



fimp Federazione Italiana Medici Pediatri
Sezione di Caserta

SIPPS & FIMPAGGIORNA 2017

LE NUOVE SFIDE DELLA PEDIATRIA:
"INNOVAZIONE ED APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA"



Il Corso rientra nel programma di Educazione Continua in Medicina del Ministero della Salute

Luogo del Corso
GOLDEN TULIP PLAZA HOTEL, Via Lamberti - Caserta

Coordinatore Scientifico
Giuseppe Di Mauro



Vitamine ed Integratori - Il ruolo della Vitamina D

Massimo Agosti

Neonatologia, Tin e Pediatria Verbano
Dipartimento Materno-Infantile
Varese

Ospedale
di Circolo



Fondazione
Macchi

Vitamine & Integratori

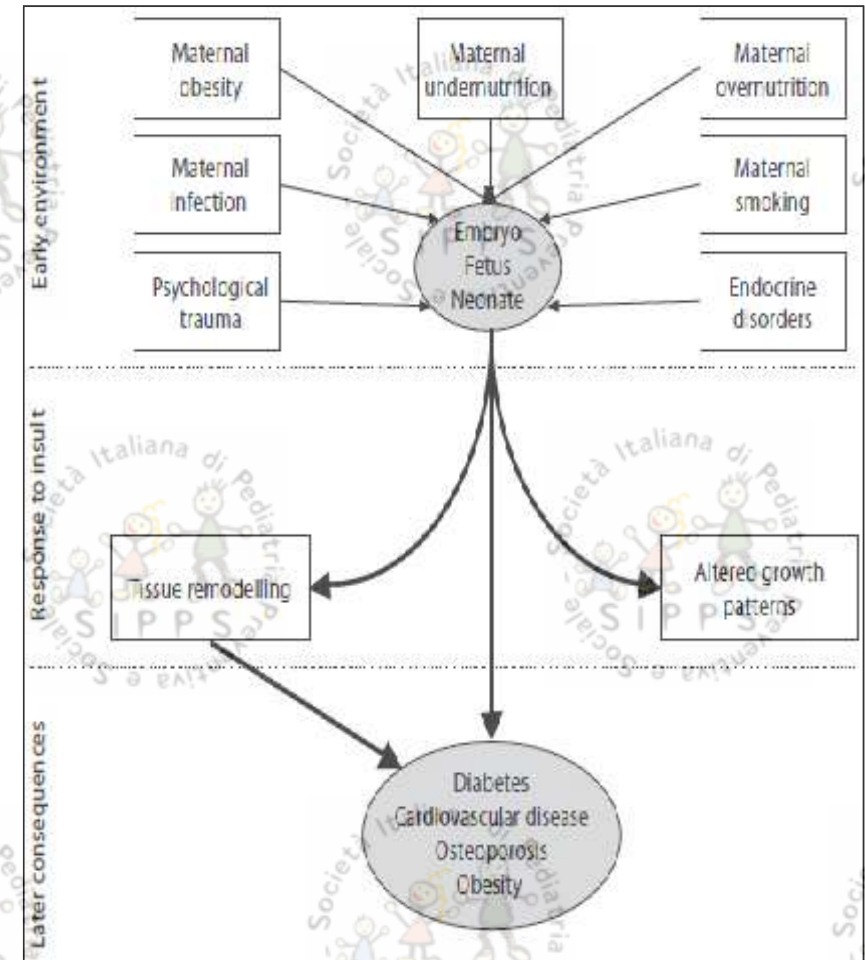
- **Vitamina D**
- **Ferro**
- Vitamina K

- Fluoro
- Probiotici
- DHA

- Luteina
- Lattoferrina

Perinatal programming

Studi su modelli sperimentali hanno dimostrato che la nutrizione (LM) nelle prime epoche di vita può modificare permanentemente stati metabolici e immunologici che possono aumentare il rischio di malattia a distanza



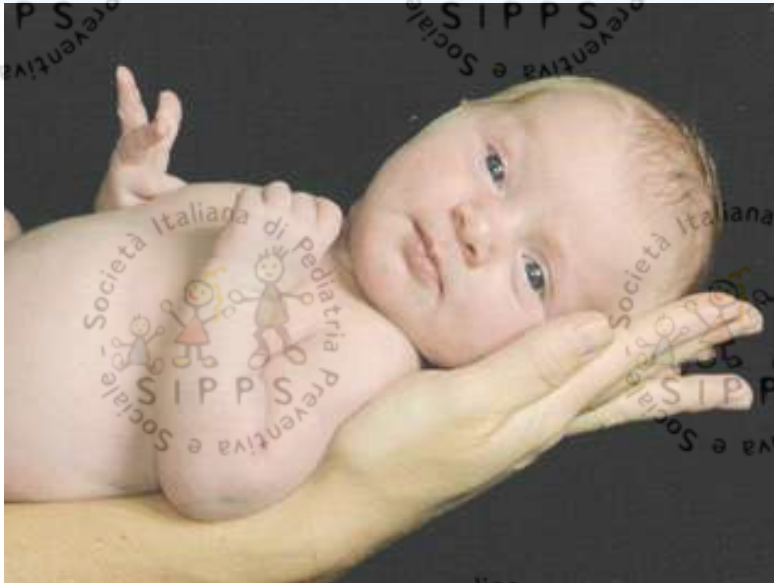
Perinatal Programming

✓ *Ovvero...l'origine feto-neonatale delle malattie dell'adulto*

*Developmental Origin of Health and Disease
(DOHaD)*

Consiste nella risposta di un organismo in età evolutiva ad uno stimolo specifico durante una finestra critica temporale che altera la traiettoria di sviluppo quali-quantitativo con effetti persistenti a distanza sul fenotipo

I neonati-lattanti NON sono tutti uguali



IL CONTESTO DI NEONATI “PARTICOLARI”

- Maggiore vulnerabilità alle infezioni
- Sistema immune immaturo
- Cure intensive
- Carenza di vitamine e oligoelementi



Late Preterm: al nido un neonato speciale

- ❖ Aumento particolarmente elevato della prematurità tra 34-36 settimane (70-75% di tutti i prematuri e 8-10% di tutti i neonati)
- ❖ Il cervello a 34-35 settimane è solo 2/3 del peso del neonato a termine
- ❖ Il volume della sostanza bianca aumenta di 5 volte da 35 a 41 settimane
- ❖ Si può ritenere che questa categoria di neonati sia fisiologicamente e metabolicamente simile ai nati a termine ??

Vitamine & Integratori



- consiglio variabile alla dimissione del neonato
- necessità non considerata univoca
- dosi diverse
- modalità di somministrazione diverse

Quali?
Quali dosaggi?
Quale via di somministrazione?

Dibattito circa la
necessità di
integratori
dietetici



Progressivo
aumento dei
neonati alimentati
esclusivamente al
seno alla
dimissione

Latte materno:
alimento ideale per
lo sviluppo globale
del lattante



Vitamina D

Pro-ormone essenziale per il normale assorbimento di calcio ottenuto tramite:

- sintesi endogena cutanea
- alimenti *
- supplementazione

**pesce (salmone, sardine), carni, cibi fortificati, uovo*



http://www.medscape.com/viewarticle/874254_print



www.medscape.com

Breastfed Babies Still Need Extra Vitamin D

By Lisa Rapaport | January 11, 2017



(Reuters Health) - Many breastfed infants may not get enough vitamin D because their mothers prefer not to give babies supplement drops, a new study suggests.

Pediatricians recommend that mothers exclusively breastfeed infants until at least six months of age because it can reduce babies' risk of ear and respiratory infections, sudden infant death syndrome, allergies, childhood obesity and diabetes.



Cause di carenza – I

É SINTESI

- Pigmentazione cutanea
- Agenti fisici bloccanti l'esposizione (vestiti, creme, ospedalizzazione)
- Fattori geografici (latitudine, stagionalità, inquinamento)

É ASSUNZIONE ESOGENA MATERNA

- Popolazione nera in inverno

É ASSUNZIONE ESOGENA

- Prematuri

MALASSORBIMENTO

- Celiachia, fibrosi cistica, atresia biliare

É SINTESI O Ç DEGRADAZIONE

- Epatopatie farmaci anticonvulsivanti, isoniazide, cortisonici

Cause di carenza – II

- Promozione dell'allattamento al seno esclusivo senza –o con insufficiente- supplementazione di vit.D
- Ridotte opportunità di produzione a livello cutaneo (“fear of skin cancer” e “sun-shy culture”)

PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D IN ITALIA IN ETÀ PEDIATRICA

- Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D (sino anche al 50%) su tutto il territorio italiano durante le varie epoche dell'età pediatrica
- Gli **adolescenti** sono particolarmente a rischio di ipovitaminosi D
- **Quali fattori influenzano lo stato vitaminico D in Italia?**
Etnia, stagione di nascita, mancata o incompleta profilassi, indice di massa corporea ed esposizione solare.

Nel passato: raccomandazioni AAP 2003

Supplementazione con vit.D **200** UI/die
dal 2° mese in:

- allattati al seno
- allattati con formula

*

* se non vi è l'assunzione di almeno 500 ml di bevande addizionate con Vit.D

American Academy of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents

Carol L. Wagner, MD, Frank R. Greer, MD, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition 2008



Box 1. Cut-off per la definizione dello stato vitaminico D in base ai livelli circolanti di 25(OH)D.

	Deficit grave	Deficit	Insufficienza	Sufficienza
25(OH)D	< 10 ng/ml (< 25 nmol/l)	< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)	20-29 ng/ml (50-74 nmol/l)	≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l)

Fattore di conversione: $\text{ng/ml} = \text{nmol/l} * 0,401$; $\text{nmol/l} = \text{ng/ml} * 2,496$



Ipovitaminosi D e conseguenze cliniche

Livelli di 25-OH-D

< 20 ng/ml
deficienza

20-30 ng/ml
insufficienza

≥ 30 ng/ml
sufficienza

Azioni scheletriche

Azioni extra-scheletriche

(ipovitaminosi D: fattore modificabile di rischio)

PROFILASSI CON VITAMINA D NEL 1° ANNO DI VITA

La profilassi con vitamina D durante il primo anno di vita è fondamentale per garantire uno stato vitaminico D adeguato e la prevenzione del rachitismo carenziale

• **Chi sottoporre a profilassi con vitamina D?**

Si raccomanda la profilassi con vitamina D in tutti i bambini indipendentemente dal tipo di allattamento.

Infatti, il latte materno contiene quantità di vitamina D insufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D. D'altra parte un bambino alimentato con allattamento artificiale, considerando il fabbisogno idrico ed il contenuto di vitamina D delle formule (circa 400 UI/l), è in grado di assumere un litro di latte formulato solo quando raggiunge un peso di circa 5-6 Kg, quindi alcuni mesi dopo la nascita. Inoltre, al raggiungimento di tale peso, i lattanti vengono generalmente svezzati con riduzione della quota di latte formulato assunto.

E' raccomandata la supplementazione con vitamina D nella donna in gravidanza per ottimizzare i processi di acquisizione della massa ossea del nascituro?

✓ *Dalla letteratura:*

lo stato vitaminico D materno in gravidanza può influenzare i processi di acquisizione della massa ossea del feto anche nelle epoche successive della vita fino al raggiungimento del picco di massa ossea. Tali risultati rappresentano quindi un'ulteriore indicazione per promuovere la profilassi con vitamina D in gravidanza

Vitamina D in gravidanza: effetti su feto/neonato –I-

OBIETTIVO: bambini nati da madri che utilizzano integrazioni di vitamina D in gravidanza possono avere maggior massa ossea alla nascita rispetto a chi in gravidanza non ha effettuato integrazioni ?

