients and interferon alpha or beta or fluvastatin inhibited HCV RNA replication in an additive manner, while combined treatment with cyclosporine synergistically inhibited HCV RNA replication**

Yano M et al. Antimicrob Agents Chemother, 2007

- **HEPATITIS B: ALT normalization was observed in 7 (47%) patients in Vitamin E group and only in 1 (6%) of the controls ($P0.011$); HBV-DNA negativization was observed in 8 (53%) patients in the vitamin E group as compared to 3 (18%) in the control group, respectively ($P0.039$). A complete response (normal ALT and negative HBV-DNA) was obtained in 7 (47%) patients taking vitamin E and in none of the controls ($P0.0019$)**

Andreone P et al. Antiviral Res, 2001

BAMBINO MALATO: terapia complementare

FIBROSI CISTICA

- Reduced serum levels of vitamin A and vitamin E even in the normal range are associated with an increased rate of pulmonary exacerbations in CF. Further studies are required to confirm the necessity of supplementation of vitamins A and E to pancreatic sufficient patients

Hakim F et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007

- Adult patients with CF in particular showed distinct vitamin deficits and elevated indicators of oxidative stress in plasma, BMCs, and breath condensate along with a progression of clinical status. We suggest that early in life dietary habits should be improved and that innovative supplementation strategies should be applied to optimize the **antioxidant** status of patients with CF

Back EI et al. Am J Clin Nutr, 2004

- Vitamin K intake was associated with an increase in serum osteocalcin, serum amino-terminal propeptide of type I procollagen, serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen levels and a decrease in undercarboxylated osteocalcin levels. CONCLUSION: Our data indicate that **vitamin K supplementation may have a beneficial role in bone health in CF children**

Nicolaidou P et al. Eur J Pediatr, 2006

BAMBINO MALATO: terapia complementare

MORBO di CROHN

- The lactulose/mannitol ratio was significantly higher before zinc supplementation than after (0.041 +/- 0.003 versus 0.026 +/- 0.005). **CONCLUSIONS: Our findings show that zinc supplementation can resolve permeability alterations in patients with Crohn's disease in remission.** Improving intestinal barrier function may contribute to reduce the risk of relapse in Crohn's disease

Sturniolo GC et al. Inflamm Bowel Dis, 2001

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO

- **Una dieta nutrizionalmente bilanciata fornisce un apporto di nutrienti adeguato a coprire i fabbisogni differenti per età e sesso**
- **L'apporto di nutrienti attraverso alimenti naturali assicura in genere una migliore biodisponibilità dei nutrienti stessi**
- **I fabbisogni adeguati alla popolazione italiana sono definiti dai Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti (LARN), *livelli ritenuti adeguati a coprire i bisogni nutrizionali di tutte le persone in buono stato di salute***

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO

LARN,
revisione
1996

	ETA' (anni)	PESO (kg)	ENERGIA (kcal/kg)	PROT (g)	Ac. Grassi essenziali $\omega 6$ $\omega 3$		Ca (mg)	P (mg)	K (mg)	Fe (mg)	Zn (mg)	Cu (mg)	Se (mg)	I (mg)
	0.5-1	7-10	96	15-19	4	0.5	500	600	800	7	4	0.3	8	50
	1-3	9-16	90-96	13-23	4	0.7	800	800	800	7	4	0.4	10	70
	4-6	16-22	79-90	21-28	4	1	800	800	1100	9	6	0.6	15	90
	7-10	23-33	59-79	29-42	4	1	1000	1000	2000	9	7	0.7	25	120
MAS	11-14	35-53		44-65	5	1	1200	1200	3100	12	9	0.8	35	150
	15-17	55-66		64-72	6	1.5	1200	1200	3100	12	9	1	45	150
	18-29	65		62	6	1.5	1000	1000	3100	10	10	1.2	55	150
	30-59	65		62	6	1.5	800	800	3100	10	10	1.2	55	150
	>60	65		62	6	1.5	1000	1000	3100	10	10	1.2	55	150
FEM	11-14	35-51		43-58	4	1	1200	1200	3100	12-18	9	0.8	35	150
	15-17	52-55		56-57	5	1	1200	1200	3100	18	7	1	45	150
	18-29	56		53	4.5	1	1000	1000	3100	18	7	1.2	55	150
	30-49	56		53	4.5	1	800	800	3100	18	7	1.2	55	150
	>50	56		53	4.5	1	1300	1000	3100	10	7	1.2	55	150
Gest				59	5	1	1200	1200	3100	30	7	1.2	55	150
Nutr				70	5.5	1	1200	1200	3100	18	12	1.5	70	180

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO

LARN,
revisione
1996

	ETA' (anni)	PESO (kg)	Tiam. (mg)	Ribofl (mg)	Niac. (mg)	VitB ₆ (mg)	VitB ₁₂ (mg)	VitC (mg)	Fol. (µg)	VitA (µg)	VitD (µg)
	0.5-1	7-10	0.4	0.55	5	0.4	0.5	35	50	350	10-25
	1-3	9-16	0.6	0.9	9	0.6	0.7	40	100	400	10
	4-6	16-22	0.7	1.1	11	0.7	1	45	130	400	0-10
	7-10	23-33	0.9	1.3	13	0.9	1.4	45	150	500	0-10
MAS	11-14	35-53	1.1	1.3	15	1.1	2	50	180	600	0-15
	15-17	55-66	1.2	1.4	18	1.3	2	60	200	700	0-15
	18-29	65	1.2	1.7	18	1.5	2	60	200	700	0-15
	30-59	65	1.2	1.8	18	1.5	2	60	200	700	0-15
	>60	65	0.8	1.8	18	1.5	2	60	200	700	10
FEM	11-14	35-51	0.9	1.2	14	1.5	2	50	180	600	0-15
	15-17	52-55	0.9	1.3	14	1.1	2	60	200	600	0-15
	18-29	56	0.9	1.3	14	1.1	2	60	200	600	0-15
	30-49	56	0.9	1.3	14	1.1	2	60	200	600	0-15
	>50	56	0.8	1.2	14	1.1	2	60	200	600	10
Gest			1	1.4	14	1.1	2.2	70	400	700	10
Nutr			1.1	1.6	16	1.3	2.6	90	350	950	10

