



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

1000 gradini per il futuro dei bambini

Atti XXIX Congresso Nazionale SIPPS

Relazioni, abstract e comunicazioni orali

POSITION PAPER

Diete vegetariane in gravidanza ed in età evolutiva

CONSENSUS VIS

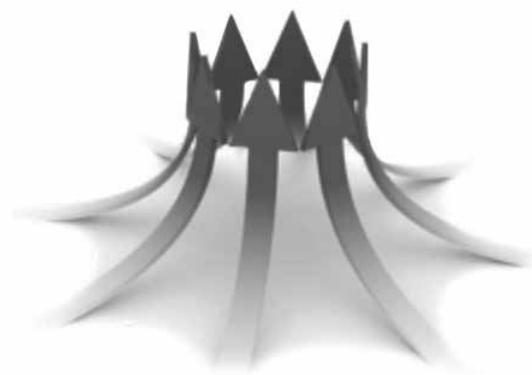
Vitamine Integratori Supplementi

NH Laguna Palace

Venezia, 14-17 settembre 2017

CONSENSUS SIPPS – FIMP – SIMA

VIS - VITAMINE INTEGRATORI SUPPLEMENTI



GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori

Giuseppe Di Mauro

Presidente Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche
Pediatria di Famiglia ASL Caserta - Regione Campania

Vito Leonardo Miniello

Responsabile Unità Operativa di Nutrizione.
Università di Bari.
Vice Presidente SIPPS

Revisore

Andrea Vania

Prof. Aggr. di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma. Componente Direttivo SIMA

Segreteria generale

Maria Carmen Verga

Pediatria di Famiglia
ASL Salerno, Vietri sul Mare
Segretario Nazionale SIPPS

Autori

Massimo Agosti

Direttore Dipartimento Materno-Infantile
Direttore U.O. Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria Verbano

Salvatore Barberi

Dipartimento Materno Infantile
ASST Fatebenefratelli-Sacco – Milano

Marcello Bergamini

Pediatria di Famiglia.
AUSL Ferrara

Luca Bernardo

Direttore SC di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli - Milano

Roberto Berni Canani

Dipartimento di Scienze Mediche
Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti
CEINGE Biotecnologie Avanzate

Ilaria Bitetti

UOC Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Gianni Bona

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Attilio Boner

Direttore UOC di Pediatria
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Ospedale della Donna e del Bambino, Verona

Domenico Careddu

Pediatria di Famiglia, Novara
Segretario Nazionale all'Organizzazione FIMP. Vicepresidente SIMN (Società Italiana di Medicina Naturale)

Marco Carotenuto

UOC Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Giampietro Chiamenti

Presidente Nazionale Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Elena Chiappini

SODc Malattie Infettive Pediatriche,
Dipartimento di Scienze della Salute,
Università di Firenze, AOU Meyer, Firenze

Iolanda Chinellato

S.C. Pediatria, P.O.C. SS. Annunziata, Taranto

Fernanda Cristofori

Clinica Pediatrica, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

Iride Dello Iacono

UOS Pediatria ed Allergologia
Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Alfredo De Simone

UOS Pediatria ed Allergologia
Ospedale Fatebenefratelli,
Benevento

Lucia Diaferio

Specialista in Pediatria, Bari

Dora Di Mauro

Specialista in Pediatria, Parma

Francesco Di Mauro

Scuola di specializzazione in Pediatria, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Carmen Di Scala

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Anna Di Sessa

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

Maria Esposito

UOC Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Michele Fiore

Pediatria di Famiglia. ASL3 Genovese, Genova

Ruggiero Francavilla

Clinica Pediatrica, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

Antonia Gentile

Clinica Pediatrica, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

Daniele Giovanni Ghiglioni

UOSD Pediatria ad alta intensità di cura, Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano e Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Massimo Landi

Pediatria di famiglia - ASL TO 1, Torino
Collaboratore di ricerca Allergologia e Pneumologia pediatrica CNR Palermo

Valentina Lanzara

UOC Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Alberto Martelli

Direttore UOC Pediatria e Neonatologia Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese

Vito Leonardo Miniello

Responsabile Unità Operativa di Nutrizione. Università di Bari. Vice Presidente SIPPS

Emanuele Miraglia Del Giudice

Professore Ordinario di Pediatria Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

Alice Monzani

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Fabio Mosca

Direttore U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Mena Palma

Pediatra di Famiglia ASL Salerno, Battipaglia

Giulia Paiola

Dipartimento di scienze chirurgiche odontostomatologiche materno infantili, sezione Pediatria. Ospedale della Donna e del Bambino, Verona

Diego Peroni

Professore Ordinario di Pediatria U.O. di Pediatria, AOUP, Università di Pisa

Angelo Pietrobelli

Professore Associato di Pediatria Professore Associato di Nutrizione Pediatrica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi-Verona
Adjunct Associate Professor Pennington Biomedical Research Center. Baton Rouge, LA, USA

Francesco Precenzano

UOC Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Mariateresa Russo

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Giuseppe Saggese

Professore Ordinario di Pediatria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa Direttore Rivista SIPPS; componente consiglio direttivo SIPPS

Maria Grazia Sapia

Referente FIMP "Ambiente" - Pediatra di Famiglia, Cosenza

Silvia Savastio

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute. Università del Piemonte Orientale, Novara

Immacolata Scotese

Pediatra di Famiglia ASL Salerno, Campania

Giovanni Simeone

Pediatra di Famiglia ASL Brindisi, Mesagne

Giovanna Tezza

Specialista in Pediatria, Verona

Elvira Verduci

Ricercatore di Pediatria Ospedale San Paolo Dipartimento Scienze della Salute Università degli Studi di Milano

Leo Venturelli

Pediatra di Famiglia, Garante dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Bergamo

Maria Carmen Verga

Pediatra di Famiglia ASL Salerno, Vietri sul Mare Segretario Nazionale SIPPS

È una iniziativa della

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)



Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)



Federazione Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA)



Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una versione integrale della Consensus e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale www.sipps.it sezione RIPPS

Nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso

ELENCO DEGLI ACRONIMI

| | | | | | |
|---------------------|--|----------------|--|-------------------|---|
| 5-HT | 5-idrossi-triptamina | DALYs | Disability-Adjusted Life Years – Anni persi a causa di una malattia per disabilità o morte | GABA | Gamma-AminoButirric Acid – acido γ-amminobutirrico |
| AA | Acido Arachidonico | DARE | Database of Abstract of Review of Effectiveness | GC/MS | Gas Chromatography–Mass Spectrometry – gascromatografia-spettrometria di massa |
| AAP | American Academy of Pediatrics | DBP | vitamin D Binding Protein – proteina legante la vitamina D | GFR | Glomerular Filtration Rate – tasso di filtrazione glomerulare |
| ADHD | Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Disturbo da Deficit di Attenzione/ Iperattività | DHA | Docosahexaenoic acid - Acido Docosaesaenoico | GLUT2/8 | Glucose Transporter 2 / 8 – trasportatore di glucosio 2 / 8 |
| AGE | Acidi Grassi Essenziali | DNA | Acido desossiribonucleico | GNs | Gingeroli |
| AI | Assunzione adeguata | DOHaD | Developmental Origins of Health and Diseases – origini evolutive di salute e malattie | GOS | Galatto-Oligosaccaridi |
| ALA | Acido Alfa-Linoleico | ECD | Electrochemical detection | GPR120 | G Protein-coupled Receptor 120- Proteina G accoppiata al recettore 120 |
| ALT | Alanina-Amino-Transferasi | EFSA | European Food Safety Authority | GRADE | Grading of Recommendations Assessment and Evaluation |
| AMSTAR | Assessment of Multiple Systematic Reviews | ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – saggio immuno-assorbente legato ad un enzima | HDNB | Haemorrhagic Disease of the NewBorn – malattia emorragica del neonato |
| APLV | Allergia alle Proteine del Latte Vaccino | EMA | European Medicines Agency | HELENA | Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence – Indagine europea sulle corrette abitudini alimentari durante l'adolescenza |
| AST | Aspartato-Amino-Transferasi | ENALIA | Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente – Indagine nazionale sull'alimentazione della popolazione infantile e degli adolescenti | HLA | Antigene leucocitario umano |
| AUC | Area Under the Curve – area sotto la curva | EPA | Acido Eicosapentaenoico | HMPC | Committee on Herbal Medicinal Products |
| BAI | Beck Anxiety Inventory – Scala di valutazione del livello di ansia | ESPGHAN | European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica | HNF-4a | fattore nucleare epatocitario -4a |
| BAP | Biological Antioxidant Potential – potenziale antiossidante biologico | FA | Food Allergy – allergia alimentare | HOPE study | Heart Outcomes Prevention Evaluation |
| BDP | Bronchopulmonary Dysplasia – displasia broncopolmonare | FEV1 | Forced Expiratory Volume – volume espiratorio forzato | HOPE-TOO | Heart Outcomes Prevention Evaluation – The Ongoing Outcomes |
| BEE | Barriera Emato-Encefalica | FFA | free fatty acids – acidi grassi liberi | HPLC | Cromatografia liquida ad alta prestazione |
| BMI | body mass index – indice di massa corporea | FIMP | Federazione Italiana Medici Pediatri | HPLC-FD | High-Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection – cromatografia liquida ad alta performance con rilevazione a fluorescenza |
| BSID | Bayley Scales of Infant Development – scale di Bayley dello sviluppo infantile | FVC | Forced Vital Capacity – capacità vitale forzata | IAVR | Infezioni delle Alte Vie respiratorie |
| CAA | Aminoacidi Concorrenti | FXR | Farnesoid X Receptor – recettore nucleare Farnesoide X | IBVR | Infezioni delle Basse Vie respiratorie |
| CATs | Critically Appraised Topics – argomenti affrontati criticamente | G6PD | Glucosio 6-P-Deidrogenasi | ID | Iron Deficiency – deficit di ferro |
| CDSR | Cochrane Database of Systematic Reviews | | | | |
| CF | Fibrosi cistica | | | | |
| CMA | Canadian Medical Association – associazione medica canadese | | | | |
| CMA infobase | Canadian Medical Association Infobase | | | | |
| COX2 | ciclossigenasi 2 | | | | |
| CYP | citocromo P450 | | | | |

| | | | | | |
|----------------|--|----------------|--|---------------------------|---|
| IDA | Iron Deficiency Anemia – anemia ferropriva | MICI | Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale | NZ Guideline Group | New Zealand Guidelines Group – gruppo neozelandese per le linee guida |
| IDE | Iron Deficient Erythropoiesis – eritropoiesi ferro carente | MLT | Melatonina | OMA | Otite Media Acuta |
| IDEFICS | Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS | MRSA | Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – Staphylococcus aureus meticillino resistenti | OMAR | Otite Media Acuta Ricorrente |
| IF | Fattore intrinseco | MT1 | recettore melatonina 1 | OMS | Organizzazione Mondiale della Sanità |
| IFALD | Intestinal Failure-Associated Liver Disease – epatopatia associata a insufficienza intestinale | MT1/2/3 | Recettore Melatonina 1/2/3 | OSAS | Obstructive Sleeping Apnoea Syndrome – sindrome delle apnee ostruttive del sonno |
| IL-10 | Interleuchina 10 | MT2 | Recettore Melatonina 2 | PCR | Proteina C Reattiva |
| IMAO | Inibitore delle Monoammino-Ossidasi | NAD | Nicotinamide-Adenin-Dinucleotide (forma ossidata) | PD | Parkinson's Disease – malattia di Parkinson |
| iNos | Inducible Nitric Oxyd Synthetase – sintetasi inducibile dell'ossido nitrico | NADH | Nicotinamide Adenin Dinucleotide (forma ridotta) | PDI | Psychomotor Development Index – indice di sviluppo psicomotorio |
| KO | Knock Out | NADP | Nicotinamide Adenin-Dinucleotide-fosfato (forma ossidata) | PEG | Percutaneous Endoscopic Gastrostomy – gastrostomia endoscopica percutanea |
| KQ | Key Question – Domanda Chiave | NADPH | Nicotinamide Adenin-Dinucleotide-fosfato (forma ridotta) | PG1 | Prostaglandina 1 |
| LA | Acido linoleico | NAFLD | nonalcoholic fatty liver disease – steatosi epatica non alcolica | PG3 | Prostaglandina 3 |
| LARN | Livelli di Assunzione di Riferimento per i Nutrienti e l'energia per la popolazione italiana | NAS | N-acetil-5-HT | PGE1 | Prostaglandina E1 |
| LC/MS | liquid chromatography-mass spectrometry – cromatografia liquida-spettrometria di massa | NASc | NAFLD Activity Score | PGE2 | Prostaglandina E2 |
| LC-PUFA | Long Chain- Polyunsaturated Fatty Acid – acidi grassi insaturi a lunga catena | NASH | Nonalcoholic steatohepatitis – steatoepatite non alcolica | PGF2α | Prostaglandina F2α. |
| LDL | Low Density Lipoproteins – lipoproteine a bassa densità | NCD | Non Communicable Disease – malattia non trasmissibile | PIVKA | Protein Induced by Vitamin K Deficiency – proteina indotta da deficit di vitamina K |
| LES | Lupus Eritematoso Sistemico | NCHS | National Center for Health Statistics – centro nazionale per le statistiche sanitarie | PLS | Pediatra di Libera Scelta – pediatra di famiglia |
| LG | Linee Guida | NF-kB | Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – fattore nucleare di aumento delle catene leggere k delle cellule B attivate | PNLG | Programma Nazionale per le Linee Guida |
| LM | Latte materno | NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey – sistema di sorveglianza nazionale per lo studio della salute e della nutrizione | PPAR | Peroxisome Proliferator-Activated Receptor – recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi |
| LV | Latte vaccino | NICE | National Institute for Health and Care Excellence – istituto nazionale per la salute e l'eccellenza delle cure | PRL | Prolattina |
| LXR | Liver X receptor – recettore epatico degli ossisteroli | NK | Natural Killer | PT | Tempo di Protrombina o Tempo di Quick |
| MA | Meta-analisi | NMDA | N-metil-D-aspartato | PTH | Paratormone |
| MC | Malattia celiaca | NOAEL | No Observed Adverse Effect Level – livello senza effetti avversi osservabili | PUFA | polyunsaturated fatty acids – acidi grassi polinsaturi |
| MDI | Mental Developmental Index – indice di sviluppo mentale | | | RAR | Riduzione Assoluta del Rischio |
| MeSH | Medical Subject Heading – intestazione di soggetto medico | | | RCSS | Revisione Critica Semi-Sistematica |
| | | | | RCT | Randomized Controlled Trial – studio controllato randomizzato |

VIS - VITAMINE INTEGRATORI SUPPLEMENTI

| | | | | | |
|---|--|--------------------|--|-------------------|--|
| RDA | Recommended Daily Allowance – dose giornaliera raccomandata | SNC | sistema nervoso centrale | UNESCO | United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization |
| RIA | Radio Immuno Assay – dosaggio radioimmunologico | SREBP-1c | Sterol Receptor Element Binding Protein-1c – elemento proteico 1c legante il recettore degli steroli | UNICEF | United Nations International Children's Emergency Fund – Fondo delle Nazioni Unite per l'infanzia |
| RNA | Acido Ribonucleico | SVCT1 | Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 1/2 – trasportatore della vitamina C sodio-dipendente | UNU | United Nation University – Università delle Nazioni Unite |
| ROP | Retinopathy Of Preterm – retinopatia del pretermine | T3 | Triiodotironina | UPLC-MS/MS | Ultra performance liquid chromatography - tandem mass spectrometer – cromatografia liquida ad ultra prestazione-spettrometria di massa |
| RORα1/α2 | Retinoid-Related Orphan Receptor Alpha – recettore orfano α collegato ai retinoli | T4 | Tirosina | USPSTF | United States Preventive Services Task Force – Task force dei servizi di prevenzione degli Stati Uniti |
| RR | Rischio relativo | TAS | Total Antioxidant Status – Stato Totale Antiossidante | UVB | UltraViolet B rays – raggi ultravioletti tipo B |
| RS | Revisioni Sistematiche | TBC | TuBerColosi | VDR | Vitamin D Receptor – Recettore per la vitamina D |
| RZRβ | Retinoid Z Receptor – recettore Z dei retinoli | TfR2 | Recettore 2 della Transferrina | VIS | Vitamine Integratori Supplementi |
| SBS | Short Bowel Syndrome – sindrome dell'intestino corto | TH | Total Hydroperoxide – Idroperossido Totale | VKDB | Vitamin K Deficiency Bleeding – Emorragia da deficit fi Vitamina K |
| SGA | Small for Gestational Age – piccolo per l'età gestazionale | TIBC | Total Iron Binding Capacity – capacità totale di legare il ferro | VLDL | Very Low Density Lipoproteins – Lipoproteina e densità molto bassa |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network – rete scozzese delle linee guida intersocietarie | TRMP7 | Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7 | WAO | World Allergology Organization |
| SINU | Società Italiana di Nutrizione Umana | TRP | Triptofano | WHO | World health organization |
| SIP | Società Italiana di Pediatria | TRPM7 | Transient Receptor Potential, subfamily M, member 7 – membro 7 della sottofamiglia M dei recettori potenziali transitori | WtHR | Waist to Height Ratio – Rapporto circonferenza addominale/altezza |
| SLC23A1 | Solute carrier family 23 member 1 | UHPLC-MS/MS | Ultra-High Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometer – cromatografia liquida ad ultra-alta prestazione con spettrometria di massa in tandem | | |
| SLC23A1/A2 | Solute carrier family 23 member A1/A2 – membro A1/A2 della famiglia 23 di trasportatori solubili | UI | Unità Internazionali | | |
| SLC23A2 | Solute carrier family 23 member 2 | | | | |
| SM | Sindrome Metabolica | | | | |

INTRODUZIONE

Il Ministero della Salute definisce integratori e supplementi *“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”*.¹

Secondo i dati di Euromonitor International, nel 2014 sono stati spesi 11,3 miliardi di euro per l'acquisto di vitamine e integratori alimentari. Le vitamine in particolare hanno coperto una quota del 26,5% sul totale delle vendite. Insieme a Germania, Francia, Regno Unito e Russia l'Italia è uno dei primi cinque Paesi dove tale mercato è più rappresentato.²

Giunta alla seconda edizione, l'indagine sull'industria degli integratori alimentari in Italia (Centro Studi FederSalus) ha fotografato l'attuale realtà commerciale e la tendenza del consumatore: secondo dati aggiornati al 18 luglio 2017, il 62% della popolazione adulta ha assunto almeno un integratore alimentare nell'ultimo anno; nel periodo maggio 2016 - maggio 2017 la vendita di integratori alimentari in farmacie, supermercati e parafarmacie ha registrato un sensibile incremento (6,4%), con una spesa complessiva di 2,8 miliardi di euro.³

Nonostante il consumatore abbia un ruolo sempre più attivo e protagonista nelle scelte d'acquisto, il medico e il farmacista restano un riferimento importante: il 35% dei consumatori chiede consiglio al

medico e la stessa percentuale si affida invece al parere del farmacista. Il Panel di esperti dell'*Academy of Nutrition and Dietetics* raccomanda l'assunzione di vitamine e micronutrienti preferibilmente attraverso una dieta sana ed equilibrata.⁴ Tuttavia, in alcuni casi (ad es. con la vitamina D) la supplementazione si rende necessaria per favorire un'adeguato apporto che la dieta non garantirebbe.⁵

Il consumatore, sempre più attratto da sirene mediatiche, accorda a integratori e supplementi (vitamine, minerali, ω-3, probiotici, prebiotici, sinbiotici) proprietà salutistiche spesso non legittimate dalla Medicina Basata sulle Evidenze (EBM). In ambito medico fare di più non significa fare meglio in quanto prescrivere “integratori” senza una reale necessità comporta costi (non solo economici) per la società, la famiglia e il bambino. Ancora una volta l'unica strada percorribile rimane quella in salita, tracciata dall'EBM. A tal proposito è doveroso chiedersi quale sia il razionale nella prescrizione di tali prodotti in età evolutiva.

Per alcuni aspetti la letteratura scientifica risulta carente di documentazione relativa a condizioni in cui sia realmente necessaria la supplementazione di vitamine e micronutrienti, al dosaggio ed agli eventuali effetti avversi. Tra le rare eccezioni va annoverata la vitamina D, largamente trattata in numerose pubblicazioni scientifiche, per la cui supplementazione il Pediatra dispone già di Linee Guida.⁶

Oltre alle supplementazioni spesso richieste dai genitori (vitamine del gruppo B, C, D, calcio, ferro, pappa reale) sono recentemente emersi, sul panorama scientifico e com-

merciale, sul panorama scientifico e commerciale prodotti a base di zenzero, curcuma, triptofano e melatonina.

A fronte di quanto esposto, si è reso quindi necessario affrontare la trattazione delle principali vitamine e micronutrienti utilizzati comunemente dal Pediatra o acquistati dalle famiglie senza una chiara indicazione clinica.

Per ogni integratore e supplemento il Panel di esperti ha realizzato un aggiornamento puntuale sulle indicazioni cliniche per il loro utilizzo, i relativi dosaggi e gli eventuali effetti collaterali.

La finalità di tale Consensus è pertanto quella di guidare il Pediatra sull'utilizzo *evidence-based* nella pratica clinica di vitamine, integratori e supplementi.

Bibliografia

1. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori
2. <http://www.federsalus.it/news.php?id=1385>
3. http://www.federsalus.it/archivio_news.php?cat=Dati%20di%20Mercato
4. Dietary Supplements. <http://www.eatright.org/Public/content.aspx?id=7918>
5. Ward E. Addressing nutritional gaps with multivitamin and mineral supplements. *Nutr J* 2014;13:72.
6. Holick MF, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.

STRUTTURA DEL DOCUMENTO

Il documento viene proposto come strumento pratico e aggiornato per il Pediatra generalista (PLS, specialista ambulatoriale o ospedaliero) ed è stato strutturato in modo da consentire tre livelli di consultazione

1. nei **Key points**, nella **Sintesi delle raccomandazioni e nei Good Practice Points** sono riportate solo le indicazioni pratiche conclusive relative ai vari capitoli ed ai vari quesiti
2. i **capitoli** trattano l'argomento in estenso.
3. **Box, Appendici e Quesiti**, sviluppati come "argomenti valutati criticamente" (CATs), in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili, offrono approfondimenti di interesse specifico.

METODOLOGIA E STRATEGIA DI RICERCA

Sono stati definiti gli argomenti ed i quesiti ai quali si intende dare risposta con il documento.

La ricerca bibliografica è stata basata su un principio di selezione gerarchica, secondo la metodologia validata per la stesura dei CATs.

In primis sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) *evidence-based* e Revisioni Sistematiche (RS).

La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teorica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

Criteri generali d'inclusione:

- limite temporale
per le Linee Guida, le Revisioni e le Revisioni sistematiche: ultimi 5 anni
per gli studi primari: dalla chiusura della bibliografia delle revisioni sistematiche. In mancanza di revisioni sistematiche: nessun limite
 - lingua di pubblicazione: nessun limite
 - popolazione:
donne in gravidanza, madre nutrice, bambini e ragazzi in età pediatrica ed adolescenziale. In linea con i criteri internazionali, convenzionalmente è considerato termine dell'età adolescenziale il pieno raggiungimento dell'età adulta, corrispondente a 21 anni. Solo per esiti a lungo termine ed in mancanza di studi in età pediatrica, sono stati inclusi studi su adulti.
 - tipologia di studi:
Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Clinical Trial, Guideline, Multicenter Study, Survey, Case-Control Study, Retrospective Study, Pragmatic Clinical Trial, Cohort Study, Longitudinal Study, Observational Study, Government Publications
 - pertinenza al quesito clinico
 - validità metodologica, valutata in base ai criteri minimi descritti nel capitolo "Analisi delle evidenze scientifiche"
- La strategia di ricerca è stata discussa e concordata tra i metodologi. La ricerca e la valutazione delle evidenze scientifiche sono state fatte almeno in doppio; in caso di discordanza la decisione è stata pre-

sa dopo discussione collegiale tra i metodologi.

Ricerca delle Linee Guida

1. BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG

Parole chiave. "dietary supplements"[MeSH Terms] OR "vitamins"[MeSH Terms]

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

3. Società scientifiche, Ministero della Salute

www.sinu.it

<http://sip.it/>

<https://www.sipps.it/>

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_867_allegato.pdf

<http://www.siematologia.it/linee-guida>

<http://www.aieop.org/web/?-q=lineeguida.html>

Parole chiave. Linee Guida, Consensus, Position Paper, Vitamine, Integratori, Supplementi

Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

1. Banche dati di Revisioni Sistematiche.

Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews,

DARE – Database of Abstract of Review of Effects

in Cochrane Reviews, Other Reviews, Trials

Parole chiave. MeSH descriptor:

"vitamin supplement", "dietary supplements"[MeSH Terms], "vitamins"[MeSH Terms], "vitamin K", "memory disorder", vitamin* AND appetite, (vitamin* OR sup-

plement*) AND adolescent. Publication Year from 2012 to 2017 (Word variations have been searched), (vitamin* OR supplement*) AND sport, "magnesium"

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Parole chiave:

Fattori d'esposizione (somministrazione di vitamine, integratori e supplementi con dosaggi superiori ai LARN)

vitamin*, mineral supplements, supplement*, "vitamins"[All Fields], "vitamins"[MeSH Terms], vitamin[Text Word], "dietary supplements"[MeSH Terms], supplement[Text Word], "dietary supplements"[All Fields], "supplement"[All Fields], supplementation[All Fields]), iron, ferrous compounds, ferric compounds, "iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields] OR "ferrous compounds"[MeSH Terms] OR ("ferrous"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "ferrous compounds"[All Fields] OR "ferric compounds"[MeSH Terms] OR ("ferric"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "ferric compounds"[All Fields], vitamin D, "vitamin d"[MeSH Terms], "vitamin d"[All Fields], "ergocalciferols"[MeSH Terms], "ergocalciferols"[All Fields], ascorbic acid, vitamin C, ("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR ("ascorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ascorbic acid"[All Fields]) OR ("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR ("ascorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ascorbic acid"[All Fields] OR "vitamin c"[All Fields]))fluor[All Fields], "Vitamin K"[Mesh], "Vitamin K Deficiency"[Mesh], "lutein"[

MeSH Terms], "lutein"[All Fields], anti-bacterial agents"[Pharmacological Action], "anti-bacterial agents"[MeSH Terms], "anti-bacterial"[All Fields], "agents"[All Fields], "anti-bacterial agents"[All Fields], "antibiotic"[All Fields], "therapy"[Subheading], "therapy"[All Fields], "therapeutics"[MeSH Terms], "therapeutics"[All Fields], "Micronutrients"[Mesh], "magnesium"[MeSH Terms], "magnesium"[All Fields], "immunologic factors"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "immunologic factors"[MeSH Terms] OR ("immunologic"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "immunologic factors"[All Fields] OR "immunomodulators"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields], "propolis"[MeSH Terms] OR "propolis"[All Fields], "iron deficiency anaemia"[All Fields] OR "anemia, iron-deficiency"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "iron-deficiency"[All Fields]) OR "iron-deficiency anaemia"[All Fields] OR ("iron"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])

Confronto (Livelli di assunzione raccomandati o diverse modalità di somministrazione)

Esiti

- "obesity"[MeSH Terms] OR obesity[Text Word]
 - "dental caries"[MeSH Terms]
 - "prevention and control"[Subheading]
 - appetit* OR "appetite"[MeSH Terms] OR appetite[Text Word]

- "immunity"[MeSH Terms] OR immunity[Text Word] OR "infection"[MeSH Terms] OR infection[Text Word] OR "respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR "epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "morbidity"[All Fields] OR "morbidity"[MeSH Terms] OR "otitis media"[MeSH Terms] OR ("otitis"[All Fields] AND "media"[All Fields]) OR "otitis media"[All Fields]
 - ("avitaminosis"[MeSH Terms] OR "avitaminosis"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "deficiencies"[All Fields]) OR "vitamin deficiencies"[All Fields])
 - "Memory Disorders"[Mesh], "Specific Learning Disorder"[Mesh], "Learning Disorders"[Mesh]
 - "Sweating"[Mesh], "sweat"[MeSH Terms] OR "sweat"[All Fields], "Dyskinesias"[Mesh], "sleep wake disorders"[MeSH Terms], "sleep"[All Fields], "wake"[All Fields], "disorders"[All Fields], "sleep wake disorders"[All Fields], "sleep disorders"[All Fields], "sleep"[MeSH Terms], PANDAS[All Fields], "TIC"[Journal], "tic"[All Fields], "tics"[MeSH Terms], "tics"[All Fields]
 - adolescen* OR "sports"[MeSH Terms] OR sport[Text Word]

Stringhe di ricerca:

1. (vitamin* OR mineral supplements OR supplement*) AND ("obesity"[MeSH Terms] OR obesity[Text Word])
2. ("vitamins"[MeSH Terms] OR vitamin[Text Word] OR "dietary supplements"[MeSH Terms] OR supplement[Text Word] OR "die-

- tary supplements"[All Fields] OR "supplement"[All Fields]) AND ("obesity"[MeSH Terms] OR obesity[Text Word])
3. ("Vitamin K"[Mesh] OR "Vitamin K Deficiency"[Mesh]) AND "prevention and control"[Subheading]
 4. fluor[All Fields] AND ("dental caries"[MeSH Terms] OR "prevention and control"[Subheading]) AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2007/08/23"[PDat] : "2017/08/19"[PDat] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))Filters activated: Meta-Analysis, published in the last 10 years, Child: birth-18 years.
 5. fluor[All Fields] AND ("dental caries"[MeSH Terms] OR "prevention and control"[Subheading]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
 6. (vitamin* OR mineral supplements OR supplement*) AND (appetit* OR "appetite"[MeSH Terms] OR appetite[Text Word])
 - I. Filters activated: Guideline, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Practice Guideline. Clear all to show 1765 items
 - II. Filters activated: Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Pragmatic Clinical Trial, published in the last 5 years.
 7. ("vitamins"[MeSH Terms] OR vitamin[Text Word] OR "dietary supplements"[MeSH Terms] OR supplement[Text Word] OR "dietary supplements"[All Fields] OR "supplement"[All Fields]) AND (appetit* OR "appetite"[MeSH Terms] OR appetite[Text Word])
 8. ("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND ("dietary supplements"[MeSH Terms] OR "dietary"[All Fields] AND "supplements"[All Fields]) OR "dietary supplements"[All Fields] OR "supplement"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
 9. (("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("avitaminosis"[MeSH Terms] OR "avitaminosis"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "deficiencies"[All Fields]) OR "vitamin deficiencies"[All Fields])
 10. ("vitamins"[MeSH Terms] OR vitamin[Text Word] OR "dietary supplements"[MeSH Terms] OR supplement[Text Word] OR "dietary supplements"[All Fields] OR "supplement"[All Fields]) AND (appetit* OR "appetite"[MeSH Terms] OR appetite[Text Word])
 11. ("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND ("dietary supplements"[MeSH Terms] OR "dietary supplements"[All Fields] OR "supplement"[All Fields]) AND ("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "anti-bacterial agents"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
 12. (("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("avitaminosis"[MeSH Terms] OR "avitaminosis"[All Fields] OR ("vitamin"[All Fields] AND "deficiencies"[All Fields]) OR "vitamin deficiencies"[All Fields])
 13. ("vitamins"[Pharmacological Action] OR "vitamins"[MeSH Terms] OR "vitamins"[All Fields] OR "vitamin"[All Fields]) AND supplementation[All Fields] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND (("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
 14. ("Memory Disorders"[Mesh] AND ("1997/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND ("child"[MeSH Terms:noexp] OR ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))) AND ("Micronutrients"[Mesh] AND ("1997/01/01"[PDAT]

- : "2017/12/31"[PDAT]) AND ("child"[MeSH Terms:noexp] OR ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))) AND ("1997/01/01"[PDAT]: "2017/12/31"[PDAT]) AND ("child"[MeSH Terms:noexp] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
15. "Memory Disorders"[Mesh] AND ("2007/07/16"[PDat]: "2017/07/12"[PDat] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
 - i. Filters activated: published in the last 10 years, Child: birth-18 years. Guidelines, Systematic Reviews, Clinical Trial
 16. "Dietary Supplements"[Mesh] AND "Specific Learning Disorder"[Mesh]
 17. "Learning Disorders"[Mesh] AND "Micronutrients"[Mesh]
 18. (("Micronutrients"[Mesh] OR "Dietary Supplements"[Mesh]) AND "Learning Disorders"[Mesh]) OR "Specific Learning Disorder"[Mesh]
 19. "Sweating"[Mesh] AND ("magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium"[All Fields])
 20. (("sweat"[MeSH Terms] OR "sweat"[All Fields]) AND ("magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium"[All Fields])) AND
 21. ("Movement Disorders"[Mesh] OR "Dyskinesias"[Mesh]) AND "Magnesium"[Mesh]
 22. ("sleep wake disorders"[MeSH Terms] OR ("sleep"[All Fields] AND "wake"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "sleep wake disorders"[All Fields] OR ("sleep"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "sleep disorders"[All Fields]) AND ("magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "children"[All Fields]) OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])
 23. (("magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium"[All Fields]) AND supplementation[All Fields]) AND ("sleep"[MeSH Terms] OR "sleep"[All Fields])
 24. ("magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium"[All Fields]) AND PANDAS[All Fields]
 25. (("TIC"[Journal] OR "tic"[All Fields] OR "tics"[MeSH Terms] OR "tics"[All Fields]) AND ("magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium"[All Fields])
 26. ("immunologic factors"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "immunologic factors"[MeSH Terms] OR ("immunologic"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "immunologic factors"[All Fields] OR "immunomodulators"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields]) AND recurrent[All Fields] AND ("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory infections"[All Fields])
 27. (("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("otitis media"[MeSH Terms] OR ("otitis"[All Fields] AND "media"[All Fields]) OR "otitis media"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "morbidity"[All Fields] OR "morbidity"[MeSH Terms]) AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2015/01/01"[PDAT]: "2017/12/31"[PDAT]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
 28. ("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("otitis media"[MeSH Terms] OR ("otitis"[All Fields] AND "media"[All Fields]) OR "otitis media"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "morbidity"[All Fields] OR "morbidity"[MeSH Terms]) AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2015/01/01"[PDAT]: "2017/12/31"[PDAT]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
 29. (("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND

- "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "morbidity"[All Fields] OR "morbidity"[MeSH Terms]) OR ("otitis media"[MeSH Terms] OR ("otitis"[All Fields] AND "media"[All Fields]) OR "otitis media"[All Fields])) AND (("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR ("ascorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ascorbic acid"[All Fields]) OR ("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR ("ascorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ascorbic acid"[All Fields] OR "vitamin c"[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]))
30. (("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "morbidity"[All Fields] OR "morbidity"[MeSH Terms]) OR ("otitis media"[MeSH Terms] OR ("otitis"[All Fields] AND "media"[All Fields]) OR "otitis media"[All Fields])) AND ("propolis"[MeSH Terms] OR "propolis"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]))
31. (("iron deficiency anaemia"[All Fields] OR "anemia, iron-deficiency"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "iron-deficiency"[All Fields]) OR "iron-deficiency anemia"[All Fields] OR ("iron"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "anemia"[All Fields]) OR "iron deficiency anemia"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]))
32. (("iron deficiency anaemia"[All Fields] OR "anemia, iron-deficiency"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "iron-deficiency"[All Fields]) OR "iron-deficiency anemia"[All Fields] OR ("iron"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "anemia"[All Fields]) OR "iron deficiency anemia"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]))
33. (vitamin* OR mineral supplements OR supplement*) AND (adolescen* OR "sports"[MeSH Terms] OR sport[Text Word])
- I. Filters activated: Meta-Analysis, Practice Guideline, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Child: birth-18 years.
 - II. Filters activated: Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Publication date from 2015/01/01 to 2017/12/31, Humans, Child: birth-18 years.
34. ("vitamins"[MeSH Terms] OR vitamin[Text Word] OR "dietary supplements"[MeSH Terms] OR supplement[Text Word] OR "dietary supplements"[All Fields] OR "supplement"[All Fields]) AND (adolescen* OR "sports"[MeSH Terms] OR sport[Text Word])
- I. Filters activated: Meta-Analysis, Practice Guideline, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Child: birth-18 years.
 - II. Filters activated: Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Publication date from 2015/01/01 to 2017/12/31, Child: birth-18 years.

3. Ricerca manuale

ANALISI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state fatte in base a *checklist* e criteri validati.

Per le LG sono stati considerati i seguenti **criteri minimi di validità**: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni¹.

L'analisi delle RS è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews)². **Criterio minimo di validità**: punteggio ≥ 5 .

Per gli RCT sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle *Users' Guide to the Medical Literature*³ completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della *Cochrane Collaboration* denominato "Assessment of Risk of Bias"⁴.

Per gli studi osservazionali sono state utilizzate le *checklist Newcastle Ottawa Scales* per gli studi di coorte, caso-controllo e *cross-sectional*⁵. **Criterio minimo di validità**: assenza di bias rilevanti.

LIVELLI DI EVIDENZA E GRADING DELLE RACCOMANDAZIONI

Schema delle raccomandazioni GRADE^{6,7,8}

| Livello qualità | Significato | Conseguenza |
|------------------------|---|--|
| Alta | Alto grado di confidenza nei risultati | È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto |
| Moderata | Discreto grado di confidenza nei risultati | È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto |
| Bassa | I risultati sono poco credibili | È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento |
| Molto bassa | I dati esaminati sono totalmente inaffidabili | Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili |

Criteria per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove

| Tipo di prove | Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso |
|---|---|
| A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata") | <ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (directness) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli) |
| B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata") | <ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-outcome forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-outcome molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello) |

Valutazioni della forza della raccomandazione

Forte raccomandazione *a favore* dell'intervento
 Debole raccomandazione *a favore* dell'intervento
 Debole raccomandazione *contro* l'intervento
 Forte raccomandazione *contro* l'intervento

Determinanti della forza della raccomandazione

1) *Bilancio tra effetti desiderabili e non desiderati*
 Una differenza ampia tra l'entità degli effetti desiderati e quella degli effetti non desiderati conferisce forza a una raccomandazione (pro o contro l'intervento). Se la differenza è piccola, la raccomandazione è debole.

2) *Qualità della prova*
 Maggiore è la qualità della prova, più forte è una raccomandazione.
 3) *Valori e preferenze*
 Quanto più divergono i valori attribuiti e le preferenze o quanto maggiore è l'incertezza in merito a essi, tanto maggiore è la possibilità che la raccomandazione sia debole.
 4) *Costi (allocazione di risorse)*
 Più alti sono i costi di un intervento

(cioè maggiori le risorse consumate), minore è la possibilità di considerare forte una raccomandazione.

Good Practice Points

Buone prassi raccomandate sulla base dell'esperienza clinica del gruppo estensore del documento.

Per le revisioni di tutti i tipi di studi epidemiologici (da quelli ecologici a quelli prospettici) si dà particolare peso ai risultati confermati da studi replicati in popolazioni diverse¹⁰.

Tra i criteri utilizzati per l'attribuzione del livello di prova sono stati considerati: il tipo di studio (con un peso rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità tra gli studi, la loro buona qualità, l'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione.

In sintesi, il *panel* ha classificato le prove disponibili in tre livelli: "convincenti", "probabili", "limitate" e "improbabili".

Le prove convincenti e probabili sono alla base delle raccomandazioni.

Bibliografia

1. Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000;355(9198):103-6.
2. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
3. Guyatt GH, Rennie D, Meade MOCook DJ. *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice*. J Med Libr Assoc 2002;90(4):483.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
5. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al.. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
7. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-73.
9. <http://www.snlg-iss.it/>
10. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

L'eccesso di supplementazione di vitamine aumenta il rischio di sovrappeso/obesità?

Le evidenze attualmente disponibili sono costituite da studi cross-sectional, clinici ed epidemiologici, che hanno valutato l'associazione tra i livelli delle vitamine ed il BMI. Non ci sono dati su eventuali supplementazioni vitaminiche. L'analisi non sempre tiene conto di eventuali fattori confondenti (es. introito calorico, attività fisica, pattern dietetico) ed i risultati sono discordanti. Non è quindi possibile dimostrare un nesso causale né una sicura associazione tra l'eccesso di supplementazione vitaminica e l'insorgenza di obesità (qualità delle evidenze bassa).

RACCOMANDAZIONE

Non si hanno dati sul rischio di obesità correlato ad un eccesso di supplementazione vitaminica. Per quanto attualmente noto su altri possibili effetti, in assenza di specifiche indicazioni i livelli di assunzione non devono superare quelli raccomandati (raccomandazione negativa forte).

Bisogna somministrare vitamina K a tutti i bambini allattati al seno?

La malattia emorragica del neonato (VKDB o HDNB), sia precoce che tardiva, è un'evenienza rara. Una RS di RCT e studi osservazionali hanno dimostrato l'efficacia della profilassi con vitamina K (qualità

delle evidenze alta).

La VKDB tardiva riguarda essenzialmente bambini affetti da atresia delle vie biliari. La minore incidenza di VKDB tardiva (0,1 casi/100.000) è stata riportata con la profilassi intramuscolare alla nascita. Al contrario, la profilassi giornaliera è risultata associata a una maggiore incidenza di VKDB.

Tra gli schemi di profilassi orale, quello settimanale ha comportato la minor incidenza di VKDB tardiva (0 casi osservati in una coorte di 396.000 neonati sottoposti a profilassi) (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

La malattia emorragica del neonato è un'evenienza rara ma che può comportare esiti neurologici permanenti. Le prove di efficacia sulla profilassi con vitamina K sono positive e coerenti per cui se ne raccomanda la somministrazione a tutti i neonati, indipendentemente dal tipo di allattamento (raccomandazione positiva forte).

Per quanto riguarda la modalità di somministrazione, attualmente si consiglia la sola profilassi intramuscolo alla nascita per il miglior rapporto costo/efficacia. (raccomandazione positiva debole)

È veramente necessaria la supplementazione di fluoro per os o è altrettanto efficace per via topica? E fino a quando?