- Lo studio è stato randomizzato per suddividere circa 1000 donne in due gruppi: un gruppo placebo e un gruppo con integrazione di 1000 UI di vitamina D3/die

Vitamina D in gravidanza: effetti sul feto/neonato –II-

- I bambini nati in inverno dalle madri del gruppo che assumeva la vitamina D avevano una maggiore massa ossea rispetto ai bambini nati da madri del gruppo placebo
- Le donne nel gruppo placebo hanno sperimentato un aumento del tasso di grave emorragia post-partum rispetto a quelli del gruppo trattato con vitamina D

Vitamina D: effetti in gravidanza

In uno studio condotto nel 2012 da Wagner e Hollis su donne sottoposte in gravidanza a 2 differenti somministrazioni di vitamina D (2000 vs con 4000 UI di vitamina D3 al giorno) si è evidenziato che:

- le donne che assumevano **regimi più elevati di vitamina D** avevano una maggiore probabilità di avere un parto senza complicazioni
- al contrario, le donne riceventi quantità inferiori avevano maggiori probabilità di avere non solo un parto prematuro, ma anche di sviluppare diabete gestazionale, preeclampsia o infezioni.

Vitamina D in allattamento

Studio condotto c/o University of South Carolina

- madri con supplemento di vitamina D pari a 6.400 UI al giorno hanno fornito ai loro bambini circa 800 UI di vitamina D per ogni litro di latte materno
- madri che hanno assunto un dosaggio giornaliero di 400 UI di vitamina D hanno fornito ai loro bimbi solo circa 50 UI di vit D per litro
Queste donne hanno dovuto somministrare vit. D ai loro neonati.
- Quindi, se la madre assume circa 5-6.000 UI durante l'allattamento non dovrebbe essere necessario dare al bambino ulteriore vitamina D, poiché il latte materno ne conterrebbe già la quota sufficiente

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

- Non è raccomandato uno screening routinario dei livelli di 25(OH)D in tutte le donne gravide e nelle donne che allattano.
- Si raccomanda la supplementazione con vitamina D in tutte le donne gravide e le donne che allattano.
- La dose di vitamina D raccomandata per la supplementazione nelle donne gravide e nelle donne che allattano è pari a 600 UI/die. Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D i dosaggi dovrebbero essere superiori, pari a 1.000-2.000 UI/die.
- La profilassi con vitamina D va iniziata da inizio gravidanza, per tutta la durata e in allattamento.

Neonato e Lattante: raccomandazioni attuali

- **400-800** UI/die per tutti i nati a termine pochi giorni dopo la nascita
- **800-1000** UI/die per i prematuri (minor accumulo per via placentare, maggiori richieste)

Società - Paese	Raccomandazioni
Società di Endocrinologia Pediatrica Lawson Wilkins (Misra 2008)	<ul style="list-style-type: none"> - La supplementazione con 400 UI/die di vitamina D dovrebbe essere iniziata entro i primi giorni di vita in tutti i bambini allattati al seno e nei bambini non allattati al seno che non assumano almeno un litro/die di latte formulato fortificato con vitamina D. - I bambini di pelle scura o che risiedono alle latitudini più elevate ($> 40^\circ$) possono richiedere una supplementazione con vitamina D a dosi superiori (800 UI/die), in particolare durante i mesi invernali.
ESPGHAN (Braegger 2013)	La supplementazione con 400 UI/die di vitamina D è raccomandata in tutti i bambini durante il primo anno di vita.
AAP (Wagner 2008, AAP 2012, Golden 2014)	I bambini allattati al seno o parzialmente allattati al seno dovrebbero essere supplementati con 400 UI/die di vitamina D fin dai primi giorni di vita. La supplementazione è consigliata fino a quando il bambino viene svezzato ed assume almeno 1 litro/die di latte formulato fortificato con vitamina D.
Endocrine Society (Holick 2011)	I bambini nel primo anno di vita con fattori di rischio di deficit di vitamina D dovrebbero ricevere la supplementazione con 400-1.000 UI/die.
Health Canada e Società Pediatrica Canadese (http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/infant-nourisson/index-eng.php ; Critch 2013; Critch 2014)	<p>0-6 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si raccomanda la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D nei bambini allattati al seno. - I bambini che non vengono allattati al seno non richiedono la profilassi con vitamina D perché le formule per l'infanzia contengono vitamina D. - I bambini parzialmente allattati al seno dovrebbero ricevere 400 UI/die di vitamina D, indipendentemente dalla quantità di latte formulato assunto. <p>6-12 mesi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si raccomanda di proseguire la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D nei bambini che sono ancora allattati esclusivamente al seno o che assumono latte materno.
Dipartimento della salute del Regno Unito (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213703/dh_132508.pdf)	<ul style="list-style-type: none"> - Tutti i bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni dovrebbero ricevere la supplementazione con vitamina D (mediante preparati in gocce) per assicurare un apporto di 280-340 UI/die. I bambini allattati con latte formulato non necessitano della profilassi se assumono almeno 500 ml/die di latte formulato arricchito con vitamina D. - I bambini allattati al seno possono necessitare di ricevere la profilassi a partire dal primo mese di vita qualora la madre non avesse assunto supplementi durante la gravidanza.
Paediatric and Adolescent Bone Group britannico (Arundel 2012)	Si raccomanda che i bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo inizino la profilassi con vitamina D subito dopo la nascita.
Società Francese di Pediatria (Vidailhet 2012)	<ul style="list-style-type: none"> - I bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo dovrebbero ricevere 1.000-1.200 UI/die di vitamina D per tutto l'allattamento. - I bambini di età inferiore a 18 mesi che assumono latte fortificato con vitamina D3 dovrebbero ricevere 600-800 UI/die di vitamina D. - I bambini di età inferiore a 18 mesi che assumono latte vaccino non fortificato con vitamina D3 dovrebbero ricevere 1.000-1.200 UI/die di vitamina D.
Società Spagnola di Pediatria (Martínez Suárez 2012)	Nel bambino nel primo anno di vita la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D o l'utilizzo di latte formulato sufficientemente arricchito con vitamina D sono le strategie migliori per assicurare un apporto vitaminico adeguato.
Europa Centrale (Płudowski 2013)	<ul style="list-style-type: none"> - La profilassi con vitamina D dovrebbe iniziare fin dai primi giorni di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento. - Si raccomanda la somministrazione di 400 UI/die di vitamina D fino a 6 mesi di vita. - Si raccomanda la somministrazione di 400-600 UI/die di vitamina D tra 6 e 12 mesi di vita, in base all'apporto giornaliero di vitamina D con la dieta.
Australia e Nuova Zelanda (Paxton 2013)	I bambini a rischio di deficit di vitamina D dovrebbero ricevere la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D3 almeno per il primo anno di vita. Bambini a rischio: bambini nati da madri con deficit di vitamina D e alimentati con allattamento al seno esclusivo + almeno un altro fattore di rischio tra: ridotta esposizione solare, pelle scura (fototipi V e VI), patologie o farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D (obesità, malattia epatica, malattia renale, rifampicina, anticomiziali, fibrosi cistica, malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali).



ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D in newborns. A randomised controlled trial comparing daily and single oral bolus vitamin D in infants

Julie Huynh,¹ Thao Lu,¹ Danny Liew,^{2,3} James CG Doery,^{4,5} Ronald Tudball,⁴ Madeleine Jona,¹ Roisin Bhamjee¹ and Christine P Rodda^{1,6,7,8}

¹Women's and Children's Division, Sunshine Hospital, ²Melbourne Epicentre, University of Melbourne, ³Royal Melbourne Hospital, ⁴Monash Pathology, Monash Health, ⁵Department of Medicine, Monash University, ⁶Department of Paediatrics, University of Melbourne, Sunshine Hospital, ⁷Royal Children's Hospital and ⁸Monash Medical Centre, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

Aim: There are no published data to demonstrate the efficacy of bolus dose vitamin D in newborn infants. The study sought to evaluate this alternative approach of supplementation.

Methods: This single centre, open randomised controlled trial was conducted from August 2013 to May 2014. It compared the efficacy and safety of daily (400 IU) versus a bolus dose (50 000 IU) of cholecalciferol in newborn infants of vitamin D deficient mothers. The primary outcome measure was the rate of 25 hydroxyvitamin D (25OHD) repletion defined as 25OHD greater than 50 nmol/L. The secondary objective was determining safety using adjusted total serum calcium.

Results: Of 70 eligible infants, 36 received a daily dose and 34 received a single high-dose cholecalciferol. Mean 25OHD in the bolus group (154 nmol/L, 95% confidence interval (CI) 131–177) was higher than the daily group (48 nmol/L, 95% CI 42–54) at 1–2 weeks of age. This was reversed at 3–4 months, (65 nmol/L, 95% CI 59–71) compared with the daily group (81 nmol/L, 95% CI 77–85). More infants in the single bolus group achieved vitamin D repletion (100 vs. 31%) at 1–2 weeks. By 3–4 months, both groups achieved similar vitamin D repletion rates (91 vs. 89%). Mean adjusted total serum calcium in the bolus group were normal at 1–2 weeks (2.73 mmol/L) and 3–4 months (2.55 mmol/L).

Conclusion: Single bolus dosing of 50 000 IU cholecalciferol achieves higher 25OHD repletion rates at 1–2 weeks of age compared with daily dosing, but repletion rates were similar by 3–4 months. There was no hypercalcaemia documented with single bolus dosing in this study.

Key words: 25OHD; cholecalciferol; infant; newborn; vitamin D.

What is already known on this topic

- 1 Infants of vitamin D deficient mothers are also vitamin D deficient from birth.
- 2 Daily vitamin D supplementation is universally recommended for at risk newborn infants in the first year of life.
- 3 Daily supplementation is associated with high rates of non-

What this paper adds

- 1 A single bolus dose (50 000 IU) cholecalciferol, achieves better repletion rates earlier but is of similar efficacy by 4 months of age.
- 2 A single bolus dose (50 000 IU) of cholecalciferol is another practical alternative for infants aged less than 4 months.

This raises the possibility of administering ongoing three to four monthly bolus doses throughout the first 12 months of life in exclusively breastfed babies.

LA PROFILASSI CON VITAMINA D DA 1 A 18 ANNI

- **Chi sottoporre a profilassi con vitamina D?**
Bambini ed adolescenti con fattori di rischio di deficit di vitamina D. Si raccomanda di valutare lo stile di vita di bambini ed adolescenti per evitare il deficit di vitamina D, in particolare da scarsa esposizione alla luce solare.
- **Qual è l'apporto giornaliero di vitamina D raccomandato tra 1-18 anni di vita e quali schemi di somministrazione si possono utilizzare per la profilassi?** Nei soggetti a rischio di deficit, la profilassi con vitamina D può essere effettuata mediante la somministrazione giornaliera di 600-1.000 UI/die. E' possibile comunque prendere in considerazione, soprattutto nei casi di scarsa compliance, la profilassi effettuata mediante somministrazione intermittente (dosi settimanali o mensili per una dose cumulativa mensile di 18.000-30.000 UI di vitamina D) a partire dal 5°-6° anno di vita ed in particolare durante l'adolescenza.

Profilassi Vit. D nel bambino obeso

Per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di vitamina D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati per l'età (Holick 2011).

Nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate si consiglia la profilassi con vitamina D durante tutto l'anno.

- ✓ Nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante almeno il semestre compreso tra novembre e aprile

Profilassi di Vit. D nei soggetti che assumono farmaci interferenti il metabolismo della stessa

➤ I soggetti in terapia con farmaci:
anticonvulsivi (fenobarbital, fenitoina)
corticosteroidi
antifungini (ad es. ketoconazolo)
farmaci antiretrovirali

dovrebbero ricevere almeno 2-3 volte i fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati per l'età.

La supplementazione con vitamina D migliora il controllo dell'asma e della dermatite atopica?

La maggior parte degli studi ha riscontrato che la supplementazione con vitamina D determina un miglioramento dei sintomi. Nei diversi studi è riscontrabile una grande eterogeneità nelle dosi e nei tempi di somministrazione della vitamina D.

Fabbisogno raccomandato di vitamina D nei soggetti affetti da MICI

I soggetti con malassorbimento intestinale necessitano di apporti di vitamina D 2-3 volte superiori a quelli raccomandati per la popolazione generale, per cui nei soggetti affetti da MICI si consiglia una profilassi giornaliera continuativa con 1.000-1.500 UI/die di vitamina D.

La valutazione dei livelli di 25(OH)D è indicata nel soggetto affetto da celiachia?