INTEGRATORI NUTRIZIONALI NEL BAMBINO SANO

Si possono individuare **“periodi critici”** durante i quali si verifica una maggiore richiesta da parte dell’organismo di nutrienti a valenza funzionale



una supplementazione per periodi limitati può favorire un rapido recupero in:

- **primo anno di vita**
- **infezioni e convalescenza**
- **attività scolastica**
- **adolescenza**
- **attività sportiva**

BAMBINO SANO: PRIMO ANNO DI VITA

VITAMINA D

- ✓ Tutti i lattanti, sia allattati al seno che alimentati con formula artificiale, dovrebbero ricevere una supplementazione di vitamina D
- ✓ Le nuove linee guida Americane indicano:
 - intake minimo di **200 UI/die** per la prevenzione di segni fisici di deficit
 - supplementazione **dal secondo mese di vita o sin dalla nascita nei casi di situazioni carenziali della mamma**

Gartner LM et al. Pediatrics, 2003

BAMBINO SANO: PRIMO ANNO DI VITA

VITAMINA K

L'efficacia dell'uso di vitamina K alla nascita nel ridurre il rischio di malattia emorragica nella sua forma classica è un dato ormai acquisito e condiviso:

nei nati a termine: **1 mg**

nei pretermine: **0.3 mg/kg < 1000 gr**

0.5-1 mg > 1000 gr

} im

AAP, 2004

Molto meno univoci sono lo schema e la via di somministrazione da adottarsi per la prevenzione della forma tardiva, rara ma potenzialmente mortale o gravemente invalidante

BAMBINO SANO: PRIMO ANNO DI VITA

FERRO

- ✓ Una carenza di ferro durante la primissima infanzia può associarsi ad **ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO CEREBRALE** del bambino
- ✓ Il periodo di maggior rischio di carenza di ferro nell'infanzia è tra **6 e 18 mesi** poiché in questo periodo la velocità di crescita è massima ed altrettanto veloce è l'utilizzo di ferro nell'organismo. Tale periodo si sovrappone al periodo critico di crescita cerebrale con lo sviluppo dei processi mentali e motori

PRIMO ANNO DI VITA: FERRO

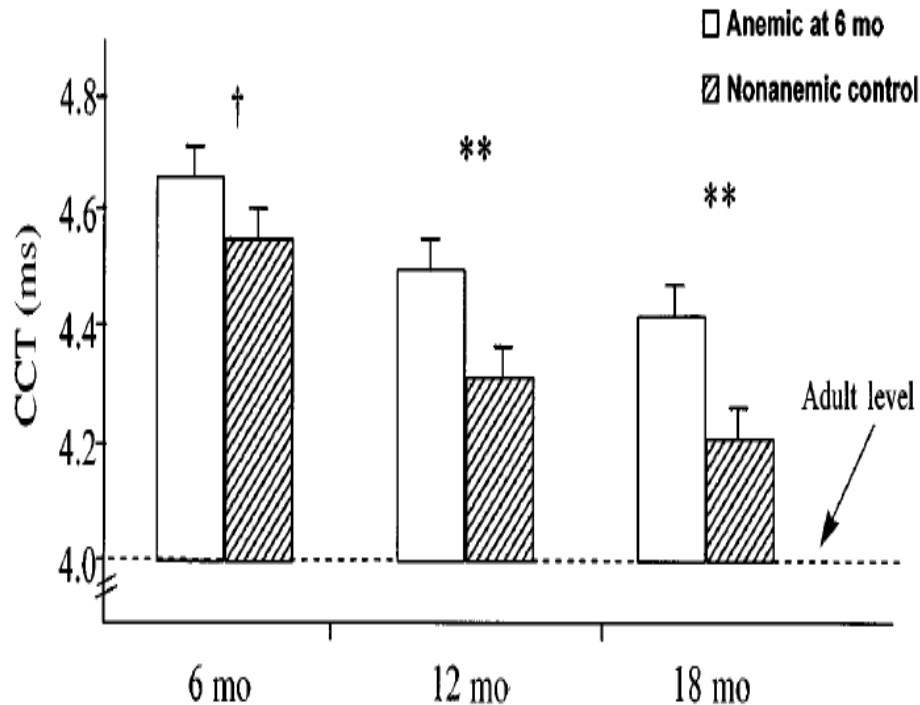


FIGURE 2. Differences in maturation of the central conduction time (CCT) in infants. CCT values at 85 dB are shown at study entry (6 mo) and at 12 and 18 mo follow-ups after iron treatment (*see* Table 3 for *n* values in each group). Higher CCT values in infants who had iron deficiency anemia at 6 mo reflect slower nerve conduction of the auditory pathway in the brainstem. Values are means \pm SEMs, controlling for sex. †, **: Difference between the anemic and nonanemic groups, † $P < 0.10$, ** $P < 0.01$ (analysis of covariance with sex as the covariant).