Gli studi inclusi in tutte le RS prese in esame sono stati condotti su pa-

zienti di età inferiore a 16 anni, con un periodo di *follow-up* di almeno 2 anni.

Le evidenze disponibili sulla supplementazione di fluoro per os sono attualmente costituite da una RS di buona qualità metodologica, esclusa perché antecedente al 2012, e da una revisione di aggiornamento di bassa qualità metodologica. I risultati non sono quindi conclusivi.

Per quanto riguarda altre modalità di fluoroprofilassi, RS di buona qualità metodologica confermano l'efficacia dell'utilizzo di dentifrici e colluttori al fluoro.

Da studi comparativi, l'applicazione di vernici di fluoro sui denti costituisce una profilassi efficace rispetto a non effettuare alcuna profilassi, ma non aumenta l'efficacia della profilassi ottenibile con l'uso regolare di dentifrici e colluttori (qualità delle evidenze alta).

Le evidenze sulla fluorazione del latte si limitano ad un solo RCT gravato da bias e con limiti sulla trasferibilità dei risultati (qualità delle evidenze bassa).

Gli studi sulla efficacia della fluorazione delle acque sono datati, osservazionali e gravati da *bias* metodologici. I risultati sono contrastanti e sono stati registrati casi di fluorosi (qualità delle evidenze bassa).

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda la fluoro-profilassi in età evolutiva, almeno in bambini e ragazzi di età inferiore a 16 anni (raccomandazione positiva forte).

Si raccomanda l'utilizzo di dentifrici e colluttori al fluoro, associato a buone abitudini di igiene orale (raccomandazione positiva forte).

L'applicazione di vernici e dispositivi a lento rilascio di fluoro può essere raccomandata, ma non risulta più efficace del corretto utilizzo di dentifrici e colluttori (raccomandazione positiva debole).

In bambini e ragazzi che praticano una buona fluoro-profilassi topica non è raccomandata l'assunzione di fluoro per os (raccomandazione negativa forte).

La supplementazione per os potrebbe essere prescritta nei soggetti ad alto rischio di carie, che non praticano una buona fluoro-profilassi locale (raccomandazione positiva debole).

Potendo utilizzare altre modalità di fluoro-profilassi, la fluorazione del latte o delle acque non dovrebbe essere raccomandata (raccomandazione negativa debole).

Sono utili vitamine e/o supplementi negli adolescenti?

Sono necessari integratori negli adolescenti che praticano sport agonistico e non?

L'analisi delle evidenze scientifiche conferma che la supplementazione di VIS negli adolescenti sani e senza documentate carenze non è necessaria e può comportare reazioni avverse a breve e lungo termine anche gravi (qualità delle evidenze moderata).

Le supplementazioni di VIS non sono efficaci nell'aumentare le

prestazioni o ridurre lo stress ossidativo nell'adolescente sano che pratica un'attività sportiva (qualità delle evidenze moderata).

La vitamina C sembra avere un effetto simil-ansiolitico (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

Gli adolescenti sani, senza documentate carenze di VIS, non dovrebbero assumere supplementazioni vitaminiche diverse da quelle raccomandate dalle LG (raccomandazione negativa debole).

Non dovrebbero essere assunte supplementazioni con VIS dagli adolescenti che praticano attività sportiva (raccomandazione negativa debole).

L'auto-prescrizione di VIS non deve aver luogo senza controllo medico e con dosaggi superiori ai LARN per l'età (raccomandazione negativa forte).

Vitamine e supplementi aumentano l'appetito?

Gli studi su soggetti in età pediatrica sani sono pochi e non tutti di buona qualità metodologica. Nello studio incluso è risultato un aumento dell'appetito nel periodo del trattamento, ma non dopo la sospensione (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

In mancanza di prove di efficacia e nel rispetto dei livelli di assunzione giornalieri, la somministrazione di vitamine e supple-

menti per aumentare l'appetito nei bambini sani, senza documentate carenze, non dovrebbe essere raccomandata (raccomandazione negativa debole).

Nei bambini affetti da patologia, la supplementazione deve essere effettuata in base alle specifiche indicazioni (raccomandazione positiva forte).

Poiché la mancanza di evidenze scientifiche non può essere intesa come evidenza di mancata efficacia, l'assunzione di vitamine e supplementi, pur in assenza di documentata carenza, potrebbe essere tentata nel bambino affetto da patologia di lunga durata che non si alimenta correttamente (raccomandazione positiva debole).

Ci sono evidenze scientifiche sull'utilità della supplementazione di luteina?

La luteina e il suo isomero zeaxantina sono due carotenoidi di origine vegetale che devono essere introdotti con la dieta (frutta e verdure); per il neonato e il lattante, la fonte principale è rappresentata dal LM, che ne contiene quantità molto variabili, di solito proporzionali all'assunzione alimentare materna.

Le evidenze attualmente disponibili su un esito clinico rilevante riguardano solo la prevenzione della ROP e sono limitati a 2 studi di buona qualità metodologica. I risultati (incidenza di ROP) non hanno dimostrato differenze statisticamente significative (qualità delle evidenze alta).

Gli studi su esiti surrogati hanno dato risultati contrastanti: c'è

qualche dimostrazione di attività antiossidanti importanti a livello oculare (qualità delle evidenze moderata).

Mancano studi clinici su bambini sani.

RACCOMANDAZIONE

In mancanza di prove di efficacia, la somministrazione di luteina non è raccomandata nei bambini sani (raccomandazione negativa forte).

Le prove di efficacia nei bambini prematuri a rischio di ROP su esiti clinicamente rilevanti sono negative. C'è qualche evidenza su esiti surrogati, come la riduzione dello stress ossidativo. Anche limitatamente a questi pazienti la supplementazione di luteina e zeaxantina non dovrebbe essere raccomandata (raccomandazione negativa debole).

È tuttavia importante assicurare al neonato e al lattante la giusta quantità di questo carotenoide. Considerando che il LM è l'unica fonte di luteina per l'allattato al seno, è indispensabile assicurarne alla madre il giusto apporto, mediante una corretta alimentazione, ricca di frutta e verdura (raccomandazione positiva forte).

La somministrazione di antibiotico comporta il rischio di carenze vitaminiche?

La somministrazione di antibiotici può comportare, in particolari condizioni cliniche, deficit vitaminici. La qualità delle evidenze è maggiore per trattamenti di lunga

durata con antitubercolari (moderata) o antimalarici (bassa), mentre è molto bassa per le terapie antibiotiche di breve durata per patologie acute.

I pochi studi d'intervento non hanno dimostrato un'efficacia preventiva della supplementazione vitaminica.

RACCOMANDAZIONE

Non è raccomandato l'utilizzo routinario di supplementazione vitaminica in corso di terapia antibiotica, né al termine di essa, in assenza di deficit vitaminici dimostrabili clinicamente o con esami di laboratorio (raccomandazione negativa debole).

Ci sono VIS efficaci per "rinforzare le difese immunitarie"?

Dall'analisi delle evidenze scientifiche non si hanno prove di efficacia preventiva di oligoelementi e vitamine sulle infezioni più comuni in età pediatrica, specificamente respiratorie e gastrointestinali, su bambini sani senza carenze né condizioni di rischio (qualità delle evidenze alta). Per quanto riguarda gli oligoelementi, ci sono risultati contrastanti anche in popolazioni ad alto rischio nutrizionale, con l'eccezione di una modesta efficacia della supplementazione con zinco nella prevenzione primaria, ma non nella terapia, delle infezioni delle basse vie respiratorie in bambini provenienti da Paesi economicamente disagiati (qualità delle evidenze moderata).

In un solo studio di bassa numerosità sono stati ottenuti risultati po-

sitivi sull'efficacia dell'associazione propoli-Zn nella prevenzione delle OMAR (qualità delle evidenze moderata).

La supplementazione di vitamina A ha comportato addirittura un peggioramento della frequenza di infezioni respiratorie, mentre sulla vitamina D è dimostrata la mancanza di efficacia preventiva nei soggetti sani (qualità delle evidenze alta). Solo i risultati di uno studio sembrerebbero a favore della somministrazione della vitamina D nella prevenzione dell'OMA ricorrente ma non delle sue complicanze (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili non hanno dimostrato un'efficacia preventiva della supplementazione di vitamine e/o oligoelementi sulle infezioni in età evolutiva nei soggetti sani, non affetti da carenze e senza fattori di rischio. Non c'è quindi indicazione per raccomandare, nei soggetti sani, supplementazioni aggiuntive rispetto a quelle già previste dalle LG (raccomandazione negativa forte).

Solo nei bambini affetti da OMAR potrebbe essere suggerita una supplementazione di 1.000 UI/giorno di vitamina D (raccomandazione positiva debole). Le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'associazione propoli/zinco per la profilassi delle OMAR (raccomandazione negativa debole).

Ci sono supplementi che migliorano la memoria ed il rendimento scolastico?

Mentre sono ben documentati gli effetti delle carenze di particolari nutrienti, soprattutto vitamina B12, DHA e ferro, sullo sviluppo neurologico (qualità delle evidenze alta), pochi sono i dati disponibili sugli effetti della supplementazione in bambini sani, relativi alle capacità di memorizzazione ed apprendimento.

Non abbiamo trovato LG *evidence-based*, né RS, né RCT o altri studi clinici su questo quesito.

È importante, quindi, assicurare un adeguato apporto di questi nutrienti mediante la corretta assunzione degli alimenti che li contengono e prescrivendo supplementazioni solo in caso di carenza documentata oppure in condizioni di rischio.

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda di trattare e prevenire le carenze di DHA, ferro (e di vitamina B12), in particolare durante lo sviluppo fetale in gravidanza e nella prima infanzia, sulla base delle appropriate indicazioni alla supplementazione al fine di garantire l'ottimale sviluppo del SNC e delle sue performance, anche a livello cognitivo (raccomandazione positiva forte).

Nel bambino sano in età scolare, in assenza di specifiche carenze o di condizioni di rischio, non è invece raccomandata la supplementazione di alcun nutriente specifico al fine di migliorare la memoria ed il rendimento sco-

lastico (raccomandazione negativa forte).

È efficace la somministrazione di magnesio in particolari disturbi (emicrania, ADHD, crampi notturni delle gambe, tic, disturbi del sonno, sudorazione, PANDAS, dismenorrea)?

Tra le condizioni considerate non si hanno evidenze sull'efficacia della supplementazione di Mg nella terapia e/o la prevenzione di sudorazione, disturbi del sonno e PANDAS.

La qualità delle evidenze sulla prevenzione dell'emicrania con supplementazione di Mg è bassa, mentre maggiore efficacia sembrano avere i cambiamenti dietetici necessari per aumentare l'assunzione di Mg, come l'aumentato consumo di grano integrale intero, noci o verdure (qualità delle evidenze moderata).

La supplementazione di Mg non risulta efficace nel prevenire i crampi notturni delle gambe (qualità delle evidenze moderata).

Le prove di efficacia della supplementazione di Mg nella terapia delle esacerbazioni dell'ADHD si limitano ad un solo studio non controllato, anche se di buona numerosità, che ha dato risultati statisticamente significativi (qualità delle evidenze bassa).

Uno studio pilota ed un *case report* danno risultati incoraggianti nelle sindromi ticchose (qualità delle evidenze molto bassa).

Risultati positivi e coerenti, anche se da studi datati e di piccola numerosità campionaria, sembrano esserci nella dismenorrea (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

Nei bambini affetti da disturbi del sonno, sudorazione eccessiva, PANDAS, con livelli di magnesemia normali, non è raccomandata la supplementazione con Mg (raccomandazione negativa debole).

Non è raccomandata la supplementazione di Mg neppure nella profilassi dell'emicrania (raccomandazione negativa debole), ma sono raccomandati cambiamenti dietetici finalizzati ad aumentare l'assunzione di Mg (raccomandazione positiva debole). Non è raccomandata la supplementazione di Mg nella profilassi e/o la terapia dei crampi notturni delle gambe (raccomandazione negativa debole).

Nelle esacerbazioni dell'ADHD e nelle sindromi ticchose la supplementazione di Mg potrebbe essere suggerita, in alcuni casi, per il buon profilo di sicurezza (raccomandazione positiva debole). Una supplementazione con Mg può essere tentata nella dismenorrea per il controllo dei sintomi e la riduzione del consumo di farmaci (raccomandazione positiva debole).

È necessaria la supplementazione di ferro e/o lo screening di routine per l'IDA nel lattante sano?

Dall'analisi delle evidenze incluse si evince che l'Europa occidentale è un'area a bassa prevalenza di IDA (<5%). Non ci sono prove che uno *screening* di routine comporti sicuri benefici su crescita e neurosvilup-

po; può, al contrario, essere gravato da eventi avversi quali risultati falsi positivi, ansia, costi per interventi inutili, disturbi gastrointestinali, interazioni con altri farmaci, accidentale sovradosaggio (qualità delle evidenze molto bassa).

Sono ben documentati i benefici sui parametri ematologici delle supplementazioni di ferro nei lattanti sani con condizioni di rischio (pretermine e di basso peso, bambini allattati al seno da madre vegetariana o divezzati con dieta vegetariana) (qualità delle evidenze alta), anche se non ci sono chiare evidenze di benefici su esiti a lungo termine come lo sviluppo neuro-comportamentale e la crescita e non sono chiari timing e durata ottimale (qualità delle evidenze molto bassa).

RACCOMANDAZIONE

È raccomandata la somministrazione di ferro ai soggetti affetti da IDA (raccomandazione positiva forte).

Non è raccomandata nella semplice ID e nei soggetti con ferritina bassa se l'apporto alimentare è adeguato ed in assenza di fattori di rischio (raccomandazione negativa debole).

L'effetto preventivo della profilassi marziale è più evidente nelle popolazioni ad alta prevalenza di IDA e nei pazienti con fattori di rischio: prematuri, basso peso, gravidanza, diete vegetariane o comunque carenti.

Mentre è ben nota l'efficacia della terapia marziale nei soggetti anemici anche sugli esiti a lungo termine come la crescita e lo sviluppo psicomotorio, ad oggi non

ci sono evidenze di alcun effetto preventivo della profilassi.

In popolazioni a bassa prevalenza di IDA e nel neonato sano non si raccomandano né profilassi né screening (raccomandazione negativa debole).

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI SULLA PROFILASSI CON VITAMINA D

DALLA CONSENSUS SIPPS FIMP SIP 2015 "VITAMINA D IN ETÀ PEDIATRICA"

Definizione dello stato vitaminico D

Come si valuta lo stato vitaminico D di un individuo?

Lo stato vitaminico D si valuta con il dosaggio della 25-idrossivitamina D [25(OH)D], il metabolita epatico della vitamina D.

Quali livelli di 25(OH)D definiscono la sufficienza di vitamina D?

Livelli di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml definiscono uno stato vitaminico D sufficiente.

Quali livelli di 25(OH)D definiscono un quadro di insufficienza di vitamina D?

Livelli di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml definiscono uno stato di insufficienza di vitamina D.

Quali livelli di 25(OH)D definiscono un quadro di deficit di vitamina D?

Si definisce deficit di vitamina D la presenza di livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml. Si definisce, inoltre, un deficit grave la presenza di livelli di 25(OH)D < 10 ng/ml; sotto di tale

soglia è frequente la possibilità di sviluppare rachitismo carenziale.

Che cosa si intende con il termine ipovitaminosi D?

Il termine ipovitaminosi D comprende sia la condizione di deficit che di insufficienza e si definisce in presenza di livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml.

La profilassi con vitamina D nel primo anno di vita

Perché la profilassi con vitamina D nel primo 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 divezzati con riduzione della quota di latte formulato assunto.

Quale dose di vitamina D utilizzare per la profilassi nei nati a termine?

In assenza di fattori di rischio si raccomanda di somministrare 400 UI/die di vitamina D. In presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 4 pag. 174) possono essere somministrate fino a 1.000 UI/die di vitamina D.

Quando iniziare la profilassi con vitamina D e per quanto tempo proseguirla?

Si raccomanda di iniziare la profilassi con vitamina D fin dai primi giorni di vita. La profilassi deve essere proseguita per tutto il primo anno di vita.

Come somministrare la vitamina D?

Si raccomanda di effettuare la profilassi con vitamina D mediante una somministrazione giornaliera. La somministrazione di vitamina D2 o D3 risulta parimenti efficace. I metaboliti e gli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non devono essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche. Tali metaboliti, infatti, espongono al rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D.

Come effettuare la profilassi nei nati pretermine?

Nel nato pretermine con peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi si raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D. A tale proposito è opportuno considera-

re l'apporto di vitamina D somministrato attraverso l'alimentazione (nutrizione parenterale, latte materno fortificato, formula per pretermine). Quando il neonato raggiunge un peso di 1.500 grammi e si alimenta con alimentazione enterale totale si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino ad un'età post-concezionale pari a 40 settimane.

Nel nato pretermine con peso alla nascita superiore a 1.500 grammi si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino ad un'età post-concezionale pari a 40 settimane.

Dopo il compimento di un'età post-concezionale pari a 40 settimane si consiglia di proseguire la profilassi con vitamina D secondo le raccomandazioni valide per i nati a termine

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 correggere eventuali fattori modificabili di rischio di deficit di vitamina D, in particolare una scarsa esposizione alla luce solare.

La dieta rappresenta una fonte trascurabile di vitamina D.

Si raccomanda di prestare particolare attenzione agli apporti di vitamina D durante il periodo adolescenziale.

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.

È 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.

Per quanto tempo proseguire la profilassi con vitamina D?

Per quanto riguarda la durata della profilassi, in caso di scarsa esposizione solare durante l'estate la vitamina D dovrebbe essere somministrata nel periodo di tempo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). In caso di fattori di rischio permanenti di deficit di vitamina D, come ad esempio specifiche condizioni patologiche, la profilassi dovrebbe essere somministrata durante tutto l'anno.

Come effettuare la profilassi nel soggetto obeso?

Nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). Nel soggetto obeso, infatti, per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di vitamina D 2-3 volte superiori ri-

spetto ai fabbisogni consigliati per l'età. Nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate si consiglia la profilassi con vitamina D durante tutto l'anno.

Nei soggetti obesi si ribadisce inoltre l'importanza di promuovere l'esposizione alla luce solare e l'attività fisica all'aria aperta durante il periodo estivo.

Come effettuare la profilassi nei soggetti che assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D?

I soggetti in terapia con farmaci anticomiziali (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo e farmaci antiretrovirali dovrebbero ricevere almeno 2-3 volte i fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati per l'età.

Quale forma di vitamina D è indicata per la profilassi?

Nonostante i pochi dati disponibili, l'efficacia della profilassi con vitamina D2 sembra sovrapponibile a quella con vitamina D3.

I metaboliti e gli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non devono essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche. Tali metaboliti, infatti, espongono al

rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D.

Quando dosare i livelli di 25(OH)D?

Non si consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D prima o durante la profilassi con vitamina D. Si consiglia la valutazione dei livelli di 25(OH)D (basale ed annualmente) nei soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi continuativa.

Vitamina D e massa ossea

La vitamina D è un fattore implicato nella regolazione dei processi di acquisizione della massa ossea?

La vitamina D influenza i processi di acquisizione della massa ossea sia direttamente contribuendo alla regolazione del metabolismo fosfo-calcico che indirettamente stimolando lo sviluppo del tessuto muscolare.

La profilassi con vitamina D deve essere raccomandata per ottimizzare i processi di acquisizione della massa ossea?

Durante il primo anno di vita la profilassi con vitamina D è racco-

mandata essenzialmente per la prevenzione del rachitismo carenziale.

Dopo il primo anno di vita l'evidenza attuale, basata sugli studi di associazione disponibili, sembra confermare un effetto positivo della supplementazione con vitamina D sui processi di acquisizione della massa ossea in bambini ed adolescenti con deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml].

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

Gli studi disponibili, essenzialmente di associazione, sembrano indicare che lo stato vitaminico D materno durante la gravidanza possa influenzare i processi di acquisizione della massa ossea del feto e del nascituro 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.

Bibliografia

1 Consensus SIPPS FIMP SIP 2015 "Vitamina D in età pediatrica" Atti XXVII Congresso Nazionale SIPPS. RIPPS - Supplemento al numero 3 - Anno X - 2015

LE PATOLOGIE CHE POSSONO INTERFERIRE CON L'ASSORBIMENTO PER VIA ORALE

Key point

Vitamine, integratori e supplementi vengono generalmente somministrati per via orale. L'assorbimento dopo somministrazione per via orale dipende da numerosi fattori quali:

- estensione della superficie di assorbimento;
- vascolarizzazione intestinale;
- tempi di svuotamento gastrico;
- passaggio attraverso l'intestino tenue;
- contemporanea assunzione di cibo.

Lo stomaco possiede una superficie relativamente estesa, ma la sua capacità di assorbimento è limitata dallo spessore della mucosa e dal breve tempo di transito. Il fattore che limita il successivo assorbimento a livello ileale è lo svuotamento gastrico. In particolare vi sono alimenti – come i cibi ricchi di grassi – che rallentano lo svuotamento gastrico ed è per questo che alcuni farmaci vanno somministrati lontani dall'assunzione dei pasti.

Nell'intestino tenue avviene la maggior parte dell'assorbimento di farmaci e vitamine perché possiede la superficie di assorbimento più estesa e le sue membrane mucose sono più permeabili rispetto a quelle gastriche. L'assorbimento a questo livello dipende dal pH – che diviene via via più alcalino mentre ci si avvicina all'ileo distale – dalla microflora, che può alterare alcuni farmaci o VIS e infine dal flusso ematico, che in caso di una sua riduzione (es. shock) determina ridotto assorbimento. In condizioni fisiologiche la maggior parte dei nutrienti sono assorbiti nell'intestino tenue e nell'ileo termi-

nale: ad esempio, il ferro è assorbito nel duodeno, la vitamina B12 nell'ileo terminale.

A limitare e regolare l'assorbimento delle sostanze, inoltre, vi sono anche delle caratteristiche proprie delle singole sostanze:

- la biodisponibilità: dipende dall'assorbimento della singola sostanza (quando una sostanza viene somministrata per os, è difficile che venga assorbita completamente) e dal metabolismo di primo passaggio epatico;
- la velocità di assorbimento: dipende dalla via di somministrazione e influenza il picco massimo di concentrazione plasmatica e il tempo in cui tale picco si realizza.

La digestione, l'assorbimento o il trasporto delle sostanze può subire alterazioni di grado variabile in caso di malassorbimento, che da un punto di vista patogenetico vede tre diversi meccanismi coinvolti:

- fase pre-mucosale o luminale: generalmente le sostanze subiscono un processo di idrolisi o/o solubilizzazione;
- fase mucosale: gli enterociti assorbono le sostanze presenti all'interno del lume;
- fase post-assorbimento: le sostanze nutritive sono trasportate verso gli altri distretti corporei attraverso il sistema linfatico o il circolo ematico.

In caso di una patologia che determina malassorbimento, si viene a creare un carico osmotico endoluminale che causa i sintomi tipici del malassorbimento quali diarrea, steatorrea, meteorismo, malnutrizione,

calo ponderale e deficit di micronutrienti.

Diverse patologie possono causare malassorbimento:

1. Fibrosi Cistica: si tratta di una patologia a trasmissione genetica causata da una mutazione nel gene CFTR presente sul cromosoma 7. I canali CFTR sono presenti lungo tutto il tratto gastrointestinale e una loro alterazione causa: insufficienza pancreatica che provoca carenza di lipasi e proteasi con conseguente malassorbimento di lipidi e proteine, episodi di pancreatite acuta e, nel tempo, uno stato di pancreatite cronica ricorrente. Nel 5% dei casi si può avere interessamento epatico, con cirrosi ed ipertensione portale, oppure calcolosi biliare. Infine, nei bambini che hanno subito una resezione intestinale causata dall'ileo da meconio, il tratto intestinale residuo potrebbe non essere sufficiente per garantire un adeguato circolo entero-epatico degli acidi biliari compromettendo quindi non solo la fase di assorbimento di farmaci e VIS (per le cause citate poco fa) ma anche la fase di eliminazione del farmaco.

2. Malattia celiaca (MC): patologia cronica immunomediata scatenata dall'ingestione di alimenti contenenti glutine in soggetti geneticamente predisposti. Si può manifestare con i segni e i sintomi del malassorbimento fino a quadri più subdoli e sfumati e persino silenti. Nella MC si può avere malassorbimento di VIS quali ferro, vitamina D, acido folico, vitamina B12, calcio, rame e zinco, di grado variabile a seconda dell'entità dell'atrofia dei villi intestinali. Nei casi più gravi si può avere anche un

quadro di ipoalbuminemia: attenzione pertanto in caso di somministrazione di farmaci con evidenza di concentrazioni libere superiori in caso di ipoalbuminemia (tra questi: penicillina, cloxacillina, flucloxacillina, sulfametossazolo, digossina, fenitoina e etionamide). Va sottolineato che in condizioni di stretta aderenza alla dieta la condizione di malassorbimento regredisce.

3. Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): questo termine include tre entità distinte: malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, coliti indeterminate. Tra queste la malattia di Crohn presenta della caratteristica che espongono maggiormente al rischio di malassorbimento, di

entità variabile a seconda del tratto intestinale interessato. Inoltre, se il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico di resezione intestinale, la funzione intestinale risulterà ulteriormente ridotta. Complicanze delle MICI comprendono: compromissione epatica con cirrosi biliare primitiva e compromissione delle vie biliari (colangite sclerosante). Ciò comporta in particolare un malassorbimento di sostanze liposolubili come le vitamine A, D, E, K e un'alterazione dei meccanismi di eliminazione dei farmaci, con aumentato rischio di tossicità.

4. Sindrome dell'intestino corto (SBS): si tratta di condizioni in cui l'intestino non è in grado di soddi-

sfare le richieste di assorbimento di fluidi, macro e micronutrienti fondamentali per le normali funzioni dell'organismo. Diverse sono le cause che si possono associare a questa condizione quali: atresia intestinale, malattia di Hirschprung estesa, ileo da meconio complicato da occlusione intestinale, enterocolite necrotizzante (NEC- 30% dei casi). Per questi pazienti è fondamentale un piano nutrizionale che assicuri un adeguato apporto delle sostanze nutrienti. Nei pazienti con SBS è possibile un'alterazione dell'assorbimento di VIS così come di molti farmaci, quali digossina, idrocloritiuzide, ciclosporina, cimetidina, mesalazina, levotiroxina e contraccettivi orali.

Somministrazione orale

Così come per i farmaci, la somministrazione orale è il metodo più utilizzato di somministrazione in pediatria anche per i VIS, in quanto è sicuro, non costoso e solitamente ben accettato.

L'assorbimento per via orale può essere influenzato da diversi fattori quali l'estensione della superficie di assorbimento, la sua vascolarizzazione, la velocità di svuotamento gastrico e del passaggio attraverso il piccolo intestino (a sua volta influenzata dalla motilità gastrointestinale) e la contemporanea assunzione di cibo.

Lo stomaco ha una superficie epiteliale relativamente estesa, ma il suo spesso strato di muco e il tempo di transito breve ne limitano la capacità di assorbimento. Dato che la maggior parte dell'assorbimento delle sostanze medicamentose avviene nell'intestino tenue, lo svuotamento gastrico è spesso un fatto-

re limitante la velocità del processo. Il cibo, specialmente gli alimenti grassi, rallenta lo svuotamento gastrico (e la velocità di assorbimento di VIS); questo spiega perché l'assunzione di alcuni farmaci a stomaco vuoto ne aumenta l'assorbimento. Patologie caratterizzate da un rallentato svuotamento gastrico come la gastroparesi possono portare ad un ridotto assorbimento.

L'intestino tenue possiede la più ampia superficie a disposizione per l'assorbimento dei farmaci del tratto gastrointestinale e le sue membrane sono più permeabili rispetto quelle dello stomaco. Per queste ragioni, la maggior parte dei farmaci e VIS è assorbita principalmente nel tenue e le sostanze acide, malgrado la loro abilità come forma non ionizzata ad attraversare le membrane, sono assorbite più velocemente nell'intestino rispetto allo stomaco. Il pH intraluminale nel duodeno varia da 4 a 5, ma diviene progressiva-

mente più alcalino, avvicinandosi a 8 nell'ileo distale. La microflora del tratto gastrointestinale può inattivare taluni farmaci e VIS, riducendone l'assorbimento. La riduzione del flusso ematico (p.es., nello stato di shock) può diminuire il gradiente di concentrazione tra i due versanti della mucosa intestinale e ridurre l'assorbimento che avviene solo per diffusione passiva.

La somministrazione orale può inoltre diventare problematica quando viene resecata una quantità significativa di piccolo intestino come ad esempio nella SBS: maggiore è il tratto di piccolo intestino rimosso, maggiore è il rischio di malassorbimento del farmaco o VIS.

Due importanti parametri da valutare sono la biodisponibilità e la velocità di assorbimento di una sostanza. Questi dipendono in generale da: via di somministrazione, forma farmaceutica, liposolubilità della sostanza e, per la via orale, dal

pH dell'ambiente e dalla costante di dissociazione della molecola (pKa). La biodisponibilità, ossia la percentuale della quantità di farmaco o VIS somministrata (dose) che raggiunge la circolazione sistemica, è legata a due processi: l'assorbimento (di fatto è impossibile che un farmaco o VIS somministrato per via orale venga assorbito completamente) e il metabolismo di primo passaggio epatico.

La velocità di assorbimento per una stessa sostanza varia a seconda della via di somministrazione e influenza il picco massimo di concentrazione plasmatica ottenibile con una dose e il tempo in cui tale picco massimo si realizza (più l'assorbimento è rapido, più alto e più precoce è il picco di concentrazione massima). In caso di sindromi da malassorbimento, biodisponibilità e velocità di assorbimento del farmaco o VIS introdotto per via orale possono cambiare in relazione delle profonde alterazioni presenti nel microambiente intestinale.¹

In condizioni fisiologiche la maggior parte dei nutrienti, come i carboidrati, le proteine, il sodio e l'acqua, vengono assorbiti prevalentemente nel digiuno ed in misura minore nell'ileo terminale attraverso diffusione semplice o facilitata e trasporto attivo. Il ferro è assorbito nel duodeno con un meccanismo di trasporto attivo attraverso il trasportatore per i metalli divalenti (DMT). La vitamina B12, il cui assorbimento è legato all'interazione con il Fattore Intrinseco (IF) prodotto dalla mucosa gastrica, è assorbita prevalentemente nell'ileo terminale. L'assorbimento dei grassi è subordinato alla formazione delle micelle miste, risultato dell'azione combinata delle lipasi pancreatiche

e degli acidi biliari, e avviene prevalentemente nel digiuno. L'assorbimento dei sali biliari avviene con un meccanismo di trasporto attivo prevalentemente nell'ileo terminale.

Anche i farmaci e VIS, a seconda della loro struttura molecolare, possono essere assorbiti in tratti diversi dell'intestino attraverso trasporto attivo mediato da un carrier, diffusione semplice attraverso un canale o poro, o veicolati dalle micelle miste (nel caso di sostanze liposolubili ad alto peso molecolare, come la vitamina K).²

Malassorbimento

Con il termine **sindrome da malassorbimento** si identifica una condizione clinica in cui sono alterati la digestione, l'assorbimento o il trasporto di differenti nutrienti attraverso la parete intestinale. In questi casi anche l'assorbimento delle sostanze somministrate per via orale può essere gravemente compromesso, con conseguente mancata efficacia e difficoltà nella corretta gestione di condizioni morbose, acute o croniche, da parte del pediatra.

Dal punto di vista patogenetico è possibile schematizzare i meccanismi responsabili di malassorbimento in:

1. pre-mucosali o luminali
2. mucosali
3. post-mucosali o post-assorbimento.

Nella **fase luminale** avviene l'idrolisi e/o la solubilizzazione dei macronutrienti dai secreti digestivi, dagli enzimi digestivi e dalla bile. Le alterazioni di questa fase specifica identificano il quadro di maldigestione (spesso associata al malassorbimento).

Nella **fase mucosale** gli enterociti,

attraverso l'orletto a spazzola della membrana assorbono i prodotti digeriti dal lume intestinale veicolandoli verso lo spazio intracellulare.

Nella **fase post-assorbimento** i lipidi ed altri nutrienti essenziali vengono trasportati, per via linfatica e/o attraverso il circolo ematico (portale) verso gli altri distretti corporei. L'alterazione, a seguito di processi patologici, di una o più di queste fasi, si traduce in malassorbimento.

Il carico osmotico endoluminale, derivante dall'incapacità dell'intestino di assorbire alcuni elementi nutritivi, provoca il corredo dei sintomi tipico del malassorbimento (diarrea, steatorrea, malnutrizione, deficit di micronutrienti, calo ponderale, meteorismo). Occasionalmente anche metaboliti derivanti dai processi digestivi operati dalla flora batterica intestinale (microbiota), come accade nei casi di *overgrowth* batterico, possono indurre una reazione secretoria (diarrea) dell'intestino. A seconda dei meccanismi coinvolti, il malassorbimento può essere **totale**, in cui vi è un'estesa alterazione della mucosa dell'intestino tenue, oppure **parziale**, in cui viene interessato selettivamente l'assorbimento di un singolo nutriente (come nel caso della vitamina B12 in corso di deficit di IF).

Nel bambino diverse condizioni possono essere responsabili di sindromi da malassorbimento, coinvolgendo in varia associazione le fasi indicate in precedenza. Tra le principali ricordiamo la fibrosi cistica, la malattia celiaca, le malattie infiammatorie croniche intestinali e la SBS.

Fibrosi cistica

La causa più comune di compromissione della fase luminale, a livel-

lo d'idrolisi dei nutrienti, è rappresentata dall'insufficienza pancreatica che provoca carenza di lipasi e di proteasi con malassorbimento di lipidi e di proteine. In età pediatrica la causa più frequente di insufficienza pancreatica cronica è la fibrosi cistica, malattia monogenica causata da mutazioni nel gene CFTR presente sul cromosoma 7. A seconda del tipo di mutazione genetica, le manifestazioni cliniche possono variare da quadri sfumati fino alle forme più gravi con una riduzione importante della prognosi *quoad vitam*. In Italia è la più comune fra le malattie genetiche gravi: si stima, infatti, che la frequenza dei portatori sani della mutazione CFTR sia 1/25.

Il trasportatore CFTR è espresso lungo tutto il tratto gastrointestinale da enterociti e cellule dei dotti pancreatici e biliari. Le manifestazioni gastrointestinali legate alla ridotta o perdita della sua funzione si possono manifestare precocemente: nelle forme gravi, infatti, l'ileo da meconio, che può complicarsi con l'occlusione intestinale, si presenta già in epoca fetale.

La presenza di meccanismi fisiopatologici gastrointestinali alterati (ipersecrezione acida gastrica, patologia pancreatica/biliare e lesioni mucosali del piccolo intestino) nei pazienti con CF ha portato ad ipotizzare che l'assorbimento di farmaci potrebbe essere diminuito.

Il pancreas è interessato in circa l'85% dei malati di fibrosi cistica. I suoi condotti sono ostruiti dal secreto pancreatico troppo denso e gli enzimi prodotti non si riversano nell'intestino per digerire i cibi (insufficienza pancreatica). Nei pazienti con sufficienza pancreatica (il 10-15% dei casi, in cui il pancreas funziona in tutto o in parte) è

possibile che si verifichino episodi ripetuti di pancreatite acuta e con il tempo uno stato di pancreatite cronica ricorrente. La compromissione della secrezione pancreatica interferisce con l'assorbimento di farmaci che necessitano dell'attività delle proteasi e lipasi pancreatiche per essere assorbite dalla mucosa intestinale.

In una certa quota di pazienti con fibrosi cistica si può avere, in varia misura, interessamento del fegato, con ristagno di bile densa nei condotti biliari. In un ristretto numero di casi (circa il 5%) ciò determina cirrosi epatica con ipertensione portale: in rari casi il problema può essere grave e rendere necessario un trapianto di fegato. La bile stagnante nella cistifellea può determinare anche calcolosi biliare. L'interessamento epatico è responsabile del mancato assorbimento di molecole liposolubili ad alto peso molecolare (come le vitamine liposolubili) che necessitano del processo di emulsione per il loro assorbimento a causa della diminuita produzione (nei casi di epatopatia cirrotica) e mancata secrezione luminale dei sali biliari (ostruzione biliare e ittero colestatico). Inoltre, nei bambini che hanno subito importanti resezioni intestinali a causa di necrosi indotte dall'ileo da meconio, è importante considerare che il tratto intestinale residuo può non essere sufficiente per garantire un adeguato circolo enteroepatico degli acidi biliari, compromettendo anche la fase di eliminazione del farmaco o VIS.

Malattia celiaca (MC)

La MC è una patologia cronica immuno-mediata scatenata dall'ingestione di alimenti contenenti glutine in soggetti geneticamente

predisposti. Classicamente è definita come una sindrome da malassorbimento che si manifesta precocemente in età pediatrica in seguito all'introduzione del glutine nella dieta. La predisposizione genetica dipende in larga parte dai geni che codificano per le molecole HLA (DQ2 e DQ8) e in piccola parte da molti altri geni coinvolti nel controllo dell'immunità innata e adattativa, della permeabilità intestinale e della risposta infiammatoria.

Clinicamente può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni che vanno da segni e sintomi di un franco malassorbimento a quadri più subdoli e sfumati, compresa la sintomatologia extraintestinale e i casi clinicamente silenti. Il meccanismo patogenetico comprende una variabile associazione di fattori genetici, ambientali e immunologici. La cascata di eventi patogenetici sembra avere inizio con un'alterazione della permeabilità della barriera intestinale che consente il passaggio di peptidi derivanti dal glutine sia attraverso la via paracellulare che trans-cellulare. La risposta immunitaria che ne deriva, mediata dall'attivazione dei linfociti T, determina il completo sovvertimento dell'architettura cellulare enterocitaria con proliferazione linfoplasmacellulare all'interno della lamina propria e scomparsa dell'orletto a spazzola. La patogenesi del malassorbimento, in questo caso, coinvolge la fase mucosale: i micronutrienti, oligoelementi assorbiti attraverso i trasportatori espressi a livello dei microvilli, non raggiungeranno livelli sierici adeguati, pertanto nella somministrazione di tali molecole non bisogna dimenticare di adeguare la dose in relazione allo stato mucosale intestinale.

Nella MC è stato ampiamente dimostrato un ridotto assorbimento delle sostanze nutritive (tra cui alcuni VIS come ferro, acido folico, vitamina B12, calcio, vitamina D, rame e zinco) nel piccolo intestino, e lo stesso può anche essere ipotizzato per i farmaci. I meccanismi alla base del diminuito assorbimento possono includere oltre alla riduzione della superficie intestinale complessiva dovuta all'atrofia dei villi e alla maggiore permeabilità della mucosa del piccolo intestino, anche cambiamenti nel tempo di svuotamento gastrico e diminuito tempo di permanenza intestinale, cambiamenti nel pH luminale e riduzione degli enzimi CYP.

Tuttavia sono scarsi gli studi in letteratura sulla farmacocinetica nella MC. Sono disponibili solo alcuni studi che dimostrano un alterato assorbimento di farmaci nella MC in adulti, mentre non sono stati effettuati studi di farmacocinetica nei pazienti pediatrici con MC. Inoltre non esistono studi sul metabolismo e sulla clearance di farmaci e VIS nella MC.³

La presenza di ipoalbuminemia nella MC impone di porre particolare attenzione in merito alla somministrazione di farmaci che hanno evidenze di concentrazioni libere superiori negli stati di bassa albumina, quali penicillina, cloxacillina, flucloxacillina, sulfametossazolo, digossina, fenitoina e etionamide.

A differenza di altre patologie croniche, tuttavia, l'alterazione mucosale è completamente reversibile adottando il regime dietetico *gluten free*, per cui è importante considerare che in condizioni di stretta aderenza alla dieta il malassorbimento regredisce completamente.

Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Le MICI comprendono tre entità distinte: Morbo di Crohn (interessamento flogistico segmentale e trasmurale con coinvolgimento di tutto il tratto gastrointestinale), rettocolite ulcerosa (infiammazione continua della mucosa colica e del retto, coinvolgente il tratto gastroenterico superiore nel 40% dei casi) e coliti indeterminate (che endoscopicamente e istologicamente non sono classificabili nelle precedenti). Tra queste, il morbo di Crohn presenta caratteristiche che espongono, più frequentemente rispetto alle altre, il paziente al rischio di sindrome da malassorbimento attraverso diversi meccanismi patogenetici. L'infiammazione mucosale iniziale determina, analogamente alla sprue celiaca, un appiattimento dell'orletto a spazzola con infiltrato infiammatorio alterando la fase mucosale e impedendo l'assorbimento di macro e micronutrienti. La flogosi cronica evolve in fibrosi cicatriziale con conseguente restringimento luminale e stenosi del tratto coinvolto che evolve in subocclusione e occlusione intestinale. Spesso si rende necessaria la resezione chirurgica del tratto coinvolto con perdita di una quota variabile d'intestino utile per l'assorbimento. A seconda del livello di resezione (digiunale, ileale o digiuno-ileale), la funzione intestinale risulterà variabilmente ridotta fino alla necessità di somministrazione nutrienti o farmaci tramite infusione endovenosa.

Lo stato infiammatorio cronico intestinale, se non adeguatamente trattato, inoltre, espone ad una condizione di proteino-disperione da tenere in considerazione in caso di somministrazione farmacologica

per via enterale ma anche parenterale: molte molecole, infatti, possono raggiungere il sito di azione solo legate alle proteine sieriche e la riduzione dei livelli circolanti di queste potrebbe ridurre in modo significativo l'efficacia del farmaco stesso.