- Si consiglia una valutazione dei livelli di 25(OH)D alla diagnosi di malattia celiaca e dopo 6-12 mesi dall'inizio della dieta priva di glutine. Non sono necessari ulteriori controlli in caso di documentata normalizzazione dei livelli di 25(OH)D e stretta aderenza alla dieta priva di glutine.

Come trattare il deficit di vitamina D nei soggetti affetti da celiachia?

- Valgono le medesime indicazioni fornite per il trattamento del deficit nei soggetti con MICI, in quanto tali condizioni si associano a malassorbimento intestinale.
- Poiché la dieta priva di glutine ripristina il normale assorbimento intestinale, dopo il trattamento si consiglia una profilassi di mantenimento secondo le modalità ed i fabbisogni raccomandati per età

Vitamina D: conclusioni

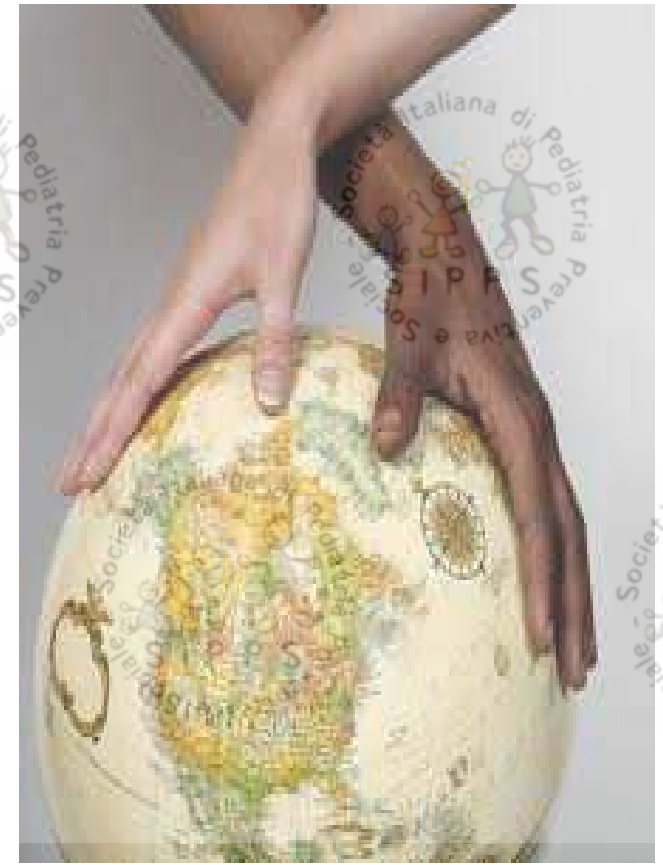
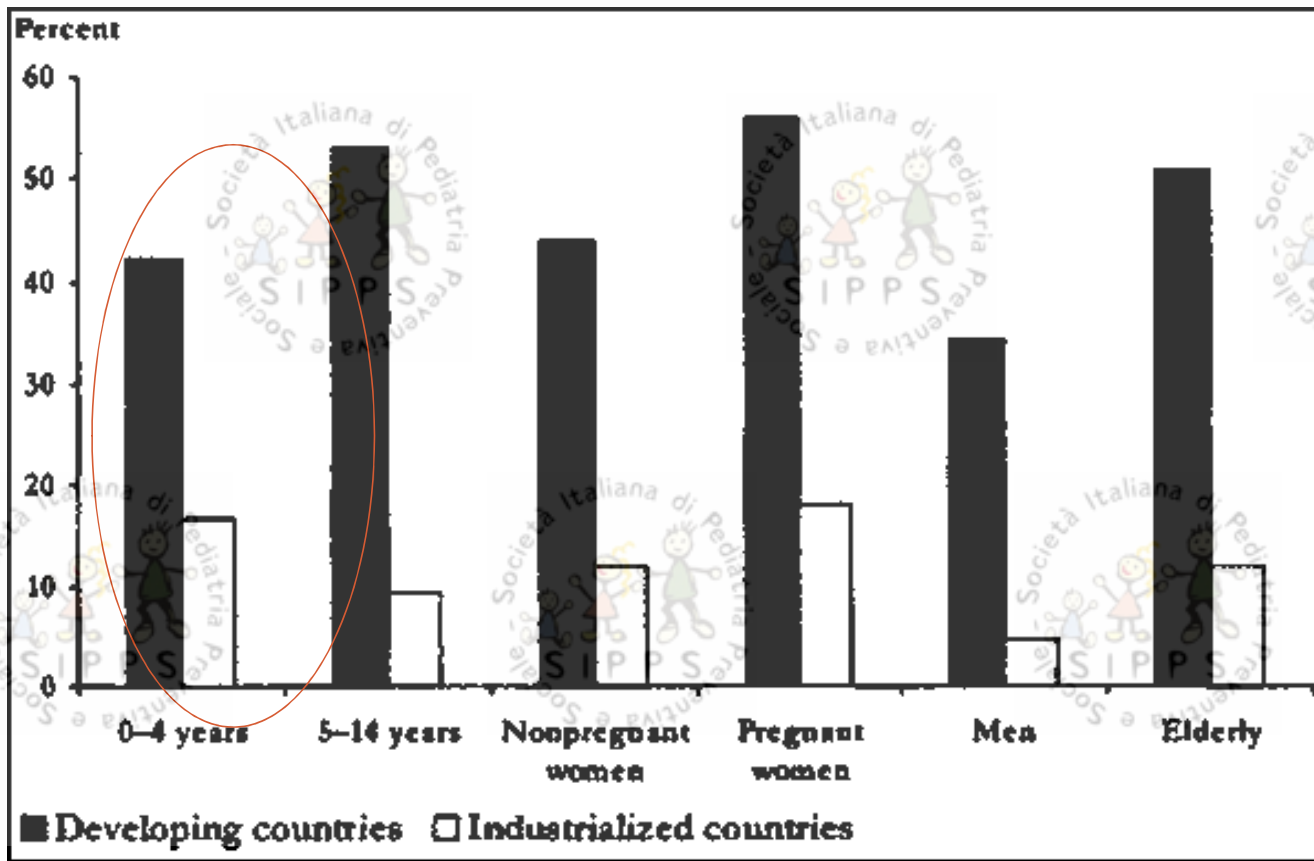
- Il deficit di Vitamina D va preso in seria considerazione, specialmente in certe categorie di soggetti e per un determinato lungo periodo di tempo
- Il livello di 25(OH)-D va tenuto maggiore di 30 (meglio se >50) nmol/L
- Pertanto è raccomandabile fornire almeno 400-800 UI/die a tutti gli allattati al seno e a coloro che assumono meno di 1L/die di latte fortificato
- Per categorie particolarmente a rischio (prematuro, razza nera, mesi invernali): 800-1000 UI/die



Ferro:
Quando e Come Supplementare

Dati WHO, 1998

❖ **Carenza di Ferro e anemia sideropenica: un problema di salute pubblica molto diffuso ovunque**



CORRIERE DELLA SERA

2016

NUTRIZIONE

La carenza di ferro nei bambini

Il minerale è uno dei nutrienti essenziali per la crescita, ma fin dai primi mesi di vita 8 neonati su 10 ne ricevono troppo poco



Oligoelemento essenziale per l'organismo necessario per:

- sintesi dell'emoglobina
- sintesi della mioglobina muscolare
- attività di numerosi enzimi cellulari

I depositi di ferro dell'organismo ammontano a circa 4-5 grammi:

❖ 60% del ferro è presente nel gruppo eme dell'emoglobina

❖ 25% è accumulato sotto forma di ferritina

❖ 8% nella mioglobina

❖ 5% in enzimi "critici" (catalasi, citocromi)

❖ 1-2% nel plasma legato alla transferrina



Preventing Iron Deficiency

in Women and Children

Technical Consensus on Key Issues

UNICEF/UNU/WHO/MI Technical Workshop
UNICEF, New York
7-9 October 1998

Benefits of Preventing Iron Deficiency

In addition to economic benefits, there are strong positive benefits of effectively preventing iron deficiency.

Benefits to Children:

- Improved behavioural and cognitive development
- Where severe anaemia is common, improved child survival

Benefits to Adolescents:

- Improved cognitive performance
- In girls, better iron stores for later pregnancies

Benefits to Pregnant Women and their Infants:

- Decreased low birth weight and perinatal mortality
- Where severe anaemia is common, decreased maternal mortality and obstetrical complications

Benefits to all individuals:

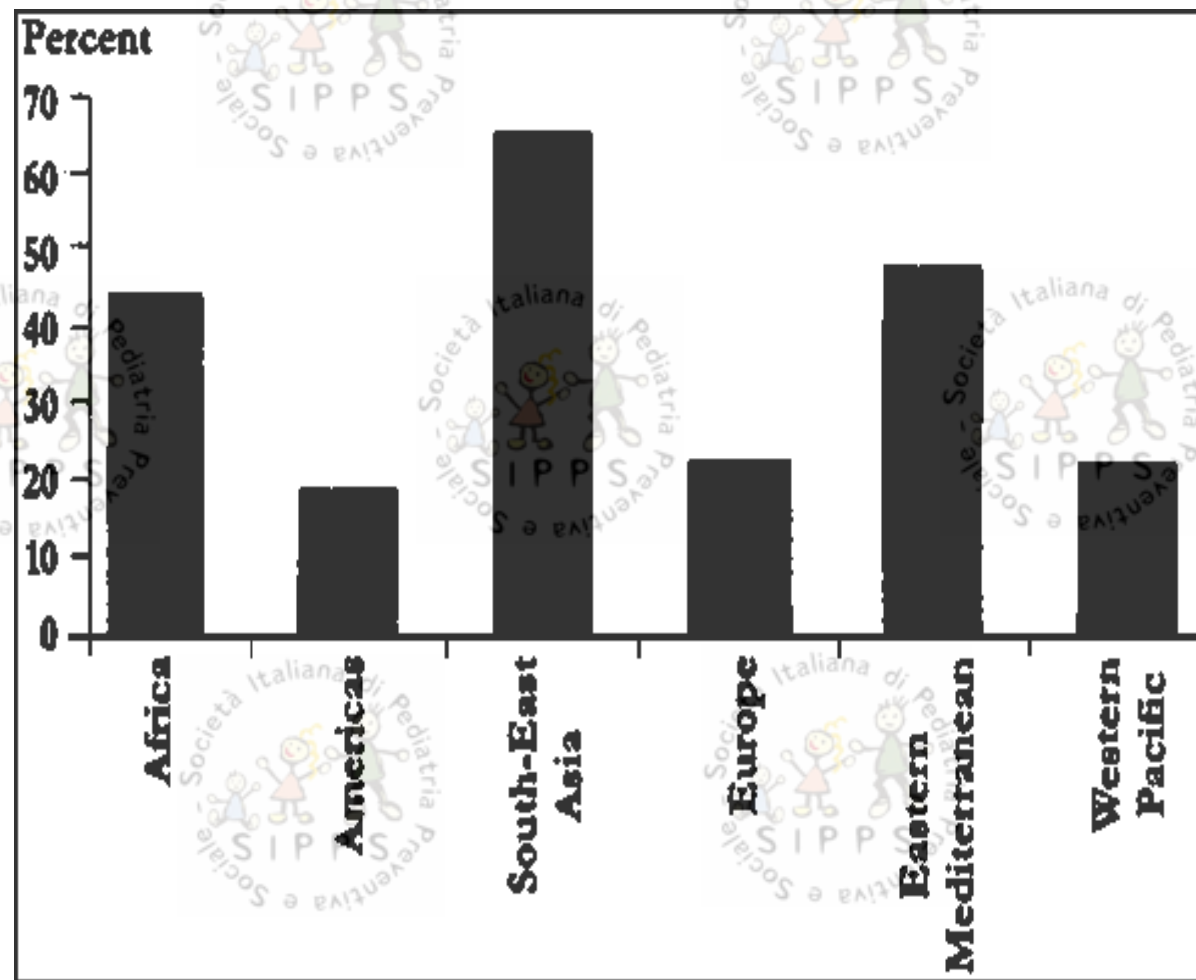
- Improved fitness and work capacity
- Improved cognition
- Increased immunity
- Lower morbidity from infectious disease

Source: Modified from Stoltzfus, R. and Dreyfuss, M. **Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anaemia**, the International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG/WHO/UNICEF), 1998, Table 2, p.2 (5).