PRIMO ANNO DI VITA: FERRO

Una ***carenza di ferro*** durante la gravidanza, l'età del lattante e del divezzo si associa ad un basso sviluppo cognitivo e altera il comportamento (**a 11-13 mesi i bimbi appaiono più tristi, più paurosi e meno attenti**). Deinard 1981-1986

Un recente studio di popolazione ha osservato che ***nell'anemia precoce*** il rischio di un futuro ritardo mentale, di grado lieve o moderato, **aumenta di 1,28 volte per ogni decremento in g/L di Hb**. Hurtado 1999

BAMBINO SANO: PRIMO ANNO DI VITA

ZINCO

➤ *Influenza lo sviluppo neuronale e cognitivo*

Gli esatti meccanismi con cui agisce non sono ancora chiari ma sembra essere implicato in diverse attività cerebrali:

- ✓ reazioni che portano alla formazione della mielina
- ✓ rilascio di neurotrasmettitori quali GABA e glutammato (ruolo nella modulazione dell'eccitabilità neuronale?)
- ✓ neurogenesi, migrazione neuronale e sinaptogenesi

Interviene inoltre nel metabolismo degli ormoni tiroidei e di altri ormoni che possono influenzare il sistema nervoso centrale

Bhatnagar S et al. Br J Nutr, 2001

PRIMO ANNO DI VITA: ZINCO

- P
R
O
- 150 term neonates receive supplemental zinc 5 mg/d (SG) or placebo (PG); 112 completed a 1-year follow-up. **CONCLUSIONS: Zinc supplementation may have a beneficial effect on mental development and motor quality behavior of healthy term infants.**

Castillo-Duran C et al. J Pediatr, 2001

- C
O
N
T
R
O
- **CONCLUSIONS: The mental development index scores of the zinc-treated group were slightly but significantly lower than those of the placebo group.** This finding may have been due to micronutrient imbalance. Caution should be exercised when supplementing undernourished infants with a single micronutrient

Hamadani JD et al. Am J Clin Nutr, 2001

PRIMO ANNO DI VITA: ZINCO

Table 2. Summary of observation and zinc supplementation studies in humans on cognitive development

Study, no. & age of subjects	Dose and duration of zinc	Outcome in the zinc group
Observation studies		
Kirksey <i>et al.</i> 1991; 1994 50 women	Zinc nutriture in last 6 months of pregnancy & first 6 mo of lactation.	Quicker habituation (Brazelton Neonatal Assessment Scale) in neonates. Low scores on Bayley's Motor Development Scale at 6 months with high intakes of phytates and fibre
Randomized controlled studies		
Merialdi <i>et al.</i> 1999 55 fetus'	15 mg zinc/day Through pregnancy (10–24 wk gestation – 1 wk postpartum)	Increased fetal heart range, number of FHR accelerations, minimal FHR variability & more vigorous fetal movements
Friel <i>et al.</i> 1993 50 neonates, <1500 g (29 ± 3wk)	11 mg zinc/l of formula v. 6.7 mg zinc/l of zinc; 6 mo	Higher loco-motor development score (Griffiths Sub Scales)
Ashworth <i>et al.</i> 1998 1500–2499 g, term, 134 neonates	1 mg zinc/d v. placebo	No difference in mental, psychomotor development or behavior. Highest ratings on all Behavior Scales (Bayley <i>et al.</i> and Wolke <i>et al.</i>) at 12 months
	71 neonates 5 mg of zinc/day with no concurrent controls 8 weeks	
Sazawal <i>et al.</i> 1996 93 subjects, 12–23 months	10 mg zinc/day; 1 month	Spent 72 % more time performing higher movement activities. Greater effect in boys.
Bentley <i>et al.</i> 1997 85 subjects, 6–9 months	10 mg zinc/day; 7 months	More time in sitting, playing than lying; less time in crying.
Sandstead <i>et al.</i> 1998 740 subjects, 6–9 years	20 mg zinc/day v. 20 mg of zinc and other micronutrients v. other micronutrients alone; 10 weeks	Significant improvement in fine and gross motor skills, sustained attention and capacity for concept formation and abstract reasoning (Cognition Psychomotor Assessment System) in the group receiving zinc and other micronutrients
Cavan <i>et al.</i> 1993 162 subjects, 7–8 years	10 mg zinc/day; 25 weeks	No difference on mental concentration or short term memory
Gibson <i>et al.</i> 1989 60 subjects, 5–7 years	10 mg zinc/day; 12 mo	No difference in average attention span scores

PRO
CONTRO

PRIMO ANNO DI VITA: **ZINCO**

- The evidence linking zinc supplementation to early cognitive and motor development is **inconclusive**

Black MM. J Nutr, 2003

PRIMO ANNO DI VITA: ZINCO

➤ **Il deficit di zinco provoca una limitazione della crescita.**

↪ **E' attualmente riconosciuto come *una delle principali cause di arresto della crescita nei bambini < 5 anni***

International Zinc Nutrition Consultative Group. Food Nutr Bull, 2004

L'esatto meccanismo alla base della ridotta crescita non è noto, ma lo zinco è parte integrante di

- **DNA polimerasi (sintesi di DNA)**
- **molti fattori per la trascrizione del DNA (nelle cosiddette "zinc fingers")**
- **enzimi coinvolti nella trascrizione di mRNA in proteine**

Ruz M. Curr opin Clin Nutr Metab Care, 2006

PRIMO ANNO DI VITA: ZINCO

- P
R
O**
- Meta-analysis of randomized controlled trials: Zinc supplementation produced **highly significant, positive responses in height and weight increments**. Growth responses were greater in children with low initial weight-for-age z scores and in those aged > 6 mo with low initial height-for-age z scores

Brown KH et al. Am J Clin Nutr 2002

- C
O
N
T
R
O**
- 150 term neonates receive supplemental zinc 5 mg/d or placebo; 112 completed a 1-year follow-up. **No effects of zinc on weight, length, and weight for length** at 12 months were found controlling for sex and breast-feeding