Tra le varie condizioni associate e complicanze delle MICI non vanno dimenticata la compromissione epatica (cirrosi biliare primitiva) e delle vie biliari (colangite sclerosante): come spiegato in precedenza, la ridotta produzione dei sali biliari nel primo caso e la mancata secrezione degli stessi nel secondo caso comportano un mancato assorbimento di molecole liposolubili, come le vitamine A, D, E, K, e un'alterazione dei meccanismi di escrezione di farmaci eliminati per via biliare, aumentando il rischio di tossicità.

Pertanto, a causa della sua presentazione clinica altamente variabile, la malattia di Crohn può portare ad un compromesso assorbimento dei farmaci per uno qualsiasi dei tre meccanismi di malassorbimento: le alterazioni della parete intestinale e le stenosi possono alterare in modo significativo la motilità intestinale; le lesioni della mucosa possono portare a cambiamenti nella permeabilità intestinale; e infine il coinvolgimento di aree specifiche intestinali (ad es. ileo terminale) o la presenza di patologie epatiche associate possono causare malassorbimento lipidico. Anche se oggi questa patologia può essere trattata in modo efficace con regressione dell'infiammazione mucosale, i cambiamenti anatomici dell'intestino possono risultare in un alterato assorbimento di farmaci anche nei pazienti in remissione. Per questo motivo, particolare attenzione do-

vrebbe essere data al dosaggio e alla formulazione di farmaci e VIS nei pazienti con malattia di Crohn.

Intestinal failure – short bowel syndrome o sindrome dell'intestino corto

Col termine “intestinal failure” si indica una condizione in cui l'intestino è incapace di soddisfare le richieste di assorbimento di fluidi, macro e micronutrienti utili a sostenere le normali funzioni dell'organismo, rendendo indispensabile il ricorso al supporto nutrizionale per via parenterale. In età pediatrica la principale causa di *intestinal failure* è la SBS, derivante da un difetto congenito nello sviluppo intestinale o da un'estesa resezione chirurgica. Le condizioni più frequentemente associate a questa condizione sono: atresia intestinale, malattia di Hirschsprung estesa, ileo da meconio complicato da occlusione intestinale, enterocolite necrotizzante (30% dei casi). La mortalità in questi pazienti è legata inizialmente alle complicanze postchirurgiche della resezione intestinale estesa e, in epoche successive, alle complicanze della SBS quali la sepsi da catetere venoso centrale e l'epatopatia associata all'insufficienza intestinale (IFALD). La condizione di malassorbimento in questi casi deriva inizialmente dalla resezione intestinale estesa, con perdita importante di fluidi ed elettroliti, per cui la via parenterale diventa indispensabile sia per la nutrizione che per la somministrazione di farmaci e VIS (fase precoce, dopo settimane dall'intervento). A distanza di mesi (fase intermedia) grande importanza assume il malassorbimento di nutrienti che sarà tanto più grave quanto maggiore la quota di intestino resecato; inoltre, la resezione anche

della valvola ileocecale espone l'intestino residuo all'*overgrowth* batterico. In fase cronica, le condizioni cliniche sono subordinate al grado di dipendenza dalla nutrizione parenterale e all'insorgenza di complicanze legate al catetere venoso centrale (sepsi, IFALD, litiasi, osteoporosi ecc). Diventa fondamentale in questi bambini il ricorso ad un programma di nutrizione enterale precoce che possa avviare il processo di adattamento intestinale: da un lato l'ipertrofia mucosale determina un conseguente aumento della superficie assorbente, dall'altro i cambiamenti nella motilità e nell'espressione delle proteine di superficie consentono di raggiungere una maggiore efficienza di trasporto di nutrienti. La gestione della terapia farmacologica somministrata per via orale in questi pazienti, quindi, dovrà tener conto del tempo trascorso dalla resezione, dell'integrità tratto intestinale residuo, dell'eventuale presenza di stomia, dei meccanismi di adattamento sviluppati e delle complicanze a lungo termine, qualora presenti. Nei pazienti con SBS è stato dimostrato per molti farmaci e VIS un assorbimento ridotto a causa del tempo di transito intestinale accelerato. Le maggiori evidenze sono disponibili per i seguenti farmaci: digossina, idroclorotiazide, ciclosporina, cimetidina, mesalazina, levotiroxina e contraccettivi orali che, essendo assorbiti in misura molto ridotta, sono sconsigliati. Tra gli inibitori della pompa protonica, l'omeprazolo può avere un assorbimento insufficiente a causa dell'ipersecrezione gastrica e dello scarso contatto con la mucosa intestinale e il lansoprazolo spesso provoca diarrea e squilibri elettrolitici. Problematico è anche l'assorbimento di analgesici, oppioi-

di e non e anche per il paracetamolo che è assorbito nel digiuno distale l'assorbimento sembra diminuire⁴. Tra gli anti-infiammatori non steroidei i bassi dosaggi di acido acetilsalicilico mettono a rischio l'efficacia del farmaco. Sono stati riportati ridotti assorbimenti di cefaclor, cefalexina e co-trimossazolo nei bambini con intestino corto. Studi hanno inoltre rilevato che le penicilline orali e i macrolidi orali non vengono assorbiti sufficientemente nei bambini con resezione >100 centimetri di piccolo intestino; si consiglia che questi farmaci vengano somministrati per via parenterale per garantirne l'efficacia. Molti antibiotici potrebbero inoltre alterare la normale flora batterica portando a diarrea e disidratazione per cui anche in questi pazienti sembra utile assumere probiotici dopo un ciclo di antibiotici. Tra gli anticoagulanti si riportano esempi di scarso assorbimento del warfarin mentre tra gli antiepilettici della fenitoina e del sodio valproato. I diuretici e tutti i lassativi vanno usati con cautela per rischio disidratazione e grave squilibrio elettrolitico, in particolare, il sorbitolo presente nella maggioranza dei lassativi provoca diarrea importante e severa perdita di elettroliti.⁵

Bibliografia

1. Dressman JB, Lennernäs H. Oral Drug Absorption Prediction and Assessment. New York, Basilea: Marcel Dekker, Inc., 2000. Disponibile a: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.473.7828&rep=rep1&type=pdf>
2. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition. McGraw-Hill Professional, 2011
3. Tran TH, Smith C, Mangione RA. Theoretical pharmacokinetic drug alterations in pediatric celiac disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11(10):1539-50.
4. Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Pharmacotherapy 1989;9:285-295.
5. Ward NJ. The impact of intestinal failure on oral drug absorption: a review. J Gastrointest Surg 2010;14(6):1045-51.

COME È POSSIBILE INTEGRARE LE VITAMINE IN MODO NATURALE

Key point

Gli alimenti, oltre ad un ruolo puramente nutrizionale, svolgono un importante ruolo funzionale poiché sono in grado di modulare l'espressione dei geni (effetti epigenetici).

Il bambino è un organismo in crescita dotato di una estrema plasticità ma anche di una notevole vulnerabilità, un'adeguata introduzione di micronutrienti, possibile con una corretta alimentazione, è essenziale per garantire una crescita e uno sviluppo ottimali.

All'inizio, l'alimento ideale per ogni bambino è il LM: i lattanti dovrebbero essere allattati al seno in modo esclusivo per i primi 4-6 mesi di vita, poi in modo complementato durante il divezzamento, possibilmente fino ai due anni di vita e anche oltre, se vi sono le condizioni. Il LM ha una composizione estremamente dinamica, che varia nel corso della singola poppata, della giornata e anche dei mesi, per adattarsi alle richieste e alla crescita del bambino. I grassi del LM svolgono un ruolo funzionale per il sistema nervoso centrale, non solo energetico; lo stesso vale per il galattosio del lattosio, senza dimenticare poi vitamine, minerali e ormoni, fattori di crescita e sostanze immunologicamente attive.

Al termine dell'alimentazione complementare ogni bambino dovrebbe poter seguire una sana e corretta alimentazione: suddividendo l'introito energetico giornaliero (secondo le raccomandazioni dei LARN per età e sesso) in 5 pasti al giorno: colazione (15% delle calorie giornaliere), pranzo (40% delle calorie giornaliere), cena (30% delle calorie giornaliere) e due spuntini mattina e pomeriggio (5% e 10% delle calorie giornaliere rispettivamente).

Accanto ai macronutrienti (carboidrati, proteine, lipidi) è fondamentale assicurare il giusto apporto di micronutrienti. La Dieta Mediterranea rappresenta il paradigma del corretto stile alimentare: abbondante consumo di alimenti freschi e stagionali (frutta e verdura), consumo medio-alto di pesce, consumo ridotto di carne (soprattutto rossa) e di grassi saturi.

Il ferro: si raccomanda di posticipare l'introduzione del LV dopo i 12 mesi di vita, poiché l'assunzione precoce di elevate quantità (>400-500 ml/die) si associa ad un maggiore rischio di anemizzazione; peraltro, dopo l'anno di vita bisognerebbe limitare l'assunzione di LV a 200-400 ml/die oppure utilizzare una specifica formula 12-24/36 mesi (per contenere l'eccesso proteico e garantire un giusto apporto di ferro).

Il DHA ha invece un ruolo essenziale nello sviluppo del Sistema Nervoso e nella protezione cardiovascolare: è quindi fondamentale che la dieta ne garantisca un giusto apporto (incentivando il consumo di pesce) ponendo attenzione però al rischio di introduzione di metalli pesanti particolarmente tossici, come il metilmercurio (scegliendo dunque pesce azzurro di piccola taglia, ed evitando pesce spada e tonno).

La vitamina D è una vitamina fondamentale per la salute delle ossa, ma essa si forma quasi esclusivamente in seguito all'esposizione alla luce solare. Gli alimenti, infatti (compreso il LM e con l'eccezione del fegato di tutti gli animali e dell'uovo), ne contengono quantità limitate ed è dunque altamente improbabile riuscire a coprire il fabbisogno, soprattutto in inverno o in caso di patologie che comportino malassorbimento o difetto di conversione, attraverso la normale alimentazione. Per questa ragione, nel primo anno di vita se ne raccomanda la profilassi (indipendentemente dal tipo di allattamento), così come la si raccomanda nei casi sopra ricordati: mesi invernali, con ridotta esposizione alla luce solare, o in caso di patologie che modifichino il fabbisogno.

Gli alimenti, oltre ad un ruolo puramente nutrizionale, possono svolgere un importante ruolo funzionale, cruciale per il benessere dell'individuo: nutrirsi e nutrire in modo adeguato vuol dire porre le basi per prevenire la malattia o, in alcuni casi, modularne l'andamento. I nutrienti, infatti, sono in grado di modulare

l'espressione dei geni (ossia hanno effetti epigenetici), con conseguente effetto sulla salute futura dell'individuo: sono in grado, quindi, di "tracciare" un sentiero nel successivo outcome di salute¹.

Ad oggi, la nostra società è sempre più attenta alla ricerca di alimenti sani e questo messaggio è ancora

più forte in età pediatrica: il bambino è un organismo in crescita dotato di una estrema plasticità ma anche di una notevole vulnerabilità, soprattutto nelle primissime fasi della vita.

Un adeguato intake di micronutrienti è essenziale per garantire una crescita e uno sviluppo ottimali

nel bambino; un lavoro pubblicato su *Nutrients* nel 2015 ha riportato, però, che nei *toddlers* (cioè i bambini che gattonano, ad indicare i bambini intorno all'anno – anno e mezzo) vi è spesso una assunzione inadeguata di alcuni nutrienti (vitamina A, D, E, calcio) attraverso la comune alimentazione. Questo può rappresentare un problema e deve essere assolutamente tenuto in conto nel *planning* nutrizionale del bambino².

Si può garantire a ciascun bambino l'apporto di tutti i nutrienti di cui ha bisogno (con la possibile unica eccezione della vitamina D), non necessariamente utilizzando dei supplementi nutrizionali, ma semplicemente con una corretta alimentazione.

Il LM rappresenta sicuramente il primissimo alimento "modello" di una corretta e sana alimentazione e deve pertanto essere sostenuto, sponsorizzato e difeso.

Neonati e lattanti dovrebbero essere allattati al seno in modo esclusivo per i primi 6 mesi di vita, poi in modo complementato durante il divezzamento e possibilmente fino ai due anni di vita e anche oltre, se la mamma e il bambino si dimostrano disponibili in tal senso^{3,4}.

Il LM contiene infatti pressoché tutti i nutrienti di cui il bambino ha bisogno per crescere, posto che l'alimentazione materna sia corretta. Ha una composizione estremamente dinamica, che varia nel corso della singola poppata, della giornata, e dei mesi, per adattarsi squisitamente alle richieste e alla crescita del bambino. È composto da acqua (87%), grassi (3,8%), proteine (1%) e carboidrati, principalmente lattosio (7%). I grassi e il lattosio costituiscono

la maggiore fonte energetica; i grassi sono però la componente essenziale del LM, soprattutto perché hanno un importante ruolo funzionale e non esclusivamente energetico. Gli LC-PUFA (ed in particolare modo il DHA) contribuiscono allo sviluppo dell'SNC (sinaptogenesi, sviluppo del sistema visivo) e sono pertanto cruciali; il trasferimento di questi grassi è massimo nell'ultimo trimestre di gravidanza tramite la placenta, e poi durante l'allattamento.

Da un punto di vista dei micronutrienti, poi, il LM contiene adeguate quantità della maggior parte delle vitamine e dei minerali che servono al bambino, se la dieta materna è adeguata. Le uniche vitamine di cui il LM è carente sono la vitamina D e la vitamina K, che vanno pertanto integrate al fine di garantirne un corretto *intake*. Da non dimenticare, infine, la presenza in esso di ormoni, fattori di crescita e sostanze immunologicamente attive, funzionalmente altrettanto importanti dei singoli nutrienti⁵.

Tutte queste proprietà fanno sì che il LM possieda innumerevoli vantaggi, sia nel breve che nel lungo termine e non solo da un punto di vista della crescita. In primo luogo, infatti, riduce il rischio di contrarre infezioni (soprattutto infezioni delle vie respiratorie e gastrointestinali), in secondo luogo perché si associa ad un minore rischio di obesità, diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa e sembra anche favorire migliori performance intellettive⁵.

Successivamente, una volta completato il periodo dell'alimentazione complementare (più comunemente: divezzamento), ogni bambino dovrebbe poter seguire una

sana e corretta alimentazione. La SIP ha pubblicato recentemente la nuova Piramide Alimentare, in cui vengono ben mostrate, anche graficamente, le regole per una corretta alimentazione⁶.

Fondamentale è suddividere l'*intake* energetico giornaliero (che deve essere consono a quello raccomandato dai LARN e che ovviamente varia in base all'età e al sesso del bambino) in 5 pasti al giorno: colazione, che dovrebbe assorbire circa il 15% delle calorie giornaliere, pranzo (circa il 40% delle calorie giornaliere), cena (circa il 30% delle calorie giornaliere) e due spuntini, a metà mattina (circa il 5% delle calorie giornaliere) e a metà pomeriggio (circa il 10% delle calorie giornaliere).

La strategia primaria dovrebbe essere quindi rappresentata dall'educazione ad una corretta alimentazione; le supplementazioni vitaminiche andrebbero prese in considerazione solo in condizioni particolari, come per esempio malattie croniche, diete restrittive o di esclusione, etc.

Accanto ai macronutrienti (carboidrati, proteine, lipidi) è fondamentale assicurare il giusto apporto di micronutrienti, ossia vitamine e minerali, mediante l'assunzione regolare di frutta e verdura (3-5 porzioni al giorno). Lo studio IDEFICS riporta che una elevata assunzione di frutta e verdura è inversamente associata ad uno status pro-infiammatorio nel bambino; considerando che anche un basso grado di infiammazione si associa ad un maggior rischio cardiovascolare, ciò ha dei risvolti positivi e dovrebbe essere un ulteriore stimolo per la promozione di una alimentazione sana⁷.

La Dieta Mediterranea, considerata patrimonio dell'umanità dall'U-

NESCO, rappresenta, in tal senso, il paradigma del corretto stile alimentare: viene infatti promossa l'assunzione di alimenti freschi e stagionali, con elevato apporto di frutta e verdura, consumo di pesce medio-alto, con riduzione dell'assunzione di carne (soprattutto rossa) e basso *intake* di grassi saturi⁸.

Alcuni nutrienti sono essenziali per garantire una buona crescita ed un corretto sviluppo neurologico del bambino; esistono però delle criticità soprattutto per quanto riguarda l'assunzione di ferro e DHA, in particolar modo nella delicata fascia di età 12-36 mesi, periodo in cui l'alimentazione del bambino è spesso complessa, anche per i frequenti rifiuti e per la tendenza alla selettività.

Per quanto riguarda il ferro, gli alimenti che lo contengono spesso o non sono consumati in quantità adeguata dal bambino per una questione di gusto (ad esempio, legumi), oppure devono necessariamente essere limitati per contenere il possibile eccesso proteico (ad esempio, carne).

È quindi essenziale scegliere gli alimenti giusti, al fine di garantire con la sola alimentazione l'apporto adeguato di questo prezioso micronutriente.

Un primo punto importante è posticipare l'introduzione del LV dopo i 12 mesi di vita, in quanto l'assunzione precoce, soprattutto di elevate quantità (>400-500 ml/die), si associa ad un maggiore rischio di anemizzazione per possibili micro-sanguinamenti a carico dell'apparato gastrointestinale⁹; dopo l'anno di vita, dunque, l'ideale sarebbe limitare l'assunzione di LV a non più di 200-400 ml/die oppure utilizzare una specifica formula 12-24/36

mesi che permette di contenere l'eccesso proteico e di garantire un giusto apporto di ferro¹⁰. L'utilizzo, poi, di prodotti adeguatamente fortificati (cereali, prodotti quali pane, biscotti, latte e prodotti caseari, etc) rappresenta un altro modo per superare il rischio di possibili deficit marziali legati all'alimentazione⁹.

Il DHA ha invece un ruolo essenziale nello sviluppo del SNC prima¹¹ e, successivamente, per la protezione cardiovascolare¹².

È quindi fondamentale fare in modo che la dieta ne garantisca un giusto apporto. Il pesce è sicuramente l'alimento che maggiormente lo contiene. Soprattutto nei bambini più piccoli (i cosiddetti *toddlers*), però, la sua assunzione deve essere particolarmente attenta, per i possibili effetti nocivi legati all'introduzione di metalli pesanti, in particolare del metilmercurio, di cui alcuni pesci di grossa taglia sono ricchi¹³.

La scelta del pesce deve assicurare il corretto apporto di DHA, parimenti ad un ridotto consumo di metilmercurio. Facendo fede al documento EFSA, si può ad oggi consigliare il consumo di pesce azzurro di piccola taglia, piuttosto che di pesci di grossa taglia come spada e tonno, che accumulano quantità maggiori di contaminanti, a causa dei fenomeni di biomagnificazione¹³.

La vitamina D è una vitamina fondamentale per la salute delle ossa. Si forma principalmente a seguito dell'esposizione alla luce solare; gli alimenti che la contengono sono davvero pochi. Il LM, tra l'altro, è molto povero di vitamina D. Va da sé che la sola alimentazione non possa rispondere alle richieste di questo nutriente, che deve pertanto essere attivamente integrato.

Nel primo anno di vita, si raccoman-

da la profilassi con vitamina D in tutti i bambini indipendentemente dal tipo di allattamento. Successivamente, la profilassi dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i bambini e adolescenti con fattori di rischio: etnia non caucasica con elevata pigmentazione cutanea, regimi dietetici inadeguati, epatopatia e nefropatia croniche, malassorbimento, obesità, malattie granulomatose, terapie croniche con steroidi o antiepilettici.

Se tali fattori di rischio sono permanenti, allora la profilassi dovrà essere somministrata durante tutto l'anno, viceversa sarà sufficiente durante il periodo tra novembre ed aprile, quando l'esposizione alla luce solare, anche alle nostre latitudini mediterranee, è ridotta¹⁴.

Da quanto detto sino ad ora, risulta chiaro che è possibile integrare pressoché tutte le vitamine ed i minerali in modo naturale, mediante un corretto stile alimentare; il Pediatra rappresenta la guida fondamentale per il bambino e la sua famiglia e deve impegnarsi sin dalle primissime epoche di vita per promuovere uno stile di vita e uno stile alimentare sani.

Bibliografia

1. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health – Feature review. *Nutrients* 2015;7(3):1618-1643.
2. Hilger J, Goerig T, Weber P, et al. Micronutrient intake in healthy toddlers: a multinational perspective. *Nutrients* 2015;7(8):6938-55
3. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017;64:119-132.
4. <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
5. Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 2016;8(5):279.
6. <https://www.sip.it/in-evidenza/piramide-alimentare-per-leta-pediatria-ora-e-transculturale>
7. González-Gil EM, Santabàrbara J, Russo P, et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr* 2016;55(8):2459-2468.
8. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14(12A):2274-2284.
9. Decsi T, Lohner S. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. *Ann Nutr Metab* 2014;65(1):22-28.
10. Koletzko B, Denmelmair H, Grote V, et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):303-304.
11. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120(4 Pt 2):S129-138.
12. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, et al. Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65(3):375-379.
13. European Food Safety Authority (EFSA). Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood. *EFSA Journal* 2015;13:3982
14. Consensus SIPPS FIMP SIP 2015 “Vitamina D in età pediatrica” Atti XXVII Congresso Nazionale SIPPS. RIPPSS - Supplemento al numero 3 - Anno X - 2015

UTILITÀ DI VITAMINE E INTEGRATORI NELLA CONVALESCENZA

Key point

Durante qualsiasi episodio infettivo l'organismo risponde in modo sempre analogo in due fasi sequenziali. La prima fase (catabolismo e anoressia) è caratterizzata da intenso metabolismo proteico per produrre enzimi difensivi, immunoglobuline e per rigenerare cellule danneggiate; si modificano le scorte di micronutrienti, soprattutto ferro e zinco, che servono per le difese immunitarie; la seconda fase da intenso anabolismo (recupero strutturale e funzionale). I micronutrienti sono essenziali per la salute: carenze di ferro, iodio, folati, vitamina A e zinco sono comuni e si associano ad un aumentato rischio infettivo, in quanto tali nutrienti sono coinvolti nel corretto funzionamento del sistema immunitario (soprattutto sotto i 5 anni di età); in corso di infezioni aumentano i fabbisogni del bambino, suggerendo l'opportunità di una possibile supplementazione con integratori e/o alimenti fortificati. Il ferro, oltre ad avere un ruolo nella costituzione di emoglobina, mioglo-

bina e di diversi enzimi, offre il suo contributo all'azione battericida degli enzimi NADPH ossidasi e mieloperoossidasi e all'enzima catalasi implicato nella difesa contro i radicali liberi. Però il ferro è anche un "nutriente" per numerosi patogeni, che sono in grado di sequestrarlo dall'ospite (quindi un deficit non grave di ferro ha un ruolo protettivo durante un episodio infettivo. Potrebbe essere utile un'integrazione di ferro solo in fase di convalescenza).

Lo zinco è un micronutriente essenziale nella difesa nei confronti delle infezioni; le cellule ed i tessuti ad elevato turnover (cellule del sistema immunitario, intestinali, polmonari e cutanee) risentono per primi della sua carenza. È stato infatti dimostrato che la supplementazione con zinco riduce l'incidenza di infezioni respiratorie e gastrointestinali, la sua integrazione può essere presa in considerazione nelle fasi di convalescenza.

In condizioni di deficit di vitamina A si osserva una riduzione dei livelli circolanti di linfociti T e una riduzione dei livelli di lisozima; ad esempio, in

corso di polmonite sono stati riscontrati livelli più bassi di vitamina A, che sembrano essere associati alla gravità della stessa. Mentre non si evidenziano differenze di incidenza delle infezioni respiratorie tra bambini che ricevano o meno la supplementazione, è stato evidenziato come la supplementazione con vitamina A riduca mortalità, morbilità e problemi visivi.

Le vitamine del gruppo B migliorano le difese immunitarie e rinforzano le funzioni di barriera dell'organismo; il loro deficit provoca alterazione della maturazione e della proliferazione immunitaria, alterazione della produzione di anticorpi e della funzionalità linfocitaria.

La vitamina C sembrerebbe dare benefici nei soggetti carenti durante l'episodio infettivo acuto, ma non si raccomanda la profilassi con vitamina C con lo scopo di prevenire infezioni, in particolare quelle delle basse vie respiratorie.

La vitamina D ha proprietà immunomodulanti che possono ridurre il rischio di infezioni delle vie respiratorie durante l'infanzia.

Gli stati di infezione e di malattia si accompagnano ad una complessa serie di risposte dell'organismo, con importanti modifiche. In modo piuttosto schematico, si possono individuare una prima fase di catabolismo ed anoressia, in cui l'organismo cerca di reagire contro l'infezione in corso, ed una seconda fase di intenso anabolismo, in cui si verifica un vero e proprio "recupero".

Quando si manifesta un processo infettivo, infatti, si innescano una serie di risposte che modificano in modo molto evidente il metabolismo dell'ospite. Una prima importante conseguenza dell'infezione è rappresentata dalle alterazioni nel metabolismo proteico: l'ospite, infatti, impiega molte delle scorte aminoacidiche per produrre enzimi difensivi, immunoglobuline e per rigenerare cellule danneggiate,

ad esempio anche dalla risposta infiammatoria. Il catabolismo proteico, quindi, è incrementato ma purtroppo frequentemente si verifica un concomitante stato di anoressia che riduce l'intake dei nutrienti potenzialmente necessari. Un altro cambiamento importante è quello nel bilancio idro-elettrolitico: indipendentemente dal tipo di infezione, non è raro riscontrare uno stato di disidratazione o, comunque, di

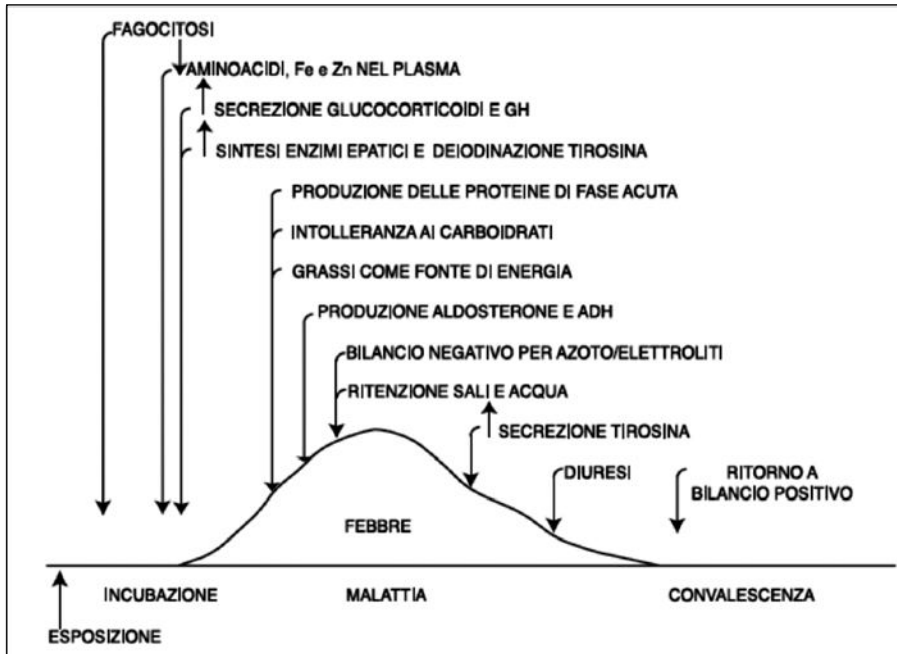


Immagine tradotta e modificata da Beisel WR. Magnitude of the host nutritional responses to infection. Am J Clin Nutr 1977;30:1236-1247

perdita di sali. Infine, si modificano le scorte di micronutrienti, soprattutto ferro e zinco, che servono per le difese immunitarie¹.

I micronutrienti sono essenziali per la salute dell'individuo e per garantirne numerose funzioni fisiologiche; purtroppo carenze di ferro, iodio, folati, vitamina A e zinco sono comuni e contribuiscono ad una alterazione della crescita, dello sviluppo neuromotorio e ad un incremento della morbilità e mortalità. Livelli non ottimali di alcuni nutrienti, tra cui il ferro, lo zinco e la vitamina A, inoltre, si associano ad un aumentato rischio infettivo, in quanto coinvolti nel corretto funzionamento del sistema immunitario; la pericolosità di questi deficit è più elevata nel bambino piccolo, di età inferiore ai 5 anni².

Lo stress ossidativo è un altro fattore di rischio riconosciuto nella patogenesi di numerose malattie; gli studi riguardo i livelli di antiossidanti naturali (vitamine A, C ed E)

e loro eventuale supplementazione in queste condizioni sono però spesso conflittuali³.

Mentre nel bambino sano l'educazione a una corretta alimentazione dovrebbe essere in grado di soddisfare tutte le richieste dell'organismo, garantendo, quindi, anche il corretto funzionamento del sistema immunitario, nel bambino malato, in un momento critico caratterizzato da maggiori richieste, l'assunzione di nutrienti funzionali potrebbe rappresentare un intervento efficace per far fronte, appunto, agli aumentati fabbisogni. Quindi non solo i singoli nutrienti influiscono sulla risposta immunitaria e le infezioni, ma, a loro volta, le infezioni stesse condizionano attraverso fasi successive di catabolismo ed anabolismo, i fabbisogni del bambino, suggerendo i tempi per una possibile supplementazione di integratori e/o alimenti fortificati¹

Tra i micronutrienti strettamente coinvolti nell'attività del sistema

immunitario, che potrebbe valere la pena di aumentarne le assunzioni una volta che il bambino è in fase di guarigione, troviamo ferro, zinco, vitamine (soprattutto del gruppo B, A, C e D). Se si decide di effettuare delle integrazioni, queste devono essere guidate dal Pediatra e devono essere possibilmente limitate, incoraggiando al più presto la ripresa di una normale alimentazione che, come abbiamo più volte sottolineato, è in grado di rispondere alle richieste del bambino sano in modo corretto e completo.

Il **ferro**, oltre ad avere un ruolo nella costituzione di emoglobina, mioglobina e di diversi enzimi, è implicato anche nel corretto funzionamento del Sistema Nervoso Centrale; non di minore importanza, inoltre, il suo contributo all'azione battericida degli enzimi NADPH ossidasi e mieloperossidasi e all'enzima catalasi implicato nella difesa contro i radicali liberi⁴

Un'altra importantissima funzione è quella che il ferro ha nel corretto sviluppo e funzionamento del sistema immunitario: la carenza marziale stimola la secrezione di citochine proinfiammatorie e favorisce la riduzione dell'attività di macrofagi e linfociti T, deputati alla resistenza alle infezioni, ponendo l'accento sulla preziosità di questo nutriente per un buono stato di salute. I rischi di una carenza marziale, quindi, soprattutto qualora non diagnosticata precocemente, sono anche quelli di una minore resistenza alle infezioni⁵. D'altro canto va però sottolineato che il ferro è anche un "nutriente" per numerosi patogeni, che sono in grado di sequestrarlo dall'ospite; è l'ospite stesso, quindi, che in corso di un episodio infettivo entra

in una sorta di stato di deficit (almeno relativamente al ferro circolante) per proteggersi. Da qui, il dilemma: integrare o meno con il ferro? Ad esempio, uno studio condotto in Tanzania nel 2006 ha suggerito che la supplementazione marziale possa incrementare la morbilità e la mortalità legata alla malaria, facendo insorgere dei dubbi sulla reale utilità di tale supplementazione⁶. Detto questo, l'equilibrio tra lo stato del ferro e il rischio infettivo è molto complesso: considerando quanto brevemente esposto, si può concludere che durante la convalescenza, un'aumentata assunzione di ferro possa essere di aiuto nel ripristinare le scorte utilizzate in parte dal patogeno e in parte dal sistema immunitario stesso.

Lo **zinco** è un micronutriente essenziale per numerose funzioni fisiologiche, inclusa la difesa nei confronti delle infezioni; le cellule ed i tessuti ad elevato turnover (soprattutto cellule del sistema immunitario, cellule del tratto gastrointestinale e polmonare e della cute) risentono per primi della sua carenza. È stato infatti dimostrato che la supplementazione con zinco riduce l'incidenza di infezioni del tratto respiratorio e del tratto gastrointestinale^{7,8}, soprattutto in popolazioni in cui vi sia un evidente deficit⁹.

Nella pratica clinica, in aree del Mondo in cui non siano presenti deficit nutrizionali, la supplementazione con zinco è in realtà poco comune; l'integrazione deve essere presa in considerazione in caso di evidenza di carenza, che si manifesta soprattutto in Paesi a risorse limitate¹⁰.

Poiché, come detto in precedenza, spesso lo stato di infezione si ac-

compagna ad un deficit relativo – e fisiologicamente utile – di numerosi nutrienti, un'aumentata assunzione di zinco può essere utile nella fase della convalescenza.

Anche le vitamine A e C sono implicate nel corretto funzionamento del sistema immunitario; diversi lavori, per esempio, hanno documentato che carenze in questi micronutrienti si associano ad una maggiore morbilità e mortalità, soprattutto per patologie a carico dell'apparato respiratorio e gastrointestinale, poiché riducono la produzione di chemochine pro-infiammatorie, alterano la funzione delle cellule del sistema immunitario (linfociti T) e sono implicate nella secrezione di peptidi antimicrobici¹¹.

In condizioni di deficit di **vitamina A** si osserva una riduzione dei livelli circolanti di linfociti T e una riduzione dei livelli di lisozima, che fanno supporre che questa vitamina sia implicata nel corretto funzionamento del sistema immunitario e, in particolar modo, in ambito di patologie respiratorie. In effetti, alcuni lavori hanno documentato che bambini affetti da polmonite hanno livelli più bassi di vitamina A e, per altro, il livello di vitamina A sembra essere associato alla gravità della stessa polmonite oltre che al successivo rischio di infezioni respiratorie ricorrenti¹².

Gravità a parte, relativamente all'incidenza una Cochrane del 2008 non evidenzia differenze nel numero di infezioni del tratto respiratorio in bambini supplementati con vitamina A rispetto a bambini non supplementati¹³. Peraltro, in una meta-analisi pubblicata nel 2008 su BMJ viene riportato che la supplementazione con vitamina A riduce

in modo significativo la mortalità (24%), la morbilità e i problemi visivi (infatti permette la visione notturna o comunque in condizioni di bassa luminosità) in differenti patologie¹⁴.

Le **vitamine del gruppo B** migliorano le difese immunitarie e rinforzano le funzioni di barriera dell'organismo; il loro deficit provoca alterazione della maturazione e della proliferazione immunitaria, alterazione della produzione di anticorpi e della funzionalità linfocitaria¹⁵.

Per quanto riguarda la **vitamina C**, il suo deficit in passato è stato associato ad un maggiore rischio di infezioni respiratorie, in particolare polmonite. Una Cochrane del 2007, tuttavia, conclude che le evidenze scientifiche non sono sufficientemente forti e dunque non si può raccomandare la profilassi con vitamina C con lo scopo precipuo di prevenire infezioni delle basse vie respiratorie (ad esempio, polmonite), anche se la somministrazione di vitamina C sembrerebbe comportare benefici nei soggetti carenti già durante l'episodio infettivo acuto¹⁶. Altri studi – condotti peraltro sugli animali – hanno dimostrato che la vitamina C può prevenire o alleviare infezioni batteriche, virali o da protozoi. La maggior parte dei lavori, però, si concentra sul ruolo che essa ha (o si ritiene comunemente avere) nel comune raffreddore, concludendo che, pur non riducendo l'incidenza dello stesso, tale vitamina ne riduce la durata, quindi più che nella profilassi sembrerebbe essere utile soprattutto in corso di malattia¹⁷.

È oramai noto che la **vitamina D** ha un ruolo importante non solo nel metabolismo calcio-fosforo, ma anche in molti altri ambiti. È stato

dimostrato, infatti, che molti organi e tessuti nonché numerose cellule dell'organismo, tra cui quelle del sistema immunitario, presentano sia il sistema enzimatico necessario per attivare il calcidiolo nella sua forma attiva calcitriolo, sia il recettore per la vitamina D¹⁸.

Diversi studi si sono dunque focalizzati sulle proprietà immunomodulanti della vitamina D, che appunto sembrerebbero ridurre il rischio di infezioni delle vie respiratorie durante l'infanzia; i dati ne supportano l'azione soprattutto in patologie quali la tubercolosi (*en passant*, può essere utile ricordare che in era pre-antibiotica l'unico provvedimento con una sia pur limitata efficacia nella tubercolosi era l'esposizione prolungata al sole), l'otite e la bronchiolite, ma al momento le evidenze scientifiche non sono sufficienti per indicarne la supplementazione, se non in caso di deficit. Utile, quindi, integrare i soggetti carenti con lo scopo di mantenere dei livelli adeguati di vitamina D.

Un recentissimo lavoro, invece, ipotizza un ruolo della vitamina D anche nelle infezioni dell'apparato gastrointestinale: bassi livelli di vitamina D sembrerebbero essere associati, infatti, alla diarrea da rotavirus. Per quanto il lavoro richieda conferme da parte di ulteriori studi,

è questo un ulteriore dato a favore del ruolo che la vitamina D ha a livello del sistema immunitario¹⁹.

Quanto esposto vuole sottolineare il ruolo che le diverse vitamine e i vari micronutrienti hanno nella funzionalità del sistema immunitario; posto che la migliore strategia rimane sempre la corretta alimentazione, che permette di assumere e meglio assimilare le diverse sostanze, prevenendo in tal modo il rischio di infezioni o comunque riducendone il rischio, in caso di malattia, nel periodo di convalescenza, potrebbe essere utile un'augmentata assunzione di alcuni micronutrienti per brevi periodi di tempo, con supplementazione di integratori e/o alimenti fortificati, al fine di ripristinare le scorte dell'organismo, che non di rado sono deplete.

Bibliografia

1. Beisel WR. Magnitude of the host nutritional responses to infection. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1236-1247.
2. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015;66(Suppl 2):22-33.
3. Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract* 2016;31(4):457-474
4. SINU, Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN, Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione. Milano: SICS Editore, 2014
5. Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition: Iron requirements

of infants and toddlers. *JPGN* 2014;58:119-29

6. Jonker FAM, Te Poel E, Bates I, Boele van Hensbroek M. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infection in children in sub-Saharan Africa, guidelines dilemmas. *Br J Haematol* 2017;177(6):878-883.
7. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005978.
8. Martinez-Estevez NS, Alvarez-Guevara AN, Rodriguez-Martinez CE. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children. A 12-month randomized controlled trial. *Allergol Immunopathol* 2016;44(4):368-375.
9. Penny ME. Zinc supplementation in public health. *Ann Nutr Metab* 2013;62(Suppl 1):31-42.
10. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical practice. *Ann Nutr Metab* 2013;62(Suppl.1):19-29.
11. Karim T, Muhi M, Khandaker G. Interventions to prevent respiratory diseases. *Nutrition and the developing world. Paed Respir Rev* 2017;22:31-37.
12. Jjiang YL, Peng DH. [Serum level of vitamin A in children with pneumonia aged less than 3 years]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016;18(10):980-983.
13. Chen H, Zhuo Q, Yuan W, et al. Vitamin A for preventing lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006090.
14. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d5094.
15. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune response. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl.1):S29-35.
16. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients* 2017;9:339.
17. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD005532.
18. Esposito S, Lelli M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487.
19. Bucak IH, Ozturk AB, Almis H, et al. Is there a relationship between low vitamin D and rotaviral diarrhea? *Pediatr Int* 2016;58(4):270-3.

INTEGRATORI E VITAMINE NELLE DIETE DI ELIMINAZIONE

Key point

La terapia di tutte le allergie alimentari (IgE-mediate, non-IgE-mediate e delle forme miste) è la dieta di eliminazione. È necessario porre particolare attenzione quando si eliminano degli alimenti dalla dieta del bambino, soprattutto quando si tratta di alimenti ad elevato potere nutrizionale come latte e uova. L'intervento nutrizionale deve garantire che tutti i nutrienti presenti negli alimenti che sono stati eliminati provengano da fonti alimentari alternative. Il rischio che corrono i bambini posti in dieta di eliminazione è il deficit di crescita con conseguente malnutrizione. La valutazione dello stato nutrizionale del bambino con allergia alimentare deve includere:

- anamnesi nutrizionale adeguata;
- valutazione periodica della crescita;
- registrazione dell'intake nutrizionale;
- intervento nutrizionale personalizzato;
- rivalutazione periodica con un piano di follow-up.

In caso di allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) l'eliminazione di latte e derivati determina l'esclusione dalla dieta della fonte principale di calcio, riboflavina, fosforo, acido pantotenico, vitamina B12, vitamina D, proteine e grassi con rischio di inadeguato intake calorico e rallentamento della crescita. Le linee Guida raccomandano:

- La prosecuzione dell'allattamento al seno fino ai 4-6 mesi di età, sebbene

in alcuni casi sia necessaria l'eliminazione dalla dieta materna di latte e derivati e la supplementazione con calcio e vitamina D per la madre;

- In alternativa al latte materno, quando non disponibile, è necessario scegliere una formula artificiale alternativa basandosi sulle caratteristiche del paziente (condizioni cliniche, età) oltre che sulle caratteristiche della formula stessa (valore nutrizionale, allergenicità residua, palatabilità, costo);
- Non vanno utilizzati sostituti del latte non adatti a soddisfare i bisogni nutrizionali del lattante come i cosiddetti "latte" di mandorla, di soia, di riso o altre bevande derivate da fonti vegetali.

La supplementazione con calcio dovrebbe avvenire secondo i seguenti criteri:

- nel primo semestre di vita va valutata di volta in volta in base alla quantità di latte assunta e al tipo di formula scelta in sostituzione al latte vaccino;
- nel secondo semestre di vita se l'assunzione di latte è inferiore a 500 ml/die è necessaria la supplementazione;
- per i bambini che non raggiungono la tolleranza, la supplementazione con calcio è raccomandata anche oltre l'anno di vita e per tutta la durata della dieta di eliminazione;
- la dose di calcio da supplementare varia tra 500 mg/die (nei primi anni di vita) a 1000 mg/die (in età adolescenziale);

- esistono supplementi a base di carbonato di calcio, che contiene il 40% di calcio elementare ed altri a base di calcio citrato, che ne contiene solo il 21%;

La supplementazione con calcio dovrebbe essere sempre associata a quella di vitamina D considerando che in caso di deficit di vitamina D l'assorbimento del calcio contenuto negli alimenti è ridotto:

- nel primo anno di vita la dose di supplementazione di vitamina D è analoga a quella della popolazione generale;
- nel periodo successivo la supplementazione va proseguita per tutta la durata della dieta di eliminazione, anche se non vi è evidenza se il dosaggio debba essere differente rispetto ai bambini sani.