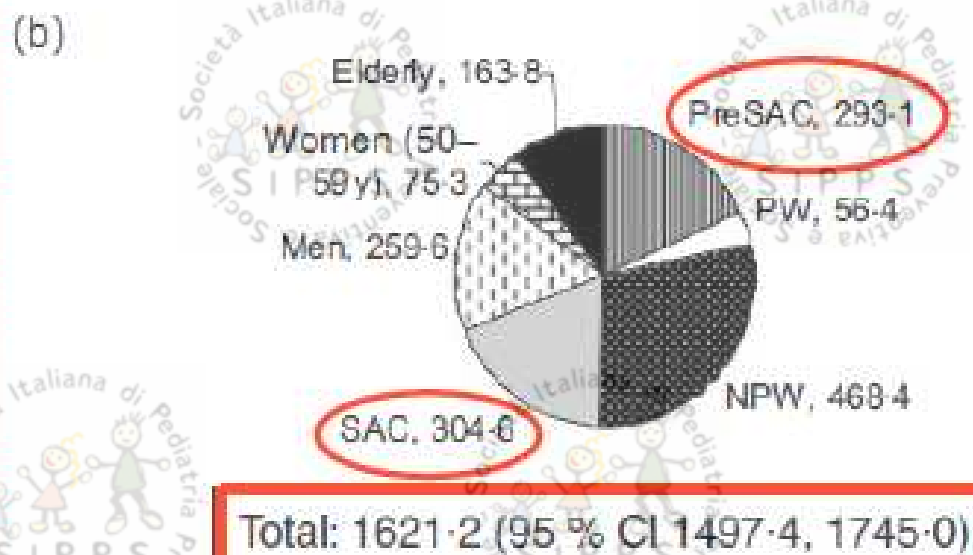
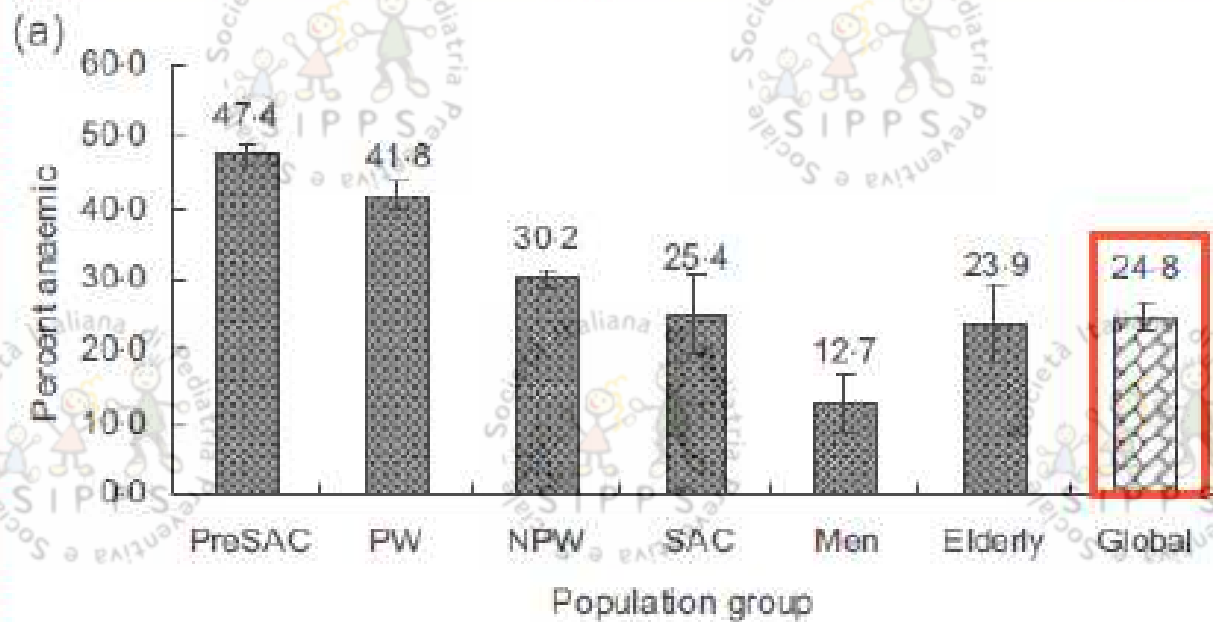
**Benefici della
prevenzione della
carenza di ferro –
UNICEF, 1998**

- Tra i bambini nei **Paesi in via di sviluppo** il Ferro rappresenta **la più comune forma di deficit come singolo nutriente**

Ma anche nei **Paesi più ricchi**, nonostante un trend in riduzione, l'anemia sideropenica rimane comunque **la più comune causa di anemia nei lattanti.**



Prevalence of anaemia in children 0-5 years old by WHO region, 1998



L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che circa 1/4 della popolazione mondiale è affetto da anemia da carenza di Ferro, in particolare i bambini e le donne

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
34:337-345 © April 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Medical Position Paper

Iron Metabolism and Requirements in Early Childhood: Do We Know Enough?: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition

*Peter J. Aggett, †Carlo Agostoni, ‡Irene Axelsson, §Jean-Louis Bresson, ¶Olivier Goulet, ¶¶Olle Hernell, #Berthold Koletzko, **Harry L. Lafeber, ††Kim F. Michaelsen, ‡‡Jean-Léopold Micheli, §§Jacques Rigo, |||Hania Szajewska, and ¶¶¶Lawrence T. Weaver

- **Carenza di Ferro: una problematica considerevole nei bambini < 5 aa**
- **Minore è l'età in cui si manifesta la carenza, maggiori sono le ripercussioni sullo sviluppo psicomotorio**

Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study)

Conclusion. Iron deficiency anaemia is present in 2.3% of 12-mo-old European infants. The prevalence of iron deficiency anaemia varies strongly with socio-economic status. Avoidance of cows' milk feeding during the first year of life is the key measure in the prevention of iron deficiency.

Prevention strategies for severe hemoglobinopathies in endemic and nonendemic immigration countries: the Latium example

A. Amato¹, P. Grisanti¹, M. Lerone¹, D. Ponzini¹, P. Di Biagio¹, M. P. Cappabianca¹ and P. C. Giordano^{2*}

Results From 1994 to 2007, 167 235 individuals were examined for carrier status for hemoglobinopathies, and 10 353 of them (6.2%) were immigrants. We have registered a threefold increase in rates of screen-positive subjects who belonged to ethnic minorities during the study period (from 2.7% in 1994 to 9.8% in 2007). Over half of the screen-positive subjects (5397/10 353) presented no hematological anomalies, 24% ($n = 2472$) had iron deficiency, and 24% ($n = 2484$) was classified as putative carriers. Among the last group, 22.6% were

Male et al. Acta Paed, 2001

Prenat Diagn, 2009

‘developing brain’

tra 24 e 42 settimane particolarmente vulnerabile insulti nutrizionali, a causa di :

- serie di rapide trasformazioni di processi neurologici, tra cui la formazione di sinapsi e la mielinizzazione, particolarmente a carico di regioni quali ippocampo, corteccia visiva e uditiva
- un rapido aumento delle cellule gliali
- **possibili deficit proteico-energetici e di micronutrienti (ad es. Ferro...)** riducono il contenuto neuronale di DNA e RNA. Ciò comporta una riduzione di cellule neuronali, con ridotta sintesi proteica e ipomielinizzazione; le dimensioni cerebrali si riducono → anomalie di sviluppo cognitive/motorie, attività verbali e visive particolarmente a rischio

Georgieff MK, Am J Clin Nutr, 2007

Human Brain Growth

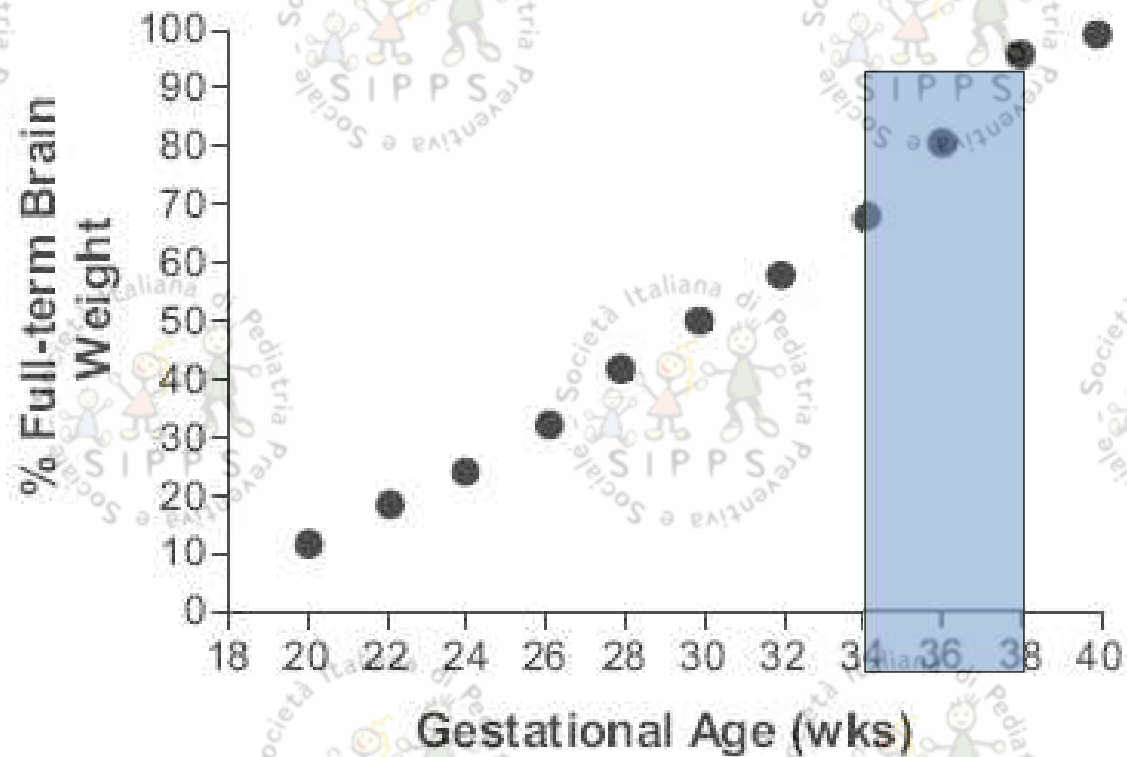


Figure 1 Brain weight at different ages from 20 to 40 (term) gestational weeks is expressed at each age as a percent of term brain weight. Late preterm, at 34 gestational weeks, the overall brain weight is 65% of term weight. The percent brain weights are based on the data of Guihart-Costa and Larroche.¹⁰



Ferro & SNC

Molti enzimi del SNC sono ferro-dipendenti

La carenza marziale nei topi determina una diminuzione della concentrazione di Ferro nel cervello e una **disfunzione del sistema dopaminergico**

Bambini con anemia sideropenica

Minori performance cognitive, motorie e del comportamento socio-emozionale. Alterazioni in processi regolatori (ritmo sonno-veglia)

Anemia sideropenica a lungo termine

Effetti sulla mielinizzazione e funzionalità dei circuiti prefrontale-striatali (dopamina principale neurotrasmettitore). A 8-9 anni dalla terapia marziale → tempi di reazione più lunghi e minor controllo inibitorio



- ✓ Il Ferro gioca un ruolo importante nello **sviluppo del sistema nervoso centrale** ed è essenziale per i processi di **mielinizzazione neuronale** e per la **funzione dei neurotrasmettitori**
- ✓ L'anemia ferrocarenziale è **potenzialmente associata a deficit nello sviluppo neurocognitivo**
- ✓ La semplice carenza di Ferro senza anemia può avere degli effetti avversi nello sviluppo neurologico **a lungo termine**, come documentato da alcuni Autori

- Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. J Perinatol Dec;2004 24(12):757-762.
- McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr. 2007 Apr;85(4):931-45

Ferro e Pretermine

- Nei neonati, e in special modo nei neonati pretermine, la carenza di Ferro e l'anemia ferrocarenziale sono associate a deficit nello sviluppo neurocognitivo
- La supplementazione di ferro può prevenire tale deficit