Castillo-Duran C et al. J Pediatr, 2001

PRIMO ANNO DI VITA: ZINCO

- **Supplemental zinc provided to healthy non-zinc-deficient, non-stunted individuals does not induce growth effects.** Additional zinc provided to nutritionally less privileged children over a substantial period of time produced beneficial effects on height or weight in some, but not all, studies. The magnitude of the effects depends on several factors beyond the initial anthropometric and zinc status condition, which are not fully known. **Maternal zinc supplementation yielded conflicting results on intrauterine growth effects**

Ruz M. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2006

BAMBINO SANO: **INFEZIONI e CONVALESCENZA**

Gli stati di infezione si accompagnano ad una iniziale fase di catabolismo ed anoressia, in cui l'organismo concentra le proprie potenzialità contro l'infezione che si va sviluppando, seguita da una fase di recupero e di intenso anabolismo in cui un'adeguata assunzione di nutrienti funzionali potrebbe rappresentare un intervento efficace

EFFETTI DELLE INFEZIONI SUL METABOLISMO



BAMBINO SANO: INFEZIONI e CONVALESCENZA

- **Bonsestam M** (Acta Paediatr Scand 1985)

ha potuto osservare nei bambini con IRR (10 mesi-10 anni) la presenza di livelli serici di **ferro** ($p < 0.05$) e **zinco** ($p < 0.001$) significativamente inferiori a quelli osservati in una popolazione di controllo costituita da bambini non affetti da IRR

ZINCO NELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

- Vitamin E, vitamin C, Cu and Zn levels were significantly lower in the patients group than in the control group. In conclusion, serum levels of antioxidant vitamins and elements may be important in the pathogenesis and treatment of *chronic rhinosinusitis* in children

Unal M et al. J Trace Elem Med Biol, 2004

- The mean serum level of Zn in the patients with *recurrent and chronic tonsillitis* was significantly lower than in a control group

Onerci M et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1997

BAMBINO SANO:

INFEZIONI e CONVALESCENZA

- **Il bambino nei suoi primi 6 anni di vita soffre in maniera più o meno ricorrente di infezioni a carico soprattutto delle vie aeree**
- **Il 75% di questi episodi sono a carico delle vie aeree superiori e nell'80% dei casi sono dovute a virus**
- **Alcuni bambini, che si caratterizzano per un'incidenza di malattie superiore a quella attesa per l'età (fino a 6 episodi), sono definiti *bambini con infezioni respiratorie ricorrenti***
- **Una recente indagine epidemiologica su un numero elevato di bambini valutati su tutto il territorio nazionale ha dimostrato che il 6% dei bambini italiani in età prescolare può essere definito *bambino con IRR***

BAMBINO SANO:

INFEZIONI e CONVALESCENZA

- **Il bambino con IRR subisce probabilmente più del bambino con normale frequenza di malattie da infezione delle vie aeree gli effetti immunosoppressivi dell'infezione**
- **E' stato osservato che dopo un'infezione delle vie aeree i bambini con IRR hanno**
 - **tempi più lunghi di recupero dei normali livelli di linfociti T**
 - **ridotta produzione di IL2 e di citochine attivanti la fagocitosi**
 - **azione depressiva nei confronti dei macrofagi e dei granulociti neutrofili**
 - **inibita chemiotassi granulocitaria**

(Don M. Pediatr Int. 2007)

BAMBINO SANO:

INFEZIONI e CONVALESCENZA

- **In misura minore le funzioni immunitarie possono essere debilitate anche da batteri che determinano**
 - **proteolisi sulle IgA**
 - **attivazione del complemento**
 - **incremento della funzione soppressiva dei linfociti T**
 - **riduzione dell'attività microbica**
 - **danno a livello delle *cilia*, dell'epitelio e della reologia del muco**

(Bossuyt X Clin Chem. 2007)

BAMBINO SANO:

INFEZIONI e CONVALESCENZA

ZINCO

Nelle situazioni di **deficit di zinco** si osserva la *riduzione* di:

- ✓ 40-70% fra i precursori T e B nel midollo e nel timo
- ✓ dimensioni del timo
- ✓ numero di linfociti nel sangue e nei tessuti linfatici periferici
- ✓ rapporto CD4/CD8
- ✓ risposta anticorpale dei B linfociti T dipendente
- ✓ attività delle cellule NK, della chemiotassi e fagocitosi dei monoliti/macrofagi,
- ✓ citochine IL1, IL2, IL4 e IFN- γ

BAMBINO SANO: INFEZIONI e CONVALESCENZA

ZINCO

- Children who received a zinc supplement had fewer episodes of diarrhea and respiratory tract infections and significantly fewer attacks of severe diarrhea or dysentery, persistent diarrhea and lower respiratory tract infection or pneumonia than did those who received placebo

Aggarwal R Pediatrics, 2007

- The evidence supporting the use of zinc for the prevention of diarrhea, pneumonia, and other infections is strong, but recommendations have not yet been made

Fischer Walker CL Clin Inf Dis ,2007

BAMBINO SANO: INFEZIONI e CONVALESCENZA

ZINCO

- Infants with acute diarrhea were randomly assigned to receive zinc (10 mg/d) or placebo for 2 wk. The groups did not differ significantly in the proportion of infants with at least one episode of diarrhea or respiratory infections. Infants who received zinc had more days of diarrhea than did the infants who received placebo. **The groups had similar prevalences of pneumonia and overall respiratory infections**

Walker CL et al. Am J Clin Nutr, 2007

BAMBINO SANO:

INFEZIONI e CONVALESCENZA

VITAMINA C

- ✓ **Le concentrazioni di vitamina C nel plasma e di leucociti subiscono un rapido declino durante gli stati infettivi e di stress**
- ✓ **La supplementazione con acido ascorbico incrementa l'attività dei linfociti e delle cellule NK, la proliferazione linfocitaria e la chemiotassi**
- ✓ **La vitamina C contribuisce a mantenere l'equilibrio redox delle cellule e pertanto protegge le cellule dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) generate durante la risposta infiammatoria**