In caso di allergia al grano e allergie multiple si determina una possibile carenza di vitamina B1 (tiamina), B2, B3, niacina e ferro, tutti micronutrienti contenuti nel grano. In alternativa al grano vi sono a disposizione altri cereali quali avena, orzo, grano saraceno, segale, amaranto, miglio, quinoa. Va ricordato tuttavia che il 20% dei pazienti affetti da allergia al grano possono reagire anche ad altri cereali.

Per i bambini con allergia alimentare multipla si raccomanda l'utilizzo delle formule presenti in commercio anche oltre la prima infanzia, se esiste la possibilità di un apporto proteico insufficiente sia qualitativo che quantitativo.

Le LG stabiliscono, a tutt'oggi, che la terapia della FA consiste nell'evitamento dell'alimento o degli alimenti responsabili della sintomatologia. Ciò è vero sia per le forme di FA IgE-mediata che non-IgE-mediata,

oltre che per le forme miste IgE- e non-IgE-mediate¹⁻⁴.

L'intervento nutrizionale deve essere pianificato in modo da garantire che tutti i nutrienti presenti negli alimenti esclusi siano assunti da

fonti alimentari alternative; nel momento in cui viene intrapresa una qualunque dieta di esclusione, anche per un solo alimento o gruppo alimentare, devono essere date corrette indicazioni nutrizionali al fine

di assicurare innanzitutto un adeguato apporto calorico, oltre che di macro e di micronutrienti⁵.

Anche se le LG sulla diagnosi e il trattamento delle FA riconoscono il ruolo importante della nutrizione, gli studi relativi alla valutazione e alla gestione pratica dei problemi nutrizionali dei bambini affetti da FA sono pochi, per lo più osservazionali. Alcuni, inoltre, risultano di bassa qualità metodologica, per il disegno dello studio non adeguato e/o la sua non corretta conduzione⁶⁻¹⁰.

I bambini con FA presentano un deficit di crescita, rispetto ai soggetti non affetti, direttamente proporzionale al numero di alimenti eliminati e alla durata della dieta. Il deficit di crescita è stato dimostrato già nel corso del primo anno di vita, indipendentemente dal tipo di alimentazione e si osserva anche in bambini allergici con un *intake* calorico-proteico non differente rispetto ai sani.

Numerosi sono i fattori che possono portare a uno scarso accrescimento in bambini affetti da FA: essi vanno ricercati mediante una dettagliata anamnesi che prenda in considerazione:

- Diagnosi ritardata
- Esordio della malattia in età precoce
- Allergie alimentari multiple
- Malattia in fase attiva
- Infiammazione intestinale persistente (subclinica)
- Eliminazione di più alimenti dalla dieta
- Eliminazione dalla dieta di alimenti ad elevato valore nutrizionale (latte, uova)
- Scarsa compliance al *management* dietetico (mancata volontà di ampliare la dieta)
- Estrema autolimitazione degli alimenti
- Associazione con malattie atopiche (asma, eczema atopico) o con malattie croniche.

Gli obiettivi dell'intervento nutrizionale sono essenzialmente tre:

- 1) prevenire le reazioni allergiche,
- 2) assicurare una crescita e uno sviluppo adeguati,
- 3) riconoscere e trattare la malnutrizione.

Il PLS deve conoscere le abitudini alimentari del bambino allergico, monitorare attentamente la crescita, essere in grado di riconoscere quando è necessaria una valutazione nutrizionale e quando è

opportuno indirizzare il bambino a centri di allergologia di terzo livello, dove siano presenti diversi professionisti specializzati nella gestione delle allergie (ad esempio, allergologi, nutrizionisti, dietisti, psicologi clinici) per impostare un intervento nutrizionale appropriato e un corretto *follow-up*¹¹.

La valutazione dello stato nutrizionale dei bambini con FA dovrebbe seguire un percorso diagnostico che prevede una serie di fasi successive: anamnesi nutrizionale dettagliata, valutazione della crescita, registrazione dell'intake nutrizionale ed eventuale valutazione di *marker* nutrizionali, intervento nutrizionale vero e proprio e infine adeguato piano di *follow-up*.

Il bambino con FA, specie se multiple, è a rischio di ridotto *intake* calorico-proteico, ma anche lipidico e carboidratico. Inoltre, occorre tener presente che, quando un gruppo di alimenti viene escluso (ad esempio, latte e derivati nel bambino con APLV), vitamine e minerali presenti in quel determinato gruppo alimentare devono essere necessariamente forniti da altre fonti alimentari o da VIS¹².

Tabella 1. Vitamine e minerali contenuti nei principali alimenti

| Alimento | Nutrienti a rischio a causa dell'eliminazione | Alimento sostitutivo (in tutti o parte dei nutrienti) |
|-----------------|---|--|
| LV | Calcio, proteine, grassi, vit. A, vit. D, vit. B12, riboflavina, acido pantotenico, fosforo | Calcio: soia o formule speciali; Bevande fortificate di soia, riso, noci o avena. Proteine, grassi, vit. D: carne, pollame, legumi, noci, cereali integrali, bevande di soia, formule arricchite. |
| Soia | Tiamina, fosforo, riboflavina, magnesio, vit. B6, ferro, folato, calcio | Carne, cereali integrali, legumi |
| Uova | Vit. B12, acido pantotenico, riboflavina, selenio, folati, biotina, proteine e grassi | Carne, pollame, legumi, cereali integrali |

| Alimento | Nutrienti a rischio a causa dell'eliminazione | Alimento sostitutivo (in tutti o parte dei nutrienti) |
|------------------------------------|--|--|
| Grano | Tiamina, riboflavina, niacina, ferro, selenio, folati, biotina, proteine, grassi | Avena, riso, quinoa, amaranto, segale, grano saraceno, orzo, mais, miglio. |
| Noci | Niacina, vit. E, magnesio, magnesio, cromo | Carne, cereali integrali, legumi, oli vegetali |
| Pesce, molluschi, crostacei | Niacina, vit. B6, vit. B12, vit. E, fosforo, selenio, iodio | Carne, pollame, grano, legumi, oli vegetali |
| Carne (Manzo, Pollo) | Ferro, zinco, vit. B12, proteine | Pesce, molluschi, crostacei, cereali integrali, legumi, semi, noci |

Allergia alle proteine del LV (APLV)

Il LV ed i suoi derivati rappresentano la fonte principale di calcio, riboflavina, fosforo, acido pantotenico, vitamina B12 e vitamina D, proteine e grassi. L'esclusione del LV dalla dieta, comparata con quella di altri nutrienti, condiziona un maggior rischio di inadeguato intake calorico con secondario rallentamento della crescita².

Un esclusivo allattamento al seno fino ai 4-6 mesi di vita, epoca in cui inizia l'alimentazione complementare, è in generale raccomandato anche per i lattanti con APLV. In alcuni casi selezionati è necessario eliminare il LV dalla dieta materna, il che impone una valutazione dell'intake nutritivo della nutrice e la supplementazione, in particolare, di calcio e vitamina D.

Le LG DRACMA della WAO raccomandano di continuare l'allattamento al seno o di adottare un sostituto del LV per tutti i lattanti ed i bambini fino a due anni di vita. Dopo i due anni è indispensabile una valutazione dietetica che guidi l'adeguato apporto di macro e di micronutrienti.

La scelta della formula dovrebbe basarsi sulle condizioni cliniche del piccolo paziente, sull'età, sulle

caratteristiche nutrizionali della formula stessa, sulla sua allergenicità residua, sulla palatabilità e, in alcuni contesti, anche sul costo². Allorquando un sostituto sia inserito nella dieta di bambini con APLV, sia essa una formula a base di soia o un idrolisato estensivo di proteine del LV, può essere necessaria una supplementazione di micronutrienti, soprattutto dopo i 6 mesi di vita, quando l'apporto di micronutrienti da formula sostitutiva potrebbe rivelarsi insufficiente¹¹⁻¹².

Non vanno utilizzati, come sostituti del latte, prodotti da banco non adatti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali del lattante, come ad esempio i cosiddetti "latti" di mandorla, di soia, di riso o altre bevande derivate da fonti vegetali. Sono descritti in letteratura stati di malnutrizione, anche gravi, dovuti all'utilizzo improprio dei suddetti prodotti da banco considerati erroneamente sicuri.

Un intake inadeguato di calcio è stato riscontrato in soggetti a dieta priva di proteine del LV, anche in coloro che assumevano formule sostitutive speciali⁵.

La supplementazione con sali di calcio in dosi da 500 a 1000 mg/

die ha dimostrato in RCT effetti positivi sulla salute dell'osso in termini di densità minerale ossea, in soggetti in età prepubere.

Nel primo semestre di vita l'eventuale supplementazione con calcio deve essere valutata di volta in volta in base al tipo di latte sostitutivo e alla quantità assunta dal lattante nel corso della giornata.

Nel secondo semestre, con l'introduzione degli alimenti solidi, il consumo di formula progressivamente diminuisce; se l'intake di latte risulta inferiore a 500 ml/die è necessaria la supplementazione. Nei bambini allergici al LV, che non raggiungono la tolleranza, la supplementazione con calcio è raccomandabile anche oltre l'anno di vita, per tutta la durata della dieta di esclusione.

La dose di calcio totale da supplementare può variare da 500 mg/die vita nei primi anni di vita a 1000 mg/die e oltre in età adolescenziale, restando al di sotto della dose massima tollerabile (UL) secondo gli intake raccomandati per età.

La dose massima di calcio elementare supplementato dovrebbe essere pari o inferiore a 500 mg/die per volta. Il calcio carbonato e il calcio citrato sono i supplementi maggiormente utilizzati. Le due

forme biochimiche differiscono per la concentrazione di calcio elementare. Il carbonato di calcio contiene il 40% di calcio elementare, il citrato di calcio ne contiene solo il 21%. Pertanto, è necessario utilizzare maggiori quantità di citrato di calcio per ottenere la dose desiderata di calcio elementare. L'assorbimento invece è analogo per entrambi i preparati, se assunto con i pasti, ed è pari a circa il 30%¹³⁻¹⁴.

La supplementazione con calcio dovrebbe essere sempre associata alla supplementazione con vitamina D, considerando che l'assorbimento di calcio contenuto negli alimenti diminuisce dal 30-40% al 10-15% quando è presente un deficit di vitamina D.

Nel primo anno di vita la supplementazione con vitamina D va effettuata in analogia con la popolazione pediatrica generale. Dopo il primo anno di vita, è opportuno proseguire la supplementazione con vitamina D per tutto il periodo della dieta di esclusione, anche se non è al momento noto se la dose vada modulata differentemente rispetto al bambino senza APLV. Tuttavia in considerazione del ruolo riconosciuto della vitamina D nella regolazione del sistema immunitario, livelli superiori a PRI (*Population Reference Intake*) e sotto l'UL potrebbero essere indicati.

La supplementazione con calcio e vitamina D è importante a qualsiasi età nei soggetti con APLV in dieta di esclusione, in quanto è difficile raggiungere la quantità giornaliera raccomandata di calcio senza consumare né latticini né integrazioni di calcio e vitamina D¹⁵⁻¹⁷.

Contenuto di calcio e vitamina D in diverse formule sostitutive

| Formula | Ca - mg/100 kcal | Vit D - mg 100/kcal |
|--|------------------|---------------------|
| Idrolisato estensivo di sieroproteine | 61-93 | 1,49-2,06 |
| Idrolisato estensivo di caseina | 113-138 | 1,47-1,84 |
| Soia | 90-97 | 1,43-2,06 |
| Idrolisato di riso formula starting | 69-89 | 1,18-1,55 |
| Idrolisato di riso formula di proseguimento | 106-120 | 1,69-2,54 |
| Formula aminoacidica | 94-98 | 1,25-1,79 |

Tabella 2. Fonti alternative di nutrienti presenti nel LV

| Nutrienti | Fonti dietetiche alternative |
|--------------------------|--|
| Calcio | Bevande alternative fortificate (soia, riso, avena, mandorla, noci di cocco, canapa, patata) tofu fortificato con calcio, succhi fortificati con calcio. |
| Vitamina D | Bevande alternative fortificate, margarina fortificata, yogurt alternativi fortificati, oli di pesce, salmone o altri pesci grassi. |
| Vitamina B12 | Carne, pesce, pollame, uova, bevande "lattee" arricchite alternative |
| Vitamina A | Fegato, rosso d'uovo, margarina arricchita, verdure a foglie verdi scure, frutta rossa e vegetali, bevande alternative arricchite. |
| Acido Pantotenico | Carne, vegetali, uova, grani interi, legumi, pesce |
| Riboflavina | Verdure a foglia verde scure, prodotti di grano arricchito. |
| Proteine | Carne, pesce, pollame, prodotti di soia, arachidi, altri legumi, semi |
| Grassi | Oli vegetali, margarina, avocado, carni, pesce, pollame, arachidi, noci, semi |

Allergia al grano e allergie multiple

Il grano è ricco di carboidrati a basso indice glicemico, vitamina B1 (tiamina), B2, B3 niacina e ferro. Il bambino allergico al grano deve evitare tutti i cibi contenenti frumento, con la conseguente eliminazione

di molti prodotti trasformati e manufatti, tra cui pane, cereali, pasta, cracker, biscotti e torte. Molti cereali alternativi sono disponibili per i pazienti con allergia al grano, tra cui avena, orzo, grano saraceno, segale, amaranto, miglio, quinoa. È importante ricordare che il 20 per cento

degli individui allergici al grano può reagire anche ad altri tipi di cereali. Pertanto, l'uso di questi prodotti alternativi deve essere personalizzato e basato sulla tolleranza come definito dallo specialista allergologo¹⁶.

Nei bambini con allergia alimentare multipla si raccomanda l'uso continuativo delle formule presenti in commercio anche oltre la prima infanzia se esiste la possibilità di un apporto proteico sia quantitativo che qualitativo insufficiente. Poiché soddisfare i bisogni nutrizionali può essere difficile quando coesistono più allergie alimentari, una dieta corretta deve essere concordata tra l'allergologo e il nutrizionista e valutata caso per caso¹⁷.

In sintesi:

- Un adeguato follow-up del bambino allergico in dietoterapia è essenziale. La scelta di alimenti sostitutivi deve tener conto non solo dell'apporto di macronutrienti, ma anche di quello dei micronutrienti.
- La composizione della dieta si mo-

difica con la crescita del bambino e anche i fabbisogni nutrizionali cambiano a seconda dell'età.

- È indispensabile che il PLS, il nutrizionista e l'allergologo collaborino nel management nutrizionale del bambino con FA.

Bibliografia

1. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011;128(5):955-965.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl21):1-125.
3. Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. *Br J Gen Pract* 2011;61(588):473-475.
4. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):906-920.
5. Giovannini M, D'Auria E., Caffarelli C, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr*. 2014;40:1. doi: 10.1186/1824-7288-40-1.
6. Cho HN, Hong S, Lee SH, et al. Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(1):53-57.
7. Kim J, Kwon J, Noh G, Lee SS. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7(6):488-494.

8. Lim H, Song K, Kim R, et al. Nutrient intake and food restriction in children with atopic dermatitis. *Clin Nutr Res* 2013;2(1):52-58.
9. Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):140-59.
10. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010;10:25-32.
11. D'Auria E, Simeone G, Poli P, et al. Management nutrizionale e follow-up di lattanti e bambini con allergia alimentare. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 03/2014:10-21
12. Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(2):161-165.
13. EFSA Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA, 2006. Disponibile in: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf
14. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;96(1):53-58.
15. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clin Transl Allergy* 2015;5:11
16. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):133-8. doi: 10.1111/pai.12348
17. Nowak-Węgrzyn A, Groetch M. Nutritional aspects and diets in food allergy. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:209-220.

Tabella 3. Fonti alternative di nutrienti presenti nel grano

| Nutrienti | Fonti dietetiche alternative |
|---------------------|--|
| Niacina | Carne, pollame, tonno, salmone, fegato, arachidi, semi, legumi, prodotti alternativi arricchiti. |
| Tiamina | Fegato, maiale, altre carni, semi di girasole, noci, legumi, prodotti alternativi arricchiti. |
| Riboflavina | Latte, verdure a foglia verde scure, prodotti di grano arricchito. |
| Ferro | Ferro eme: carne, pesce, molluschi, pollame Ferro non eme, prodotti alternativi arricchiti, legumi e frutta secca |
| Acido folico | Prodotti alternativi arricchiti, fegato di vitello, spinaci, legumi (specialmente lenticchie) avocado, succo d'arancia. |
| Carboidrati | Frutta, vegetali, legumi, prodotti alternativi arricchiti o farine quali di riso, avena, mais, grano saraceno, patata, tapioca, amaranto, miglio, quinoa |
| Fibre | Frutta, vegetali, legumi, prodotti alternativi arricchiti |

COMPLESSO VITAMINICO B

Key point

Vitamine del gruppo B

Sono idrosolubili. Non sintetizzate (o scarsamente) dall'organismo umano, generalmente non possono essere accumulate. Fonti: latte, pesce, uova, cereali, legumi, verdure, lievito di birra, grano saraceno, frutta. Il processo di cottura distrugge l'acido folico.

B1 (tiamina): interviene nei processi di sintesi di acetilcolina; acidi grassi, aminoacidi, RNA e DNA e svolge un'azione neuromodulatrice. Stato carenziale: cronico (beriberi) caratterizzato da alterazioni del SNC e degli apparati cardiovascolare e gastrointestinale; acuto (tossico da droghe o farmaci) encefalopatia di Wernicke, caratterizzato da stanchezza, irritabilità, inappetenza e disturbi di memoria. Fonte: cereali, legumi e frutta con guscio.

B2 (riboflavina): svolge il suo ruolo nella conversione della piridossina in piridossal-fosfato, ossidazione di aminoacidi e acidi grassi, trasporto di elettroni nella catena respiratoria. Stato carenziale: si esprime nell'ambito di uno stato pluricarenziale di altre vitamine del complesso B, con sintomi multiorgano e specifici: arresto della crescita, lesioni delle mucose e dell'epitelio dell'occhio con cheiliti, glossite, aftosi, fotofobia, congiuntivite ed eczemi.

B3 (niacina o vitamina PP): le forme biologicamente attive sono NAD e NADP, che agiscono come coenzimi di molte ossidoreduttasi e intervengono nella catena del

trasporto di elettroni, nel metabolismo dei glucidi, degli acidi grassi e degli aminoacidi. Stato carenziale: cronico (pellagra) tipico dei paesi poveri che consumano prevalentemente mais (povero di triptofano), caratterizzato da dermatite, diarrea e alterazioni del SNC (depressione, insonnia, disorientamento e delirio). Oltre all'assunzione con i cibi, essa può essere sintetizzata a partire dal triptofano (di cui sono ricchi latte e uova).

B5 (acido pantotenico): precursore del coenzima A, punto cardine del metabolismo di carboidrati, aminoacidi, acidi grassi, fosfolipidi, colesterolo. Stato carenziale: molto raro perché ampiamente diffusa in natura, può realizzarsi nei gravi stati di denutrizione, con sintomi come diarrea, dermatite, parestesie.

B6 (piridossina) interviene nel ciclo dei folati e nella sintesi di dopamina, serotonina, GABA, noradrenalina e melatonina. Stato carenziale: si manifesta con disordini del sonno, del comportamento, declino cognitivo, neurite periferica, disturbi cardiovascolari, anemia e dermatite.

B8 (biotina) agisce come coenzima per alcune carbossilasi coinvolte nel metabolismo energetico, sintesi degli acidi grassi, catabolismo degli aminoacidi.

B9 (acido folico). Necessario per reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, metabolismo dell'omocisteina e per le reazioni di divisione cellulare, essenziale nella prevenzione di malformazioni congenite. Stato carenziale: si può

realizzare in restrizioni dietetiche (o eccessivo consumo di cibi conservati) o malassorbimento (celiachia) o per assunzione di alcuni farmaci (barbiturici, estroprogestinici) o consumo di alcol eccessivo.

B12 (cobalamina). Necessaria per la sintesi del DNA e dell'emoglobina, controlla anche i livelli di omocisteina, tossica a livello endoteliale. Stato carenziale: raro nelle persone onnivore poiché è contenuta soprattutto in carne, pesce, formaggi e uova (per i vegani è fortemente consigliata l'integrazione). Si può realizzare in presenza di patologie gastriche: carenza di pepsina o del fattore intrinseco (rilasciato dall'epitelio gastrico) per cui non è possibile l'assorbimento nel tenue; oppure per grave malnutrizione. Sintomi: stanchezza e perdita della memoria, oltre che disturbi a livello cognitivo, e accumulo di un aminoacido, l'omocisteina, sia a livello vascolare che nervoso, con aumentato rischio di insorgenza di disturbi cardiaci, ictus e trombosi vascolare con danni neurologici permanenti; anemia megaloblastica. Fabbisogni: 2 µg/die per gli adolescenti e gli adulti; 2,6 µg/die in gravidanza; 0,7µg/die nei lattanti. Livelli ematici: normali >221 pmol/L (>300 pg/ml), borderline 148-221 pmol/L (200-300 pg/ml); deficitari <148 pmol/L (<200 pg/ml). Il nostro organismo è in grado di immagazzinare grandi quantità di B12 (da 2 a 5 mg) per cui, in caso di carenza di B12, passano 2-3 anni prima che si evidenzino i segni clinici di deficit.

Il complesso vitaminico B comprende un gruppo di vitamine idrosolubili che il nostro corpo non è in grado di sintetizzare da solo o lo fa in maniera non sufficiente, pertanto vanno assunte attraverso l'alimentazione; sono inoltre sostanze che l'organismo non è in grado di accumulare, ad eccezione della vitamina B12. Il loro apporto con la dieta deve essere adeguato e la loro assunzione deve rispettare le quantità raccomandate e le necessità individuali^{1,2}.

Alcuni farmaci, fumo e alcol possono ridurre l'assorbimento o l'utilizzo da parte dell'organismo; una ridotta disponibilità può essere dovuta anche a un malassorbimento a livello gastrico o intestinale.

Una dieta carente in uno qualsiasi dei fattori del complesso B, è spesso carente anche in altre vitamine dello stesso complesso, per questo

si rivela più pratico supplementare con l'intero gruppo B.

Tendenzialmente un'alimentazione ricca di cereali integrali, verdure a foglia verde, semi oleosi, frutta secca e legumi ci assicura una dose sufficiente della maggior parte di queste vitamine.

Le dosi giornaliere **consigliate dai LARN** (livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana) **variano a seconda dell'età della persona o di particolari condizioni** come gravidanza e allattamento (<http://www.sinu.it/html/pag/10-VITAMINE-2.asp>).

Le vitamine di gruppo B sono fondamentali per il normale funzionamento del sistema nervoso, il metabolismo glicidico, lipidico e delle proteine. Un loro deficit è generalmente associato a particolari situazioni di carenza proteico-ener-

getica, malassorbimento, alcolismo cronico, uso prolungato di farmaci, come già menzionato.

La vitamina B1 o Tiamina è particolarmente importante per il sistema nervoso centrale e periferico, contribuisce al metabolismo dei carboidrati, essendo un co-fattore nella glicolisi e nel processo ossidativo dei carboidrati. La tiamina è necessaria per la sintesi dell'acetilcolina; ha una funzione neuromodulatoria ed è importante per la sintesi degli acidi grassi, acidi nucleici e aminoacidi. Una carenza cronica importante di tiamina provoca alterazioni del sistema nervoso, dell'apparato cardiovascolare e gastroenterico, nota come beri-beri. Un deficit acuto, dato da uso di alcol o droghe, determina lesioni al sistema nervoso centrale con una encefalopatia nota come Sindrome di Wernicke. Una carenza di questa vitamina può causare stanchezza, irritabilità, inappetenza e disturbi di memoria. È presente in molti alimenti, in particolare latte, cereali integrali, germe di grano, lievito di birra, crusca, semi e legumi, polline e pappa reale, soia, mandorle, noci, uova e frutta².

La vitamina B2 o riboflavina agisce come attivatore enzimatico ed è necessaria per numerose reazioni di ossido-riduzione, in particolare per la conversione della piridossina in piridossal-fosfato, ossidazione di aminoacidi e acidi grassi, trasporto di elettroni nella catena respiratoria. Uno stato carenziale di riboflavina può portare ad uno stato pluri-carenziale di altre vitamine del complesso B. A livello macroscopico si rileva arresto della crescita, lesioni delle mucose e dell'epitelio dell'occhio con cheiliti, glossite, aftosi, fo-

Principali vitamine B (Fabbisogno medio: valori giornalieri)

| LARN PER LE VITAMINE: FABBISOGNO MEDIO (AR) | | | | | | | | | | |
|---|------------|-------------|--------------|------------------|--------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|-------------|
| | | Vit. C (mg) | Tiamina (mg) | Riboflavina (mg) | Niacina (mg) | Vit. B ₆ (mg) | Folati (µg) | Vit B ₁₂ (µg) | Vit. A (µg) | Vit. D (µg) |
| BAMBINI-ADOLESCENTI | | | | | | | | | | |
| | 1-3 anni | 25 | 0,3 | 0,4 | 5 | 0,4 | 110 | 0,7 | 200 | 10 |
| | 4-6 anni | 30 | 0,4 | 0,5 | 6 | 0,5 | 140 | 0,9 | 250 | 10 |
| | 7-10 anni | 45 | 0,6 | 0,7 | 9 | 0,7 | 210 | 1,3 | 350 | 10 |
| Maschi | 11-14 anni | 65 | 0,9 | 1,1 | 13 | 1,0 | 290 | 1,8 | 400 | 10 |
| | 15-17 anni | 75 | 1,0 | 1,3 | 14 | 1,1 | 320 | 2,0 | 500 | 10 |
| Femmine | 11-14 anni | 55 | 0,8 | 1,0 | 13 | 1,0 | 290 | 1,8 | 400 | 10 |
| | 15-17 anni | 60 | 0,9 | 1,1 | 14 | 1,1 | 320 | 2,0 | 400 | 10 |
| ADULTI | | | | | | | | | | |
| Maschi | 18-29 anni | 75 | 1,0 | 1,3 | 14 | 1,1 | 320 | 2,0 | 500 | 10 |
| | 30-59 anni | 75 | 1,0 | 1,3 | 14 | 1,1 | 320 | 2,0 | 500 | 10 |
| | 60-74 anni | 75 | 1,0 | 1,3 | 14 | 1,4 | 320 | 2,0 | 500 | 10 |
| | ≥75 anni | 75 | 1,0 | 1,3 | 14 | 1,4 | 320 | 2,0 | 500 | 10 |
| Femmine | 18-29 anni | 60 | 0,9 | 1,1 | 14 | 1,1 | 320 | 2,0 | 400 | 10 |
| | 30-59 anni | 60 | 0,9 | 1,1 | 14 | 1,1 | 320 | 2,0 | 400 | 10 |
| | 60-74 anni | 60 | 0,9 | 1,1 | 14 | 1,3 | 320 | 2,0 | 400 | 10 |
| | ≥75 anni | 60 | 0,9 | 1,1 | 14 | 1,3 | 320 | 2,0 | 400 | 10 |
| GRAVIDANZA | | | | | | | | | | |
| | | 70 | 1,2 | 1,4 | 17 | 1,6 | 520 | 2,2 | 500 | 10 |
| ALLATTAMENTO | | | | | | | | | | |
| | | 90 | 1,2 | 1,5 | 17 | 1,7 | 450 | 2,4 | 800 | 10 |

tofobia, congiuntivite ed eczemi. È contenuta in latte, fegato, uova, lievito di birra, vegetali a foglia verde¹.

La vitamina B3 o niacina o vitamina PP ha come forme biologicamente attive il NAD ed il NADP, che agiscono come coenzimi di molte ossidoreduttasi e intervengono nella maggior parte delle reazioni di trasferimento di elettroni e H⁺ nel metabolismo dei glucidi, degli acidi grassi e degli aminoacidi. La carenza provoca pellagra, caratterizzata da dermatite, diarrea e alterazioni del sistema nervoso centrale (depressione, insonnia, disorientamento e delirio). Tale malattia è limitata a quei Paesi in cui il mais, povero di triptofano, costituisce l'alimento principale. La niacina può essere sintetizzata a partire dal triptofano. Il latte e le uova, che contengono poca niacina, sono alimenti in grado di prevenire la pellagra, in quanto ricchi di triptofano. La niacina si trova nella carne rossa, nella carne di pollo, nel salmone, in cereali integrali, semi, legumi, lievito di birra, verdure e frutta³.

La Vitamina B5 o acido pantotemico è il precursore del coenzima A, punto cardine del metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi, degli acidi grassi. Il coenzima A contribuisce alla funzione cellulare neuronale, alla sintesi del colesterolo, di aminoacidi, fosfolipidi e acidi grassi. La vitamina B5 è ampiamente diffusa in natura, per questo gli stati carenziali sono rari, in rapporto con gravi stati di denutrizione e si possono manifestare con diarrea, dermatite, parestesie. La vitamina B5 si trova in diversi alimenti di origine animale o vegetale, in particolare in pesce, uova, cereali, legumi, broccoli e cavoli, pappa reale, lievito di birra, grano saraceno¹.

La vitamina B6 o piridossina è un cofattore (coenzima) nel ciclo dei folati, nella sintesi di neurotrasmettitori quali dopamina, serotonina, GABA, noradrenalina e melatonina, e nel funzionamento delle transaminasi AST (o GOT) e ALT (o GPT). Una carenza può risultare in una ipoproduzione dei neurotrasmettitori citati, con conseguenti disordini del sonno, del comportamento, declino cognitivo, neurite periferica, disturbi cardiovascolari, anemia e dermatite. È presente in diversi alimenti di origine animale e vegetale, in particolare in cereali, banane, avocado, nocciole, lievito di birra e patate¹.

La vitamina B8 o biotina agisce come coenzima per alcune carbosilasi, coinvolte nel metabolismo energetico, sintesi degli acidi grassi, catabolismo degli aminoacidi. È inoltre coinvolta nel metabolismo glicidico. Una carenza primaria di biotina è rara, si può verificare in caso di nutrizione parenterale o di ingestione di grandi quantità di avidina, antagonista della biotina, che si ritrova nell'uovo crudo. Un suo deficit può determinare eczema, alterazione del tono dell'umore, deficit immunitari. Si trova in alimenti di origine animale (carne, uova) e vegetale come avena, cavoli, funghi, legumi, riso integrale, lievito di birra^{1,2}.

Le vitamine B9 o acido folico e B12 o cobalamina sono forse le più note e studiate vitamine del gruppo B⁴⁻⁷.

L'acido folico è una vitamina idrosolubile necessaria per reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, per il metabolismo dell'omocisteina e per altre importanti reazioni di divisione cellulare in caso di crescita rapida. Negli ultimi decenni, l'acido folico è stato riconosciuto

come essenziale nella prevenzione di malformazioni congenite, in particolare a carico del tubo neurale, che si possono originare nelle prime fasi dello sviluppo embrionale. Non viene prodotto dall'organismo ma deve essere assunto con il cibo; si trova in abbondanza in alcuni alimenti come le verdure a foglia verde (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), i legumi, i cereali, la frutta, in particolare arance, limoni, kiwi e fragole, e nel fegato. Il processo di cottura però distrugge la grande maggioranza di folato presente nei cibi. La più comune causa di deficit di acido folico è dietetica, ma una riduzione dell'assorbimento di acido folico, e/o un conseguente aumento del fabbisogno, possono derivare anche dall'assunzione di alcuni farmaci (barbiturici, estrogeni, progestinici), da un elevato consumo di alcol, da malattie che causano malassorbimento (celiachia) o da alcune specifiche mutazioni di geni coinvolti nel metabolismo dei folati. La quantità di acido folico stoccata nell'organismo è minima (5-10 mg) e in caso di dieta carente in acido folico si può sviluppare un deficit con relative complicanze in 4-5 mesi. La dose giornaliera consigliata (RDA) per una corretta assunzione della vitamina, varia da 400 µg/die per gli adulti a 50-200 µg/die nei lattanti e negli adolescenti. Spesso queste dosi raccomandate non sono raggiunte dalle popolazioni per una scarsa propensione al consumo di vegetali, per l'assunzione di cibi conservati ma anche per i metodi di cottura utilizzati.

La vitamina B12 contribuisce alla sintesi del DNA e dell'emoglobina ed è fondamentale per tenere ai giusti livelli l'omocisteina, tossica a livello endoteliale. Per le perso-

ne onnivore è difficile risultare in carenza di B12 (ad eccezione delle persone anziane), diverso invece il discorso per i vegani a cui è consigliata l'integrazione o attraverso alimenti fortificati o con veri e propri integratori. La carenza di questa vitamina è assolutamente da non sottovalutare, dato che può portare a danni neurologici permanenti⁵⁻⁷. Nello stomaco, l'ambiente acido e la pepsina staccano la cobalamina dalle proteine cui si trova associata; questa poi si lega al fattore R, che viene secreto nella saliva. Nel duodeno, l'azione delle proteasi provenienti dal pancreas determina la degradazione del fattore R e la cobalamina si lega al fattore intrinseco, rilasciato dalle cellule parietali dello stomaco. Il complesso vitamina-fattore intrinseco viene riconosciuto da uno specifico recettore, situato sugli enterociti dell'ileo, che tramite un processo di endocitosi, ne permette il trasporto all'interno della cellula e poi nel sangue. Durante questo processo, la cobalamina si stacca dal fattore intrinseco ed una volta all'esterno viene legata da due proteine di trasporto che portano la vitamina ai tessuti: la transcobalamina I e la transcobalamina II. Un deficit di vitamina B12 può determinare anemia megaloblastica, stanchezza e perdita della memoria, oltre che disturbi a livello cognitivo e l'accumulo di un aminoacido, l'omocisteina, sia a livello vascolare che nervoso, con aumentato rischio di insorgenza di disturbi cardiaci, ictus e trombosi vascolare. Le cause possono essere svariate: da carenze dietetiche, carenza di pepsina a livello dello stomaco o delle proteasi pancreatiche, di fattore intrinseco a livello gastrico o a causa di patologie en-

teriche che coinvolgano i recettori cobalamina-fattore intrinseco. Gli alimenti che contengono vitamina B12 sono soprattutto quelli di origine animale. La carne è quella che ne contiene la maggiore quantità, con al primo posto il fegato di ovino, seguono altri tipi di carne come il vitello, il pollo, il tacchino, ma anche pesci come lo sgombero, il salmone, il polpo, e mitili come cozze e ostriche. Altri alimenti che contengono cobalamina (in concentrazioni molto inferiori rispetto alla carne) sono le uova (di gallina, di oca, di anatra) e i formaggi (parmigiano, caciotta, mozzarella). Una dieta equilibrata normalmente fornisce 5-7 µg/die di cobalamina. Per gli adulti l'introduzione raccomandata è di 2,0 µg/die e di 2,6 µg/die in gravidanza; nei bambini il dosaggio raccomandato varia da 0,7 nel lattante a 2,0 µg/die durante l'adolescenza. Livelli ematici >221 pmol/L (>300 ng/L o pg/ml) sono considerati nella norma, mentre livelli tra 148-221 pmol/L (200-300 pg/ml) sono borderline, mentre <148 pmol/L (<200 pg/ml) sono deficitari. Il nostro organismo è in grado di immagazzinare grandi quantità di B12, da 2 a 5 mg; in caso di carenza di B12, eccetto nei primi anni di vita, possono passare 2-3 anni o più prima che si evidenzino segni clinici di deficit. Valori di cobalamina tra 900-950 ng/L (664-701 pmol/L) sono ai limiti superiori e potrebbero essere correlati a patologie sottostanti (malattie epatiche, renali, infiammatorie croniche, tumori).

Un deficit di micronutrienti come vitamina B12 e folati è spesso associato a una malnutrizione proteica, in particolar modo presente nei Paesi in via di sviluppo.

Uno studio recente canadese ha

evidenziato come il 5% della loro popolazione sia carente in vitamina B12 e l'1% abbia uno stato metabolico combinato di deficit di vitamina B12 e di aumento dell'omocisteinemia⁸. Dati in letteratura evidenziano come uno stato di obesità sia correlato a un deficit di vitamina B12 e folati e una supplementazione con vitamina B12 sembrerebbe un intervento efficace nella riduzione dell'iperomocisteinemia⁹⁻¹¹. Lavori su soggetti adulti e su bambini hanno evidenziato una correlazione inversa tra BMI e livelli di vitamina B12 con più bassi valori di acido folico e B12 negli obesi e sovrappeso, soprattutto se ipertesi, rispetto ai controlli normopeso e un aumento dei livelli di omocisteina¹²⁻¹⁵.

Nei Paesi in via di sviluppo è diffuso un deficit di vitamina B12 e acido folico anche nei bambini e una supplementazione con Vitamina B12 sarebbe positiva sull'incremento del peso e della statura nei soggetti sottopeso¹⁶. In uno studio recente messicano, su una popolazione pediatrica, livelli di acido folico e cianocobalamina sono risultati inversamente correlati con il BMI e più elevate concentrazioni di vitamina B12 sono state associate a un ridotto rischio di obesità, a indicare come questi micronutrienti potrebbero giocare un ruolo nell'adipogenesi e nel rischio di obesità in età pediatrica¹⁷.

Recentemente si sta indagando anche l'associazione tra acido folico e malattie infiammatorie del sistema respiratorio in presenza o meno di atopia^{18,19}. Dai dati ottenuti dallo studio NHANES su soggetti adulti e bambini, i livelli di acido folico sono risultati inversamente correlati ai livelli totali di IgE, con un rischio di IgE totali elevate, atopia e wheezing

che si riduceva con l'aumentare dei livelli di questa vitamina. In età pediatrica i valori di acido folico sono risultati più bassi nei soggetti atopici rispetto ai non atopici e ai controlli²⁰.

Uno studio RCT di supplementazione con acido folico e vitamina B12 in età pediatrica, effettuato in India, non ha portato a riduzione della frequenza di episodi infettivi delle basse vie respiratorie o gastrointestinali (diarrea prolungata), anche se si sono evidenziati effetti immunomodulatori della vitamina B12. In particolare, il deficit di cobalamina si associa a una ridotta percentuale di cellule T regolatorie e una sua supplementazione a una riduzione di citochine pro infiammatorie, suggerendo un ruolo nell'atopia e nelle malattie infiammatorie²¹.

Studi RCT di supplementazione con vitamine del gruppo B permetterebbero di comprendere meglio le rispettive implicazioni e gli eventuali vantaggi a livello metabolico, neurologico e immunitario.

Bibliografia

1. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy - A Review. *Nutrients* 2016;8(2):68.
2. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1799-1810.
3. Yang Y, Sauve AA. NAD(+) metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. *Biochim Biophys Acta* 2016;1864(12):1787-1800.
4. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutr Rev* 2009;67(1):S69-72.
5. Venkatraman S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and Cognition in Children. *Adv Nutr* 2016;7(5):879-888.
6. Swaminathan S, Thomas T, Kurpad AV. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18: 295-306
7. Strand TA, Taneja S, Kumar T, et al. Vitamin B-12, folic acid, and growth in 6- to 30-month-old children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;135(4):e918-926.
8. MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1079-1087.
9. Pinhas-Hamie O, Doron-Panush N, Reichman B, et al. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:933-936.
10. Economou EV, Malamitsi-Puchner AV, Pitsavos CP, et al. Low-Grade Systemic Inflammation Profile, Unrelated to Homocysteinemia, in Obese Children. *Mediators Inflamm* 2005;6:337-342
11. Ho M, Halim JH, Gow ML, et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients* 2014;6(12):5611-5618.
12. Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Indian Heart J* 2009;61(2):156-159.
13. Vayá A, Rivera L, Hernández-Mijares A, et al. Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;52(1):49-56.
14. Baltacı D, Kutlucan A, Turker Y, et al. Association of vitamin B12 with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition; primary care-based study. *Med Glas (Zenica)* 2013;10(2):203-210.
15. Savastio S, Donis M, Grasso N, et al. Vitamin B12, folate and homocysteine status in obese and atopic children: a preliminary. *Minerva Pediatr* 2017 May 31. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04955-6. [Epub ahead of print].
16. Deshmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(5):495-502.
17. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum vitamin B-12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *J Nutr* 2014;144(12):2027-2033.
18. Lin JH, Matsui W, Aloe C, et al. Relationships between folate and inflammatory features of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):918-920.
19. Farres MN, Shahin RY, Melek NA, et al. Study of folate status among Egyptian asthmatics. *Intern Med* 2011;50(3):205-211.
20. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6): 1253-1259.e2.
21. Boran P, Yildirim S, Karakoc-Aydiner E, et al. Vitamin B12 deficiency among asymptomatic healthy infants: its impact on the immune system. *Minerva Pediatr* 2016

VITAMINA D

Key point

La vitamina D è un ormone liposolubile, sintetizzato nella cute in seguito all'esposizione ai raggi UVB (dal colesterolo endogeno), viene trasportata nel sangue e si deposita nel fegato, dove subisce una prima idrossilazione 25(OH)D per poi raggiungere il rene ed essere trasformata in 1,25(OH)D, che è la forma attiva.