Carenza legata alla combinazione di:

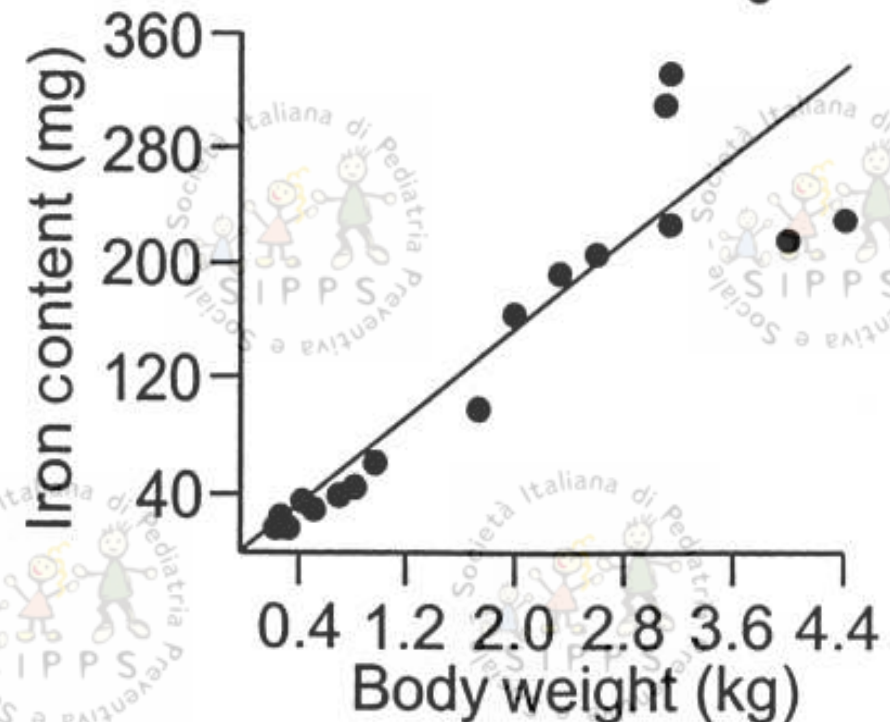
- ❖ interruzione degli apporti placentari
- ❖ inadeguata produzione di sostanze "proattive" (eritropoietina)
- ❖ più breve durata della vita del RBC (emolisi)
- ❖ rapida crescita corporea
- ❖ aumentate perdite iatrogene (prelievi)



- Un neonato di 1,5 kg alla nascita ha la metà delle riserve di ferro rispetto a un bambino di 3 kg

Questo determina un'anemia a 4-8 settimane di età più evidente quanto minori sono l'età gestazionale ed il peso alla nascita

...iron requirements for fetal growth rise steadily in proportion to the weight of the fetus



- Complicanze dell'obesità

ANOMALIE CARDIOVASCOLARI

- Ipertensione
- Aterosclerosi
- Ipertrofia ventricolare sinistra

ANOMALIE METABOLICHE

- Diabete mellito tipo II
- Dislipidemia

ANOMALIE SCHELETRICHE

- Malattia di Blount
- Epifisiolisi dell'anca
- Piede piatto
- Ginocchio valgo

ANOMALIE RESPIRATORIE

- Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna
- Asma



Obesità

ANOMALIE GASTROENTERICHE

- Steatosi epatica
- Colelitiasi

CARENZA DI FERRO

- Anemia

Carne & Legumi ma non solo...

- Ferro Eme: presente soprattutto nelle carni, nel tuorlo d'uovo e nel pesce in genere; altamente assorbibile, indipendentemente dalla composizione qualitativa della dieta
- Ferro non Eme: presente nei prodotti di origine vegetale, utile «potenziarne» l'assorbimento assumendo contemporaneamente della vitamina C, che ne facilita l'assimilazione

legumi

cereali integrali

ortaggi a foglia verde, in particolare asparagi e spinaci

semi di zucca, prezzemolo

noci, mandorle e datteri, prugne secche

erbe aromatiche secche (maggiorana, origano e alloro, cumino)

Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age (Review)

De Regil LM, Jefferds MED, Sylvesty AC, Dowsewell T



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is the abstract of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library
2011, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)

Fonte indipendente di consulenza e di comunicazioni sui rischi associati alla catena alimentare, creata nell'ambito di un programma globale con l'obiettivo di migliorare la sicurezza alimentare nell'UE



**Il Ferro risulta utile per il
corretto
sviluppo cognitivo dei bambini**

Linee Guida Ministero della Salute Nutrizione in Età Pediatrica

- La supplementazione di ferro **PREVIENE LO SVILUPPO DI ANEMIA SIDEROPENICA** e il declino nei punteggi di sviluppo psicomotorio
- Un apporto ottimale di ferro nell'infanzia si associa positivamente agli **INDICI DI CRESCITA E DI SVILUPPO PSICOINTELLETTIVO**

Le Raccomandazioni marziali per il Pretermine/Basso Peso

- OMS: profilassi universale con ferro al dosaggio di 2 mg/kg, iniziando dal 2° mese di vita per i primi 2 anni di vita
- AAP: 2 mg/kg nei neonati allattati al seno ed a 1 mg/kg nei neonati con latte artificiale fortificato, iniziando dal 1° mese di vita e proseguendo per tutti i primi 12 mesi di vita

ESPGHAN - dosaggi consigliati per il neonato pretermine

	DOSE DI FERRO RACCOMANDATA DALL'ESPGHAN (*)	INIZIO E DURATA DELL'INTEGRAZIONE
< 1500 gr	2-3 mg/kg/die	da 2-4 settimane di vita fino a 6-12 mesi
> 1500 gr	1-2 mg/kg/die	da 2-6 settimane di vita fino a 6 mesi

(*) ESPGHAN = European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
J Ped Gastroenterol Nutr 2010; 50: 85-91

E per il nato a termine ?

Deficit di Ferro – Prevenzione

Iron status in exclusively breast-fed infants.

Calvo EB¹, Galindo AC, Aspres NB.

PEDIATRICS[®]

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

1. ALLATTAMENTO MATERNO ESCLUSIVO PER I PRIMI 4-6 MESI

Nei lattanti alimentati al seno dopo il 4° mese va considerata la possibilità di integrare con Ferro

Ferro – Fabbisogno giornaliero

- 8-11 mg tra i 6-12 mesi
- 6-9 mg tra 1-3 anni
- 6-10 mg tra 4-8 anni
- 8-11 mg tra 11-13 anni
- 12 mg per gli adolescenti e le adolescenti non mestruate
- 18 mg per le adolescenti mestruate



I lattanti allattati con LM esclusivo richiedono fonti supplementari di Fe:

- nati a termine: 1 mg/kg dai 4 mesi
- pretermine 2-4 mg/kg entro 1 mese

Ferro: conclusioni

- Sono ben definiti gli effetti di una carenza di Ferro
- La letteratura disponibile mostra una relazione tra carenza di Ferro e compromissione dello sviluppo cognitivo e di altri sistemi organici
- Il latte materno è una fonte di Ferro altamente assimilabile, ma non può essere che una fonte temporanea: il lattante utilizza le riserve di ferro accumulate durante la vita fetale, con l'introduzione delle pappe aumentano le necessità e una carenza, in questa fase delicata della crescita, potrebbe compromettere il normale sviluppo psicomotorio del bambino
- Una fonte esogena di Ferro è raccomandata anche durante il periodo di crescita stabile, soprattutto nei soggetti più fragili
- L'apporto medio di ferro nei bambini e ragazzi è spesso inferiore ai valori raccomandati dai LARN, quindi vi è un elevato rischio non solo di anemia carenziale franca, ma anche di deficit subclinici di ferro con possibile ridotta capacità di attenzione e basso rendimento scolastico.

Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 2010 Nov;126(5):1040-50. Epub 2010 Oct 5.

Vitamina K nel neonato: problematiche

- Limitato passaggio transplacentare di vitamina K
- Il latte materno contiene scarse quantità di vitamina K (1,5 ug/l, a fronte dei 40-80 ug/l dei latti formulati)
 - La flora intestinale negli allattati al seno non produce vit K
- Diverse formulazioni proposte
- Aumento dei gruppi a rischio di difetto
 - Evoluzione nelle strategie della profilassi



Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB): 3 forme cliniche

- **Forma precoce:** prime 48 ore di vita associata ad anticonvulsivanti materni
- **Forma classica:** 2° - 6° giorno in allattati al seno; sanguinamento dal tratto gastroenterico
- **Forma tardiva:** 8° giorno - 6° mese in allattati esclusivamente al seno senza adeguata profilassi con Vit K; emorragie del SNC anche devastanti

VKDB: il problema in cifre

Early 0.25% - 1.7% nati vivi
Italia 1250-8500 casi/anno

Late 4.4-7.2/10⁵ nati vivi
Italia 22- 36 casi/anno



Fattori di rischio VKDB nel neonato

- Assunzione antagonisti da parte della madre
(Warfarin, Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina)
 - Allattamento al seno
 - Prematuri
 - SGA
 - Ittero colostatico
- Sindromi da malassorbimento

Vit. K i.m.

American Academy of Pediatrics, Nutrition Committee

American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics 2003

AAP raccomanda una somministrazione di 0,5 – 1 mg i.m. subito dopo la nascita a tutti i neonati in quanto:

- efficace nella totalità della prevenzione di forme precoci
- riduce largamente l'incidenza delle forme tardive

Anche se l'esclusiva profilassi i.m. potrebbe non proteggere la totalità dei neonati "sani", per un decremento della concentrazione ematica a partire dalla 5° settimana

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline

Marloes M. IJland • Rob Rodrigues Pereira •
Elisabeth A.M. Cornelissen

Eur J Ped 167:165-169, Feb 2008

- Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries

Van Hasselt et al, Pediatrics, 2008

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline

Eur J Ped 167:165-169, Feb 2008

Marloes M. IJland • Rob Rodrigues Pereira •
Elisabeth A.M. Cornelissen

Valutazione efficacia schema olandese: 1 mg x os birth + 25 µg 1-13 weeks

- 6 casi di VKDB nel periodo 1 genn-31 dic 2005

- Età media di comparsa: 5 settimane + 2 giorni

- Tutti neonati in allattamento esclusivo

- 1 caso idiopatico / 5 casi affetti da atresia biliare o colestasi

- 2 casi con emorragia cerebrale

incidenza calcolata: late VKDB 3.2 per 100,000

VKDB tardiva idiopatica: 0.5 per 100,000

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline

Marloes M. IJland · Rob Rodrigues Pereira ·
Elisabeth A.M. Cornelissen

Eur J Ped 167:165-169, Feb 2008

...aumentare la dose consigliata giornaliera a 50 $\mu\text{g}/\text{die}$
(dose simile a quella garantita negli allattati con
formula) potrebbe prevenire anche i casi di VKDB
secondari a colestasi

Profilassi della malattia emorragica del neonato da carenza di vitamina K

Intramuscolare
(0.5 mg alla nascita)

**50 microgr/die per os dal 15° gg
fino 14 sett. (allattati al seno)**

Orale
(2 mg alla nascita)

**50 microgr/die per os dalla 1a sett.
fino 14 sett. (allattati al seno)**

Fluoro



- Rinforza la struttura cristallina dello smalto con formazione di fluoro
- Favorisce la remineralizzazione dello smalto demineralizzato
- Possiede effetto antimicrobico (specie su *Streptococcus mutans*), diminuendone i tempi di moltiplicazione e la capacità di adesione ai tessuti orali

Fluoro e dieta

- Normativa italiana ('85): nelle acque minerali deve essere 0.8-1.7 mg/l (è considerato protettivo per concentrazioni poco < 1 mg/l)
- Le acque minerali italiane contengono mediamente 0.2 mg/l, eccetto le "fluorate"
- Fonti alimentari sono:
 - pesce (0.2-3 mg/kg),
 - frutti di mare (0.3-1.5 mg/kg),
 - uova (0.3 mg/kg) e
 - tè (0.5 mg/kg).