BAMBINO SANO: INFEZIONI e CONVALESCENZA

VITAMINA C

- Vitamin C has a clear protective effect against **invasive diarrheal pathogens** and also may inhibit growth of *H. pylori* and *C. jejuni*

Long KZ et al. Nutr Rev, 2007

- Adequate intakes of vitamin C and zinc ameliorate symptoms and shorten the duration of **respiratory tract infections** including the common cold. Furthermore, vitamin C and zinc reduce the incidence and improve the outcome of **pneumonia, malaria, and diarrhea infections**, especially in children in developing countries

Wintergerst ES et al. Ann Nutr Metab, 2006

BAMBINO SANO: INFEZIONI e CONVALESCENZA

VITAMINA C

- The failure of vitamin C supplementation to reduce the incidence of **colds** in the normal population indicates that routine mega-dose prophylaxis **is not rationally justified for community use**. It could be justified in persons exposed to brief periods of severe physical exercise and/or cold environments. Also, the consistent and statistically significant small benefits on duration and severity for those using regular vitamin C prophylaxis indicates that vitamin C plays some role in respiratory defence mechanisms

Douglas RM. Cochrane Database Syst Rev, 2004

The current evidence is too weak to advocate widespread prophylactic use of vitamin C to prevent pneumonia in the general population.

However, therapeutic vitamin C supplementation may be reasonable for pneumonia patients who have low vitamin C plasma levels because its cost and risks are low

Hemila H. Cochrane Database Syst Rev, 2007

BAMBINO SANO: INFEZIONI e CONVALESCENZA

VITAMINA A

Nelle situazioni di **deficit di vitamina A** si osservano:

- ✓ riduzione dei livelli circolanti di T linfociti (CD4 e CD8)
- ✓ riduzione dei livelli di lisozima in plasma e leucociti
- ✓ cheratinizzazione dell'epitelio respiratorio e conseguente riduzione della produzione di muco
- ✓ maggiore rischio di morbilità e mortalità per patologie infettive

Bhaskaram P. Nutr Rev, 2002

INFEZIONI e CONVALESCENZA

VITAMINA A

- Vitamin A supplementation to hospitalized **measles** patients was **highly protective against mortality**. Supplementation was also protective against **overall mortality** in community-based studies.

Fawzi WW et al. JAMA, 1993

- Effect of vitamin A supplementation: **reduction of 30% in all cause mortality**. Analysis of cause specific mortality showed a reduction in deaths from diarrhoeal disease by 39%; from respiratory disease (in measles studies) by 70% and from other causes of death (in community studies) by 34%

Glasziou PP et al. BMJ, 1993

BAMBINO SANO:

INFEZIONI e CONVALESCENZA

VITAMINA A

- *NON-MEASLES PNEUMONIA IN CHILDREN*: **no statistically significant difference between the vitamin A and placebo groups** in:
 - ✓ deaths during hospitalisation
 - ✓ time with fever
 - ✓ time with respiratory rate > 40 breaths/min/day, with positive finding on auscultation and on chest x-ray
 - ✓ duration of hospitalisation

Ni J et al. Cochrane Database Syst Rev, 2005

- Vitamin A supplementation has **no consistent overall protective effect on the incidence of diarrhea and it slightly increases the incidence of respiratory tract infections**. High-dose vitamin A supplements are not recommended on a routine basis for all preschool children and should be offered only to individuals or populations with vitamin A deficiency

Grotto I et al. J Pediatr, 2003

BAMBINO SANO: **ATTIVITA' SCOLASTICA**

Numerosi studi hanno preso in considerazione la performance neurocomportamentale ed i test di intelligenza in relazione a supplementazioni lipidiche, multiminerali e/o multivitaminiche

Deficit di diverse vitamine è risultato associato a riduzione delle capacità cognitive così come il deficit di ferro e zinco

Tuttavia ad oggi non è possibile definire con certezza gli effetti della supplementazione di micronutrienti sulla performance cognitiva

BAMBINO SANO:

ATTIVITA' SCOLASTICA

FERRO

- ✓ è implicato nella formazione della mielina, in particolare dei neuroni dei sistemi visivo ed uditivo
- ✓ i sistemi dopaminergici correlati alle funzioni comportamentali (processi di attenzione, inibizione) sono sensibili alle variazioni dello stato marziale, così come i sistemi neuronali a livello prefrontale ed ippocampale implicati nei processi della memoria
- ✓ è cofattore di enzimi implicati nella sintesi di neurotrasmettitori quali serotonina e catecolamine