Le sue funzioni essenziali sono:

Metabolismo osseo – è essenziale nell'omeostasi di calcio e fosforo attraverso un'azione sulle cellule intestinali (stimolando l'assorbimento di calcio e fosforo dal lume), sugli osteoclasti (mobilizzano calcio e altri minerali dalle ossa), e sulle cellule renali (riassorbimento di calcio dal filtrato glomerulare). **Sistema immunitario** – esprime la sua azione immunomodulante sia sulla immunità innata (con un'azione antibatterica, antifungina e antivirale ed un'azione su monociti, linfociti T, macrofagi attivati, cellule dendritiche e nk) che acquisita (per esempio riducendo il rilascio di citochine proinfiammatorie dai linfociti T e riducendo la secrezione di citochine). **Apparato respiratorio** – sembra svolgere un effetto protettivo sulla funzionalità polmonare e in soggetti affetti da asma permette un controllo migliore della sintomatologia con riduzione del

consumo di cortisonici e β -agonisti a lunga durata. **Patologie autoimmuni** – interviene nella progressione/ricadute delle principali malattie autoimmuni (artrite idiopatica giovanile, m. di Chron, Lupus eritematoso sistemico) o riducendo il rischio di sviluppo di malattie come sclerosi multipla, diabete tipo 1.

Effetti sul feto – il feto di madre con livelli adeguati di vit. D avrà un rischio ridotto di ritardo di crescita intrauterino (e anche un effetto protettivo per lo sviluppo di respiro sibilante entro i 5 anni dalla nascita).

Fonte alimentare di vitamina D (sia D_2 che D_3): salmone, tonno, olio di fegato di merluzzo.

L'emivita della forma attiva 25(OH)D nella circolazione è di circa 2-3 settimane quindi il migliore indicatore dei livelli ematici di vitamina D.

Stato carenziale: si verifica ogni volta che una patologia colpisce gli organi necessari per il suo assorbimento (celiachia, la fibrosi cistica, m. infiammatorie croniche, post chirurgia) o la sua attivazione metabolica (insufficienza epatica o renale); in caso di assunzione di farmaci (fenitoina, carbamazepina, glucocorticoidi e farmaci antifungini).

Livelli di riferimento: dosando la forma 25(OH)D si definisce la concentrazione: sufficiente 30-100 ng/ml,

insufficiente 21-29 ng/ml, deficit <20 ng/ml. Un indicatore dello stato di adeguatezza di vitamina D è il paratormone (la concentrazione è stabile con valori di vit. D intorno a 40 ng/ml), che in elevate concentrazioni ha potenziali effetti tossici (performace cardiaca, coronarica, valvolare; funzionalità insulinica, metabolismo lipidico). Il dosaggio della vitamina D non è raccomandato come screening della popolazione non a rischio. Fabbisogni e supplementazioni: nel primo anno di vita per i nati a termine (indipendentemente dal tipo di latte assunto: seno/formula) 400 UI al giorno, per i nati pretermine 400-800 UI/die, per tutte le età successive 600 UI al giorno (adeguando le dosi alle condizioni di esposizione alla luce solare).

Per i soggetti a rischio le dosi raccomandate sono più elevate: 400-1000 UI/die durante il primo anno di vita; 600-1000 UI/die per tutte le età successive.

Trattamento del deficit di vitamina D sono raccomandati: 2.000 U/die (Vitamina D_2 o vitamina D_3) oppure 50.000 UI una volta la settimana per 6 settimane fino a ottenere dei livelli di 25(OH)D di 30 ng/ml, con un periodo di mantenimento. Sia ergocalciferolo (vit. D_2) che colecalciferolo (vit. D_3) sono ugualmente efficaci nel trattamento.

Che cos'è

La vitamina D è un ormone liposolubile, unico rispetto agli altri ormoni perché è principalmente sintetizzato nella cute grazie all'esposizione solare¹. La vitamina D è presente in due forme: la vitamina D_2 , che si

forma grazie alla conversione non enzimatica dell'ergosterolo (ergocalciferolo o provitamina D_2) ed è di origine vegetale, e la vitamina D_3 , che deriva dal 7-deidro-colesterolo (calciferolo o provitamina D_3) ed è di origine animale¹.

Come si forma

L'80% della vitamina D deriva dalla produzione cutanea a seguito dell'esposizione ai raggi UVB¹ e la sua sintesi è influenzata da numerosi fattori quali la latitudine, la stagione, la pigmentazione cuta-

nea, fattori ambientali e l'utilizzo di protezioni solari. In particolare, la produzione maggiore avviene a seguito dell'esposizione solare tra le ore 11 e le 15, nei mesi estivi e ad elevate altitudini² perché ad elevate altitudini le radiazioni solari devono attraversare un tratto più breve di atmosfera e quindi sulle superfici arriva una quota maggiore di raggi solari³. Inoltre, indipendentemente dal tipo di pigmentazione cutanea, a latitudini al di sopra del 50° parallelo avviene una produzione di vitamina D₃ insufficiente durante la stagione invernale e primaverile⁴. La sintesi della vitamina D è riassunta nella Figura 1. Durante l'esposizione alla luce solare, il 7-deidrocolesterolo, un metabolita del cole-

sterolo presente a livello cutaneo, assorbe i raggi ultravioletti B (UVB) permettendo così la conversione in previtamina D₃ la quale rapidamente si trasforma, grazie ad un meccanismo temperatura-dipendente, in vitamina D₃. Tale reazione possiede un meccanismo di regolazione in grado di proteggere da una possibile intossicazione da vitamina D nel caso in cui ci si esponga alla luce solare per troppo tempo o ad una sua elevata intensità. Infatti, in caso di prolungata esposizione ai raggi UVB, oltre all'isoforma vitamina D₃ vengono generate altre sostanze quali il lumisterolo e il tachisterolo, inattive sul metabolismo del calcio⁵. Inoltre, la vitamina D₃ è sensibile alla luce solare e viene rapidamente

inattivata⁶. La vitamina D₃ dal circolo linfatico entra nella circolazione venosa legata ad una specifica proteina che ne permette il trasporto (DBP) e a lipoproteine, accumulandosi a livello epatico⁶. Nel fegato avviene la prima reazione di attivazione metabolica del colecalciferolo tramite una reazione di idrossilazione con formazione di 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D], la forma più abbondante in circolo di vitamina D. Dal fegato la 25(OH)D entra nuovamente in circolo legata alla DBP. Solo una minima quota di 25(OH)D circola "libera" da legami con la proteina specifica, fatto molto importante in quanto la forma libera è in grado di attraversare le membrane con un meccanismo di diffusione, ed esercitare così le sue azioni biologiche.

A livello renale la 25(OH)D subisce una seconda reazione di idrossilazione con formazione così di 1,25-diidrossicolecalciferolo (1,25(OH)₂D, o calcitriolo)⁷.

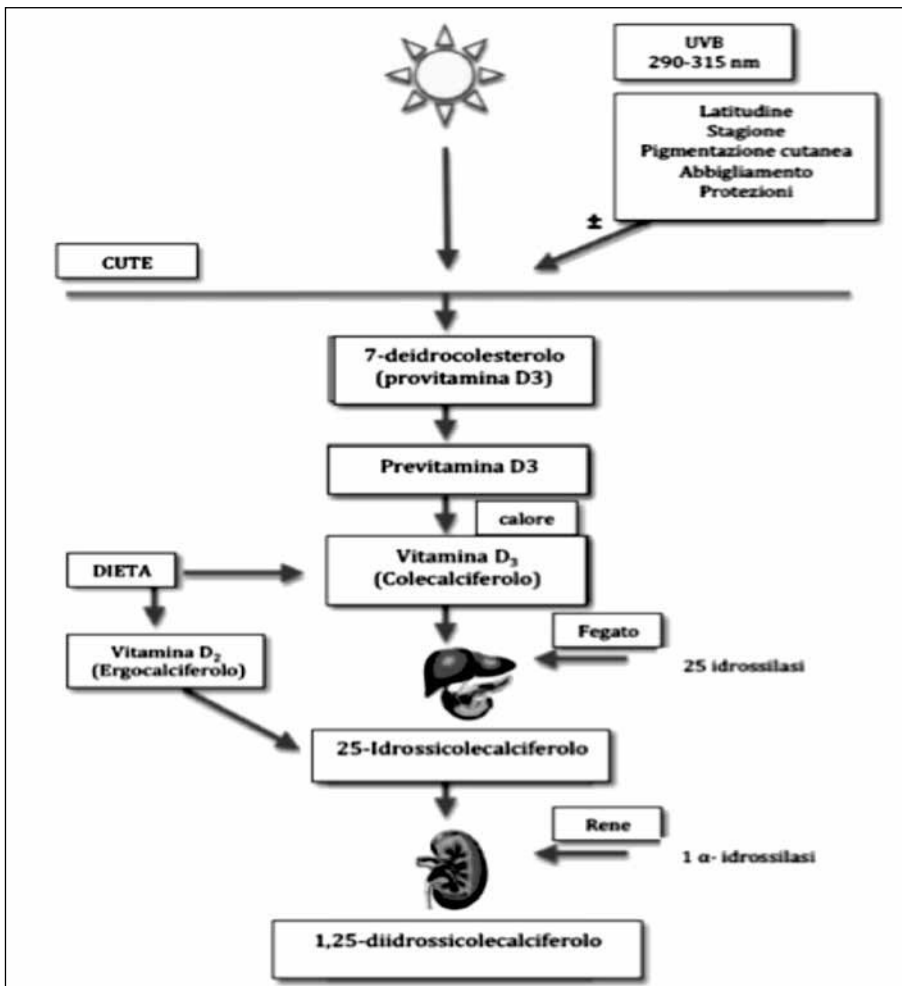
Quali sono le sue azioni

Effetti sul metabolismo osseo

La 1,25(OH)₂D (o calcitriolo) è la forma attiva della vitamina D ed esercita la sua azione biologica grazie ad un recettore nucleare ad alta affinità per la vitamina D (VDR). Il complesso così formatosi si lega al recettore X dell'acido retinoico che a sua volta si lega a specifiche sequenze del DNA, determinando l'attivazione o il silenziamento di specifici geni: si stima che da 200 a 2000 geni possiedano elementi di risposta alla vitamina D.^{5,8}. Il recettore VDR si trova nella maggior parte dei tessuti dell'organismo suggerendo le molteplici azioni che possiede la vitamina D.

Una delle azioni principali della vi-

Figura 1: Sintesi della vitamina D.



tamina D è mantenere l'omeostasi di calcio e fosforo per poter garantire le reazioni in cui sono coinvolti questi elementi quali funzioni metaboliche, regolazione dei fattori di trascrizione e soprattutto il metabolismo osseo⁵.

Tale regolazione avviene grazie all'azione della vitamina D sulle cellule intestinali, sugli osteoblasti e sulle cellule renali.

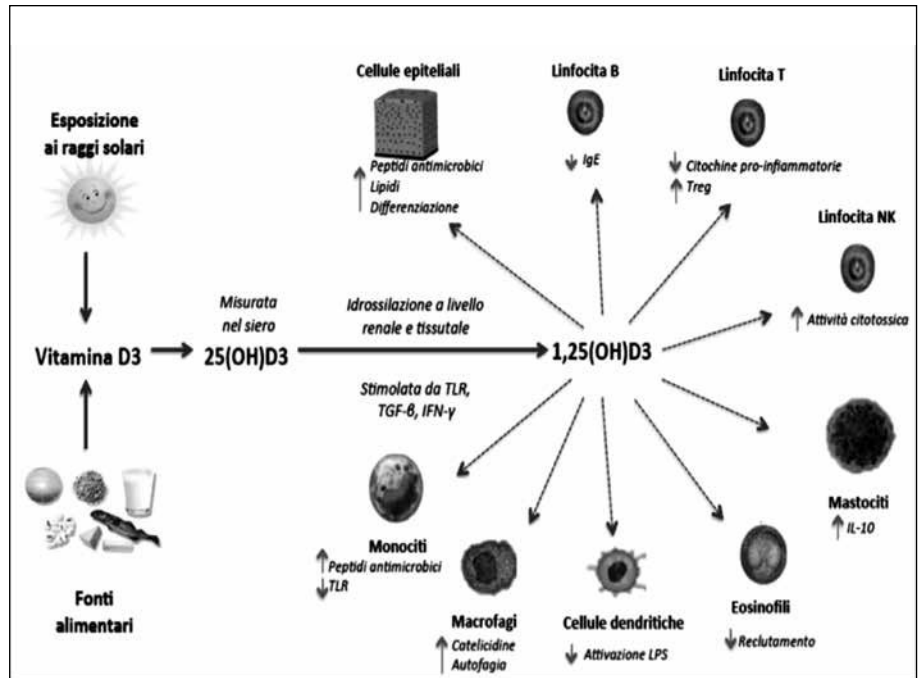
A livello *intestinale* la 1,25(OH)₂D stimola l'assorbimento di calcio⁹. Infatti, senza vitamina D solo il 10-15% del calcio assunto con la dieta e circa il 60% del fosforo sono assorbiti a livello intestinale; al contrario, livelli adeguati di vitamina D aumentano l'assorbimento di calcio e fosforo rispettivamente al 30% e all'80%¹⁰. A livello *osseo*, il calcitriolo interagisce con il recettore della vitamina D presente sugli osteoclasti attivando la via NFκB che induce la differenziazione dei monociti immaturi in osteoclasti maturi che mobilitano il calcio e altri minerali dalle ossa¹. Infine, a livello *renale* la forma attiva della vitamina D stimola il riassorbimento di calcio dal filtrato glomerulare¹¹.

Effetti sul sistema immunitario

La vitamina D esercita un'importante azione immunomodulante sia grazie alla presenza del recettore VDR sulle cellule dendritiche e sui linfociti T ma anche grazie alla capacità di macrofagi attivati e cellule dendritiche di sintetizzare la vitamina D attiva in base alla presenza dell'alfa-idrossilasi anche a livello delle cellule del sistema immunitario e non solo a livello renale come ritenuto in passato⁵. Nella figura 2 sono riportate le azioni della vitamina D sulle cellule dell'immunità innata e acquisita.

Figura 2: Funzioni della vitamina D sulle cellule del sistema immunitario innato e adattativo, con promozione delle difese immunitarie innate e inibizione dei processi infiammatori

(Tratta e modificata da Hossein-nezhad A, Mayo Clin Proc 2013;88(7):720-55).



In particolare, la vitamina D determina un incremento della produzione di catelicidine, peptidi ad azione antibatterica, antifungina e antivirale, a livello cutaneo, polmonare e nei monociti. Aumenta il meccanismo dell'autofagia dei macrofagi, importante soprattutto nel caso di infezioni tubercolari, potenzia l'azione delle cellule NK contro le cellule tumorali con aumentata produzione di catelicidine⁵. Per quanto riguarda l'azione sulle cellule della risposta acquisita, la vitamina D inibisce l'attivazione delle cellule dendritiche da parte del lipopolisaccaride, riduce il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte dei linfociti T e infine, inibisce la proliferazione delle cellule T riducendo la secrezione di citochine.

Effetti sull'apparato respiratorio

La vitamina D ha suscitato notevole

interesse per la sua azione su patologie non scheletriche, in particolare sull'apparato respiratorio.

A partire dalla gravidanza si osserva un incremento dei livelli di vitamina D fino al 124-135% dei valori normali, probabilmente per favorire lo sviluppo fetale e il corretto impianto della placenta¹². Bassi livelli di vitamina D sono correlati a un ritardo di crescita intrauterino e a un basso peso neonatale, mentre hanno un effetto più modesto sul rischio di nascita pretermine¹³. In particolare, influenza lo sviluppo fetale polmonare¹² perché evidenze su modello murino dimostrano che le cellule fetali alveolari di tipo II esprimono il recettore per la vitamina D¹⁴

Livelli adeguati durante la gravidanza, misurati nel sangue del cordone ombelicale, sono protettivi per lo sviluppo di infezioni delle basse vie respiratorie e quindi per il successi-

vo rischio di respiro sibilante. Infatti, livelli di 25(OH)D <10 ng/ml raddoppiano il rischio di infezioni delle basse vie respiratorie all'età di 3 e 15 mesi rispetto a bambini con livelli ≥30 ng/ml e per ogni incremento nelle concentrazioni di vitamina D di 4 ng/ml si riduce il rischio di respiro sibilante entro l'età di 5 anni¹⁵. Recentemente è stato dimostrato che la supplementazione materna durante la gravidanza, in modo particolare per madri con livelli di pre-gravidici >30 ng/ml, sembra ridurre il rischio di asma allergico o respiro sibilante ricorrente nei bambini all'età di 3 anni, suggerendo che elevati livelli di vitamina D già nelle prime fasi della gravidanza siano importanti per la prevenzione di asma e respiro sibilante¹⁶. Inoltre, se vengono misurati i livelli di vitamina D dalla nascita fino ai 10 anni, con 8 misurazioni sequenziali (alla nascita, 6 mesi, 1, 2, 3, 4, 5, 10

anni) per ogni incremento nella concentrazione di 25(OH)D di 10 nmol/L si dimezza il rischio di sensibilizzazione allergica, mentre per ogni riscontro di livelli di vitamina D <50 nmol/L aumenta di 2,5 volte il rischio di sensibilizzazione e asma allergico¹⁷. La vitamina D ha un effetto protettivo anche sulla funzionalità polmonare con incremento dei valori di FVC e del FEV₁¹⁸ e in soggetti che hanno già ricevuto una diagnosi di asma permette un controllo migliore della sintomatologia¹⁹. Al contrario, nei soggetti asmatici bassi livelli di vitamina D sono alla base di un aumentato utilizzo di corticosteroidi per via orale o inalatoria e di β-agonisti a lunga durata d'azione²⁰; pazienti con asma grave non responsivi ai corticosteroidi migliorano il controllo dei sintomi dopo supplementazione con vitamina D probabilmente perché questa è in

grado di ripristinare la capacità dei linfociti TCD4+ di produzione di IL-10, con riduzione dello stato infiammatorio²¹.

Infine, la supplementazione con Vitamina D sembra in grado di ridurre il rischio di infezione da virus dell'influenza A e, per i pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi di asma, il rischio di attacco asmatico acuto²².

Effetti sulle patologie autoimmuni

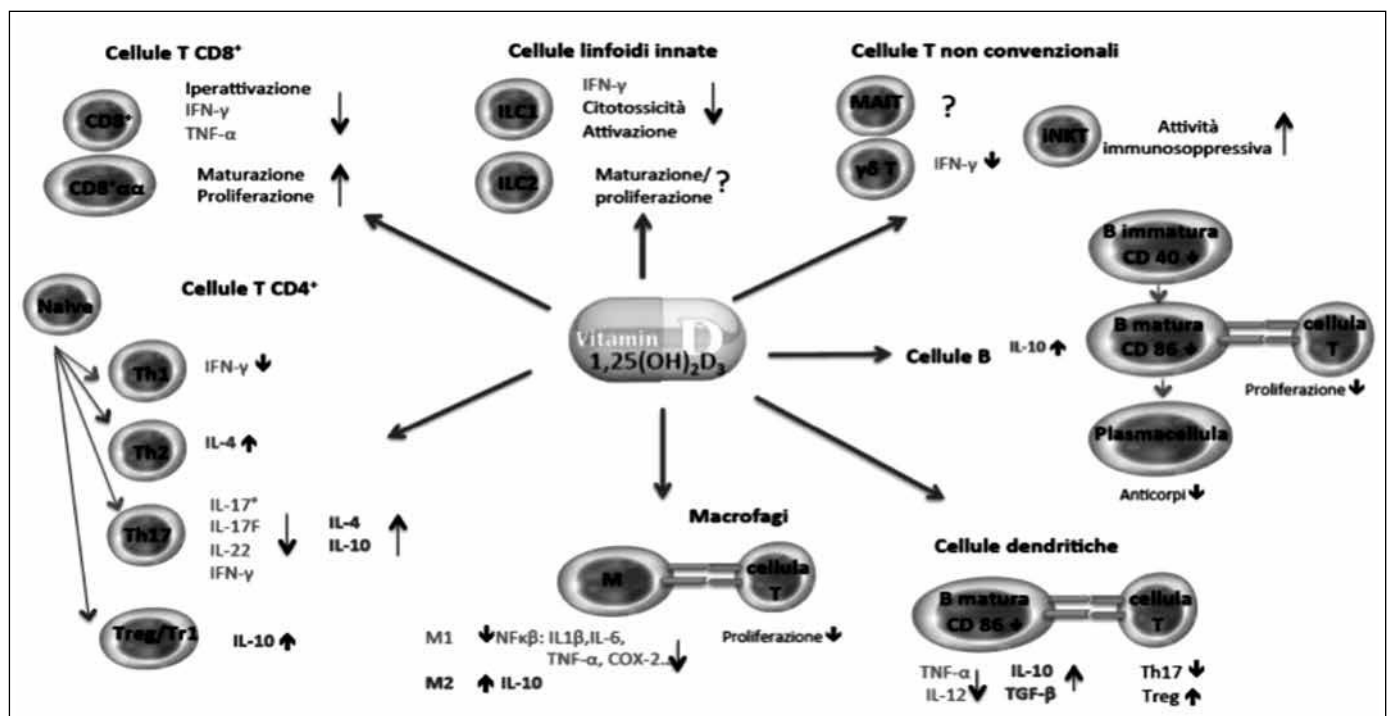
Gli effetti della vitamina D sulle cellule del sistema immunitario sono numerosi e sono riassunti nella figura 3.

Nei modelli animali la supplementazione di vitamina D previene sia l'insorgenza che la progressione dell'encefalomielite autoimmune e dell'artrite collageno-indotta e anche il deficit del recettore per la vitamina D contribuisce ad aggravare l'artrite. Inoltre, uno stato carenziale

Figura 3: Effetti anti-infiammatori della vitamina D sulle cellule del sistema immunitario nell'autoimmunità.

Le citochine proinfiammatorie sono evidenziate in rosso, le citochine anti-infiammatorie in blu.

Le frecce rosse indicano una riduzione della differenziazione, mentre le frecce blu l'aumento della differenziazione.



aumenta la gravità dell'enterocolite come modello per le malattie infiammatorie croniche intestinali. Sull'uomo livelli adeguati di vitamina D sembrano ridurre il rischio di sviluppare sclerosi multipla²³, artrite idiopatica giovanile e in particolare in questi pazienti livelli adeguati di vitamina D riducono il rischio di malattia attiva o frequenti ricadute²⁴. In pazienti affetti da morbo di Crohn²⁵ e LES²⁶ livelli adeguati di vitamina D sono associati con un quadro di minore severità. Infine, la supplementazione di vitamina D sembra ridurre inoltre il rischio di diabete tipo 1²⁷ e in soggetti che presentano chetoacidosi diabetica all'esordio si osservano livelli più bassi di vitamina D rispetto a coloro che non presentano chetoacidosi diabetica²⁸.

Le fonti alimentari

Le fonti alimentari di vitamina D (sia D₂ che D₃) non sono numerose e sono riportate nella Tabella 1¹. Il contenuto di vitamina D del latte

in formula è generalmente di 400 UI di vitamina D per litro, pertanto solitamente un lattante di peso di circa 5-6 kg riesce ad assumere la dose raccomandata di 400 UI al giorno. Tuttavia, i lattanti che abbiano raggiunto quel peso sono già stati avviati verso l'alimentazione complementare e pertanto non assumono una quantità di latte che garantisca il loro fabbisogno di vitamina D giornaliero. Anche il LM rappresenta una possibile fonte di vitamina D, ma il suo contenuto dipende dall'esposizione materna alla luce solare, dalla pigmentazione della cute, dall'abbigliamento, dalla latitudine, dalla stagione e dalla dieta materna. Infatti, è stato dimostrato che in una nutrice che riceve una supplementazione di 400 UI/die di vitamina D, la concentrazione di vitamina D nel suo latte sarà pari a 80 UI/L⁷. Nelle madri che preferiscono assumere loro stesse la vitamina D invece che somministrarla ai loro figli, è indicata una supplementazione con 4.000-6.000 UI/die⁶.

Assorbimento e biodisponibilità

Poiché la vitamina D è liposolubile, quando assunta per via orale circa l'80% viene direttamente incorporato nei chilomicroni entrando così nel circolo linfatico. La vitamina D viene per lo più assorbita nell'intestino tenue ed escreta nella bile, in minima parte riassorbita nuovamente dall'intestino tenue. Tuttavia la circolazione enteroepatica non assume un ruolo importante per la creazione dei depositi di vitamina D². L'emivita della 25(OH)D nella circolazione è di circa 2-3 settimane in un soggetto adulto normale, relativamente più lunga rispetto alla vitamina D₃ (1-2 giorni) e alla 1,25(OH)₂D (12-24 ore) rendendola quindi il migliore indicatore dei livelli ematici di vitamina D. La forma biologicamente più attiva è invece il calcitriolo o diidrossi-colecalciferolo⁷.

Patologie che possono interferire con l'assorbimento per via intestinale

Patologie che vedono coinvolti gli organi necessari per l'attivazione metabolica della vitamina D, possono determinarne un deficit più o meno severo, come ad esempio l'insufficienza epatica o renale¹. Inoltre, poiché la vitamina D è assorbita a livello intestinale, anche patologie che ne alterano l'assorbimento possono essere alla base di un'ipovitaminosi D, come la MC, la fibrosi cistica, MICI, la SBS, pazienti portatori di PEG o pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia bariatrica²⁹. Anche alcuni farmaci potrebbero interferire con l'assorbimento della vitamina D, in particolare farmaci antiepilettici come fenitoina e carbamazepina, glucocorticoidi e farmaci antifungini³⁰.

Tabella 1: Fonti alimentari di vitamina D.

| Fonte naturale | Contenuto in vitamina D |
|--|--|
| Olio di fegato di merluzzo | 400-1.000 IU/cucchiaino da tè (vit D3) |
| Salmone, fresco selvaggio pescato | 600-1.000 IU/ ~ 100 gr (vitamina D3) |
| Salmone, fresco da allevamento | 100-250 IU/~ 100 gr (vitamina D3,D2) |
| Salmone in scatoletta | 300-600 IU/~ 100 gr (vitamina D3) |
| Sardine in scatoletta | 300 IU/~ 100 gr (vitamina D3) |
| Sgombro in scatoletta | 250 IU/~ 100 gr (vitamina D3) |
| Tonno in scatoletta | 236 IU/~ 100 gr (vitamina D3) |
| Funghi shiitake, freschi | 100 IU/~ 100 gr (vitamina D2) |
| Funghi shiitake, essiccati | 1.600 IU/~ 100 gr (vitamina D2) |
| Tuorlo d'uovo | 20 IU/tuorlo (vitamina D2 e D3) |

Livelli di riferimento

Le linee Guida Interazionali di Endocrinologia suggeriscono che per il dosaggio della vitamina D il laboratorio dovrebbe dosare la forma 25(OH)D. Per stabilire l'entità della carenza di vitamina D sono stati suggeriti dei livelli di riferimento che sono riportati nella Tabella 2³¹.

Tabella 2: Livelli di riferimento per la vitamina D.

| | |
|----------------------|---------------------|
| Sufficienza | 30-100 ng/ml |
| Insufficienza | 21-29 ng/ml |
| Deficit | <20 ng/ml |

Un indicatore dello stato di adeguatezza di vitamina D è il paratormone. È noto che in caso di ipovitaminosi D si osservano incrementi di PTH. Tali livelli iniziano a ridursi a partire da concentrazioni di vitamina D di 20 ng/ml e raggiungono un plateau a concentrazioni di vitamina D pari a 40 ng/ml³². Questa osservazione è importante perché livelli elevati di PTH hanno potenziali effetti dannosi quali:

- Aumento del rischio di malattia cardiovascolare: riduce la contrattilità cardiaca, aumenta il rischio di malattia coronarica e il rischio di calcificazione vascolare e delle valvole cardiache,
- Aumento del rischio di sindrome metabolica: con iperlipidemia, ridotta sensibilità all'insulina, e probabilmente ridotta funzionalità insulinica,
- Attivazione del sistema neuroendocrino,
- Aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico,
- Aumento dello stress endoteliale³³.

La Società di Endocrinologia suggerisce che il dosaggio della vitamina D vada eseguito solamente in soggetti a rischio (Tabella 3), mentre non è raccomandato lo screening della popolazione non a rischio¹.

Tabella 3: Soggetti a rischio di ipovitaminosi D.

| |
|---|
| Rachitismo |
| Osteomalacia |
| Osteoporosi |
| Insufficienza renale cronica |
| Insufficienza epatica |
| Sindromi determinanti malassorbimento |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi cistica • Malattie infiammatorie croniche intestinali • Chirurgia Bariatrica • Enterite da radiazioni |
| Iperparatoroidismo |
| Pazienti in trattamento con: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Farmaci anticonvulsivanti • Glucocorticoidi • Farmaci per il trattamento dell'AIDS • Antifungini (esempio chetoconazolo) |
| Colestiramina |
| Soggetti afro-americani o ispanici |
| Donne in gravidanza e in allattamento |
| Bambini obesi (BMI >30kg/m ²) |
| Patologie determinanti granulomi: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosi • Tubercolosi • Istoplasmosi • Coccidiomicosi • Berilliosi |

Fabbisogni e indicazioni alla supplementazione

La SINU nella IV Revisione dei LARN ha definito i livelli di assunzione raccomandata di vitamina D: 400 UI al giorno nel primo anno di vita e 600 UI al giorno per le fasce d'età successive³⁴. Tali indicazioni corrispondono anche ai livelli di assunzione raccomandati dalle LG internazionali della società di Endocrinologia (Tabella 4)⁵.

Tabella 4: LARN - Livelli di assunzione raccomandati per la popolazione italiana per la vitamina D (valori su base giornaliera).

| Età | | Vitamina D (µg) |
|----------------------------|------------|-----------------|
| Lattanti | 6-12 mesi | 10 µg 400 IU |
| Bambini adolescenti | | |
| | 1-3 anni | 15 µg 600 IU |
| | 4-6 anni | 15 µg 600 IU |
| | 7-10 anni | 15 µg 600 IU |
| Maschi | 11-14 anni | 15 µg 600 IU |
| | 15-17 anni | 15 µg 600 IU |
| Femmine | 11-14 anni | 15 µg 600 IU |
| | 15-17 anni | 15 µg 600 IU |

La vitamina D è espressa come colecalciferolo (1µg colecalciferolo = 40 IU vit D).

La supplementazione con vitamina D è raccomandata a tutti i bambini dal primo giorno di vita, indipendentemente dal tipo di alimentazione (allattamento al seno o con latte in formula)³⁵. In particolare i bambini nati pretermine richiedo-

no una supplementazione di vitamina D compresa tra 400 e 800 UI/die²⁹.

Per i soggetti a rischio (riportati nella tabella 3) le dosi raccomandate sono più elevate:

- 400-1000 UI/die durante il primo anno di vita;
- 600-1000 UI/die per i soggetti di età compresa tra 1 e 18 anni;
- 1.000-1.500 UI/die per i soggetti obesi.^{1,29}

La supplementazione con vitamina D può avvenire con prodotti che contengono indistintamente ergocalciferolo (vitamina D₂) o colecalciferolo (vitamina D₃), poiché uno studio ha dimostrato la pari efficacia della somministrazione di queste due forme di vitamina D nel ripristinare livelli adeguati di vitamina D¹.

Le Linee Guida Internazionali non hanno ancora stabilito l'esatta durata della supplementazione con vitamina D. Tuttavia, poiché la velocità di crescita è molto elevata nel corso dei primi due anni di vita, la supplementazione durante questo

periodo non andrebbe mai interrotta, così come non andrebbe mai interrotta per quei pazienti che presentano dei fattori di rischio. Per i bambini di età superiore e privi di fattori di rischio, la supplementazione andrebbe adeguata in base all'esposizione alla luce solare, suggerendola durante i mesi autunnali e invernali quando l'esposizione è bassa²⁹.

Per quanto riguarda il trattamento del deficit di vitamina D le LG¹ suggeriscono i seguenti dosaggi:

- soggetti sotto l'anno di vita: 2.000 U/die (Vitamina D₂ o vitamina D₃) oppure 50.000 UI una volta la settimana per 6 settimane per ottenere dei livelli di 25(OH)D pari a 30 ng/ml, tale periodo deve essere seguito dalla terapia di mantenimento con 400-1.000 UI/die;
- soggetti di età compresa tra 1 anno e 18 anni: 2.000 U/die (vitamina D₂ o vitamina D₃) oppure 50.000 UI una volta la settimana per 6 settimane per ottenere livelli di 25(OH)D pari a 30 ng/ml, seguito da un periodo di mante-

nimento con 600-1.000 UI/die;

- I soggetti affetti da obesità o con patologie che determinano malfassorbimento o in trattamento con farmaci che alterano l'assorbimento della vitamina D e che abbiano un deficit di vitamina D dovrebbero ricevere una terapia con almeno 4.000-6.000 UI/die per mantenere livelli di vitamina D sopra i 30 ng/ml, seguita da un periodo di mantenimento di almeno 3.000-6.000 UI/die;
- I soggetti affetti da patologie formanti granulomi come sarcoidosi, tubercolosi e infezioni fungine croniche posseggono macrofagi attivati che producono colecalciferolo in eccesso e in maniera sregolata. Ciò determina un eccessivo assorbimento di calcio a livello intestinale e mobilitazione del calcio a livello osseo causando ipercalcemia e ipercalcemia. Tali pazienti pertanto necessitano di un trattamento con vitamina D per prevenire i danni scheletrici da ipovitaminosi D e mitigare l'ipercalcemia e l'ipercalcemia.

Bibliografia

1. Holick MF, Ninkley NC, Bischof-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-1930.
2. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child* 2016;101(2):190-192.
3. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):17-25.
4. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378.
5. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-755.
6. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. DRI Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997:296
7. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go 'round'? *Breastfeed Med* 2008;3:239-250.
8. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8(3):e58725.
9. Christakos S, Dhawan P, Liu Y, et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003;88:695-705.
10. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1706S-1709S.
11. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-F28.
12. Liu NQ. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):37-47.
13. Gernand AD. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):398-404.
14. Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in rat lung during the perinatal period: regulation and immunohistochemical localization. *Endocrinology* 1990;127(4):1755-62.
15. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):e180-187.
16. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary anal-

- yses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Mar 9. pii: S0091-6749(17)30217-8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.013. [Epub ahead of print].
17. Hollams EM. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:472-481.
 18. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128(6):3792-3798.
 19. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011;158(3):437-441.
 20. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):995-1000.
 21. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116(1):146-155.
 22. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1255-1260.
 23. Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology* 2017;88(17):1623-1629.
 24. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, et al. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(9):1884-1892.
 25. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016;32(5):505-514.
 26. Al Saleem A, AlEed A, AlSaghier A, Al-Mayouf SM. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 2015;34(1):81-84.
 27. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93(6):512-517.
 28. Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr* 2014;173(4):477-482.
 29. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):565-576.
 30. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28(2):194-208.
 31. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2):153-165.
 32. Maguire JL, Birken C, Thorpe KE, et al. Parathyroid hormone as a functional indicator of vitamin D sufficiency in children. *JAMA Pediatr* 2014;168(4):383-385.
 33. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5(3):331-347.
 34. LSINU. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana – IV Revisione. Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014.
 35. Gallo S, Phan A, Vanstone CA, et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *J Nutr* 2013;143:148-153.

VITAMINA C

Key point

Le funzioni essenziali sono:

Sintesi del collagene e quindi del tessuto connettivo. Reazioni enzimatiche del sistema nervoso centrale: trasformazione della dopamina in adrenalina, sintesi e rilascio di ormoni, neurotrasmettitori, mielina e glia. Trasporto degli acidi grassi: sintesi della carnitina e funzionamento dei mitocondri. Fisiologia dell'endotelio: regolazione del flusso ematico e vasodilatazione (per es. migliora la circolazione cerebrale) Azione antiossidante e detossicante: essenziale alla neutralizzazione di specie reattive nell'occhio, metabolismo di sostanze inattive o tossiche (ormoni inattivi, farmaci, ecc.); metabolismo della vitamina E (intervendo nella formazione dei radicali tossici = tocoferolo). Regolazione dell'attività dei neutrofil e stimolo sulla fagocitosi. Metabolismo/assorbimento del ferro dal lume intestinale: trasforma il Fe^{3+} in Fe^{2+} (forma assorbibile dall'intestino). Metabolismo di prostaglandine (PGE) e istamina: per esempio riduce la broncocostrizione durante lo sforzo fisico. Regolazione della funzione delle piastrine: riduce le specie di ossigeno reattive nel loro interno, inibisce l'espressione dei recettori pro aggreganti sulla parete cellulare, interviene nell'equilibrio tra trombociti B2 e PGE1.

La vitamina C non è sintetizzata dall'organismo umano. Essa è contenuta negli alimenti (frutta e ortaggi), supera immodificata lo stomaco e viene assorbita nell'intestino tenue. Viene escreta attraverso le urine sotto forma di ossalati, solo se la quantità supera i 60 mg/die sarà presente

nelle urine come ac. ascorbico. La cottura e/o congelamento riducono notevolmente la concentrazione di vitamina C nell'alimento.

Tra le cause di malassorbimento, cause specifiche (molto rare): mutazioni dei recettori specifici per l'assorbimento intestinale; cause aspecifiche: patologie intestinali (celiachia, forme post-chirurgia, m. Whipple, m. Crohn, infezioni, diarrea cronica), patologie renali (insufficienza renale cronica e/o dialisi), farmaci (es. fenobarbitale, acido acetilsalicilico).

Scorbuto (stato di grave carenza, forma rarissima): inizialmente si presenta con sintomi aspecifici (irritabilità, tachipnea, febbre, perdita di appetito e dolorabilità generalizzata).

Le manifestazioni conclamate sono:

- 1) ossee: incapacità deambulazione, dolore osseo, alterazioni costali, tumefazioni della diafisi delle ossa lunghe (con alterazioni radiologiche tipiche: atrofia ossea, anomalia dei nuclei di ossificazione, fratture lineari e speroni ossei conseguenti, emorragie sottoparioste con deformità calcifica in guarigione)
- 2) gingivali: porpora bluastra dopo l'eruzione dei denti, perdita dei denti per la ridotta formazione di dentina.
- 3) ematologiche: anemia (80% dei casi) legata alla perdita di sangue per il facile sanguinamento, ma anche al deficit di folati e ferro.
- 4) dermatologiche: petecchie, ecchimosi, rallentamento della guarigione delle ferite.

Diagnosi: dosaggio della vitamina C nel **siero** <12mmol/L (0,2 mg/100 ml) o nei **leucociti** <410 mmol/L (7 mg/100

ml), test da carico parenterale

Terapia: vit. C 100-200 mg/die (rappresenta anche un indicatore di malattia la risoluzione dei sintomi dopo 1 sola dose).

Fabbisogni giornalieri e supplementazioni

1-3 anni: 40 mg; 4-6 anni: 50 mg; 7-10 anni: 65 mg; 11-17 anni: 95-105 mg per i maschi e 75-85mg per le femmine. La supplementazione è indicata solo in stati carenziali (diete restrittive, patologie). Dosaggio della supplementazione: 35 mg/die nel lattante, 105 mg/die nell'adolescente.

Uso della vitamina C come coadiuvante:

Patologie dell'Apparato respiratorio: nelle flogosi acute non influisce su gravità e durata, ma può diminuire la durata e la gravità delle polmoniti da comunità. Può svolgere un ruolo preventivo nelle flogosi croniche che si manifestino con infezioni ricorrenti. Non ne è confermato il ruolo nell'asma bronchiale e da sforzo. Patologie Osteoarticolari: è dimostrato che l'assunzione di 500 mg di vitamina C nei 50 giorni successivi alla frattura del polso riduce l'insorgenza della sindrome dolorosa regionale, nel primo anno dall'intervento. Patologie Ematologiche: utile nella terapia marziale per gli stati di anemia sideropenia. Patologie renali: in bambini con insufficienza renale cronica e sottoposti a dialisi, la vitamina C mostra una riduzione dei livelli di acido urico. Dolore: la vitamina C mostra proprietà analgesiche in alcune condizioni cliniche (dolore cronico regionale, s. post erpetica, dolore oncologico e post chirurgico).

A che cosa serve

La vitamina C è una vitamina idro-solubile che esiste nell'organismo umano principalmente nella sua forma ridotta, l'acido ascorbico¹. È naturalmente presente in alcuni cibi, addizionata in altri cibi e disponibile sotto forma di supplementi. La vitamina C è necessaria per l'attività di almeno 8 enzimi coinvolti nella sintesi del collagene, di ormoni, di aminoacidi e nella sintesi e nel metabolismo della carnitina. Come cofattore dell'idrossilazione degli aminoacidi prolina e lisina, l'acido ascorbico è parte fondamentale della creazione della struttura a tripla elica del collagene, essendo quindi importante per l'integrità del tessuto connettivo². Esercita la sua azione come agente riducente nelle reazioni di idrossilazione catalizzate dall'enzima dopamina β-monossigenasi che trasforma la dopamina in adrenalina e noradrenalina, e dall'enzima peptidil glicina α-amidante monossigenasi necessario per l'attivazione di ormoni peptidici come l'ossitocina, la gastrina e la vasopressina². Svolge inoltre il suo ruolo come cofattore di enzimi necessari per la sintesi della carnitina, essenziale per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena all'interno dei mitocondri, motivo per cui nel deficit di vitamina C si possono manifestare sintomi di affaticamento e letargia².

La vitamina C è in grado di aumentare la concentrazione di tetraidrobiopteridina nelle cellule endoteliali, promuovendo quindi l'attività dell'enzima ossido nitrico sintetasi con aumento delle concentrazioni di ossido nitrico in diversi tessuti promuovendo vasodilatazione quando secreto dall'endotelio, la regolazione del rilascio di neuro-

trasmettitori e la regolazione del flusso ematico nel sistema nervoso centrale e regolando la funzione dei macrofagi nella distruzione microbica e di cellule tumorali³.

L'acido ascorbico è coinvolto inoltre nella sintesi e nella modulazione di ormoni del sistema nervoso centrale, i neuropeptidi, ma anche nella sintesi di recettori dei neurotrasmettitori, nel funzionamento di neuroni glutammatergici e dopaminergici e nella sintesi delle cellule della glia e della mielina².