Fluoroprofilassi 0-6 mesi

- è possibile somministrare 0.25 mg/die

raccomandazione B, ovvero...considerata sul consenso degli esperti

"Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva"

Ministero del Lavoro, della Salute e delle
Politiche Sociali

Fluoroprofilassi 6 mesi-3 anni

0.25 mg/die

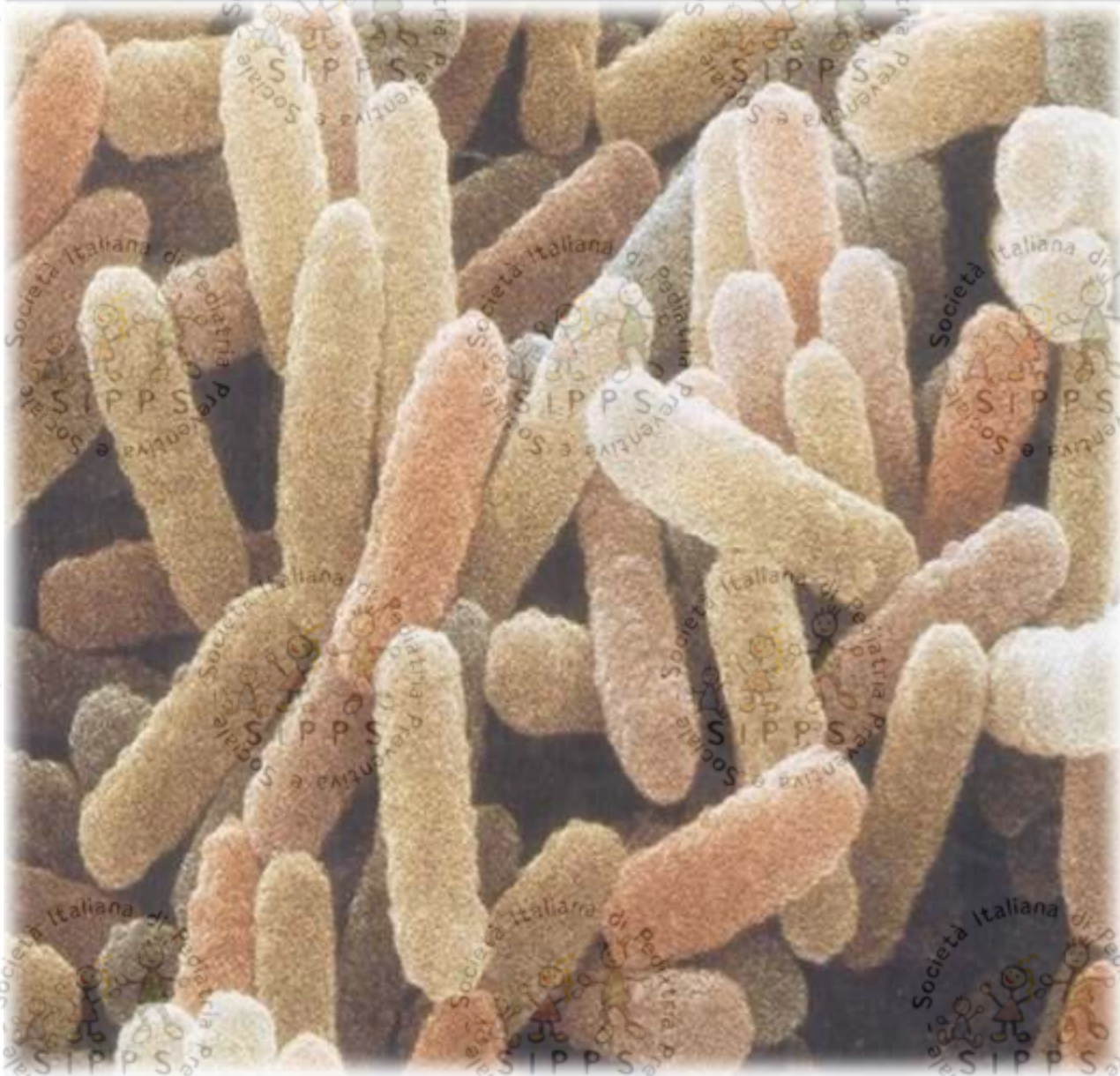
- Forza della raccomandazione A
- Grado dell'evidenza 1

...ovvero fortemente raccomandata (metanalisi RCT)

Fluoroprofilassi topica

- La somministrazione di fluoro per via topica attraverso l'uso di paste dentifrice a basso contenuto di fluoro (500-1000 ppm):
 - non è consigliata nel primo anno di vita, e sino ai 3 anni si ritiene sia ad elevato rischio di fluorosi
 - può essere utilizzata dai 3 ai 6 anni, due volte al giorno
 - dopo i 6 anni è l'unica consigliata

Probiotici



Siamo ciò che mangiamo

Utilizzo dei probiotici nel neonato: razionale

- Alla nascita, il tratto GI del neonato è prontamente colonizzato da batteri vaginali e fecali
- Questa colonizzazione è fondamentale per lo sviluppo del soggetto e per la sua omeostasi, poiché “istruisce” il sistema immunitario in modo tale che sviluppi competenza verso un'ampia varietà di antigeni microbici
- Il corretto sviluppo del sistema immunitario associato ad una normale colonizzazione dell'intestino determina una riduzione del rischio di malattia infiammatoria immuno-allergica.

Sviluppo della flora batterica intestinale

Prima del parto

Nascita

4 giorni

20 giorni

4-6 mesi

Flora eterogenea

Inoculazione orale con batteri intestinali/vaginali

Influenza della dieta

Prevalenza di bifidobatteri



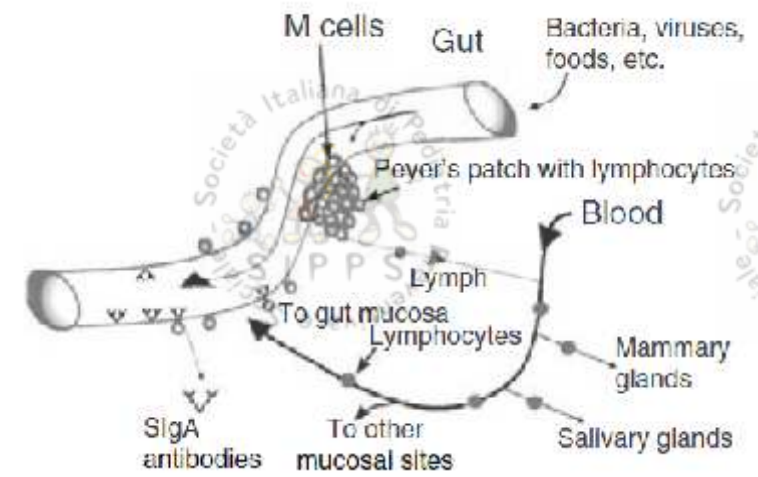
Latte materno: “the perfect nutrient”

Promuove lo sviluppo di una **microflora intestinale** protettiva nei confronti di specifici patogeni, in particolare lattobacilli e bifidobatteri

Salminen et al 2005

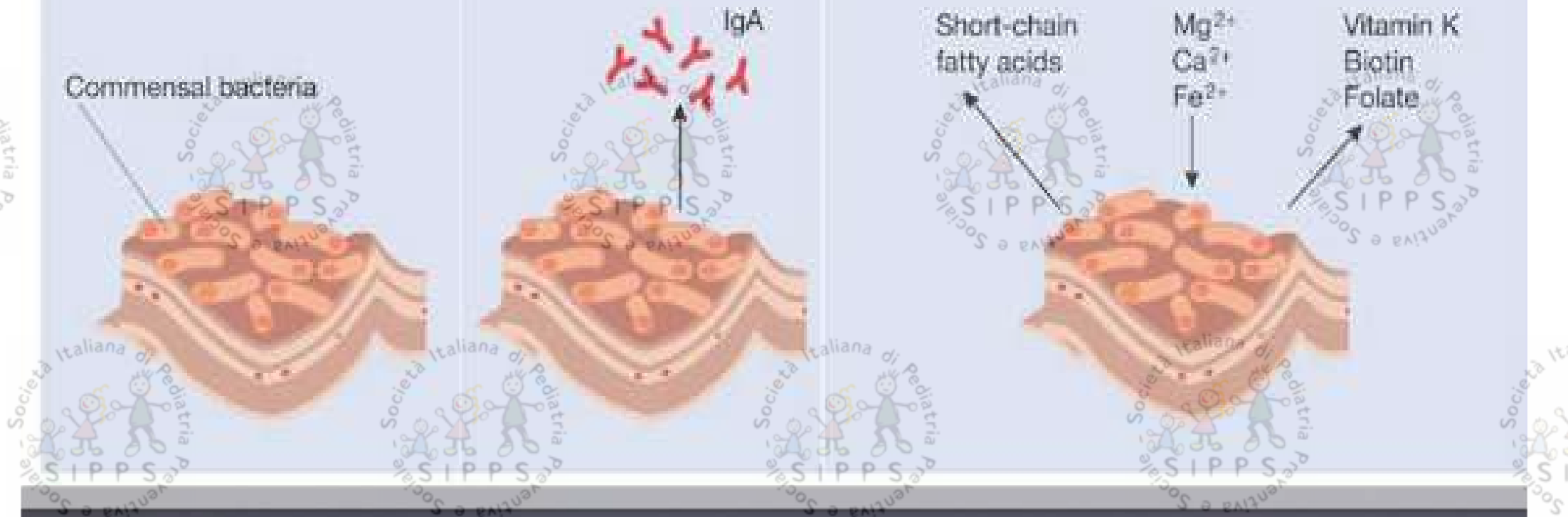
- promozione di **microflora simil-probiotica** che riduce la concentrazione e il numero di germi patogeni

“enteromammaric link”



Funzioni del microbiota intestinale

FUNZIONE DI BARRIERA	FUNZIONE IMMUNITARIA	FUNZIONE METABOLICA
Inibizione adesività batterica Competizione per i nutrienti Competizione per i recettori Produzione sostanze antimicrobiche	Incremento IgA Sviluppo sistema immune Potenziamento attività linfociti T Aumento produzione citochine	Sintesi Vitamine Assorbimento del ferro Fermentazione dei residui alimentari non digeribili Produzione di SCFA



Fattori prenatali

condizionanti il microbiota neonatale

E' probabile che il feto sia esposto alla colonizzazione deglutendo il liquido amniotico

Il DNA di questi batteri è stato infatti rinvenuto nel meconio

Resta ancora da stabilire se questi batteri possano essere causa di infiammazione o, se in bassa carica, possano indurre meccanismi di tolleranza

Fattori neonatali che influenzano il microbiota intestinale

Modalità di nascita

Parto cesareo	Parto vaginale
• Batteri ambientali	• Batteri vaginali e fecali
↓ <i>Bifidobacteria</i>	↑ <i>Bifidobacteria</i>
↓ <i>Bacteroides fragilis group</i>	↑ <i>Bacteroides fragilis group</i>
↑ <i>Clostridium difficile</i>	↑ <i>Escherichia coli</i>
	↓ <i>Clostridium difficile</i>

X



Età gestazionale

Ospedalizzazione

Infezioni/malattie materne/Igiene

Terapia antibiotica

Latte materno	Formula
↓ <i>Bifidobacteria</i>	↑ <i>Enterobacteria</i>
Streptococchi, Staphylococchi, Enterococchi, Lactobacilli, Enterobacteria	↑ <i>Clostridium difficile</i>



X

Dieta

Fattori postnatali

condizionanti il microbiota neonatale

Parto Spontaneo vs Taglio Cesareo

Incremento d'incidenza di TC sia nel mondo occidentale sia nei paesi in via di sviluppo

L'aumento di TC correla con una elevata incidenza di malattie autoimmuni e allergiche quali diabete di tipo 1, IBD, sclerosi multipla, asma, dermatite atopica, rinite

Si può ipotizzare che alla base di tali patologie vi sia anche una differenza nella composizione del microbiota intestinale prevalente in *Staphylococcus and Acinetobacter* nei nati da TC, piuttosto che i Lactobacilli predominanti nel nato da parto eutocico