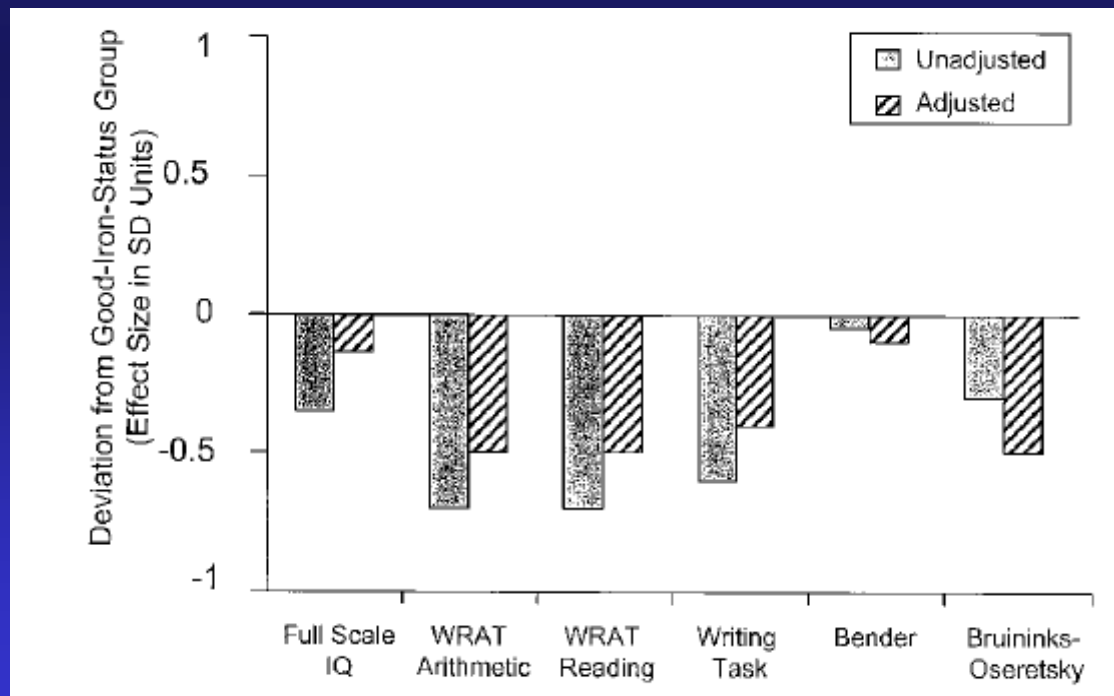
Iannotti LL et al. Am J Clin Nutr, 2006

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: FERRO

- Children who had severe, chronic iron deficiency in infancy scored lower on measures of mental and motor functioning. in arithmetic achievement, written expression, motor functioning, and some specific cognitive processes.

CONCLUSIONS: *severe, chronic iron deficiency in infancy identifies children who continue at developmental and behavioral risk >10 years after iron treatment*

Lozoff B et al. Pediatrics, 2000



Standard test score differences at 11 to 14 years old

P
R
O

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: FERRO

- **Children with iron deficiency anaemia had consistently the poorest cognitive function** (IQ, 74.6 points; Thai language score, 0.3 SD below average; and mathematics score, 0.5 SD below average). Children with non-anaemic iron deficiency but with high haemoglobin levels had significantly high cognitive function (IQ, 86.5 points; Thai language score, 0.8 SD above average; and mathematics score, 1.1 SD above average)

Sungthong R et al. Asia Pac J Clin Nutr, 2002

- While there is little evidence for the efficacy of short-term iron supplementation in children under 2 years of age, there is **reasonable evidence for the beneficial effects of longer-term iron supplementation on the cognitive performance of older children**. Iron's effects may be restricted to the redressing of deficiency states, which are found in both developed and developing countries

Bryan J et al. Nutr Rev, 2004

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: FERRO

- Research shows that **children with iron deficiencies sufficient to cause anemia are at a disadvantage academically.** Their cognitive performance seems to improve with iron therapy. A similar association and improvement with therapy is not found with either zinc or iodine deficiency, according to the reviewed articles. There is no evidence that population-wide vitamin and mineral supplementation will lead to improved academic performance

Taras H. J Sch Heath, 2005

Sindrome da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)

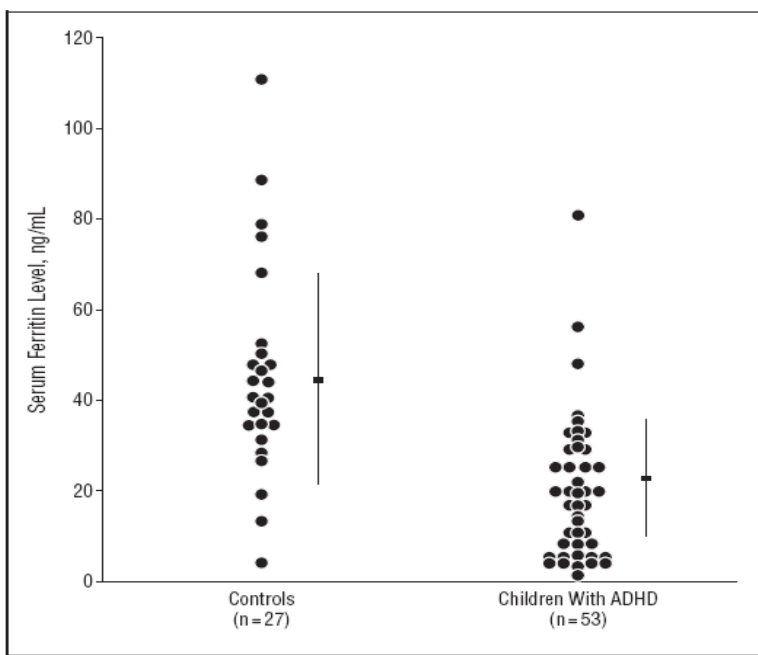


Figure 1. Mean (horizontal line) \pm SD (vertical line) and individual (dots) serum ferritin levels (nanograms per milliliter) measured in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and controls (Pearson t test, $P < .001$).