Grazie alla sua capacità di donare elettroni, l'acido ascorbico esercita il proprio ruolo come potente antiossidante neutralizzando le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ad esempio: idrossile, perossile, superossido, perossinitrito, e radicali nitrossidi) così come l'ossigeno singoletto (ovvero il più basso stato eccitato dell'ossigeno molecolare) e l'ipoclorito. La forma ossidata dell'acido ascorbico, l'acido deidroascorbico, non è considerato tossico ed è rigenerato ad opera della glutazione reduttasi e nelle reazioni che vedono coinvolti NADH e NADPH². La vitamina C pertanto interviene nella neutralizzazione di specie reattive dell'ossigeno che si formano ad esempio nell'occhio per via fotolitica, nei neutrofilo durante la fagocitosi, o durante la perossidazione lipidica. È stato dimostrato, infatti, che i leucociti contengono elevate quantità di acido ascorbico e sono in grado di "riciclarlo" dalla sua forma ossidata; inoltre dopo esposizione a microorganismi patogeni aumentano tale capacità anche di 30 volte¹. L'acido ascorbico inoltre, grazie alla sua capacità riducente, esercita il proprio effetto sul sistema microsomiale nella neutralizzazione di numerose sostanze sia en-

dogene (ad es. ormoni inattivi) sia esogene (ad es. farmaci e tossine), e nell'ossidazione microsomiale del colesterolo per la formazione degli acidi biliari⁴. Il ruolo della vitamina C come antiossidante diventa particolarmente importante nella rigenerazione dell'α-tocoferolo (vitamina E) a partire dal radicale α-tocofereossile. In questo modo, in assenza di quantità adeguate di acido ascorbico, l'α-tocoferolo può assumere capacità pro-ossidanti⁵. Infine, la riduzione del ferro non-eme da parte della vitamina C ne promuove e migliora l'assorbimento a livello intestinale perché lo converte dalla forma ferrica (Fe³⁺) a quella ferrosa (Fe²⁺), quest'ultimo più facilmente assorbibile dalle cellule della mucosa intestinale⁶.

La vitamina C è contenuta in concentrazioni elevate a livello polmonare⁷ e in particolare all'interno dei macrofagi alveolari e delle cellule alveolari di tipo II, con concentrazioni anche 30 volte più elevate rispetto a quelle plasmatiche⁸, suggerendo un effetto protettivo dallo stress ossidativo anche a livello polmonare. Inoltre, la vitamina C è in grado di inibire la broncocostrizione post-esercizio fisico in pazienti con asma bronchiale intervenendo nel metabolismo dell'istamina e in quello delle prostaglandine. A livello polmonare l'istamina infatti viene degradata dalla vitamina C sia con un meccanismo enzimatico inibendo l'istidina decarbossilasi⁹, sia con un meccanismo non enzimatico rompendo l'anello imidazolico dell'istamina stessa¹⁰. L'effetto sulle prostaglandine a livello polmonare è stato dimostrato su modello animale: la carenza di vitamina C aumenta la produzione delle PGF_{2α} (che determina broncocostrizione)

a livello tracheale e riduce la produzione della PGE2 (che normalmente determina broncodilatazione) con un effetto quindi di broncocostrizione¹¹.

La vitamina C a concentrazioni fisiologiche è importante anche per la funzione piastrinica. Le piastrine infatti riescono a trasportare a livello intracellulare la vitamina C utilizzando un canale sodio dipendente (SVCT2) raggiungendo concentrazioni intracellulari 50-80 volte più elevate rispetto a quelle plasmatiche¹¹. Numerosi studi hanno dimostrato che la vitamina C interviene nella regolazione delle funzioni piastriniche quali ad esempio la riduzione delle specie reattive dell'ossigeno che si formano all'interno delle piastrine¹², inibisce l'espressione del ligando pro-infiammatorio CD-40L¹³ necessario per l'attivazione piastrinica, inibisce la formazione del trombossano B2¹⁴ e stimola la produzione delle PGE1¹⁵ inibendo quindi l'attivazione piastrinica.

Alimenti in cui è contenuta la vitamina C.

La frutta e gli ortaggi rappresentano le fonti principali di vitamina C nella dieta italiana, fornendo il 76% dell'assunzione totale (Tabella 1). Un ulteriore 13% deriva dal gruppo "acqua e bevande analcoliche", in quanto in tale gruppo sono presenti i succhi di frutta.

Studi di farmacocinetica dimostrano che vi è una relazione sigmoidale tra la quantità assunta e la concentrazione plasmatica.

La matrice alimentare sembra non influenzare significativamente la biodisponibilità della vitamina C; infatti, l'acido ascorbico presente nel succo di arancia, nell'arancia intera, in broccoli cotti e in supple-

Tabella 1. Alimenti in cui è contenuta la vitamina C

| Alimento | Vitamina C (mg/100g) |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| Peperoncini piccanti | 229 |
| Peperoncini rossi e gialli | 166 |
| Peperoni crudi | 151 |
| Peperoni verdi | 127 |
| Rughetta o rucola | 110 |
| Kiwi | 85 |
| Cavoletti di Bruxelles | 81 |
| Lattuga | 59 |
| Fragole/clementine | 54 |
| Limoni/arance | 50 |
| Succo di arance | 44 |
| Succo di limoni | 43 |
| Mandarini | 42 |
| Pompelmo | 40 |
| Fave fresche crude | 33 |
| Piselli freschi crudi | 32 |
| Piselli surgelati | 30 |
| Pomodori maturi | 25 |
| Pomodori San Marzano | 24 |
| Pomodori da insalata | 21 |
| Ananas | 17 |
| Finocchi crudi | 12 |
| Cocomero | 8 |
| Fegato/rene | 10-40 |

menti sembra essere ugualmente biodisponibile¹⁶.

Assorbimento e biodisponibilità nella somministrazione per via orale.

La normale alimentazione di un individuo sano contiene cospicue quantità di vitamina C, presente negli alimenti sia nella sua forma ridotta (acido ascorbico) che nella sua forma ossidata (acido deidroascorbico). Entrambe le forme condividono la comune caratteristica di transitare attraverso lo stomaco in forma immodificata e di essere as-

sorbite a livello dell'intestino tenue. Sono però differenti i meccanismi fisiopatologici attraverso cui tale meccanismo avviene.

L'assorbimento dell'acido ascorbico, la forma maggiormente presente negli alimenti, avviene attraverso un meccanismo di trasporto attivo sodio-dipendente mediato dal trasportatore SVCT1, situato a livello della membrana apicale delle cellule intestinali. Tale trasportatore agisce tramite un meccanismo concentrazione-dipendente: di conseguenza, in presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di aci-

do ascorbico, l'assorbimento di tale acido diminuisce; il contrario avviene in presenza di basse concentrazioni plasmatiche di acido ascorbico. L'acido deidroascorbico, forma presente in minor quantità negli alimenti, viene assorbito tramite un meccanismo di trasporto facilitato, che utilizza i trasportatori del glucosio GLUT2 e GLUT8; la molecola dell'acido deidroascorbico penetra all'interno dell'enterocita grazie ai trasportatori; viene ridotta ad acido ascorbico dall'enzima deidroascorbato reductasi, dipendente dal glutatione; ed immesso nel plasma. Quindi la quasi totalità della vitamina C presente nel plasma è presente come acido ascorbico.

Una volta giunto nel plasma (emivita: 10 ore), l'acido ascorbico viene immagazzinato a livello di tutti i tessuti (in particolar modo a livello di ipofisi, surrene e cristallino), grazie alla presenza di meccanismi di trasporto attivo. La vitamina C viene eliminata dall'organismo principalmente attraverso i reni, sotto forma di ossalato¹⁷. A dosi superiori a 60 mg/die, si supera la capacità di riassorbimento, quindi l'acido ascorbico compare nelle urine e l'escrezione aumenta proporzionalmente all'assunzione¹⁸.

Diversi studi hanno dimostrato come sia la derivazione naturale sia quella industriale (aggiunta come antiossidante nei succhi di frutta, ad esempio) della vitamina C non alterino la biodisponibilità della stessa. Sebbene la biodisponibilità non varii, la quantità di vitamina C, invece, varia dopo processi di cottura o congelamento, riducendosi notevolmente¹¹.

La sua concentrazione plasmatica assume un andamento sigmoidale; nello specifico essa è direttamente

proporzionale all'assunzione orale fino ad un dosaggio tale da ottenere una concentrazione plasmatica di 60 µg/L (cut-off di riferimento); superata tale soglia, sono necessari introiti alimentari molto più ingenti per raggiungere un piccolo aumento di concentrazione plasmatica della stessa, in ogni caso non superiore a 250 µg/L¹⁹. Dal punto di vista del dosaggio giornaliero, studi di farmacocinetica hanno dimostrato come 60 mg si correlino ad una biodisponibilità pari al primo terzo della curva sigmoide; 100 mg corrispondono all'ultimo terzo di tale curva; 200 mg sono il primo dosaggio oltre il punto più ripido di tale curva; ne consegue che una dose di vitamina C di 200 mg, assunta per via orale, raggiunge una biodisponibilità pari al 100%. Superati i 200 mg di vitamina C, la quantità di vitamina C disponibile nel torrente plasmatico non è assolutamente proporzionale alla quantità introdotta; si stima che per assunzione di una dose di 1250 mg di vitamina C per os, ne venga assorbito solo il 33%, mentre la parte restante viene interamente escreta nelle urine²⁰.

La biodisponibilità della vitamina C può essere aumentata anche da fattori esterni: ribes nero, estratto di agrumi¹⁹, Aloe Vera²¹ vanno ad interferire con i processi di degradazione intestinale della vitamina C e con l'attività dei trasportatori presenti ubiquitariamente nei tessuti. Non è chiaro invece, se flavonoidi, ferro, cellulosa e pectina influenzano la biodisponibilità della vitamina C²². Da sottolineare che la biodisponibilità dell'acido ascorbico può essere ridotta in seguito a trattamento farmacologico con acido acetilsalicilico¹⁷.

Le patologie che possono interferire con l'assorbimento per via orale.

In modo simile alle altre vitamine idrosolubili (fatta eccezione per la niacina), la vitamina C non è sintetizzata all'interno del nostro organismo; di conseguenza, il suo apporto dipende da fonti esogene. Ne consegue che in presenza di condizioni patologiche che interferiscono con l'assorbimento della vitamina C abbiamo un'assoluta carenza, manifestata dalla comparsa di molteplici alterazioni dell'omeostasi corporea, riconducibili ad alterazione di vari cicli metabolici: in primo luogo nel processo di sintesi del collagene, della carnitina e delle catecolamine; in secondo luogo nel processo di metabolismo delle proteine, della tirosina, del ferro; infine nell'inefficienza dei meccanismi antiossidanti. A livello clinico, il sommarsi di tali alterazioni metaboliche si esprime nello scorbuto, in fenomeni di instabilità vasomotoria, in patologie del connettivo e in ritardo nella guarigione delle ferite.

Si distinguono cause specifiche e cause non specifiche di insufficiente assorbimento della vitamina C.

Le **cause specifiche** sono molto rare e derivano da una mutazione del DNA e della conseguente sintesi proteica dei trasportatori attivi Na-dipendenti SVCT1 e SVCT2, che sono sintetizzati rispettivamente a partire dai geni SLC23A1 e SLC23A2. Sulla base della conoscenza dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nel malassorbimento della vitamina C a livello intestinale, anche mutazioni a livello del sistema di trasporto facilitato, mediato da varie isoforme di GLUT, può causare interferenza nei processi di assorbimento per via orale di tale vitamina²³.

Le **cause aspecifiche** di malassorbimento della vitamina C assunta per via orale sono più frequenti e rientrano nel capitolo dei difetti dell'assorbimento delle vitamine idrosolubili. Tale malassorbimento può conseguire a condizioni patologiche coinvolgenti l'intestino tenue o il tubulo prossimale. Nell'ambito delle cause di malassorbimento riguardanti l'intestino tenue, si possono annoverare la resezione chirurgica dell'intestino tenue, la chirurgia bariatrica, la MC, il morbo di Whipple, il morbo di Crohn, patologie del tratto gastroenterico ad eziologia autoimmune, infezioni gastrointestinali, e patologie tumorali che si accompagnano a nausea e diarrea^{24,25}. Nell'ambito delle cause riguardanti il tubulo prossimale renale, l'assorbimento di vitamina C è ridotto da un quadro di insufficienza renale cronica ed emodialisi²⁵. Infine alcuni farmaci, come ad esempio il fenobarbitale, possono condurre a malassorbimento intestinale delle vitamine idrosolubili e quindi anche della vitamina C²⁵.

Diagnosi degli stati carenziali.

La carenza grave di vitamina C si manifesta con lo scorbuto, che si sviluppa quando le concentrazioni sieriche di acido ascorbico raggiungono livelli inferiori a 12 µmol/L (0,2 mg/dl) e concentrazioni leucocitarie inferiori a 410 µmol/L (7 mg/dl)¹. Si stima che la carenza porti a sintomi dopo almeno 2-4 mesi di inadeguato apporto²⁶. I segni e sintomi più comuni dello scorbuto sono le manifestazioni di una ridotta produzione ed un aumento della fragilità della struttura del collagene. Tali manifestazioni sono legate soprattutto alla fragili-

tà capillare come emorragia intradermica e gengivale, dolori ossei causati da emorragia subperiostale e perdita dei denti secondaria alla riduzione della formazione di dentina²⁶.

Le manifestazioni cliniche nei bambini comprendono inizialmente sintomi abbastanza aspecifici come irritabilità (probabilmente dovute a deficit della produzione di neurotrasmettitori), tachipnea, febbre, disturbi digestivi, perdita dell'appetito e dolorabilità generalizzata soprattutto a carico degli arti inferiori che diviene più evidente quando si cambia il pannolino. Il dolore si può manifestare come pseudoparalisi degli arti inferiori con posizione "a rana" ovvero con arti inferiori flessi ed extrarotati a causa del dolore osseo²⁷. Nei bambini più grandi lo scorbuto si può manifestare con dolore osseo e incapacità alla deambulazione e sanguinamento, sintomi che si pongono in diagnosi differenziale con la leucemia o un disordine della coagulazione²⁸. A livello osseo, le malformazioni a carico delle coste assomigliano al rosario rachitico, ma si sviluppano a livello delle giunzioni costovertebrali per la sublussazione dello sterno, con associata emorragia e rispetto al rosario rachitico quello dello scorbuto ha un'angolazione più acuta²⁷. Può inoltre essere presente una tumefazione edematosa in corrispondenza della diafisi delle ossa lunghe degli arti inferiori, in alcuni casi è presente un'emorragia sottoperiosteale all'estremità del femore²⁷.

A livello gengivale, in particolare dopo l'eruzione dei denti, si può formare una porpora bluastra con tumefazione spugnosa della mu-

cosa²⁷.

L'anemia è la manifestazione ematologica più comune dello scorbuto, presente nell'80% dei casi. L'eziologia è multifattoriale legata alla perdita di sangue per il facile sanguinamento, al deficit di altre vitamine come i folati e al ridotto assorbimento di ferro²⁸.

A livello dermatologico lo scorbuto si manifesta con emorragie come petecchie ed ecchimosi, peli a cavaturacciolo, ipercheratosi follicolare ed emorragia perifollicolare. Quest'ultima si manifesta per la chiusura dei follicoli piliferi da parte della cheratina con associata proliferazione e sanguinamento di capillari più fragili³⁰. Un segno patognomonico è il segno di Rumpel-Leede o test di fragilità capillare, ovvero la formazione di petecchie distalmente al sito di applicazione di un laccio emostatico, con una chiara linea di demarcazione. Anche se tale segno può essere presente anche in corso di piastrinopenia, esso è soprattutto indicativo di fragilità capillare. Altri segni caratteristici comprendono: rallentamento della guarigione delle ferite e delle fratture, artralgie e perdita di forza muscolare. Il deficit grave di acido ascorbico può determinare degenerazione dei muscoli scheletrici, ipertrofia cardiaca, depressione midollare e atrofia surrenalica²⁷.

La diagnosi di carenza di vitamina C si basa, oltre che sulle manifestazioni cliniche, anche su un'attenta anamnesi delle abitudini alimentari e sul riscontro radiografico di segni tipici.

Le alterazioni radiografiche caratteristiche sono a carico delle estremità ditali delle ossa lunghe, più frequenti a livello delle ginocchia.

Nelle fasi iniziali tali manifestazioni ricordano quelle dell'atrofia ossea con osso a vetro smerigliato, mancata differenziazione delle trabecole ossee, corticale molto assottigliata e netta demarcazione delle estremità epifisarie. A livello metafisario si può notare la presenza di una linea bianca irregolare ma ispessita (linea bianca di Fraenkel) ovvero una zona in cui la cartilagine è ben calcificata. Anche i nuclei di ossificazione assumono un aspetto a vetro smerigliato e sono circondati da un anello bianco. Tuttavia tali alterazioni sono aspecifiche e non permettono di porre diagnosi certa di scorbutto, fintantoché a livello radiografico non si manifesta una zona di rarefazione sottostante la linea bianca a livello della metafisi; tale zona di rarefazione può essere sede di una frattura lineare dell'osso che, nella fase di guarigione, può lasciare il posto alla formazione di speroni ossei (speroni di Pelkan). Nel caso in cui si formino emorragie sottoperiostee, esse non sono radiograficamente visibili durante la fase attiva dello scorbutto, tuttavia in fase di guarigione il periostio sollevato va incontro a calcificazione facendo assumere all'osso una forma a campana²⁷.

La diagnosi clinica di scorbutto può essere supportata dal dosaggio sierico dell'acido ascorbico anche se si possono riscontrare livelli normali di vitamina C in bambini carenti. Si può valutare la saturazione dei tessuti con vitamina C mediante l'escrezione urinaria di vitamina C dopo somministrazione parenterale. Nei bambini sani, l'80% della dose somministrata per via parenterale viene escreta nelle 4-5 ore successive, mentre in caso

di carenza viene trattenuta una quantità molto maggiore. In ogni caso, l'indicatore più forte di malattia è la risoluzione dei sintomi dopo la somministrazione di una dose di acido ascorbico (100-200 mg di vitamina C al giorno)³¹.

Rilevanza clinica delle carenze lievi-moderate asintomatiche.

Lo scorbutto oggi è una patologia rara e nella maggior parte dei casi associata a carenze nutrizionali quali malnutrizione, malassorbimento e malattie psichiatriche. La carenza di vitamina C, prima di arrivare a quadri conclamati, può causare sintomi aspecifici per cui il precoce riconoscimento dello scorbutto ancora in fase lieve-moderata può essere difficile³². Tali sintomi includono: dolori muscolo-scheletrici a carico soprattutto degli arti inferiori, tumefazioni articolari, sanguinamento gengivale, anemia, difficoltà nella guarigione delle ferite³³. Altri sintomi sistemici includono facile affaticamento, lassità articolare, scarso accrescimento ponderale, inappetenza e irritabilità²⁷. Inoltre, una condizione medica sottostante può mascherare o sovrapporsi allo scorbutto soprattutto in bambini con patologie come disabilità e tetraparesi per le modalità di nutrizione di questi bambini che, soprattutto se poco seguiti, assumono diete frullate e poco bilanciate, ma anche bambini con disturbi dello spettro autistico per la selettività nella dieta spesso povera di frutta e verdura fresche^{32,33}. Nei bambini sottoposti a trapianto di midollo osseo la carenza di vitamina C è legata alla scarsa assunzione di cibi per via orale per la presenza di mucosite, nausea e vomito³⁴. Il deficit di vita-

mina C può essere riscontrato anche in patologie che causano, per ragioni diverse, restrizioni alimentari come l'intolleranza al fruttosio, la porpora di Schönlein-Henoch o altre situazioni in cui siano presenti sanguinamenti gastro-intestinali o disfagia secondaria ad esempio ad epidermolisi bollosa³⁵. Infine, anche i bambini che ricevono massive trasfusioni di sangue sono a rischio di sviluppare carenza di vitamina C come nel caso di talassemia o anemia falciforme; in tutti i casi osservati però queste condizioni erano associate ad una concomitante dieta sbilanciata³⁶. Il meccanismo che spiega lo sviluppo di carenza di acido ascorbico in questi casi risiede nella massiva deposizione di ferro allo stato ferrico, che accelera il catabolismo dell'acido ascorbico³⁵. Pertanto in caso di sintomi suggestivi, anche se aspecifici, la diagnosi deve essere confermata anche dal dosaggio dei livelli di acido ascorbico³⁵ ed eventualmente da esami radiologici, soprattutto con l'utilizzo della risonanza magnetica in quanto la radiografia non sempre, e soprattutto in caso di deficit moderati, riesce a mettere in evidenza alterazioni ossee aspecifiche³³. Pertanto è raccomandabile includere anche il monitoraggio dell'assunzione di vitamina C ed eventualmente il suo dosaggio in tutti i bambini, ma soprattutto in coloro che hanno condizioni cliniche predisponenti.

Fabbisogni.

Il fabbisogno medio giornaliero di vitamina C è stato stabilito, con una recente revisione, dai LARN¹⁸. Nella tabella sono riportati i fabbisogni medi giornalieri nelle varie età pediatriche.

Tabella 2: Apporti di riferimento medio giornaliero per la popolazione italiana.**Assunzione raccomandata per la popolazione (in grassetto). Assunzione adeguata (in corsivo).**

| Bambini - adolescenti | Età (anni) | Vit. C (mg) |
|-----------------------|------------|-------------|
| | 0,5/0,99 | 35 |
| | 1-3 | 40 |
| | 4-6 | 50 |
| | 7-10 | 65 |
| Maschi | 11-14 | 95 |
| | 15-17 | 105 |
| Femmine | 11-14 | 75 |
| | 15-17 | 85 |

Per nessuna vitamina sono disponibili i fabbisogni medi relativi nel primo anno di vita. L'assunzione adeguata (AI) è solo stimata con due differenti procedure. Con un metodo, l'AI viene estrapolato dal valore per i lattanti 0-6 mesi - calcolato sulla base del contenuto vitaminico (40 mg/L) del LM (0,78 l/die) di madri con adeguato stato nutrizionale e corretto per il peso corporeo e per uno specifico fattore di aggiustamento. Con il secondo metodo l'AI viene estrapolato dal valore per l'adulto, utilizzando come fattori di correzione il peso corporeo e uno specifico fattore di crescita.

L'AI di 35 mg/die rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi, nel secondo semestre di vita. I fabbisogni corrispondono all'assunzione necessaria per mantenere la concentrazione di vitamina C dei neutrofilici vicina alla saturazione. Tale valore è corrispondente ad un'adeguata protezione antiossidante, con la minima escrezione urinaria. L'emivita media della

vitamina è di 8-40 giorni ed è inversamente proporzionale alle riserve. Bassi valori plasmatici di vitamina C sono associati a insulino-resistenza in bambini dell'età scolare e potrebbero parzialmente spiegare le differenze etniche di insulino-resistenza³⁸. La vitamina C non è in grado di prevenire il raffreddore e pertanto la supplementazione di vitamina C non è raccomandata nei bambini che hanno un apporto quotidiano adeguato ai LARN³⁹.

Sovradosaggio.

Un'eccessiva assunzione porta ad aumentata escrezione di urati ed ossalati. È stato suggerito che questo effetto possa aumentare il rischio di formazione di calcoli renali di ossalato di calcio; tuttavia le evidenze sono contrastanti. È da notare che ad elevate assunzioni (>1 g/die), la maggior parte della vitamina viene eliminata come tale e soltanto l'1% sotto forma di ossalato; per cui, ad alte dosi di vitamina, la quantità di questo catabolita non aumenta proporzionalmente all'assunzione. L'osservazione di urolitiasi in età pediatrica, secondaria a supplementazione ad alte dosi, è da ritenersi aneddotica⁴⁰.

Un eccessivo apporto giornaliero, attraverso l'assunzione giornaliera di compresse effervescenti, potrebbe invece determinare un effetto erosivo sulla matrice dentale⁴⁰.

Indicazioni alla supplementazione.

La vitamina C è un composto organico presente in modo quasi ubiquitario nella dieta quotidiana di ciascun individuo. La supplementazione è necessaria solamente in stati di carenza secondari a ridotto apporto dietetico, ridotto assorbi-

mento o ad aumentato fabbisogno. Ridotto apporto dietetico: può derivare da un non corretto stile alimentare, generando come manifestazione clinica lo scorbuto, patologia quasi assente al giorno d'oggi e sporadicamente presente solo in zone geografiche a basso livello socio-economico²⁷. Un ridotto apporto dietetico di vitamina C può derivare anche da diete restrittive, come ad esempio accade nei bambini affetti da autismo, o da scorrette modalità di assunzione della stessa (la vitamina C si degrada in seguito a cottura o a congelamento)²⁰.

Ridotto assorbimento: è consigliato supplementare la vitamina C in tutte le cause di ridotto assorbimento intestinale e in presenza di insufficienza renale cronica o emodialisi (vedi capitolo "Patologie che interferiscono con l'assorbimento della vitamina C per via orale")^{27,26}.

In merito alla supplementazione di vitamina C in conseguenza del riscontro di livelli ematici bassi (ad es. per aumentato fabbisogno), non esistono indicazioni assolute alla sua supplementazione. Esistono peraltro studi clinici che indicherebbero un possibile ruolo della vitamina C come coadiuvante nel trattamento di varie patologie che possono interessare il soggetto in età pediatrica.

Apparato respiratorio:

La supplementazione di vitamina C non è giustificata nel trattamento di una flogosi acuta delle alte vie aeree; infatti la sua assunzione non influisce su gravità e durata di tale patologia⁴³. Sono stati condotti studi preliminari sull'efficacia della vitamina C in caso di ricorrenti infezioni delle alte vie respiratorie.

Un'assunzione di vitamina C e probiotici per la durata di 6 mesi, alla dose di 50 mg/die, sembrerebbe ridurre l'incidenza e la durata delle infezioni⁴¹. Lo studio è però gravato da bias, poiché non si conosce il livello plasmatico basale di vitamina C, è somministrata ad un dosaggio corrispondente al fabbisogno giornaliero ed è, inoltre, associata a probiotici.⁴¹ La supplementazione di vitamina C sembrerebbe diminuire la durata e la gravità di una polmonite acquisita in comunità^{42,43}. Non è confermato invece il ruolo della vitamina C nell'asma bronchiale e nell'asma da sforzo⁴⁴.

Patologie psichiatriche e del sistema nervoso centrale:

La vitamina C sembra avere un effetto benefico sulla depressione in età pediatrica, se utilizzata come terapia di supporto in aggiunta alla terapia di base; tale effetto sembra essere legato alle sue capacità antiossidanti e neuroprotettive⁴⁵. Ancora da confermare le evidenze secondo le quali una supplementazione di vitamina C potrebbe frenare la progressione delle malattie neurodegenerative, svolgendo un ruolo modulante l'attivazione della microglia⁴⁶.

Patologie osteoarticolari:

È stato dimostrato che l'assunzione di 500 mg di vitamina C nei 50 giorni successivi alla frattura di polso, riduce l'insorgenza di sindrome dolorosa regionale complessa a questo livello, nel primo anno dopo l'evento⁴⁷.

Patologie ematologiche:

La supplementazione con vitamina C rappresenta un utile strumento adiuvante alla terapia con ferro ele-

mentare nell'anemia ferro-carenziale del lattante; infatti la vitamina C aumenta l'assorbimento intestinale di ferro. L'aggiunta della vitamina C alla terapia con ferro non modifica la durata della stessa (3 mesi)⁴⁸. Talassemia e frequenti trasfusioni di globuli rossi concentrati riducono la concentrazione di vitamina C nel sangue, in quanto tali condizioni predispongono ad un eccesso di ferro nel plasma, evento che aumenta il catabolismo della vitamina C. La supplementazione di vitamina C, tuttavia, non è appropriata in tali pazienti, in quanto l'aumento di assorbimento di ferro che ne deriverebbe controindica comunque tale pratica, fatta salva la comparsa di scorbuto; in questo caso bisognerebbe comunque prevedere una contemporanea dieta pressoché priva di ferro.

Patologie renali:

In pazienti in età pediatrica affetti da insufficienza renale cronica e sottoposti a emodialisi, la supplementazione della vitamina C ha comportato una significativa riduzione dei valori di acido urico nel sangue; tale effetto evita le complicanze ascrivibili all'iperuricemia e frequenti in questi pazienti. Inoltre, la vitamina C ha effetti favorevoli sul profilo lipidico e sui livelli ematici di acido ascorbico in tali pazienti⁴⁹.

Patologie oncologiche:

Al momento della diagnosi di una patologia oncologica è molto frequente il riscontro di una carenza di nutrienti a livello ematico, tra queste anche quella di vitamina C; tale carenza può persistere anche nei 6 mesi successivi alla diagnosi⁵⁰.

Da segnalare anche il possibile uti-

lizzo della vitamina C nel controllo del dolore. La sua somministrazione mostra proprietà analgesiche in alcune condizioni cliniche, come ad esempio la sindrome da dolore cronico regionale, la nevralgia acuta herpetica e post-herpetica, il dolore connesso a patologie oncologiche e il dolore post-chirurgico⁵¹.

Posologia

La posologia della vitamina C differisce a seconda dell'età del soggetto: la dose consigliata è di 35 mg/die nel lattante e di 105 mg/die nell'adolescente⁵².

Dal punto di vista commerciale, la vitamina C è distribuita sotto varie forme: compresse, compresse masticabili, gocce. Quest'ultima modalità di somministrazione sembra la più maneggevole in età pediatrica, in quanto la si può utilizzare sia diluita che non, sia nella dieta del lattante che in quella del bambino⁵³.

Bibliografia

1. Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 2002;5(2):66-74.
2. Vitamin C. In: Sandra A. et al., *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000:96-185.
3. Huang A, Vita JA, Venema RC, et al. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* 2000;275:17399-406.
4. Roomi MW, Ogg M, Tsao CS, Gibson GG. Ascorbic acid deficiency decreases the expression of CYP4A1 in liver microsomes of guinea pigs. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95(1):3-10.
5. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1086-1107.
6. Gosiewska A, Mahmoodian F, Peterkofsky B. Gene expression of iron-related proteins during iron deficiency caused by scurvy in guinea pigs. *Arch Biochem Biophys* 1996;325(2):295-303.
7. Shanklin DR, O'Dell DR. Ascorbic acid and the lung. *Nature* 1966;210:1329-1331.
8. Castranova V, Wright JR, Colby HD, Miles PR. Ascorbate uptake by isolated rat alveolar macrophages and type II cells. *J Applied Physiol* 1983;54:208-214.

9. Dwivedi N, Das M, Joshi A, et al.. Modulation by ascorbic acid of the cutaneous and hepatic biochemical effects induced by topically applied benzanthrone in mice. *Food Chem Toxicol* 1993;31:503-508.
10. Uchida K, Mitsui M, Kawakishi S. Monoxygenation of Nacetylhistamine mediated by L-ascorbate. *Biochim Biophys Acta* 1989;991:377-379.
11. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr* 2011;2:78-88.
12. Olas B, Wachowicz B. Resveratrol and vitamin C as antioxidants in blood platelets. *Thromb Res* 2002;106:143-148.
13. Pignatelli P, Sanguigni V, Sciacca Giordano P, et al. Vitamin C inhibits platelet expression of CD40 ligand. *Free Radic Biol Med* 2005;38:1662-1666.
14. Ho PP, Walters CP, Sullivan HR. Biosynthesis of thromboxane B2: assay, isolation, and properties of the enzyme system in human platelets. *Prostaglandins* 1976;12:951-970.
15. Srivastava KC. Ascorbic acid enhances the formation of prostaglandin E1 in washed human platelets and prostacyclin in rat aortic rings. *Prostaglandins Leukot Med* 1985;18:227-233.
16. Mangels AR, Block G, Frey CM, et al. The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *J Nutr* 1993;123:1054-1061.
17. SINU. LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, SICS Editore, 2017.
18. Rumsey SC. Absorption, transport, and disposition of ascorbic acid in humans; *Nutr Biochem* 1998;9:116-130.
19. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, et al. A Randomized Steady-State Bioavailability Study of Synthetic versus Natural (Kiwifruit-Derived) Vitamin C. *Nutrients* 2013;5(9):3685-3695.
20. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:3704-3709.
21. Vinson JA, Al Kharrat H, Andreoli L. Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine* 2005;12:760-765.
22. Carr AC, Vissers MCM. Synthetic or Food-Derived Vitamin C — Are They Equally Bioavailable? *Nutrients* 2013;5:4284-4304.
23. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem. J.* 2011;437(3):357-372.
24. Halcrow SE, Harris NJ, Beavan N, Buckley HR. First bioarchaeological evidence of probable scurvy in Southeast Asia: Multifactorial etiologies of vitamin C deficiency in a tropical environment. *International Journal of Paleopathology* 2014;5:63-71.
25. Popovic D, McAlhany A, Adewumi AO, Barnes MM. Scurvy: Forgotten But Definitely Not Gone. *J Pediatr Health Care.* 2009;23:405-415.
26. Tamura Y, Welch DC, Zic JA, et al.. Scurvy presenting as painful gait with bruising in a young boy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(7):732-735.
27. Zile MH, et al.. Nutrition. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia PA: WB Saunders CO, 2009:260-261.
28. Ramar S, Sivramakrishnan V, Manoharan K. Scurvy—a forgotten disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74(1):92-95.
29. Oski FA. Anemia related to nutritional deficiencies other than vitamin B12 and folic acid. In Williams WJ, Beutler E, Erclav AJ, Lichtman LA, eds. Hematology. New York, NY: Mc Graw Hill Co, 1990:549-550.
30. Ghorbani AJ, Eichler C. Scurvy. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:881-883.
31. Cole JA, Warthan MM, Hirano SA, et al. Scurvy in a 10-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2011;28(4):444-446.
32. De Ioris MA, Geremia C, Diamanti A, et al. Risks of inadequate nutrition in disabled children: four cases of scurvy. *Arch Dis Child* 2016;101(9):871.
33. Patel U, Gohil JR, Parekh AN, et al.. Headband sign on magnetic resonance imaging: An unusual finding of scurvy in a 5 year old child described first time. *J Pediatr Neurosci* 2016;11(4):355-357.
34. Golriz F, Donnelly LF, Devaraj S, Krishnamurthy R. Modern American scurvy - experience with vitamin C deficiency at a large children's hospital. *Pediatr Radiol* 2017;47(2):214-220.
35. Prakash A, Pandey AK. Joint effusions and purpura in multiply-transfused adult beta-thalassemia-clinical pointers to diagnosis of scurvy. *Kathmandu Univ Med J* 2015;11:360-362.
36. Donin AS, Dent JE, Nightingale CM, et al.. Fruit, vegetable and vitamin C intakes and plasma vitamin C: cross-sectional associations with insulin resistance and glycaemia in 9-10 year-old children. *Diabet Med* 2016;33(3):307-315.
37. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000980.
38. European Food Safety Authority (EFSA) - Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food, 2006:295-308.
39. Chen X, Shen L, Gu X, et al. High-dose supplementation with vitamin C--induced pediatric urolithiasis: the first case report in a child and literature review. *Urology* 2014;84(4):922-924.
40. Wegehaupt FJ, Lunghi N, Hogger VM, Attin T. Erosive potential of vitamin and vitamin-mineral effervescent tablets. *Swiss Dent J* 2016;126(5):457-465.
41. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomized controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(3):373-379.
42. Ferrara P, Ianniello F, Bianchi V, et al. Beneficial therapeutic effects of vitamin C on recurrent respiratory tract infections in children: preliminary data. *Minerva Ped* 2016 Nov 17. [Epub ahead of print]
43. Hamilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients* 2017;9(4):339-367.
44. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD010391. doi: 10.1002/14651858.CD010391.pub2.
45. Lopresti AL. A review of nutrient treatments for paediatric depression. *J Affect Disord* 2015;181:24-32.
46. VanHook A. Vitamin C prevents microglia activation. *Science* 2017;355(6332):1386-1388. doi: 10.1126/science.355.6332.1386-r.
47. Aim F, Klouche S, Frison A, et al. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome eafte wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(3):465-470.
48. Kazal LA. Prevention of Iron Deficiency in Infants and Toddlers. *American Academy of Family Physicians* 2002;7:1217-1224.
49. El Mashad GM, El Sayed HM, Nosair NA. Effect of Vitamin C Supplementation on Lipid Profile, Serum Uric Acid, and Ascorbic Acid in Children on Hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(6):1148-1154.
50. İlhan İE, Sarı N, Yeşil Ş, et al. Anthropometric and biochemical assessment of nutritional status in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32:415-22
51. Carr A, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *J Transl Med* 2017;15(1):77-91.
52. Catassi C. Manuale SIGENP di Nutrizione Pediatrica. Roma: Il pensiero scientifico editore, 2016
53. http://www.torrimomedica.it/farmaci/schede-tecniche/Cebion_10pc_Gocce.asp

VITAMINA K

Key point

La vitamina K è una vitamina lipofila ed idrofobica, necessaria ai processi di coagulazione.

Raro nell'adulto, il deficit di vitamina K è piuttosto comune nel neonato, secondario innanzitutto allo scarso trasporto placentare della vitamina stessa e ad una minima produzione da parte del microbiota intestinale, essendo l'intestino alla nascita ancora sterile ed essendo essa inoltre contenuta nel LM in quantità davvero

molto basse (pari a circa 2,5 µg/L). L'emorragia da deficit di vitamina K (VKDB), si suddivide in tre forme: precoce, nelle prime 24 ore di vita, non prevenibile con la profilassi; classica, nella 1 settimana di vita, qualora non sia stata effettuata la profilassi; tardiva, tra le 2 e le 12 settimane di vita in neonati allattati al seno, in cui la profilassi alla nascita non sia stata eseguita o sia inadeguata.

La profilassi con vitamina K è necessaria in tutti i neonati alla nascita. I livelli di vitamina K sono più elevati

nei lattanti alimentati con formula rispetto ai lattanti allattati al seno.

Il sanguinamento da deficit di vitamina K viene diagnosticato quando si riscontra un allungamento del PT ≥ 4 volte, associato ad almeno uno tra i seguenti: valore di piastrine normale o aumentato, valore normale di fibrinogeno, assenza di prodotti di degradazione della fibrina; normalizzazione del valore di PT dopo somministrazione di vitamina K per via intramuscolare; aumento di PIVKA.

La vitamina K fu scoperta negli anni '30 dal biochimico Henrik Dam, che osservò che polli nutriti con diete prive di grassi e di steroli avevano la tendenza a sviluppare emorragie spontanee sottocutanee e intramuscolari. Già precedentemente, però, erano state osservate da Townsend emorragie in neonati in seconda/terza giornata di vita.

La vitamina K è una vitamina lipofila ed idrofobica che deriva dal 2-metil-1,4-naftochinone; è essenziale per il funzionamento di numerose proteine coinvolte nel processo di coagulazione del sangue (protrombina, anche nota come fattore II, fattori VII, IX e X, oltre che proteina C, S e Z). È importante anche per il metabolismo osseo, per la crescita cellulare ed i processi di apoptosi. Il ruolo però più importante di tale vitamina è quello giocato nell'emostasi; i fattori vitamina-K dipendenti, infatti, richiedono una gamma-carbossilazione dei residui di acido glutammico a livello del dominio Gla possibile solo in presenza della stessa. In assenza di vitamina

K, l'organismo produce e rilascia in circolo proteine parzialmente carbossilate (PIVKA). Per i processi di coagulazione sono necessarie piccole quantità di vitamina K; mentre nell'adulto il deficit di questa sostanza è infrequente e secondario principalmente a squilibri nutrizionali, malassorbimento o disordini gastrointestinali, nei neonati è piuttosto comune, rendendoli così soggetti a maggior rischio emorragico. Il deficit di vitamina K del neonato è secondario innanzitutto allo scarso trasporto placentare della vitamina stessa (gradiente di concentrazione materno fetale: 20-40:1); inoltre, essendo l'intestino alla nascita ancora sterile, la produzione da parte del microbiota intestinale è minima. Da ultimo, il contenuto di vitamina K nel LM è davvero molto basso (pari a circa 2,5 µg/L)^{1,2}. La malattia emorragica del neonato, ad oggi denominata più correttamente *emorragia da deficit di vitamina K* (VKDB), secondaria ad un deficit di vitamina K, viene comunemente suddivisa in 3 forme³:

1. Precoce, che si verifica nelle pri-

me 24 ore di vita e non è prevenibile con la somministrazione di vitamina K nel neonato. Generalmente si manifesta in figli di madre in terapia antiepilettica, in terapia con anticoagulanti orali, antitubercolari, etc;

2. Classica, che si verifica nella 1 settimana di vita, qualora non sia stata effettuata la profilassi con vitamina K, principalmente con emorragie dell'apparato gastrointestinale, delle vie urinarie e del cordone ombelicale;

3. Tardiva, che si presenta tra le 2 e le 12 settimane di vita in neonati allattati al seno, in cui la profilassi alla nascita non sia stata eseguita o sia inadeguata, e in neonati con malassorbimento. Il rischio maggiore è quello di sanguinamento cerebrale.

Alla nascita, la somministrazione di una dose profilattica di vitamina K permette il rapido raggiungimento di livelli sierici adeguati; successivamente, i livelli di vitamina K sono più elevati nei lattanti alimentati con formula rispetto ai lattanti allattati

al seno. Questo perché le formule in commercio sono supplementate con vitamina K (24-175 µg/L).

Il lattante allattato al seno ha un intake giornaliero di vitamina K molto basso (<1 µg), rispetto a quello di chi viene alimentato con formula adattata (valori anche 100 volte superiori)⁴.

Il sanguinamento da deficit di vitamina K viene diagnosticato quando si riscontra un allungamento del PT (≥4 volte il valore normale) associato ad almeno uno tra⁴

1. Valore di piastrine normale o aumentato, valore normale di fibrinogeno, assenza di prodotti di degradazione della fibrina;
2. Rapida (20-30 min) normalizzazione del valore di PT dopo somministrazione di vitamina K per via intramuscolare;
3. PIVKA aumentata.