Fattori postnatali condizionanti il microbiota neonatale

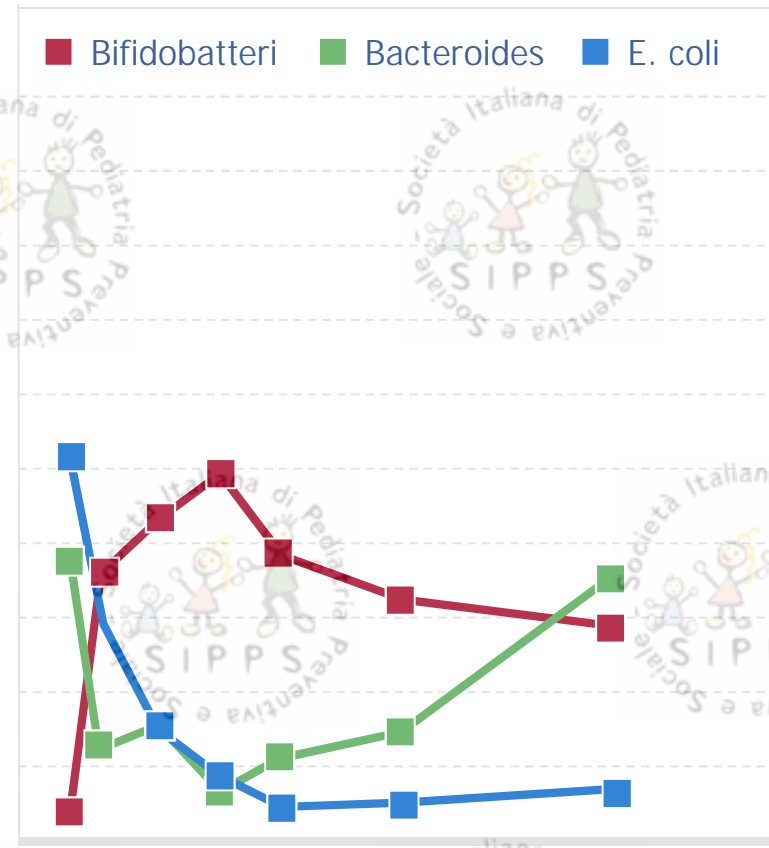
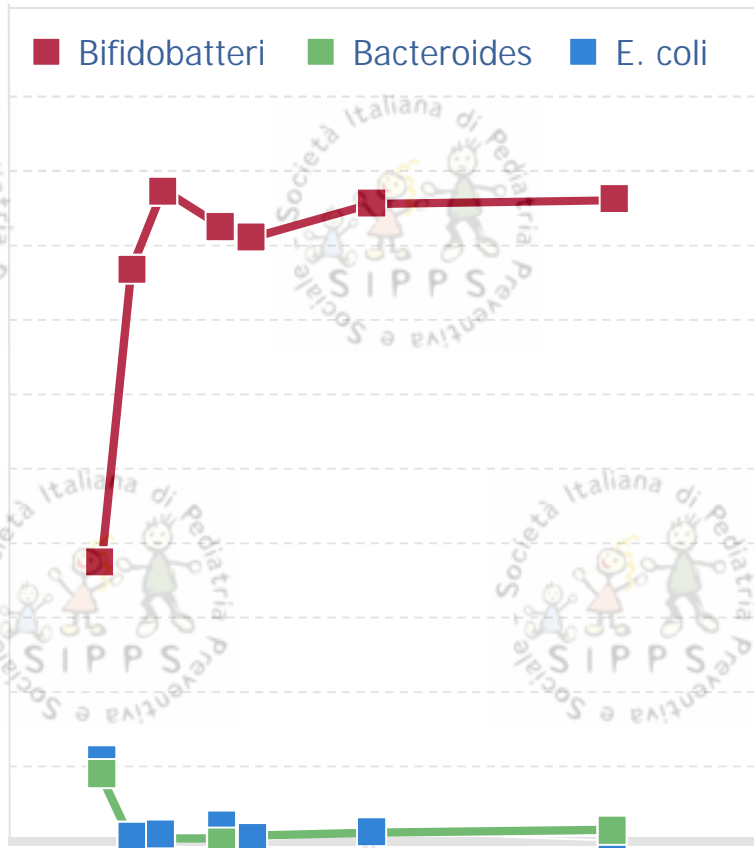
Latte materno vs Formula

Il latte materno riduce l'incidenza di infezioni in modelli umani e animali

Fattori benefici del latte materno sono: immunoglobuline, citochine, lattoferrina, lisozima, fattori di crescita

Nel latte materno gli oligosaccaridi promuovono la corretta crescita del microbiota e di Bifidobacteri

Differente crescita batterica in neonati allattati al seno o artificialmente



Gli allattati al seno presentano una microflora intestinale a prevalenza di bifidobatteri, molto diversa dagli allattati con formula

Fattori postnatali condizionanti il microbiota neonatale

Antibioticoterapia

L'esposizione agli antibiotici può ridurre la diversità del microbiota intestinale e ritardare la colonizzazione di batteri benefici

La crescita eccessiva di specie patogene è aumentata dopo pochi giorni di esposizione antibiotica

"IMMUNONUTRIZIONE"

- Somministrazione **INTEGRATIVA** di nutrienti specifici per

- modulare la reazione flogistica, favorendo la

- diminuzione dello stato infiammatorio**

- incrementare la risposta di difesa del soggetto,

- favorendo l'azione del sistema immunitario**

Lactobacillus rhamnosus GG e L. reuterii si sono dimostrati efficaci nel prevenire la colonizzazione dell'intestino da *Candida* spp., un processo che spesso precede le sepsi fungine.

Manzoni P et al.

Table 2 Main Trials of Probiotics to Prevent LOS or Colonization by *Candida* spp. in Preterm Infants in NICU

	Probiotic used	Primary outcome	Incidence in the probiotic group (%)	Incidence in the placebo group (%)	p value
Manzoni et al, 2006 ³⁵	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Candida</i> gut colonization in <1500-g neonates	23.1	48.8	0.01
Romeo et al, 2011 ³⁷	<i>Lactobacillus reuterii</i>	<i>Candida</i> gut colonization in <2500-g neonates	7.1	22.9	0.01
Romeo et al, 2011 ³⁷	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Candida</i> gut colonization in <2500-g neonates	10.7	22.9	0.01
Manzoni et al, 2006 ³⁵	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	LOS in <1500-g neonates	48.7	53.6	NS
Kitajima et al, 1997 ⁶³	<i>Bifidobacterium breve</i>	LOS in <1500 g neonates	2.2	0	NS
Dani et al, 2002 ⁶⁴	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	LOS in <1500-g neonates	4.7	4.1	NS
Costalos et al, 2003 ⁶⁵	<i>Saccharomyces boulardii</i>	LOS in <1500-g neonates	5.8	8.3	NS
Bin-Nun et al, 2005 ⁶⁶	<i>Bifidobacterium infantis</i> ; <i>Streptococcus thermophilus</i> ; <i>Bifidobacterium bifidus</i>	LOS in <1500-g neonates	43	32.89	NS
Lin et al, 2005 ⁶⁷	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	LOS in <1500-g neonates	12.2	19.2	NS
Stratiki et al, 2007 ⁶⁸	<i>Bifidobacterium longum</i>	LOS in <1500-g neonates	0	9.7	0.09
Lin et al, 2008 ⁶⁹	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	LOS in <1500-g neonates	19.8	11.5	0.06
Samanta et al, 2009 ⁷⁰	<i>Bifidobacterium lactis</i> ; <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	LOS in <1500-g neonates	14.2	29.5	0.02
Rougé et al, 2009 ⁷¹	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Bifidobacterium longum</i>	LOS in <1500-g neonates	33.3	26.5	NS

Abbreviations: LOS, late-onset sepsis; NICU, neonatal intensive care unit; NS, not significant.

Probiotici e NEC



Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial

Paolo Manzoni^{a,*}, Michael Meyer^b, Ilaria Stolfi^c, Matteo Rinaldi^d, Silvia Cattani^e, Lorenza Pagni^f, Mario Giovanni Romeo^g, Hubert Messner^h, Lidia Decembrinoⁱ, Nicola Latorgia^j, Federica Vagnarelli^k, Luigi Memo^l, Linda Bordignon^l, Milena Maule^m, Elena Galloⁿ, Michael Mostert^o, Michele Quercia^p, Lina Bollani^q, Roberto Pedicino^r, Livia Renzullo^h, Pasqua Betta^s, Fabrizio Ferrari^t, Tanith Alexander^b, Rosario Magaldi^d, Daniele Farina^u, Fabio Mosca^l, Mauro Stronati^h

La somministrazione profilattica di probiotici (in particolare LGG) riduce il rischio di NEC in 774 VLBW

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3.

Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

16 trials clinici con un totale di 2842 neonati

- Probiotici per via enterale hanno ridotto significativamente l'incidenza di:
 - **NEC di grado grave** (stadio II o più) (RR 0.35, 95% CI 0.24-0.52)
 - **Mortalità** (RR 0.40, 95% CI 0.27-0.60).

Authors' conclusions

Enteral supplementation of probiotics prevents severe NEC and all cause mortality in preterm infants. Our updated review of available evidence **supports a change in practice.** More studies are needed to assess efficacy in ELBW infants and assess the most effective formulation and dose to be utilized.

Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis.



DHA e sviluppo feto-neonatale

- La supplementazione nella dieta con DHA viene più considerata negli ultimi anni e si sta valutando la sua importanza sia in gravidanza che nelle prime epoche di vita.
- Tale importanza nel feto/neonato è relativa non solo allo sviluppo neurocognitivo e alla maturazione retinica ma anche a proprietà anti-infiammatorie, probabilmente attraverso vie neurotrasmettitorici (RCT/studi osservazionali/modelli animali)
- Particolare importanza sull'utilizzo del DHA specialmente nei feti/neonati più vulnerabili

Rogers et al, Pharmacological Research, 2013

DHA: categorie a rischio di carenza

- Popolazione del mondo occidentale per un generale impoverimento della dieta anche in gravide di neonati a termine
- Pretermine (DHA ha una concentrazione plasmatica materna più elevata nel terzo trimestre di gravidanza/periodi in NP senza LCPUFA)
- Donne fumatrici (inibizione della sintesi)
- Diete vegane (apporto scarso con la dieta)

Valentine CJ. Advanced Nutrients 2012

Szajewska H et al. Annals of Nutrition and Metabolism 2011

DHA e Pretermine

Funzione strutturale: costituzione delle membrane cellulari

Funzione metabolica: immunità/infiammazione, aggregazione piastrinica, pressione arteriosa, attività cardiaca

Sviluppo psicomotorio

Sviluppo SNC

Performance visive

Concentrazione plasmatica materna più elevata in DHA nel 3° trimestre di gravidanza

Periodi in NP povera di LCPUFA

Basso contenuto in DHA e possibili effetti neurocomportamentali in età evolutiva

- **Diminuita acuità visiva**
- **Deficit di attenzione**
- **Ipereccitabilità**
- **Minor capacità al “problem solving”**
- **Comportamento stereotipato**
- **Alterazioni nei circuiti dopaminergici e serotoninergici**

Carlson, AJCN (2009)
Innis et al, J of N (2011)

Evidenze dai trials

Effetti a	breve <12m	medio 18-36m	lungo termine >36m
Agostoni et al	+	no	?
Auestad et al	no(-)	no	?
Birch et al	+	+	+
Bouwstra et al	+	no	?
Willatts et al	+	?	(+)

+ = effetto positivo, no = non effetto misurabile,
- = effetto negativo, ? = non indagato

Possibili raccomandazioni DHA

0-6 ms
mg tot
50-100

6 ms-6 aa
mg tot
100-200

6 aa - 12 aa
mg tot
100-400

Basata su
Trials clinici e
studi osservazionali

Dati limitati:
Pochi trials clinici

Assenza di dati
in soggetti sani,
pochi i dati su bambini
con patologia cronica

L'evidenza

Luteina

- è un **carotenoide**, in particolare una **Xantofilla**
 - I Carotenoidi sono pigmenti molto diffusi in natura contenuti in fiori, frutti e verdure
 - La **Luteina** è il più importante carotenoide, presente in maniera elettiva nel **cristallino**, nella **retina** e nella **macula lutea** di cui costituisce il **principale elemento** (parte centrale della retina, deputata alla visione distinta)

azione antiossidante

nei confronti dei radicali liberi in eccesso a livello della retina ed in particolare nelle zone retiniche ancora non completamente vascolarizzate (*particolarmente nel neonato prematuro*)