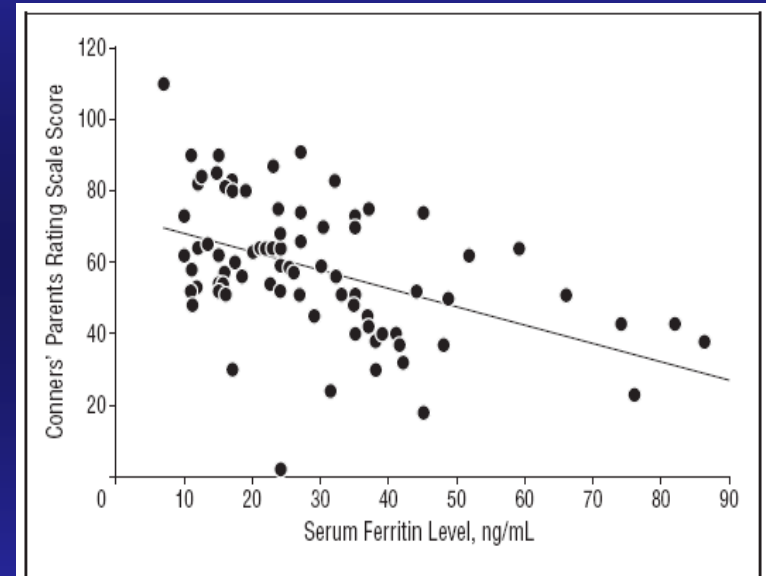


Figure 2. Serum ferritin levels (x-axis) were inversely correlated ($r = -0.31$; $P < .02$) with the severity of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms (y-axis, total Conners' Parents Rating Scale).

BAMBINO SANO: **ATTIVITA' SCOLASTICA**

ZINCO

- ✓ **interviene nello sviluppo del SNC**
- ✓ **ha un ruolo di coadiuvante degli enzimi che agiscono sui neurotrasmettitori**
- ✓ **modula gli effetti del sistema neuroendocrino e dei fattori di crescita**

Bhatnagar S et al. Br J Nutr, 2001

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: ZINCO

Table 2. Summary of observation and zinc supplementation studies in humans on cognitive development

Study, no. & age of subjects	Dose and duration of zinc	Outcome in the zinc group
Observation studies		
Kirksey <i>et al.</i> 1991; 1994 50 women	Zinc nutriture in last 6 months of pregnancy & first 6 mo of lactation.	Quicker habituation (Brazelton Neonatal Assessment Scale) in neonates. Low scores on Bayley's Motor Development Scale at 6 months with high intakes of phyates and fibre
Randomized controlled studies		
Merialdi <i>et al.</i> 1999 55 fetus'	15 mg zinc/day Through pregnancy (10–24 wk gestation –1 wk postpartum)	Increased fetal heart range, number of FHR accelerations, minimal FHR variability & more vigorous fetal movements
Friel <i>et al.</i> 1993 50 neonates, <1500 g (29 ± 3wk)	11 mg zinc/l of formula v. 6-7 mg zinc/l of zinc; 6 mo	Higher loco-motor development score (Griffiths Sub Scales)
Ashworth <i>et al.</i> 1998 1500–2499 g, term, 134 neonates	1 mg zinc/d v. placebo	No difference in mental, psychomotor development or behavior. Highest ratings on all Behavior Scales (Bayley <i>et al.</i> and Wolke <i>et al.</i>) at 12 months
	71 neonates 5 mg of zinc/day with no concurrent controls 8 weeks	
Sazawal <i>et al.</i> 1996 93 subjects, 12–23 months	10 mg zinc/day; 1 month	Spent 72 % more time performing higher movement activities. Greater effect in boys.
Bentley <i>et al.</i> 1997 95 subjects, 6–8 months	10 mg zinc/day; 7 months	More time in sitting, playing than lying; less time in crying.
Sandstead <i>et al.</i> 1998 740 subjects, 6–9 years	20 mg zinc/day v. 20 mg of zinc and other micronutrients v. other micronutrients alone; 10 weeks	Significant improvement in fine and gross motor skills, sustained attention & capacity for concept formation and abstract reasoning (Cognition Psychomotor Assessment System) in the group receiving zinc and other micronutrients
Cavan <i>et al.</i> 1993 162 subjects, 7–8 years	10 mg zinc/day; 25 weeks	No difference on mental concentration or short term memory
Gibson <i>et al.</i> 1989 60 subjects, 5–7 years	10 mg zinc/day; 12 mo	No difference in average attention span scores

PRO
ONTO

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: **ZINCO**

- **Low maternal intakes of zinc during pregnancy and lactation were found to be associated with less focused attention in neonates and decreased motor functions at 6 months of age. Zinc supplementation resulted in better motor development and more playfulness in low birth weight infants and increased vigorous and functional activity in infants and toddlers. In older school going children the data is controversial but there is some evidence of improved neuropsychological functions with zinc supplementation**

Bhatnagar S. Br J Nutr, 2001

BAMBINO SANO:

ATTIVITA' SCOLASTICA

VITAMINA B12, VITAMINA B6 ED ACIDO FOLICO

Meccanismi di azione sul sistema nervoso centrale:

- *hypomethylation hypothesis*: inibiscono la sintesi di metionina e S-adenosilmetionina (SAM) con effetto di inibizione delle reazioni di metilazione nel SNC e quindi effetti sul metabolismo di proteine, fosfolipidi e neurotrasmettitori (dopamina, noradrenalina, serotonina)
- *homocysteine hypothesis*: elevati livelli di omocisteina sono associati ad aumentato rischio cardiovascolare per effetto tossico sul tessuto vascolare. Queste tre vitamine sono largamente responsabili dei livelli di omocisteina e pertanto possono preservare l'integrità del SNC attraverso la prevenzione degli accidenti vascolari

Bryan J et al. Nutr Rev, 2004

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: **vitamine gruppo B e acido folico**

- **VITAMINA B12: A significant relation between test score and cobalamin deficiency was observed for a test measuring fluid intelligence**

Louwman MW et al. Am J Clin Nutr, 2000

- Over a mean 3-y follow-up, **declines** in constructional praxis, measured by spatial copying, were significantly associated with plasma homocysteine, **folate, and vitamins B-6 and B-12** and with the dietary intake of each vitamin. Folate remained independently protective against a decline in spatial copying score after adjustment for other vitamins and for plasma homocysteine. Dietary folate was also protective against a decline in verbal fluency. A high homocysteine concentration was associated with a decline in recall memory.