I maggiori fattori di rischio per il sanguinamento da deficit di vitamina K sono la mancata somministrazione di vitamina K alla nascita (impossibile in Italia, dove è obbligatoria per legge) e l'allattamento al seno esclusivo, soprattutto qualora il neonato abbia anche un ittero colestatico.

La profilassi con vitamina K è necessaria in tutti i neonati alla nascita proprio per prevenire il VKDB. Nonostante l'obbligatorietà di tale terapia, i genitori vanno informati spiegando loro l'importanza e la necessità di tale terapia, che può essere salvavita².

La seguente tabella riassume schematicamente quanto esposto².

| | VKBD precoce | VKBD classica | VKBD tardiva |
|---|---|---|---|
| Età | <24 ore di vita | 1-7 giorni (soprattutto 3-5) | 2 settimane – 6 mesi |
| Cause e fattori di rischio | Alcuni farmaci assunti in gravidanza (anticonvulsivanti, anti-coagulanti orali, antitubercolari, antibiotici) | <ul style="list-style-type: none"> • Scarso contenuto di vit. K nel LM. • Scarsa assunzione di latte (anche per ritardato avvio dell'alimentazione) | <ul style="list-style-type: none"> • Scarso contenuto di vit. K nel LM. • Malassorbimento di vit. K |
| Localizzazione dell'emorragia | Cefaloematoma, sanguinamento ombelicale, intracranico, intraddominale, intratoracico, gastrointestinale. | Sanguinamento gastroenterostomiale, ombelicale, intracranico, in sede di iniezione. | Sanguinamento intracranico (30-60%), cutaneo, nasale, gastrointestinale, urogenitale, in sede di iniezione. |
| Frequenza in assenza di profilassi con vit K | <5% nei gruppi ad alto rischio | 0,01-1,50% | 4-10/100.000 |
| Prevenzione | <ul style="list-style-type: none"> • Sospensione dei farmaci a rischio. • Eventuale profilassi materna in gravidanza. | <ul style="list-style-type: none"> • Profilassi con vit K. • Adeguata supplementazione con vit. K. | <ul style="list-style-type: none"> • Profilassi con vit. K. • Identificazione dei fattori di rischio e rapida valutazione in caso di sanguinamento. |

Bibliografia

1. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 2011;9:4-9.
2. Sharer MJ. Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev* 1992;6:92-104.
3. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999;81:456-61 .
4. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPN*. 2016;63(1):123-129.

VITAMINA E

Key points

Con il termine complessivo di "vitamina E" ci si riferisce a un gruppo di composti liposolubili (tocoferoli e tocotrienoli) di cui l'alfa-tocoferolo è il rappresentante più rilevante.

La SINU, nei LARN 2014, ha definito i livelli di assunzione adeguata di vitamina E, compresi tra i 4 e i 13 mg/die in relazione all'età.

La vitamina E è un antiossidante che permette di ridurre la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e quindi il danno cellulare e tissutale.

A differenza di altre vitamine, il deficit primitivo di tocoferolo è piuttosto raro grazie alla sua diffusa presenza negli alimenti; in genere è secondario a un'anomalia a carico dell'assorbimento dei lipidi, come l'insufficienza del pancreas esocrino (es. FC), la colestasi grave (es. colangite sclerosante, atresia vie biliari, cirrosi biliare primitiva) e l'insufficienza intestinale cronica (es. SBS, morbo di Crohn)

Gli studi condotti sulla popolazione adulta non hanno evidenziato un reale beneficio della supplementa-

zione di vitamina E nella riduzione del rischio cardiovascolare, oncologico e in numerose altre patologie (es. diabete tipo 2, degenerazione maculare senile, demenze)

Anche in ambito pediatrico l'efficacia della supplementazione di vitamina E in una serie di disturbi quali l'anemia emolitica da deficit di G6PD, la β -talassemia, la glomerulosclerosi focale-segmentale, rimane dubbia, così come ancora dubbio è il ruolo della sua supplementazione nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

Con il termine onnicomprensivo di "vitamina E" ci si riferisce a un gruppo di composti liposolubili (tocoferoli e tocotrienoli) di cui l'alfa-tocoferolo è il rappresentante più rilevante.

Le più importanti fonti alimentari di vitamina E sono gli oli di origine vegetale, i cereali e alcuni tipi di frutta secca (mandorle, nocciole e noci) anche se il reale contenuto presente nell'alimento dipende dai successivi processi di raffinazione, cottura e conservazione del prodotto che possono fortemente depauperare il patrimonio vitaminico.

Con la IV Revisione dei LARN la SINU ha definito anche i livelli di assunzione adeguata di vitamina E, compresi tra i 4 e i 13 mg/die in relazione all'età (Tabella 1)¹.

Tabella 1 – Assunzione adeguata (AI) di Vitamina E

| | | Vit. E (mg/die) |
|----------------------------------|---------------|----------------------------|
| Lattanti | 6-12 mesi | 4 |
| Bambini - adolescenti | 1-3 anni | 5 |
| | 4-6 anni | 6 |
| | 7-10 anni | 8 |
| Maschi | 11-14 anni | 11 |
| | 15-17 anni | 13 |
| Femmine | 11-14 anni | 11 |
| | 15-17 anni | 12 |

Tratta da: Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN 2014.

Le azioni biologiche della vitamina E sono multiple. Gli effetti più noti riguardano la sua attività antiossidante, che permette di ridurre la

produzione di radicali liberi dell'ossigeno e quindi il danno cellulare e tissutale. Negli ultimi anni sono state scoperte numerose ulteriori funzioni della vitamina E, coinvolta in differenti processi del *signalling* intracellulare (cascata delle MAPKinas e regolazione della proliferazione cellulare, modulazione dell'espressione genica) che hanno riacceso l'interesse su di essa per i potenziali risvolti nella pratica clinica².

A differenza di altre vitamine, il deficit primitivo di tocoferolo è un fenomeno piuttosto raro, grazie alla diffusa presenza negli alimenti. Il deficit di vitamina E è generalmente secondario a un'anomalia a carico dell'assorbimento dei lipidi. Tra le principali cause di malassorbimento dei lipidi si devono considerare: l'insufficienza del pancreas esocrino (e.g. FC), la colestasi grave (e.g. colangite sclerosante, atresia vie biliari, cirrosi biliare primitiva) e l'insufficienza intestinale cronica (es. SBS, morbo di Crohn)³. Il deficit di vitamina E si palesa con anemia emolitica e con neuropatia perife-

rica. In tutte queste condizioni la supplementazione è strettamente necessaria anche se spesso è difficile definire il miglior dosaggio farmacologico. L'eccesso di vitamina E è un'eventualità piuttosto rara ed è associato a ipotiroidismo ed un aumentato rischio di sanguinamenti, soprattutto nei pazienti in concomitante terapia con acido acetilsalicilico^{2,3}.

Per le sue proprietà antiossidanti, la Vitamina E è oggetto di continue indagini per valutare la potenziale efficacia nel migliorare l'*outcome* di numerose patologie croniche. Gli studi condotti sulla popolazione adulta non hanno evidenziato un reale beneficio della supplementazione di vitamina E nella riduzione del rischio cardiovascolare (studio HOPE) ed oncologico (studio HOPE-TOO). Risultati simili sono stati ottenuti anche nello studio di numerose altre patologie (es. diabete tipo 2, degenerazione maculare senile, demenze)².

In ambito pediatrico la supplementazione di vitamina E è stata valutata in una serie di disturbi quali l'anemia emolitica da deficit di G6PD, la β -talassemia, la glomerulosclerosi focale-segmentale, e anche in questo caso la reale valenza terapeutica della vitamina rimane dubbia³.

Il boom epidemiologico dell'obesità pediatrica ha indotto collateramente un incremento dell'incidenza di NAFLD tra i bambini e gli adolescenti. Nel corso degli anni la supplementazione con vitamina E è stata valutata anche per il trattamento della steatosi epatica. In uno studio del 2011 è stato dimostrato che essa non determina un miglioramento dei livelli di transaminasi in pazienti affetti da NAFLD anche se è in grado di ridurre a livello istologico il *ballooning* (rigonfiamento, indicativo di sofferenza cellulare)^{4,5}. Una metanalisi (MA) del 2015 eseguita su tutti gli studi presenti in letteratura ha dimostrato che la somministrazione di vitamina E è efficace nel migliorare tutti i principali parametri istologici di steatoepatite⁵. Dall'altra parte una revisione sistematica pediatrica del 2014 ha evidenziato che i dati a disposizione sono troppo ridotti per poter trarre conclusioni riguardo all'efficacia della supplementazione con vitamina E sul quadro istologico di malattia. Il ruolo delle supplementazioni con vitamina E nella NAFLD rimane pertanto ancora equivoco, e saranno necessari ulteriori studi per definire il potenziale terapeutico nel trattamento di questi pazienti^{6,7}. In conclusione: la vitamina E è un

elemento fondamentale per la protezione delle cellule dallo stress ossidativo e per la regolazione di numerosi altri processi omeostatici, ma la sua rilevanza clinica rimane ancora largamente misconosciuta. Futuri studi mirati a identificare meglio le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della sua supplementazione esogena potranno meglio definire la sua reale valenza terapeutica.

Bibliografia

1. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione. SINU, 2014.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):154-160.
3. Westergren T, Kalikstad B. Dosage and formulation issues: oral vitamin E therapy in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 66(2):109-118.
4. Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2011;169(2):170-176.
5. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):3924-3934.
6. Sarkhy AA, Al-Hussaini AA, Nobili V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(3):143-153.
7. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(16):1659-1668.

I MULTIVITAMINICI

Key point

Gli integratori alimentari sono: "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme preosate".

La migliore fonte di vitamine e minerali è una dieta equilibrata e varia, associata a un'attività fisica all'aperto, ma anche in popolazioni con ampia disponibilità di alimenti ricchi di sostanze nutritive è possibile che si verifichino carenze nutrizionali, un esempio tipico è la dieta abituale americana, spesso identificata con la cosiddetta Western Diet.

Fino al 2010 non vi erano prove sufficienti per porre una raccomandazione all'utilizzo di multivitaminici/minerali nella popolazione sana generale. Da una recentissima review del 2016, si ricavano, tra le altre, indicazioni per l'integrazione di vitami-

na A in bambini di età compresa tra i 6 e i 59 mesi in regioni dove la carenza di vitamina A è un problema di salute pubblica; la supplementazione di vitamina D per prevenire il rachitismo nei primi anni di vita e ferro per prevenire l'anemia (IDA) e la carenza di ferro (ID) tra i 6 e i 23 mesi nelle aree in cui l'anemia è prevalente o dove gli alimenti per lattanti fortificati con ferro sono scarsi. Non evidenti invece le conclusioni per la supplementazione con gli acidi grassi a lunga catena (ω -3) nei bambini con deficit di attenzione e iperattività o autismo, mentre l'integrazione multivitaminica sembra ridurre la durata della degenza in ospedale per diarrea e infezioni respiratorie

I presunti effetti benefici sulle malattie croniche non sono ancora chiaramente dimostrati ma l'integrazione giornaliera di multivitaminici a bassa dose pare possa ridurre l'incidenza di cancro (in particolare negli uomini)

A differenza di alcuni supplementi di singole vitamine, gli integratori multivitaminici sono generalmente ben tollerati

Da lavori recentissimi (2017) si evince che l'uso di multivitaminici alla concentrazione del 100% della dose giornaliera consigliata in donne in gravidanza, adulti sani e in anziani non provoca comunque un'assunzione in eccesso di tali micronutrienti.

I multivitaminici potrebbero essere utilizzati in sicurezza a lungo termine (oltre 10 anni), ma nessuno degli studi selezionati è stato condotto in età pediatrica.

Non esistono indicazioni attuali sull'utilizzo di multivitaminici nella popolazione generale, bensì indicazioni sull'utilizzo di singole vitamine o micronutrienti in categorie di popolazione con potenziali deficit di singoli o gruppi di micronutrienti/vitamine in correlazione con l'età, l'ambiente, lo stile di vita e le abitudini alimentari.

Sono necessari ulteriori studi che possano dimostrare non solo la sicurezza di questi prodotti, ma anche la loro efficacia, onde evitare anche la sottovalutazione di potenziali carenze legate alla supplementazione abituale con tali prodotti.

Il sito del Ministero della Salute Italiano ad oggi recita così:
 "L'impiego di vitamine e minerali negli integratori e la loro aggiunta agli alimenti, con le relative fonti, è attualmente disciplinato dal regolamento (CE) 1170/2009 del 30 novembre 2009, che modifica la direttiva 2002/46/CE e il regolamento (CE) 1925/2006" per quanto riguar-

da gli elenchi di vitamine e minerali e le loro forme che possono essere aggiunte agli alimenti, compresi gli integratori alimentari".

Gli integratori alimentari sono "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi

un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme preosate". Tutte le normative e i prodotti in commercio sono aggiornati e facilmente consultabili sul sito del Ministero della Salute alla voce "integratori alimentari".

È incontestabile che la migliore fonte di vitamine e minerali sia una dieta equilibrata e varia, associata a un'attività fisica all'aperto¹.

Laddove la disponibilità di alimenti non sia sufficiente o non sia sufficientemente varia, è più facile che si instaurino carenze nutrizionali, che possono determinare quadri clinici specifici.

È possibile, tuttavia, che si verifichino carenze nutrizionali anche in popolazioni con ampia disponibilità di alimenti ricchi di sostanze nutritive. Un esempio tipico è la dieta abituale americana, spesso identificata col nome di *Western diet*, opulenta per quantità, ma molto lontana dall'apporto di alimenti raccomandati, quali frutta, verdura e cereali integrali, che, pur abbondantemente disponibili, non vengono assunti in quantità adeguate, come invece avviene con la dieta mediterranea. Nella dieta di stile americano ormai diffusa in molte altre regioni, inoltre, accanto allo scarso introito di frutta e verdura, la carenza di vitamine può essere in parte favorita anche dalle modalità di approvvigionamento di tali alimenti: i tempi di raccolta, conservazione, invio, trasporto e distribuzione di frutta e verdura rispettano le necessità di consegna del prodotto alimentare a scapito spesso delle proprietà nutritive originali.

Con questa premessa, uno dei primi compiti del medico è quello di consigliare una dieta equilibrata e completa in micronutrienti, in modo da minimizzare i rischi di singole carenze nelle diverse fasi della vita, cercando di sopperire a eventuali carenze nei diversi gruppi di popolazione. Il pediatra ha in quest'ambito un compito particolare perché le indicazioni che fornisce al proprio

paziente sono in realtà rivolte, nelle prime epoche della vita, a chi accudisce il bambino e quindi alla famiglia, che ha già abitudini alimentari consolidate e non sempre "salutari", nelle età successive a bambini e ragazzi, che vengono fortemente influenzati e condizionati non solo dalla famiglia d'origine, ma anche e soprattutto dalla società in cui vivono: il compito nutrizionale del pediatra è pertanto difficile, ma fondamentale, non solo per fornire gli strumenti più adatti a seguire un'alimentazione effettivamente bilanciata, ma anche e soprattutto per aiutare l'intera famiglia a modificare eventuali comportamenti alimentari che possono favorire introiti di micronutrienti inadeguati.

In una società variegata per abitudini alimentari e stili di vita, quindi, la disponibilità di qualsiasi alimento, comunque e in tutte le stagioni, non ha eliminato la possibilità di instaurarsi di carenze nutrizionali e di vitamine, che possono portare a gravi problemi di salute e che sono ancora ampiamente presenti in popolazioni ove tale disponibilità alimentare non è adeguata.

L'assorbimento, la biodisponibilità, la presenza all'interno dei singoli alimenti, la diagnosi di stati carenziali gravi, la rilevanza clinica di stati carenziali parziali asintomatici, i fabbisogni delle singole vitamine e dei singoli micronutrienti sono affrontati nei capitoli loro dedicati. In questa sezione prenderemo in considerazione l'eventuale utilità dei multivitaminici per la popolazione generale.

Fino al 2010 il comitato consultivo per le LG alimentari, incaricato di studiare gli effetti degli integratori multivitaminici/minerali sulle popolazioni sane e anche su gruppi di

popolazione con malattie croniche aveva valutato 5 criteri fondamentali (qualità, consistenza, quantità, impatto clinico e riproducibilità) e aveva concluso che non vi erano prove sufficienti per porre una raccomandazione all'utilizzo di multivitaminici/minerali nella popolazione sana generale².

Da una recentissima review del 2016³, si ricavano, tra le altre, indicazioni sui seguenti micronutrienti:

- 1) L'OMS raccomanda l'integrazione di vitamina A per i bambini di età compresa tra i 6-59 mesi in regioni dove la carenza di vitamina A è un problema di salute pubblica, per ridurre la morbilità e la mortalità. Questo approccio si applica anche ai bambini infetti da HIV.
- 2) La supplementazione di vitamina D può essere utilizzata per prevenire il rachitismo nei primi anni di vita.
- 3) Il ferro è utile per prevenire IDA e ID nei bambini di età compresa tra i 6 e i 23 mesi nelle aree in cui l'anemia è prevalente o dove gli alimenti per lattanti, fortificati con ferro, sono scarsi. Non è chiaro quali siano gli effetti sulla morbilità, sulla mortalità o sullo sviluppo.
- 4) Sono necessari ulteriori studi clinici su larga scala per verificare i possibili effetti positivi della supplementazione con gli acidi grassi a lunga catena (ω -3) nei bambini con deficit di attenzione e iperattività o con autismo.
- 5) L'integrazione multivitaminica potrebbe ridurre la durata della degenza in ospedale per diarrea e infezioni respiratorie, ma poco si conosce sugli effetti su altri risultati di salute.

Il dibattito riguarda anche i benefici

della singola integrazione di micronutrienti ad alta dose o l'integrazione giornaliera di multivitaminici a bassa dose giornaliera tra individui ben nutriti, nelle malattie croniche e per la prevenzione di alcune patologie: i presunti effetti benefici sulle malattie croniche non sono ancora chiaramente dimostrati e l'integrazione giornaliera di multivitaminici a bassa dose pare possa ridurre l'incidenza di cancro (in particolare negli uomini) e che possa essere in causa nella prevenzione o nel rallentamento della comparsa della cataratta e in alcuni aspetti di performance cognitiva³.

Poiché gli integratori costituiti da multivitaminici e minerali sono ampiamente utilizzati in molte popolazioni, vi sono anche lavori recentissimi (2017)⁴ che hanno considerato la sicurezza di tali prodotti, in RCT che prevedevano l'integrazione con una combinazione di almeno nove vitamine e tre minerali alla concentrazione del 100% della dose dietetica consigliata in donne in gravidanza, adulti sani e in anziani, concludendo che l'uso di multivitaminici negli ambiti studiati non provocava l'assunzione in eccesso di tali micronutrienti.

Inoltre, a differenza di alcuni supplementi di singole vitamine, gli

integratori multivitaminici sono generalmente ben tollerati e non sembrano aumentare il rischio di mortalità, malattie cerebrovascolari o insufficienza cardiaca.

Questi risultati indicano che i multivitaminici potrebbero essere utilizzati in sicurezza a lungo termine (oltre 10 anni), ma nessuno degli studi selezionati, controllati e randomizzati, è stato condotto in età pediatrica. In un'altra *review* del 2014¹ si conclude che i potenziali vantaggi degli integratori multivitaminici probabilmente superano qualsiasi rischio nella popolazione generale e potrebbero essere particolarmente vantaggiosi per le persone anziane.

In conclusione, non esistono indicazioni attuali sull'utilizzo di multivitaminici nella popolazione generale, bensì indicazioni sull'utilizzo di singole vitamine o micronutrienti in categorie di popolazione con potenziali deficit di singoli o gruppi di micronutrienti/vitamine in correlazione con l'età, l'ambiente, lo stile di vita e le abitudini alimentari correlate con le modalità di approvvigionamento degli alimenti di quella popolazione. Pertanto gli integratori alimentari, oggi ampiamente utilizzati, offrono il potenziale per

migliorare la salute, se opportunamente mirati a coloro che ne hanno bisogno⁵.

Poiché lo scopo principale è quello di mantenere o migliorare la salute, i miglioramenti nella qualità delle diete sono essenziali per affrontare questi problemi, ma le supplementazioni con multivitaminici potrebbero contribuire a soddisfare i requisiti per i soggetti a rischio di carenza, non solo in particolari gruppi di popolazione, ma anche nella popolazione generale. Sono, per questo, necessari ulteriori studi che possano dimostrare non solo la sicurezza di questi prodotti, ma anche la loro efficacia, onde evitare anche la sottovalutazione di potenziali carenze legate alla supplementazione abituale con tali prodotti.

Bibliografia

1. Ward E. Addressing nutritional gaps with multivitamin and mineral supplements. *Nutr J* 2014;13:72-81.
2. Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention – a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:407-20.
3. Biesalski HK, Tinz J. Multivitamin/mineral supplements: Rationale and safety. *Nutrition* 2017; 33:76-82.
4. Comerford KB. Recent Developments in Multivitamin/Mineral Research. *Adv Nutr* 2013;4:644-656.
5. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of zinc plus multivitamin supplementation on growth in school children. *Pediatr Int* 2016;58:1193-1199.

LC-PUFA ω -3 E ω -6

Key point

Tra gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) due sono essenziali per l'uomo: LA (C18:2 ω -6) e ALA (C18:3 ω -3), il primo presente negli alimenti in maggiori quantità rispetto al secondo. Sono detti essenziali poiché non possono essere biosintetizzati dall'organismo e richiedono una assunzione adeguata con la dieta.

I nati prematuri rappresentano una popolazione un po' più a rischio di carenze di AGE.

Il metabolismo dell'acido linoleico e dell'acido alfa-linolenico porta alla formazione rispettivamente di acidi grassi a lunga catena LC-PUFA della serie ω -6 (AA) e LC-PUFA della serie ω -3 (EPA e DHA).

ω -3 e ω -6, pur essendo substrati degli stessi enzimi, hanno destini metabolici e funzioni biologiche drasticamente diversi: gli ω -6 sono precursori degli eicosanoidi PG2, che esercitano attività pro-infiammatorie e pro-trombotiche, mentre gli ω -3 sono precursori

degli eicosanoidi tipo PG1 e PG3, che svolgono un'azione francamente anti-infiammatoria.

Sono preferibili diete con un rapporto ω -6: ω -3 il più basso possibile, l'ideale dovrebbe essere 2-4:1.

Gli acidi grassi della serie ω -3 abbassano i valori di trigliceridi e la pressione arteriosa, proteggono dal diabete di tipo 2, riducono il rischio di demenze e sembrerebbero avere un ruolo protettivo anche nei confronti del morbo di Alzheimer; una dieta ricca di ω -3 inoltre correla con un diminuito rischio di infarto miocardico, stroke e morte improvvisa.

Nei nati pretermine, il DHA sembrerebbe anche ridurre il rischio di complicanze tipiche, quali la displasia broncopulmonare, l'enterocolite necrotizzante e, forse, anche la retinopatia.

Nel SNC il DHA è coinvolto nel signalling neuronale, poiché modula la fluidità delle membrane e quindi la trasmissione nervosa, mentre a livello della retina è importante so-

prattutto nella qualità della visione. Il DHA si accumula in questi tessuti nell'ultimo trimestre di gravidanza e nei primi 24 mesi di vita, periodi in cui è essenziale garantire a madre e neonato una adeguata assunzione di tale nutriente.

In ambito pediatrico sono stati descritti importanti miglioramenti dei parametri laboratoristici, ecografici ed anatomopatologici della NAFLD dopo terapia a base di DHA, in particolare un miglioramento istologico dopo 18 mesi di trattamento con DHA.

Sebbene sia necessario per il futuro avviare nuovi studi, pare che l'associazione DHA e vitamina D sia efficace nel migliorare specifici parametri di malattia epatica; esiste infatti un'associazione tra deficit di vitamina D e numerose patologie, quali ad esempio l'obesità, la SM e la NAFLD. Dopo 6 mesi di trattamento i pazienti che hanno assunto l'associazione con Vitamina D+DHA (800 UI+500 mg) hanno mostrato una riduzione del BMI, dei valori di trigliceridi, dell'ALT e dell'insulino-resistenza.

Gli acidi grassi ω -3 e ω -6 sono acidi grassi essenziali (AGE, grassi polinsaturi o PUFA) utili all'organismo per molteplici funzioni.

Molti studi scientifici hanno dimostrato che essi hanno un ruolo nel prevenire l'insorgenza di malattie cardiovascolari, abbassano i valori di trigliceridi e la pressione arteriosa; proteggono dal diabete di tipo 2, riducono il rischio di demenze e sembrerebbero avere un ruolo protettivo anche nei confronti del morbo di Alzheimer¹⁻⁴.

Tra gli acidi grassi polinsaturi, 2 sono essenziali per l'uomo: l'acido linoleico (LA), un ω -6, e l'acido alfa-linoleico (ALA), un ω -3, e devono quindi essere introdotti principalmente con la dieta. Gli ω -3 come l'acido docosaenoico (DHA) e l'acido eicosaenoico (EPA), e gli ω -6 come l'acido arachidonico (AA), possono essere teoricamente sintetizzati dall'uomo a partire rispettivamente dall'ALA e dal LA. Tuttavia questo processo è scarsamente efficiente, di conseguenza per soddisfare il fabbi-

sogno di questi acidi grassi si rende spesso necessaria l'assunzione di alimenti ricchi di DHA ed EPA preformati, come pesce azzurro, krilling ed alghe.

ω -3 e ω -6, nonostante le similitudini chimiche, hanno destini metabolici e funzioni biologiche drasticamente diversi: ω -3 e 6 sono substrati degli stessi enzimi, ma gli ω -6 sono precursori degli eicosanoidi PG2, che esercitano attività pro-infiammatorie e pro-trombotiche¹, mentre gli ω -3 sono precursori degli ei-

cosanoidi tipo PG1 e PG3, che svolgono un'azione francamente anti-infiammatoria e hanno funzione antiaggregante, vasoprotettiva ed anti-trombotica⁵. Alla luce di questa competizione enzimatica è facile intuire che una dieta ricca di ω -6 favorirà la produzione di molecole pro-infiammatorie, mentre un maggiore apporto di ω -3 avrà invece effetti anti-infiammatori, rendendo preferibili diete con un rapporto ω -6: ω -3 il più basso possibile, il rapporto ideale dovrebbe essere 2-4:1, ma sfortunatamente, durante gli anni, nella cosiddetta "Dieta Occidentale" questo rapporto è andato progressivamente incrementando arrivando anche a rapporti di 15-20:1^{5,6}.

Ad oggi, vi sono numerosi studi che hanno valutato gli effetti benefici di una supplementazione di ω -3, in particolare di DHA, in tantissime patologie.

Nell'adulto il campo di studio più indagato è quello relativo alle **patologie cardiovascolari**: è stato dimostrato che una dieta ricca di ω -3 correla con un diminuito rischio di infarto miocardico, stroke e morte improvvisa. In questi studi viene dimostrato che la supplementazione con ω -3 induce: 1) una diminuita produzione di prostaglandina E2 (PGE2), agente pro-infiammatorio; 2) una diminuzione dei livelli di trombossano A2, un potente aggregante piastrinico e vasocostrittore; 3) una diminuzione della produzione di leucotriene B4, un agente pro-infiammatorio e potente induttore di chemiotassi e adesione leucocitaria e 4) un aumento di prostaciclina PGI3, agente vasodilatante e inibitore dell'aggregazione piastrinica⁷.

Un altro campo di interesse nell'adulto come nel bambino riguarda le **dislipidemie**: gli ω -3 possiedono una capacità ipolipemizzante e sono in grado di ridurre in misura significativa i livelli di trigliceridi circolanti attraverso la regolazione della trascrizione di alcuni geni coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi. Essi agiscono, infatti, riducendo i livelli di *Sterol Receptor Element Binding Protein-1c* (SREBP-1c), che a sua volta favorisce la lipogenesi regolando diversi fattori di trascrizione come il recettore epatico degli ossisteroli (LXR), il fattore nucleare epatocitario-4 α (HNF-4 α), il recettore nucleare Farnesoide X (FXR) e il recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR). Questo si traduce in un aumento dell'ossidazione epatica e muscolare dei PUFA favorendo la lipolisi e riducendo quindi la disponibilità di substrati per la formazione di *Low Density Lipoproteins* (LDL) e *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL), alla diminuzione delle quali contribuisce anche la degradazione della apolipoproteina B da parte degli ω -3³.

Grande attenzione è stata posta in ambito pediatrico sull'effetto di una terapia a base di DHA sulla progressione della steatosi epatica non alcolica (NAFLD): la sua azione si estrinseca attraverso la regolazione di fattori di trascrizione pro-lipolitici e anti-lipogenici come PPAR, LXR, FXR e SREBP, la modifica dell'assetto prostaglandinico con sintesi preferenziale di molecole anti infiammatorie⁸.

Negli ultimi anni si è dimostrato che a livello epatico il processo anti-infiammatorio degli ω -3 coinvolge il recettore GPR120, presente sulla superficie dei macrofagi coin-

volti nell'infiammazione cronica e sulle cellule di Kupffer del fegato. L'interazione ω -3-GPR120 inibisce la suscettibilità di queste cellule a stimoli infiammatori e la capacità di mettere in atto risposte infiammatorie⁹. Come noto un ruolo nella patogenesi della NAFLD è l'interazione tra l'accumulo di acidi grassi liberi (FFA) negli epatociti con attivazione dei processi infiammatori, pertanto si può facilmente intuire quanto beneficio possa apportare una supplementazione di ω -3 in un bambino affetto da NAFLD. In molteplici studi sono stati descritti importanti miglioramenti dei parametri laboratoristici, ecografici ed anatomopatologici della steatosi; Nobili, nel 2013, ha riscontrato una significativa riduzione dei trigliceridi ematici, della gravità della steatosi all'ecografia e dell'insulino-resistenza nel gruppo di pazienti trattati per 6 mesi con 250 o 500 mg/die di DHA rispetto ai pazienti trattati con placebo¹⁰. Inoltre Jaczyk, in uno studio caso-controllo randomizzato in cui venivano somministrati DHA+EPA per 24 settimane, ha assistito ad una diminuzione rilevante degli indici di citolisi epatica rispetto al gruppo di controllo¹¹. Non da ultimo è stato dimostrato un ruolo del DHA anche nella steatoepatite non alcolica (NASH), infatti in un recente studio gli autori hanno dimostrato un miglioramento istologico della steatosi epatica e dell'infiammazione cellulare dopo 18 mesi di trattamento con DHA, con una significativa riduzione del NAFLD Activity Score (NAS), ovvero di franca steatoepatite, a favore di una più benigna condizione di NAFLD¹².

UTILITÀ DELL'ASSOCIAZIONE VIT D+DHA

Negli ultimi anni l'interesse dei ricercatori nei confronti della vitamina D è fortemente cresciuto. Questo fenomeno è ascrivibile a 3 concause principali:

1. L'evidenza epidemiologica, che ha mostrato una diffusa carenza della vitamina nella popolazione pediatrica (stime variabili tra il 12 e il 55% dei bambini ed adolescenti).
2. La scoperta delle nuove funzioni della vitamina, non più relegata al ruolo di regolatrice del metabolismo fosforo-calcio.
3. L'associazione del deficit di vitamina D a numerose patologie, quali l'obesità, la SM, un aumentato rischio cardiovascolare¹³.

Anche la NAFLD è stata correlata con il deficit di vitamina D, correlazione indipendente dalle altre alterazioni metaboliche che spesso sono presenti nei pazienti con NAFLD. Nello specifico il deficit di vitamina D incrementa il rischio di steatosi, infiammazione, necrosi epatocitaria e degenerazione fibrotica. Essa è infatti coinvolta nei processi cellulari di protezione dal danno ossidativo e modulazione dell'infiammazione, inoltre dati recenti dimostrano che essa sia in grado di ridurre la fibrogenesi down-regolando l'espressione del TGF- β e sopprimendo l'attivazione delle cellule stellate epatiche e quindi la produzione di collagene¹⁴.

Ad oggi il miglior presidio per far fronte alla NAFLD pediatrica, considerando la stretta correlazione con il sovrappeso e l'obesità, rimane la modifica delle cattive abitudini di vita correggendo dunque la dieta

e incrementando l'attività fisica e la riduzione della sedentarietà, con l'obiettivo principale di ridurre il peso corporeo.

Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti numerosi approcci farmacologici per cercare di migliorare la patologia, ma spesso questi trattamenti si sono rivelati poco efficaci o gravati da uno scarso profilo di sicurezza. Tra i supplementi nutrizionali che possono essere somministrati, gli acidi grassi ω -3 (nella fattispecie il DHA) si sono dimostrati utili nel ridurre il grasso epatico nei pazienti affetti da NAFLD^{14,15}.

Basandosi su queste premesse tra il 2014 e il 2015 è stato condotto un trial in cui è stata valutata l'efficacia del trattamento con vitamina D+DHA (800 UI+500 mg) versus placebo in una popolazione pediatrica affetta da NAFLD e deficit di vitamina D (<20 ng/ml). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad agobiopsia epatica ad inizio trial, mentre per motivi etici solo i pazienti che hanno assunto il farmaco sono stati rivalutati istologicamente (12 mesi).

Dopo 6 mesi di trattamento i pazienti trattati con l'associazione hanno mostrato una riduzione del BMI, dei valori di trigliceridi e ALT e dell'insulino-resistenza. Come prevedibile, i livelli di vitamina D sono nettamente aumentati nella popolazione trattata¹⁶.

Alla rivalutazione istologica tutti i parametri considerati (steatosi, ballooning, infiammazione lobulare e infiammazione portale) sono migliorati al termine del trial. Inol-

tre considerando il ruolo che la vitamina D occupa nella regolazione dei processi di deposito di collagene, sono stati valutati gli effetti del DHA associato a vitamina D sul danno fibrotico. Sebbene non sia stata evidenziata una differenza statisticamente significativa dopo 6 mesi di terapia, gli sperimentatori hanno sottolineato la presenza di una tendenza alla riduzione dello score di gravità di fibrosi testimoniata anche indirettamente dalla diminuita attivazione di cellule stellate e del contenuto di collagene fibrillare⁴.

In conclusione, quindi, sembra che l'associazione DHA e vitamina D possa essere efficace nel migliorare specifici parametri di malattia epatica, sebbene sia necessario per il futuro avviare nuovi studi atti a valutare il reale contributo fornito dalla vitamina D e la sua efficacia nei pazienti con stadi più avanzati di fibrosi.

Bibliografia

1. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, et al. Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of Ω -3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-694.
2. Neschen S, Morino K, Dong J, et al. n-3 Fatty acids preserve insulin sensitivity in vivo in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner. *Diabetes* 2007;56:1034-1041.
3. Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine ω -3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98(4A):27i-33i.
4. Belkouch M, Hachem M, Melgot A, et al. The pleiotropic effects of ω -3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem* 2016;38:1-11.
5. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3 Suppl):560S-569S.
6. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312:283-289.
7. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial [published corrections appear in *Lancet*. 2001;357(9256):642 and 2007;369(9556):106]. *Lancet*. 1999;354(9177):447-455.
8. Calder PC. Ω -3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:645-662.
9. Della Corte C, Mosca A, Ionata A, Nobili V. Docosahexaenoic Acid and Its Role in G-Protein-Coupled Receptor 120 Activation in Children Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Dev* 2016;30:29-36.
10. Nobili V, Alisi A, Della Corte C, et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(11):1066-70.
11. Janczyk W, Socha P, Lebensztejn D, et al. Ω -3 fatty acid for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;23:13-85.
12. Nobili V, Carpino G, Alisi A, et al: Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e8800
13. Melamed ML, Kumar J. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in the pediatric populations: prevalence and clinical outcomes. *Ped Health* 2010;4(1):89-97.
14. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med* 2011;9:85
15. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015;21(6):1718-1727.
16. Della Corte C, Carpino G, De Vita R, et al. Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. *PLoS One* 2016;11(12):e016

ZINCO

Key point

Lo zinco è un micronutriente essenziale coinvolto in numerosi processi metabolici, in qualità di elemento strutturale, ione regolatore e catalizzatore biologico di centinaia di enzimi che regolano le principali vie metaboliche dell'organismo. Esso ha pertanto un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica, nella proliferazione cellulare, nella differenziazione, nell'apoptosi e nel mantenimento dell'integrità delle membrane cellulari; è essenziale, inoltre, per la normale crescita e sviluppo, per la risposta immunitaria, la funzionalità tiroidea e la funzione cognitiva.

Dato che non esiste alcuna riserva funzionale o deposito di zinco nell'organismo, il deficit nutrizionale può derivare da scarsa assunzione con la dieta (nelle diete ipoproteiche e vegetariane), da cattivo assorbimento o da aumentato fabbisogno in stati fisiologici come crescita e gravidanza.

Lo zinco è assorbito lungo tutto il tratto intestinale, compreso il colon. Il suo assorbimento intestinale è ridotto dalla presenza di fitati, calcio, ferro e magnesio, mentre è aumentato dalla presenza contemporanea di proteine, aminoacidi, lattosio ma anche dai lipidi (aumentato assorbimento si osserva nei neonati prematuri alimentati con formule ad eleva-

to contenuto di acidi grassi a media catena).

La carenza di zinco compromette i meccanismi di difesa immunologici e non immunologici ed è causa di rallentamento della crescita, aumentato rischio di infezioni e comparsa di lesioni cutanee.

I bambini hanno un maggiore rischio di carenza di zinco a causa dell'aumentato fabbisogno durante la crescita. Il rischio di carenza è aumentato anche nei neonati pretermine e nei piccoli per età gestazionale, o in caso di insufficienza intestinale.

Nonostante la maggiore concentrazione nelle formule, l'assorbimento dello zinco è significativamente maggiore nell'alimentazione con LM.

Dopo i 6 mesi di età sono necessari alimenti complementari che contengano zinco assorbibile, per soddisfare i fabbisogni. Nei Paesi a basso reddito, l'alimentazione complementare è spesso effettuata con alimenti a base di cereali a basso contenuto di zinco assorbibile e ad elevato contenuto di fitati, che inibiscono l'assorbimento anche di quello proveniente dal LM.

Il valore di zinco plasmatico non deve essere inferiore a 60 µg/dl. La RDA per lo zinco varia tra i diversi Paesi e va da 1,5 a 2,0 mg/die per i bambini da 0 a 6 mesi di età, da 3,0

a 8,0 mg/die dai 7 ai 12 mesi di età e da 4,0 a 9,0 mg/die da 12 a 36 mesi. La RDA per i bambini prematuri è 0,4-0,5 mg/kg/giorno, nei bambini malnutriti tra 2,0 e 4,0 mg/kg di peso.

Dosi eccessive di zinco (>1 g/die) possono causare in acuto disturbi gastrici; se l'eccessivo dosaggio viene prolungato nel tempo, può aver luogo una riduzione delle lipoproteine plasmatiche e dell'assorbimento del rame, con conseguente inibizione del trasporto di ferro e anemia.

Le dosi raccomandate per la supplementazione di zinco vanno da 200 a 500 mg/kg/die per i neonati nati tra le 27 e le 40 settimane di gestazione. I neonati prematuri di peso molto basso (meno di 1500 g alla nascita) dovrebbero ricevere un supplemento di 10 mg/die di zinco per le prime 42 settimane di vita. L'integrazione di zinco (5-50 mg/die) nelle donne in gravidanza è in grado di ridurre la percentuale di parti prematuri.

La supplementazione di zinco riduce la mortalità infantile nei Paesi in cui la malnutrizione e i deficit di micronutrienti sono frequenti, riducendo la diarrea e la polmonite che sono le due cause più comuni di morte infantile in questi Paesi. Nel 2004 l'OMS ha raccomandato di trattare la diarrea con l'integrazione di zinco come componente delle soluzioni reidratanti orali.

A cosa serve

Lo zinco è un micronutriente essenziale coinvolto in numerosi processi metabolici, in qualità di catalizzatore biologico, elemento strutturale o

ione regolatore. A livello cellulare e molecolare, svolge funzione strutturale e catalitica di centinaia di enzimi che regolano le principali vie metaboliche dell'organismo. Come

componente strutturale dei fattori di trascrizione, ha un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica ed è coinvolto nella trasduzione del segnale e nella trasmis-

sione neuronale. Numerosi processi cellulari richiedono zinco, tra cui la proliferazione cellulare, la differenziazione, l'apoptosi e il mantenimento dell'integrità delle membrane cellulari. Lo zinco è essenziale per la normale crescita e sviluppo, per la risposta immunitaria, la funzionalità tiroidea e la funzione cognitiva¹.

Alimenti in cui è contenuto

Carne, uova, pesce, latte, frutta secca, cereali integrali, legumi e lievito di birra rappresentano una buona fonte di zinco. Lo zinco è contenuto anche in frutta e verdura, ma ha in essi una bassa biodisponibilità. Per tale motivo, diete ipoproteiche o vegetariane possono essere carenti di zinco².

Assorbimento e biodisponibilità nella somministrazione per via orale.

All'interno dell'organismo non sono presenti depositi di zinco, quindi i suoi livelli sono determinati dal bilancio tra intake dietetico, assorbimento e perdite.

Lo zinco è assorbito lungo tutto il tratto intestinale, compreso il colon, ed esiste una importante circolazione enteroepatica di tale elemento. Il suo assorbimento intestinale è aumentato dalla presenza contemporanea di proteine, aminoacidi e lattosio, ed è ridotto dalla presenza di fitati, calcio, ferro e magnesio. Inoltre l'assorbimento dello zinco è influenzato dall'assorbimento dei lipidi, infatti i bambini che hanno steatorrea eliminano maggiori quantità di zinco con le feci, mentre un aumentato assorbimento si osserva nei neonati prematuri alimentati con formule ad elevato contenuto di acidi grassi a media catena.

Lo zinco è attivamente trasportato attraverso l'epitelio intestinale mediante un sistema specifico. Allo stesso tempo esso viene secreto attivamente dall'intestino e dal pancreas e viene eliminato attraverso feci e urine. Tale escrezione è molto elevata nelle prime settimane di vita, in particolare per i neonati prematuri alimentati per via parenterale³.