Luteina – le evidenze

- La sua assunzione con la dieta comporta un aumento della concentrazione del pigmento a livello della macula
- Maggiori livelli di pigmento a livello maculare si associano positivamente ad un ridotto rischio di cataratta e degenerazione maculare senile
- Studi osservazionali hanno aperto nuove ipotesi sull'effetto delle xanthofilline nella riduzione del rischio di alcuni tipi di neoplasie, in particolare mammaria e polmonare
- Potenziale contributo della luteina addirittura nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

[Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB](#)
[J Am Coll Nutr. 2004 Dec;23\(6 Suppl\):567S-587S](#)

LATTOFERRINA

ATTIVITA'
ANTIMICROBICA

INFLUENZA
SULL'ASSORBIMENTO
DEL FERRO

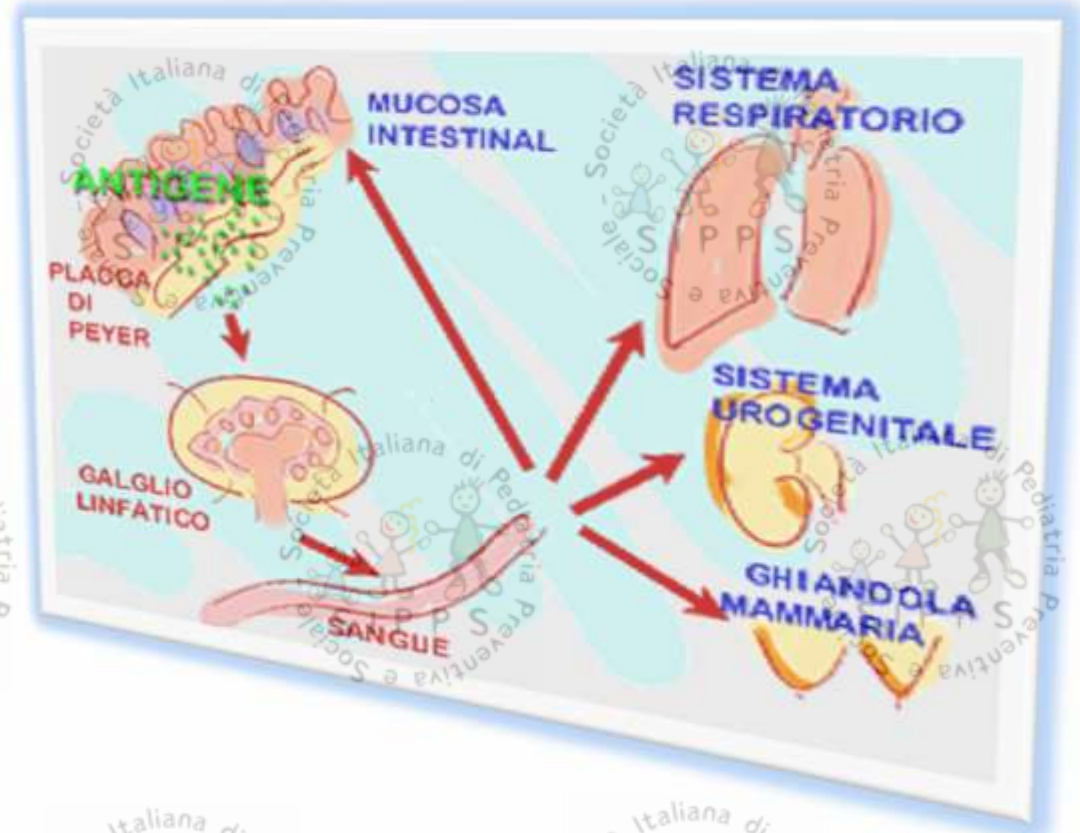
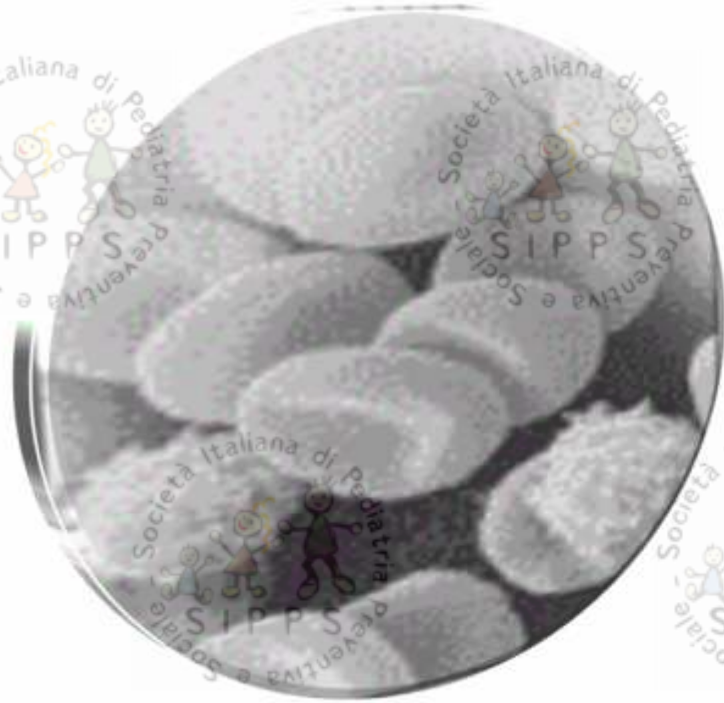
ATTIVITA' ANTIVIRALE

ATTIVITA'
ANTINFIAMMATORIA

ATTIVITA'
IMMUNOMODULANTE

ATTIVITA'
ANTIMICOTICA

Sintesi della lattoferrina



■ E' un fattore dell' immunita' naturale, presente nelle mucose e nei granuli dei neutrofili insieme ad altri fattori quali il lisozima e la lattoperossidasi

Qual è la lattoferricina migliore ?

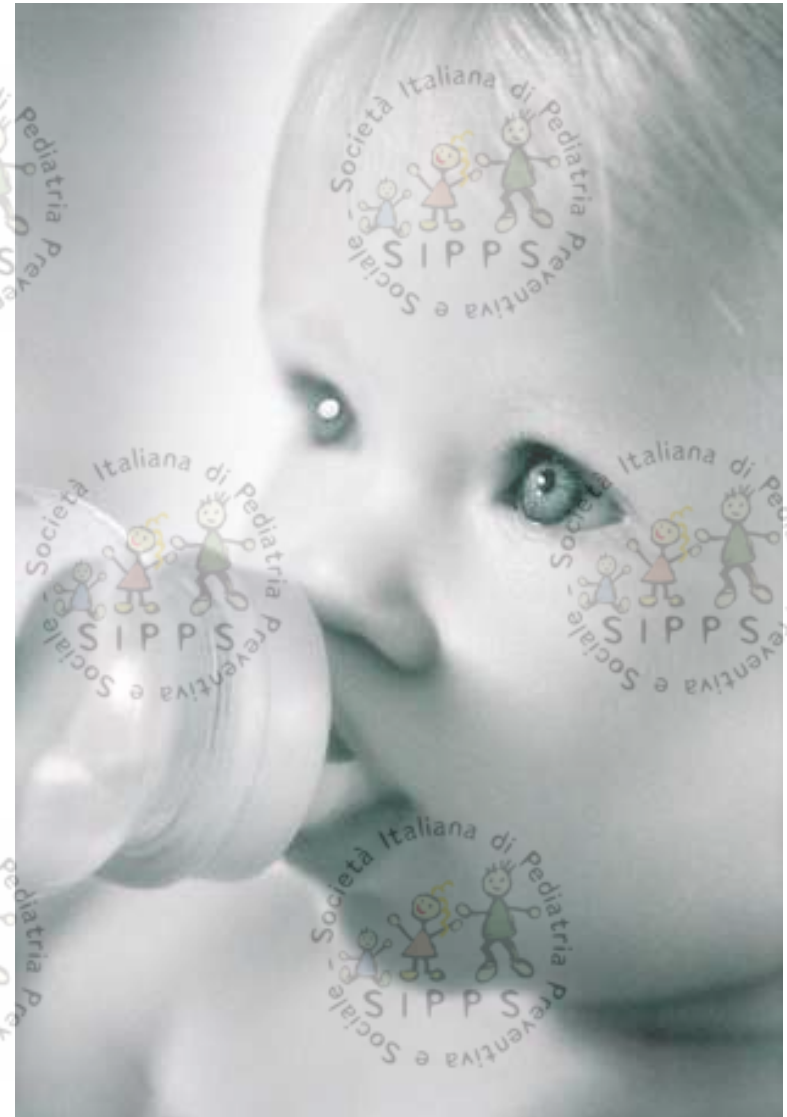
❖ La lattoferricina bovina, rispetto alla caprina, murina e umana (derivate dalle rispettive lattoferrine), possiede la migliore attività antibatterica (esaminando MIC e MBC) verso *Escherichia Coli* e *S. Aureus*



LATTOFERRINA, SEPSI NEONATALE E NEC

1. Efficacia confermata nel prevenire la sepsi nei neonati < 1500 gr. Efficacia maggiore nei neonati < 1000 gr

1. In associazione alla somministrazione di LGG **riduzione significativa della NEC, non evidenza di efficacia se somministrata singolarmente**
2. Necessità di studi randomizzati controllati volti a valutare la **dose**, la **durata** e il **tipo di lattoferrina** somministrata (umana o bovina) nella prevenzione della sepsi e della NEC.





- La lattoferrina è una proteina dell'immunità naturale dalle proprietà diverse ma con ormai note proprietà immunomodulanti

- Un crescente interesse negli ultimi anni ha portato a scoprire i meccanismi d'azione e l'impatto su diversi tipi

Quale futuro?

Una miglior conoscenza del ruolo di questa glicoproteina nella patogenesi di alcune malattie potrà permettere il loro utilizzo in campo diagnostico, preventivo e terapeutico



Randomized Controlled Trial of Talactoferrin Oral Solution in Preterm Infants

Michael P. Sherman, MD, PhD¹, David H. Adamkin, MD², Victoria Niklas, MD^{3,*}, Paula Radmacher, PhD², Jan Sherman, PhD^{1,4}, Fiona Wertheimer, DO³, and Karel Petrak, PhD^{5,†}

Objective To evaluate the safety and explore the efficacy of recombinant human lactoferrin (talactoferrin [TLf]) to reduce infection.

Study design We conducted a randomized, double blind, placebo-controlled trial in infants with birth weight of 750-1500 g. Infants received enteral TLf (n = 60) or placebo (n = 60) on days 1 through 28 of life; the TLf dose was 150 mg/kg every 12 hours. Primary outcomes were bacteremia, pneumonia, urinary tract infection, meningitis, and necrotizing enterocolitis (NEC). Secondary outcomes were sepsis syndrome and suspected NEC. We recorded clinical, laboratory, and radiologic findings, along with diseases and adverse events, in a database used for statistical analyses.

Results Demographic data were similar in the 2 groups of infants. We attributed no enteral or organ-specific adverse events to TLf. There were 2 deaths in the TLf group (1 each due to posterior fossa hemorrhage and post-discharge sudden infant death), and 1 death in the placebo group, due to NEC. The rate of hospital-acquired infections was 50% lower in the TLf group compared with the placebo group ($P < .04$), including fewer blood or line infections, urinary tract infections, and pneumonia. Fourteen infants in the TLf group weighing <1 kg at birth had no gram-negative infections, compared with only 3 of 14 such infants in the placebo group. Noninfectious outcomes were not statistically significantly different between the 2 groups, and there were no between-group differences in growth or neurodevelopment over a 1-year posthospitalization period.

Conclusion We found no clinical or laboratory toxicity and a trend toward less infectious morbidity in the infants treated with TLf. (*J Pediatr* 2016; ■: ■-■).

Trial registration ClinicalTrials.gov: NCT00854633.

Hospital-acquired infections represent the majority of diseases affecting preterm infants in neonatal intensive care units (NICUs).¹ Because hospital-acquired infections are associated with increased length of hospital stay and significant in-

Grazie per l'attenzione