Tucker KR et al. Am J Clin Nutr, 2005

P
R
O

PERFORMANCE COGNITIVA E NUTRIENTI FUNZIONALI: **vitamine gruppo B e acido folico**

- **Studies did not reveal an association of vitamin B-6 and vitamin B-12 blood concentrations with cognitive-test performance** or Alzheimer's disease, nor was B-vitamin dietary intake associated with cognitive function. Higher plasma homocysteine concentrations were associated with poorer cognitive function. Although the majority of studies indicated that low blood **folate** concentrations predicted poorer cognitive function, **data supporting this association were limited** because of the heterogeneity in cognition-assessment methodology, and scarcity of good quality studies and standardized threshold levels for categorizing low B-vitamin status

C
O
N
T
R
O

BAMBINO SANO: **ADOLESCENZA**

- **↑** richieste metaboliche correlate all'accrescimento somatico e conseguente **↑** fabbisogni di nutrienti
- alimentazione scorreta → ipercalorica, ricca di grassi e povera in carboidrati complessi, fibre e micronutrienti, in particolare ferro, calcio e vitamine



Una dieta che preveda una assunzione di nutrienti funzionali adeguata alle richieste di crescita = intervento nutrizionale primario. Problemi:

- non sempre la famiglia è consapevole dei fabbisogni dei propri figli
- non sempre l'informazione corretta è in grado di prevenire abitudini alimentari a rischio di malnutrizione, quali diete selettive e monotone

In questi casi la somministrazione di supplementi vitaminico-minerali rappresenta uno strumento efficace per prevenire possibili deficit alimentari

BAMBINO SANO: ADOLESCENZA

	MASCHI				FEMMINE			
	11-14 aa	RDA	15-18 aa	RDA	11-14 aa	RDA	15-18 aa	RDA
AC.FOLICO (µg/die)	105-300	180	140-300	200	100-250	180	105-260	200
VIT.B 12 (µg/die)	2.8-11 (3.5-5.3)	2	3.2-11 (5-7)	2	2.6-9.6 (3.3-5.5)	2	2.5-7.1 (3.4-5)	2
VIT.B6 (mg/die)	1.1-2.2 (1.3-1.9)	1.1	1.4-2.6 (1.6-2.2)	1.3	1.0-1.9 (1.3-1.4)	1.5	1.3-2.0 (1.4-1.6)	1.1
VIT.C (mg/die)	30-185 (60-90)	50	50-163 (70-100)	60	30-185 (60-90)	50	50-163 (70-100)	60
VIT.A (mg RE/die)	0.4-1.6		0.6-1.8		0.48-1.25		0.5-1.32	
VIT.D (µg/die)	1.7-5.8	0-15	1.8-6.5	0-15	1.2-4.4	0-15	1.4-4.6	0-15
CALCIO (mg/die)	500-1200	1200			600-1000	1200		

Lambert J et al. BJN, 2004

BAMBINO SANO: ATTIVITA' SPORTIVA

Il dispendio energetico delle attività sportive preferite dai ragazzi è in genere *relativamente modesto*, considerato che in media un ragazzo è attivo per circa 30 minuti per ogni ora di allenamento e che gli allenamenti si svolgono per la maggior parte dei casi a cadenza bisettimanale



una **corretta alimentazione ricca in frutta e verdura che soddisfi i fabbisogni correlati all'età** rappresenta l'intervento nutrizionale più appropriato

BAMBINO SANO: ATTIVITA' SPORTIVA

Non sono raccomandati:

- **integratori proteici** poiché l'apporto proteico dei bambini nei Paesi industrializzati di solito supera le raccomandazioni
- **integratori vitaminici** poiché una dieta bilanciata fornisce un'adeguata quota di vitamine

*Attenzione ai fabbisogni di **liquidi** ed alle perdite di **elettroliti**: **acqua medio-minerale** o **soluzioni blandamente glucosaline** sono sufficienti per reintegrare le perdite*

BAMBINO SANO: ATTIVITA' SPORTIVA

FERRO

uno dei minerali di maggiore importanza per il mantenimento di una condizione atletica ottimale

➔ l'atleta con deficit di ferro deve essere supplementato fino al raggiungimento di valori ematici adeguati

- in young elite athletes with low serum ferritin and normal hemoglobin concentration **iron supplementation leads to an increase in maximal aerobic performance capacity**

Friedmann B et al. Med Sci Sports Exerc, 2001

- iron supplementation significantly **improves** iron status and **endurance capacity** in iron-deficient, nonanemic trained male and female subjects

Hinton PS et al. Eur J Clin Nutr, 2007

WARNING. 1

In etichetta devono essere riportati:

- **La dose di prodotto da assumere giornalmente**
- **Il tenore dei nutrienti e/o delle sostanze caratterizzanti con l'eventuale titolo dei principi attivi sulla dose giornaliera**
- **L'effetto "nutritivo o fisiologico" del prodotto, derivante dall'insieme dei suoi ingredienti;**
- **L'avvertenza che gli integratori non vanno intesi come sostituto di una dieta variata**

Le fonti impiegate devono essere chiaramente indicate nell'elenco degli ingredienti e assicurare la biodisponibilità degli specifici costituenti

WARNING. 2

Treatment with **beta carotene, vitamin A, and vitamin E** may **increase mortality**. The potential roles of vitamin C and selenium on mortality need further study

Bjelakovic G. JAMA, 2007

MINISTERO DELLA SALUTE

L'apporto giornaliero delle sostanze antiossidanti fornito dagli integratori deve essere compreso in un range specifico in funzione delle RDA:

	RDA	RANGE
VITAMINA A (µg)	800	240-1200
VITAMINA E (mg)	10	3-30
VITAMINA C (mg)	60	18-180
BETA-CAROTENE (mg)		max 7.5
SELENIO (µg)	55	17-83