Diagnosi degli stati carenziali e rilevanza clinica delle carenze lievi/moderate asintomatiche

La carenza di zinco causa diverse alterazioni metaboliche e immunologiche con conseguente rallentamento della crescita, aumentato rischio di infezioni e comparsa di lesioni cutanee.⁴ La carenza di zinco è spesso documentata nei casi fatali di infezioni gastrointestinali, respiratorie o malaria⁴. La carenza di zinco compromette i meccanismi di difesa immunologici e non immunologici nei riguardi delle infezioni:

- alterazioni della barriera epiteliale a livello cutaneo e delle mucose;
- alterazioni dell'immunità innata riguardanti la funzione macrofagica e neutrofila;
- compromissione dell'immunità acquisita, come la riduzione del numero dei linfociti T CD4+, NF-kB e espressione del gene dell'Interleuchina 2.
- atrofia timica, linfopenia e compromissione delle risposte anticorpo- e cellulomediatae.
- riprogrammazione del sistema immunitario con produzione cronica di glucocorticoidi che accelerano l'apoptosi dei pre-linfociti⁴.

Dato che non esiste alcuna riserva funzionale o deposito di zinco nell'organismo, il deficit nutriziona-

le di zinco può derivare da scarsa assunzione con la dieta, da cattivo assorbimento o da aumentato fabbisogno in stati fisiologici come crescita e gravidanza⁴. Nei neonati pretermine e nei neonati SGA, o in caso di insufficienza intestinale, il rischio di carenza di zinco è aumentato per la combinazione di tre fattori principali:

- ridotta assunzione;
- aumentate perdite endogene⁵.

I bambini hanno un maggiore rischio di carenza di zinco a causa dell'aumentato fabbisogno durante la crescita. I bambini allattati esclusivamente al seno da madri che assumono adeguate quantità di zinco ne introducono quantità sufficienti per i primi 5-6 mesi di vita⁶. Il contenuto di zinco nel latte umano varia notevolmente (da 0,7 a 1,6 mg/L) e declina con il tempo. La concentrazione di zinco nel latte in formula è di 1,5-6 mg/L. Nonostante la maggior concentrazione di zinco nelle formule, l'assorbimento netto è significativamente più elevato nel LM rispetto alle formule (60% vs 20%)⁷. Dopo i 6 mesi di età sono necessari alimenti complementari che contengano zinco assorbibile, per soddisfare i fabbisogni. Nei Paesi a basso reddito, l'alimentazione complementare è spesso effettuata con alimenti a base di cereali a basso contenuto di zinco assorbibile e ad elevato contenuto di fitati, che inibiscono l'assorbimento dello zinco proveniente dal LM⁶.

Gli indicatori dello stato di zinco nella popolazione possono essere classificati in biochimici, nutrizionali e funzionali.

Tra gli indicatori biochimici vengono comunemente utilizzati i dosaggi di zinco nel plasma o siero, nelle urine e nel capello. Lo zinco plasma-

tico è il più utilizzato ed indica uno stato di deficit per livelli inferiori a 60 µg/dl. L'escrezione urinaria dello zinco è diminuita in caso di deficit ed il dosaggio dello zinco nelle urine delle 24 ore può essere di aiuto aggiuntivo nella diagnosi della carenza di zinco.

Gli indicatori nutrizionali sono stati suggeriti per identificare le popolazioni che possono beneficiare dell'integrazione di zinco. Quello più frequentemente utilizzato per il breve tempo di somministrazione è il recall delle 24 ore.

Gli indicatori funzionali comprendono lo *z-score* dell'altezza per età <2 deviazioni standard, *z-score* del peso per età <70% della mediana nazionale in bambini di età inferiore ai 5 anni e la carenza di ferro possono fornire indicazioni sullo stato di zinco⁷.

Fabbisogni

Il fabbisogno stimato di zinco è di 120 e 140 µg/kg/die per femmine e maschi, rispettivamente, per i primi 3 mesi di vita. Tali valori si riducono a 33 µg/kg/die dai 6 a 12 mesi. Da 1 a 10 anni, il fabbisogno è di 30 µg/kg/die.

La RDA per lo zinco varia tra i diversi Paesi e vanno da 1,5 a 2,0 mg/die per i bambini da 0 a 6 mesi di età, da 3,0 a 8,0 mg/die dai 7 ai 12 mesi di età e da 4,0 a 9,0 mg/die da 12 a 36 mesi⁸.

La RDA per i bambini prematuri è 0,4-0,5 mg/kg/giorno⁹.

Nei bambini malnutriti, i fabbisogni sono stimati tra 2,0 e 4,0 mg/kg di peso corporeo, a causa del precoce esaurimento dei depositi e del ridotto assorbimento secondario alle variazioni nel tratto intestinale¹⁰.

Tabella 1. Fabbisogni di Zn per età

| Età | OMS (mg/die) | Età | LARN (mg/die) | Età | EFSA (mg/die) |
|-----------------------|--------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| 6-12 mesi | 1,1-6,6 | 6-12 mesi | 3 | 6-12 mesi | 2,4 |
| 1-3 anni | 0,83 | 1-3 anni | 5 | 1-3 anni | 3,6 |
| 3-6 anni | 0,97 | 4-6 anni | 6 | 4-6 anni | 4,6 |
| 6-10 anni | 1,12 | 7-10 anni | 8 | 7-10 anni | 6,2 |
| 10-12 anni | 1,40 | 11-18 anni (M) | 12 | 11-14 anni (M) | 8,8 |
| 12-15 anni | 1,82 | 11-18 anni (F) | 9 | 11-14 anni (F) | 8,9 |
| 15-18 anni (M) | 1,97 | | | 15-17 anni (M) | 11,8 |
| 15-18 anni (F) | 1,54 | | | 15-17 anni (F) | 9,9 |
| Gravidanza | 2,27 | Gravidanza | 11 | Gravidanza | +1,6 |
| Allattamento | 2,89 | Allattamento | 12 | Allattamento | +2,9 |

Sovradosaggio

Dosi eccessive di zinco (>1 g/die) possono causare in acuto disturbi gastrici e segni e sintomi tipici spesso associati ad intossicazione alimentare. Se l'assunzione di tali dosi è prolungata nel tempo si può osservare una riduzione delle lipoproteine plasmatiche e dell'assorbimento del rame. Ciò comporta inibizione anche del trasporto di ferro, e anemia. Tali effetti sono maggiormente documentati nell'adulto rispetto al bambino.¹³

Indicazioni alla supplementazione. Posologia

Nel neonato prematuro in bilancio negativo di zinco, l'integrazione può essere effettuata per via parenterale o tramite latte umano fortificato⁷. Le dosi raccomandate per la supplementazione di zinco vanno da 200 a 500 µg/kg/die per i neonati nati da 27 a 40 settimane di

gravidanza. I neonati prematuri di peso molto basso (meno di 1500 g alla nascita) dovrebbero ricevere un supplemento di 10 mg/die di zinco per le prime 42 settimane di vita. L'integrazione di zinco (5-50 mg/die) nelle donne in gravidanza è in grado di ridurre la percentuale di parti prematuri; mentre l'integrazione materna di zinco delle madri che allattano non è considerata un trattamento efficace in quanto non correlata ai livelli di zinco del LM.

La supplementazione di zinco riduce la mortalità infantile nei Paesi in cui la malnutrizione e i deficit di micronutrienti sono frequenti. La diarrea e la polmonite sono le due cause più comuni di morte infantile nei Paesi in via di sviluppo e l'integrazione di zinco è uno dei metodi proposti per ridurre la mortalità infantile.

L'integrazione di zinco ha infatti ridotto la prevalenza della diarrea del

25% e l'incidenza della polmonite del 41%. Tale dato suggerisce che l'integrazione zinco riduca anche la mortalità infantile¹¹. I meccanismi alla base dell'effetto dello zinco nella prevenzione delle infezioni gastrointestinali sono molteplici: modulazione del trasporto di ioni; stimolazione della crescita e differenziazione degli enterociti; riduzione della permeabilità intestinale; modifica dell'espressione di geni che codificano diversi enzimi zinco-dipendenti (Es. metalloproteasi, citochine ed uroguanilina); regolazione in senso positivo dello stress ossidativo e dell'infiammazione¹.

Nel 2004 l'OMS ha raccomandato di trattare la diarrea con l'integrazione di zinco come componente delle soluzioni reidratanti orali. In particolare, è stata suggerita una dose di zinco pari a 20 mg/die per i bambini di età superiore a 6 mesi o 10 mg/die in quelli di età inferiore a 6 mesi per 10-14 giorni⁵.

Bibliografia

1. Ackland ML, Michalczyk AA. Zinc and infant nutrition. *Arch Biochem Biophys* 2016;611:51-57.
2. Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011: chap 225.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Dietary Reference Values for zinc. *EFSA Journal* 2014;12(10):3844
4. Giles E, Doyle LW. Zinc in extremely low-birth weight or very preterm infants. *NeoReviews* 2007;8:165.
5. King JC, Brown KH, Gibson RS, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Zinc Review. *J Nutr* 2016;146(Suppl):858S-855.
6. Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, et al. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients* 2015;7:10427-10446.
7. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci* 2013;18(2):144-157.
8. Liberato SC, Singh G, Mulholland K. Zinc supplementation in young children: A review of the literature focusing on diarrhoea prevention and treatment. *Clin Nutr* 2015;34(2):181-188.
9. Wang FZ, in: J.O.S. Nriagu (Ed.), *Trace Minerals and Infectious Diseases*, Massachusetts Institute of Technology and the Frankfurt Institute for Advanced Studies, Cambridge, Massachusetts, USA, 2015, pp. 83e98
10. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 30(2015) 44e58
11. Samman S. Trace Elements. In: Mann J, Truswell S, editors. *Essentials of human nutrition*. Second Edition ed. New York: Oxford University Press, 2002.

MAGNESIO

Key point

Il magnesio (Mg^{2+}) si trova principalmente sotto forma di depositi minerali come il carbonato di magnesio ($MgCO_3$) e la dolomite [$CaMg(CO_3)_2$]. L'idrosfera (oceani e mari) è la sorgente biologica dove raggiunge concentrazioni di circa 55 mmol/L, e nel Mar Morto, dove arriva a 198 mmol/L.

Il magnesio è più facilmente utilizzabile dagli organismi viventi, per la sua migliore solubilità in acqua, è un elettrolita essenziale, essendo il quarto minerale più abbondante nelle cellule. Circa il 99% del magnesio totale dell'organismo è localizzato a livello osseo (50-60% sotto forma di cristalli di idrossiapatite), muscolare e nei tessuti molli. L'osso è in grado di mobilizzarne un certo quantitativo per tamponare i cambiamenti acuti delle concentrazioni sieriche. Nella cellula si trova in forma ionizzata (1-5%) il resto è legato. Il magnesio extracellulare (siero e globuli rossi) ammonta a circa l'1% del totale; la forma ionizzata (libera nel siero) ha la più grande attività biologica. Il magnesio è coinvolto praticamente in tutte le reazioni metaboliche e i processi biochimici della cellula: interviene nella sintesi, riparazione, replicazione DNA, come pure nella trascrizione dell'RNA e delle proteine; interviene nella glicolisi; agisce come calcio antagonista naturale e il rapporto Mg^{2+}/Ca^{2+} è di fondamentale importanza per l'attività degli enzimi Ca^{2+} -ATPasi.

Il magnesio nella fisiologia e fisiopatologia dell'organismo

1. SNC interviene nella regolazione del potenziale di membrana e nel numero di cicli di depolarizzazione e ripolarizzazione nei neuroni e nelle cellule della glia. Bassi livelli di magnesio sono associati ad emicrania ed epilessia.
2. Apparato respiratorio: svolge azione vasodilatatrice e broncodilatatrice, oltre ad aver un'azione antiinfiammatoria. Bassi livelli di magnesio determinano broncocostrizione e vasocostrizione, ponendo le basi dell'attacco asmatico acuto (infatti la somministrazione endovenosa di magnesio solfato ($MgSO_4$) durante un attacco asmatico acuto migliora la funzionalità polmonare)
3. Apparato cardiovascolare: svolge un'azione regolatrice sui canali ionici delle cellule cardiache della funzionalità cardiaca e quindi sui potenziali di membrana, e sulle concentrazioni del calcio e quindi sulla contrattilità del cuore.
4. Apparato muscolare: svolge ruolo da calcio-antagonista, competendo per il sito di legame sui canali di permeabilità per il calcio (in condizioni di ipomagnesemia grave o cronica i crampi muscolari sono un sintomo tipico)
5. Pancreas: è coinvolto nella secrezione esocrina ed endocrina del pancreas.
6. Magnesio e sistema immunitario: considerato un potente antinfiammatorio in grado di ridurre l'espressione e il rilascio di molecole pro infiammatorie, agisce regolando la proliferazione e lo sviluppo dei linfociti.
7. Magnesio e apparato scheletrico: l'osso è costituito principalmente da cristalli di idrossiapatite (in caso di carenza di magnesio i cristalli sono più grandi e l'osso diventa più friabile e suscettibile a fratture)

Fonti alimentari

Il magnesio è contenuto in molti alimenti. Le verdure a foglia larga, i cereali non raffinati e le nocciole hanno un elevato contenuto di magnesio, mentre i diversi tipi di carne, gli amidi (pane, pasta, riso) e il latte hanno un contenuto intermedio. Anche l'acqua contiene magnesio.

Assorbimento e biodisponibilità nella somministrazione per via orale

IL 30-40% del magnesio è assorbito a livello intestinale (tenue e colon), nel rene il 95% del magnesio delle urine è immediatamente riassorbito, l'escrezione o il riassorbimento viene comunque regolato dalle concentrazioni sieriche. Il trasporto di magnesio (intestinale e renale) avviene attraverso meccanismi passivi, che può essere influenzata dal PTH (in caso di ipocalcemia e di ipomagnesemia aumenta il riassorbimento del magnesio a livello renale, intestinale e osseo).

Ipomagnesemia

L'ipomagnesemia si può realizzare in tutte le condizioni che comportino ridotto assorbimento (malnutrizione, alimentazione parenterale, neoplasie) o aumentate perdite gastrointestinali (diarrea cronica e post chirurgia), o che aumentino

le perdite renali (m. tubulari, iperaldosteronismo, diabete mellito); o iatrogena (aminoglicosidi, inibitori di pompa protonica, cisplatino, digossina, diuretici dell'ansa, amfotericina B e ciclosporina A).

Manifestazioni cliniche: sono molto aspecifiche precocemente, poi si concretizzano in forma chiara con tremori, agitazione, fascicolazioni

muscolari fino ai crampi e/o formicolii), depressione (cambiamenti della personalità), aritmie cardiache fino ad arrivare a quadri via via più gravi.

Sovradosaggio

L'ipermagnesemia è piuttosto rara (si verifica nella insufficienza renale cronica). Attenzione particolare alla potenziale tossicità, conside-

rando l'incrementato utilizzo del magnesio come terapia per gli attacchi gravi di asma. Effetti avversi minori includono arrossamento del viso, sensazione di calore, nausea, cefalea e vertigini. Concentrazioni di magnesio >12 mg/dl (10mEq/L) potrebbero condurre a paralisi, ipoventilazione, stupore e aritmie ventricolari (fino all'asistolia).

Il magnesio (Mg²⁺) è l'ottavo elemento più comune sulla crosta terrestre, dove si trova principalmente sotto forma di depositi minerali come il carbonato di magnesio (MgCO₃) e la dolomite [CaMg(CO₃)₂] che, come suggerisce il nome, si trova in quantità molto abbondante sulle Dolomiti. La sorgente biologica più abbondante di magnesio è rappresentata tuttavia dall'idrosfera (oceani e mari) dove raggiunge concentrazioni di circa 55 mmol/L, e nel Mar Morto, dove arriva a 198 mmol/L¹.

I sali di magnesio si sciolgono facilmente in acqua e sono molto più solubili dei sali di calcio; di conseguenza il magnesio è più facilmente utilizzabile dagli organismi viventi. Per questo motivo è un elettrolita essenziale, essendo il quarto minerale più abbondante e il secondo catione divalente presente all'interno delle cellule².

Distribuzione nell'organismo

Circa il 99% del magnesio totale dell'organismo è localizzato a livello osseo, muscolare e nei tessuti molli³: il 50-60% risiede sulla superficie ossea legato ai cristalli di idrossiapatite e la rimanente parte è contenuta a livello muscolare e nei tessuti molli⁴. Il contenuto di

magnesio diminuisce con l'aumentare dell'età e le riserve di magnesio contenute nei diversi tessuti non sono facilmente mobilizzabili in caso di deficit⁵.

Nonostante questo, l'osso è in grado di mobilizzarne un certo quantitativo per tamponare i cambiamenti acuti delle concentrazioni sieriche. Globalmente, 1/3 del magnesio contenuto nello scheletro è mobilizzabile per essere utilizzato come *reservoir* per mantenere stabili le concentrazioni extracellulari di tale ione.

Le concentrazioni intracellulari di magnesio variano tra i 5 e i 20

mmol/L. L'1-5% è in forma ionizzata, il resto è legato a proteine, a molecole con carica negativa e all'adenosin trifosfato (ATP)⁶.

Il magnesio extracellulare ammonta a circa l'1% del totale e si trova principalmente nel siero e nei globuli rossi. Il magnesio sierico si trova in forma libera/ionizzata, legato a proteine oppure complessato con altri anioni come fosfati, bicarbonati, citrati o solfati; di queste tre frazioni plasmatiche il magnesio ionizzato ha la più grande attività biologica⁶. Nella tabella 1 sono riportati i valori sierici di riferimento per sesso ed età⁷.

Tabella 1. Intervalli di riferimento per la popolazione pediatrica (2,5°-97,5° percentile) per le concentrazioni sieriche di magnesio per maschi e femmine, di età compresa tra 0 e 18 anni.

| Età | Intervallo (Maschi) | | Intervallo (Femmine) | |
|------------------------------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | Mg/dL | mmol/L | Mg/dL | mmol/L |
| 0-90 giorni | 1,45-2,15 | 0,59-0,88 | 1,49-2,05 | 0,61-0,84 |
| 91 giorni 12 mesi | 1,59-2,49 | 0,65-1,02 | 1,60-2,20 | 0,66-0,90 |
| 13 mesi 3 anni | 1,59-2,20 | 0,65-0,90 | 1,51-2,20 | 0,62-0,90 |
| 4-10 anni | 1,49-2,20 | 0,61-0,90 | 1,60-2,50 | 0,66-1,03 |
| 11-15 anni | 1,35-2,05 | 0,55-0,84 | 1,60-2,09 | 0,66-0,86 |
| 16-18 anni | 1,55-2,10 | 0,64-0,84 | 1,49-1,90 | 0,61-0,78 |

Il magnesio nella fisiologia cellulare.

Il magnesio è uno ione versatile che è coinvolto praticamente in tutte le reazioni metaboliche e nei processi biochimici della cellula (tabella 2).

Tabella 2 - Funzioni del magnesio
(tratta da 6. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. 2012;5(Suppl 1):i3-i14.)

| |
|--|
| <p>Funzione enzimatica Substrato enzimatico (ATP-Mg, GMP-Mg) Chinasi B Esochinasi Creatin chinasi Protein chinasi ATP-asi o GTPasi Na⁺-K⁺-ATPasi Ca²⁺-ATPasi Ciclasti Adenilciclasti Guanidilciclasti Attivazione enzimatica diretta Fosfofruttochinasi Creatin chinasi 5-fosforibosilpirofosfato sintetasi Adenilato ciclasti Na⁺-K⁺-ATPasi</p> |
| <p>Funzioni di membrana Adesione cellulare Flusso di ioni transmembrana</p> |
| <p>Calcio antagonista Contrazione e rilasciamento muscolare Rilascio dei neurotrasmettitori Conduzione del potenziale d'azione nei nodi tissutali</p> |
| <p>Funzioni strutturali Proteine Poliribosomi Acidi nucleici (DNA; RNA) Complessi enzimatici Mitocondri</p> |

ATP, adenosin trifosfato; GMP, guanosin trifosfato.

È essenziale per il mantenimento della struttura secondaria e terziaria degli acidi nucleici, e in condizioni di deficit di magnesio il DNA è più facilmente accessibile al danno dei radicali liberi dell'ossigeno⁸.

Svolge inoltre un ruolo come cofattore in oltre 600 reazioni enzimatiche, e da attivatore in altre 200 reazioni. In particolare è necessario per il mantenimento della struttura e dell'attività delle polimerasi del DNA e dell'RNA, regolando i cambiamenti conformazionali di tali enzimi durante le reazioni catalitiche. Il magnesio è un cofattore enzimatico anche per i meccanismi di riparazione del DNA ed è coinvolto in tutte le reazioni di replicazione del DNA, trascrizione dell'RNA, sintesi degli aminoacidi e sintesi delle proteine.

Inoltre, è un regolatore importante di numerosi enzimi coinvolti nella glicolisi. Infatti, il complesso Mg²⁺-ATP è richiesto per l'attivazione dell'esochinasi, fosfofruttochinasi, aldolasi, fosfogliceratochinasi e piruvato chinasi. La disponibilità del magnesio pertanto è di cruciale importanza per il metabolismo del glucosio, spiegando quindi il suo ruolo nel diabete di tipo 2⁸.

Il magnesio agisce come calcio-antagonista naturale e il rapporto Mg²⁺/Ca²⁺ è di fondamentale importanza per l'attività degli enzimi Ca²⁺-ATPasi e altre proteine di trasporto del calcio. Minimi cambiamenti nelle concentrazioni di magnesio all'interno della cellula possono determinare alterazioni nella via di segnale del calcio o mediare la tossicità del calcio.

Dati gli effetti fin qui elencati sull'RNA, DNA e sulla sintesi proteica, è possibile affermare che il magnesio è fondamentale per la regola-

zione della proliferazione cellulare. Recenti studi sulla proliferazione Mg²⁺-dipendente, hanno dimostrato che il primo passo della proliferazione cellulare è l'ingresso del magnesio all'interno della cellula o il suo rilascio dai fosfolipidi di membrana, in seguito vengono attivati i ribosomi con inizio della sintesi proteica, e infine si avvia la replicazione del DNA e la mitosi cellulare⁸. In particolare le cellule tumorali hanno elevate concentrazioni di magnesio al loro interno e il suo ingresso è mediato dal canale cationico divalente TRPM7. L'espressione di tale canale è infatti aumentata nelle cellule dell'epatocarcinoma, dell'adenocarcinoma pancreatico, del tumore gastrico e del tumore al seno dove viene utilizzato per reazioni enzimatiche necessarie per la replicazione delle cellule maligne⁸. In contrasto alla fase proliferativa della crescita cellulare in cui le cellule hanno elevate concentrazioni di magnesio, basse concentrazioni sono associate ad un aumentato rischio di carcinogenesi e attività metastatica. Infatti, bassi livelli di magnesio riducono l'attività di riparazione del danno al DNA con aumentata suscettibilità al danno da radicali liberi dell'ossigeno⁸.

Il magnesio nella fisiologia e fisiopatologia dell'organismo

1. Magnesio e SNC

Bassi livelli di magnesio sono stati associati a patologie come emicrania ed epilessia.

Il magnesio regola infatti l'eccitabilità del recettore NMDA, essenziale per la trasmissione sinaptica, la plasticità neuronale, la memoria e l'apprendimento. A normali potenziali di membrana il Mg²⁺ blocca il recettore, mentre in caso di deficit tale

recettore diventa ipereccitabile. Basse concentrazioni di magnesio determinano pertanto un elevato numero di cicli di depolarizzazione e ripolarizzazione nei neuroni e nelle cellule della glia, meccanismo fisiopatologico alla base dell'emigrania. L'epilessia invece è spesso associata a forme di ipomagnesemia genetiche o acquisite⁸.

2. Magnesio e apparato respiratorio Asma

Gli effetti del magnesio sull'apparato respiratorio possono essere spiegati sulla base di tre funzioni del magnesio:

- potente azione vasodilatatrice e broncodilatatrice;
- stimola il rilascio di acetilcolina e istamina;
- agisce come potente agente anti-infiammatorio.

Bassi livelli di magnesio determinano broncostrizione e vasocostrizione, ponendo le basi dell'attacco asmatico acuto.

La somministrazione endovenosa di magnesio solfato ($MgSO_4$) durante un attacco asmatico acuto migliora la funzionalità polmonare e riduce il rischio di ospedalizzazione in caso di attacco asmatico acuto⁹. Recentemente, è stata dimostrata l'efficacia della somministrazione di magnesio per via inalatoria in corso di attacco acuto con miglioramento della funzionalità respiratoria a 60 e 240 minuti¹⁰.

L'assunzione di magnesio insieme ad altri agenti antiossidanti è associata alla riduzione del rischio di asma ($RR=0,65$)¹¹; in aggiunta alla terapia di fondo per l'asma, il magnesio determina la riduzione della reattività bronchiale al test alla metacolina, migliorando anche il controllo dei sintomi¹².

Fibrosi cistica (FC)

Il deficit di magnesio è spesso riportato nei pazienti affetti da FC. Spesso tali pazienti sono sottoposti al trattamento con desossiribonucleasi ricombinata umana (DNasi-I umana) per aiutare a rimuovere le secrezioni mucose. Tuttavia la DNasi ricombinante ha bisogno del magnesio per funzionare e quindi l'efficacia del trattamento dipende dalle concentrazioni di magnesio del paziente¹³. La supplementazione con magnesio potrebbe determinare un aumento della forza dei muscoli respiratori e dell'attività mucolitica della desossiribonucleasi endogena e ricombinante¹⁴.

3. Magnesio e apparato cardiovascolare

Il magnesio è un importante regolatore della funzionalità cardiaca influenzando il metabolismo del miocardio, l'omeostasi del calcio, il tono vascolare, le resistenze vascolari periferiche e la gittata cardiaca. Esso esercita tutte queste funzioni attraverso tre meccanismi:

- regola l'attività dei canali ionici nelle cellule cardiache influenzando le proprietà elettriche del miocardio;
- regola la contrattilità cardiaca influenzando le concentrazioni intracellulari di calcio;
- possiede azioni antinfiammatorie e vasodilatatrici⁸.

4. Magnesio e apparato muscolare

Il magnesio esercita la sua azione sul muscolo scheletrico principalmente come calcio-antagonista, competendo per il sito di legame sui canali di permeabilità per il calcio. I crampi muscolari sono infatti un sintomo tipico in pazienti che soffrono di ipomagnesemia grave o cronica¹⁵.

5. Magnesio e pancreas

Il magnesio è coinvolto nella secrezione esocrina ed endocrina del pancreas.

Negli acini pancreatici la secrezione enzimatica è indotta dall'acetilcolina e dalla colecistochinina che determinano un aumento della concentrazione intracellulare di calcio e un marcato efflusso di magnesio dalla cellula. L'incremento del calcio è necessario per l'attivazione della calmodulina e la fosforilazione delle vescicole contenenti gli enzimi pancreatici.

L'effetto del magnesio sulle cellule delle isole di Langerhans invece non è ancora chiaro: alcuni riportano che il magnesio ridurrebbe la secrezione di insulina¹⁶, altri un aumento della secrezione¹⁷. Poiché tuttavia i pazienti affetti da diabete mellito hanno generalmente valori bassi di magnesio, il meccanismo sottostante potrebbe risiedere nuovamente nell'effetto antagonizzante del magnesio nei confronti del calcio e quindi dipendere dal rapporto Ca^{2+}/Mg^{2+} .

6. Magnesio e sistema immunitario

Il magnesio è considerato un potente antinfiammatorio in grado di ridurre l'espressione e il rilascio del neuropeptide P e di altre molecole pro-infiammatorie. Agisce inoltre sulle cellule dell'immunità acquisita regolando la proliferazione e lo sviluppo dei linfociti¹⁸.

7. Magnesio e apparato scheletrico

La struttura dell'idrossiapatite dell'osso è costituita principalmente da fosforo e calcio che sono legati alla superficie di tali cristalli grazie agli ioni Mg^{2+} . Quest'ultimo aumenta la solubilità dei minerali e agisce sulla formazione e sulle dimensio-

ni dei cristalli: in caso di carenza di magnesio i cristalli di idrossiapatite sono più grandi e l'osso diventa più friabile e suscettibile a fratture. Infine, il magnesio stimola anche la proliferazione degli osteoblasti⁸.

Fonti alimentari

Il magnesio è contenuto in molti alimenti. Le verdure a foglia larga ne sono molto ricche, contenendo clorofilla che a sua volta è costituita da uno ione magnesio legato ad una molecola di porfirina. Anche i cereali non raffinati e le nocciole hanno un elevato contenuto di magnesio, mentre i diversi tipi di carne, gli amidi (pane, pasta, riso) e il latte hanno un contenuto intermedio¹⁹. Nella tabella 3 sono riportati alcuni esempi di alimenti ricchi di magnesio²⁰.

Anche l'acqua contiene magnesio in concentrazioni variabili, che dipendono dalla sua durezza. Tuttavia, poiché questo dipende dall'area di provenienza e dalle modalità di conservazione dell'acqua stessa, l'apporto di magnesio proveniente dall'acqua generalmente non viene preso in considerazione¹⁹.

Fabbisogni

La SINU nella IV Revisione dei LARN ha definito i livelli di assunzione raccomandata di magnesio, che sono compresi tra 80 e 240 mg al giorno a seconda dell'età e del sesso²² (tabella 4).

Assorbimento e biodisponibilità nella somministrazione per via orale

L'omeostasi del magnesio è mantenuta dall'intestino, dall'osso e dal rene. Il 30-40% del magnesio è assorbito a livello intestinale: principalmente nell'intestino tenue e in minima parte nel colon^{6,23}. La

Tabella 3 - Cibi ricchi di magnesio²¹

| Alimenti | Magnesio (mg) |
|--|---------------|
| 57 gr di crusca di frumento | 89 |
| 28.4 gr di mandorle secche tostate | 80 |
| 14.2 gr di spinaci | 78 |
| 28.4 gr di noccioline secche tostate | 64 |
| 170 gr di fiocchi di crusca | 64 |
| 32 gr di burro di arachidi | 49 |
| 1 patata media cotta al forno con la buccia | 48 |
| 113 gr di fagioli borlotti cotti | 43 |
| 113 gr di riso a grani lunghi cotto | 42 |
| 113 gr di lenticchie cotte | 36 |
| 234 ml di latte parzialmente scremato con cioccolato | 33 |
| 1 banana di dimensioni medie | 32 |
| 234 ml di yogurt alla frutta a basso contenuto di grassi | 32 |
| 43 gr di barretta di cioccolato al latte | 28 |
| 43 gr di pane con farina integrale | 23 |
| 113 gr di avocado | 22 |

Tabella 4 - LARN - Livelli di assunzione raccomandati per la popolazione italiana per il Magnesio (valori su base giornaliera).

| Età | Magnesio (mg) | |
|---------------------|---------------|-----|
| Lattanti | 6-12 mesi | 80 |
| Bambini adolescenti | | |
| | 1-3 anni | 80 |
| | 4-6 anni | 100 |
| | 7-10 anni | 150 |
| Maschi | 11-14 anni | 240 |
| | 15-17 anni | 240 |
| Femmine | 11-14 anni | 240 |
| | 15-17 anni | 240 |

quantità di magnesio assorbita a livello intestinale dipende dai livelli presenti nell'organismo: tanto più basse sono le concentrazioni di magnesio tanto maggiore sarà l'assorbimento, e viceversa²⁴.

Il sistema renale gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi del magnesio e le

sue concentrazioni sieriche sono principalmente regolate dall'escrezione urinaria che segue un ritmo circadiano, con un'escrezione maggiore durante le ore notturne⁶. In condizioni fisiologiche, si stima che circa 2.400 mg di magnesio plasmatico siano filtrati a livello glomerulare. Di questo filtrato, circa il 95%

viene immediatamente riassorbito e solo il 3-5% è escreto nelle urine, corrispondente a circa 100 mg⁶. Il trasporto del magnesio a livello renale differisce da quello di altri ioni: il 15% è riassorbito nel tubulo prossimale, il 70% nel tratto spesso dell'ansa di Henle e il 10% nel tubulo distale²⁶. Il rene comunque è in grado di regolare, aumentandone o riducendone l'escrezione dallo 0,5% al 70%, con riduzione dell'escrezione in caso di deprivazione o aumentandola in caso di un carico eccessivo²⁶.

Il trasporto di magnesio intestinale e renale avviene attraverso due meccanismi: paracellulare e transcellulare. La via paracellulare è responsabile del 90% dell'assorbimento del magnesio ed è mediata dalle *tight junction* che si trovano tra gli enterociti e nell'epitelio cellulare renale. Anche se si tratta di un meccanismo passivo, è influenzata da meccanismi sia ormonali che non ormonali che influenzano la conformazione delle *tight junction*²⁵. Tra gli ormoni un ruolo importante è svolto dal PTH: in corso di ipocalcemia e di ipomagnesemia si osserva un incremento della secrezione di PTH e lo stesso PTH stimola il riassorbimento del magnesio a livello renale, intestinale e osseo²⁵.

Infine, il riassorbimento attivo del magnesio avviene attraverso un meccanismo transcellulare. Anche se quantitativamente meno importante, questo meccanismo è regolato da una fine sincronizzazione tra rene e intestino²⁵.

Ipomagnesemia

Il deficit di magnesio può essere ricondotto a diverse cause (tabella 5) e più facilmente è riscontrabile in pazienti ricoverati nelle unità di

terapia intensiva. La letteratura riporta casi di deficit soprattutto in pazienti sottoposti a chirurgia esofagea che porta ad insufficiente apporto alimentare.

Tabella 5 – Cause di ipomagnesemia sintomatica
(tradotta e adattata da 23).

| |
|--|
| <p>Scarso introito alimentare: Malnutrizione Nutrizione parenterale totale con insufficiente apporto di magnesio</p> |
| <p>Malassorbimento o perdita gastrointestinale: Diarrea grave o prolungata</p> |
| <p>Aumentate perdite renali: Disordini tubulari renali congeniti o acquisiti Da farmaci: diuretici dell'ansa aminoglicosidi amfotericina B Ciclosporina Cisplatino Cetuximab Omeprazolo Pentamidina Foscarnet</p> |
| <p>Cause Endocrinologiche Iperaldosteronismo primitivo e secondario "sindrome dell'osso affamato" dopo chirurgia per iperparatiroidismo Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico Diabete mellito</p> |
| <p>Altre cause Stress Ustioni gravi Bypass cardiopolmonare Iatrogeno</p> |

Anche alcuni farmaci possono causare un deficit di magnesio, come aminoglicosidi, inibitori di pompa protonica, cisplatino, digossina, furosemide, amfotericina B e ciclosporina A, attraverso un meccanismo di perdita^{6,26}.

L'ipomagnesemia può essere presente anche in condizioni quali neoplasie²⁷, scarso introito alimentare o bassi apporti in caso di nutrizione parenterale totale, ridotto assorbimento o aumentate perdite gastrointestinali come diarrea cronica, malassorbimento o resezione intestinale⁶. Anche condizioni mediche che aumentano le perdite renali di magnesio possono determinarne un deficit, come il diabete mellito²⁸, patologie del tubulo renale, ipercalcemia, ipertiroidismo o iperaldosteronismo o nel caso di un eccessivo utilizzo di diuretici^{2,6}.

I segni precoci di ipomagnesemia includono calo dell'appetito, nausea, vomito, affaticamento e debolezza. Quando la carenza diventa più marcata possono comparire tremori, agitazione, fascicolazioni muscolari, depressione, aritmie cardiache fino ad arrivare a quadri più gravi caratterizzati da intorpidimento, formicolio, contrazioni muscolari, crampi, convulsioni e, a causa dell'eccessiva attività elettrica cerebrale, cambiamenti repentini della personalità e del comportamento^{2,6}. Spesso l'ipomagnesemia è accompagnata anche al deficit di altri ioni quali calcio e potassio²⁴. Va sottolineato però che i sintomi da carenza di magnesio possono anche non essere presenti, ed è più probabile che si manifestino quando il calo della concentrazione di questo ione avviene rapidamente. Pertanto, nel caso in cui siano pre-

sentì delle condizioni cliniche che predispongano al deficit di magnesio, non si dovrebbe attendere la comparsa dei sintomi prima di eseguirne il dosaggio.

Sovradosaggio

L'iper magnesemia è piuttosto rara, soprattutto nel caso in cui la funzionalità renale sia preservata. Dato che il rene gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi del magnesio, l'insufficienza renale cronica, in cui il meccanismo di compensazione cronica inizia ad essere inadeguato, pone le basi per l'accumulo di questo ione²⁹. L'iper magnesemia sintomatica può essere causata anche dall'eccessiva somministrazione di orale di sali o farmaci contenenti magnesio come alcuni lassativi³⁰ o antiacidi, soprattutto quando utilizzati in pazienti con alterata funzionalità renale^{31,32}. Con l'incrementato utilizzo del magnesio anche nei pazienti pediatrici, ad esempio come terapia per gli attacchi gravi di asma, un'attenzione particolare dovrebbe essere riservata al magnesio e alla sua potenziale tossicità. Effetti avversi minori includono arrossamento del viso, sensazione di calore, nausea, cefalea e vertigini³³. Concentrazioni di magnesio >12 mg/dl (10 mEq/L) potrebbero condurre alla paralisi, ipoventilazione, stupore e aritmie ventricolari. In letteratura è riportato che concentrazioni superiori a 15,6 mg/dl (13 mEq/L) hanno portato a coma, arresto respiratorio e asistolia³³.

Bibliografia

- Jahnen-Dechent W, et al. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012 Feb;5(Suppl 1):i3-i14.
- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015;7(9):8199-8226.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010;23:194-198.
- Rude R. Magnesium disorders. In: Kokko J, Tannen R (eds). *Fluids and electrolytes*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1996: 421-445.
- Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. *Biometals* 2002;15(3):203-210.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
- Soldin OP, Bierbower LH, Choi JJ, et al. Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children; new reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System. *Clin Chim Acta* 2004;342(1-2):211-217.
- de Baaij JHF, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1-46.
- Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emergency Med J* 2007;24:823-830.
- Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebocontrolled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess* 2013;17(45):v-vi,1-216.
- Roselund H, Magnusson J, Kull I, et al. Antioxidant intake and allergic disease in children. *Clin Exp Allergy* 2012;42(10):1491-500.
- Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, et al. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double blind randomized placebo controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(1):54-60.
- Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, et al. Role of magnesium in the failure of rhDNase therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61(11):962-968.
- Santi M, Milani GP, Simonetti GD, et al. Magnesium in cystic fibrosis--Systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(2):196-202.
- Hall RC, Joffe JR. Hypomagnesemia. Physical and psychiatric symptoms. *JAMA* 1973;224:1749-1751.
- Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 1967;3:47-49.
- Reis MA, Latorraca MQ, Carneiro EM, et al. Magnesium deficiency improves glucose homeostasis in the rat: studies in vivo and in isolated islets in vitro. *Br J Nutr* 2001;85:549-552.
- Feske S, Skolnik EY, Prakriya M. Ion channels and transporters in lymphocyte function and immunity. *Nature Rev Immunol* 2012;12:532-547.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. DRI Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997: 196.
- Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr* 2013;4(3):378S-83S.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>, retrieved September 16, 2012.
- SINU. LARN IV REVISIONE- Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana IV Revisione. Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014.
- Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:230-235.
- de Baaij JHF, Joost GJH, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i15-i24.
- Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1195-206.
- Tjon JA, Pe M, Soscia J, Mahant S. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy* 2013;33(9):956-71.
- Kaplinksky C, Alon US. Magnesium homeostasis and hypomagnesemia in children with malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(5):734-740.
- Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes* 2016;65(1):3-13.
- Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4, and in dialysis patients. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i39-i51.
- Tatsuki M, Miyazawa R, Tomomasa T, et al. Serum magnesium concentration in children with functional constipation treated with magnesium oxide. *World J Gastroenterol* 2011;17(6):779-783.
- Sullivan JE, Berman BW. Hypermagnesemia with lethargy and hypotonia due to administration of magnesium hydroxide to a 4-week old infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1272-1274.
- Vissers RJ, Pursell L. Iatrogenic magnesium overdose: two case reports. *Am J Emerg Med* 1996;14:187-191.
- Van Hook JW. Endocrine crises. Hypermagnesemia. *Crit Care Clin* 1991;7(1):215-23.

CALCIO

Key point

Il calcio (Ca^{2+}) è il minerale più abbondante nell'organismo umano. La quantità totale di calcio contenuta nell'organismo va da 1000 a 1200 gr. Circa il 99% è contenuto nello scheletro.

Le concentrazioni sieriche di calcio variano all'interno di uno strettissimo range (8,90 - 10,51 mg/dL)

Il calcio è fondamentale per lo sviluppo fetale: il rispetto dell'incremento del suo fabbisogno durante la gravidanza (da 50 mg/die intorno alla metà della gravidanza fino a 330 mg/die al termine della gestazione) e il periodo dell'allattamento sono associati ad outcome più favorevoli come ad esempio un adeguato peso alla nascita, ridotto rischio di parto pretermine e migliore controllo pressorio durante la gestazione.

Le principali fonti alimentari di calcio sono latte e derivati, molto meno cereali e vegetali nei quali la biodisponibilità è anche piuttosto bassa.

I livelli di assunzione raccomandata di calcio sono compresi tra i 260 mg dai 6 mesi di età fino a 1.300 mg in età adolescenziale. Il raggiungimento di un'adeguata assunzione dovrebbe avvenire con la dieta. Per

quei bambini e adolescenti che non sono in grado di assumere adeguate quantità di calcio con la dieta, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di supplementi.

Il bilancio del calcio nell'organismo è finemente regolato grazie all'azione concertata di intestino, rene ed apparato scheletrico sotto la stretta regolazione da parte degli ormoni calciotropici.

I livelli sierici di calcio possono essere mantenuti entro il range di normalità attraverso il riassorbimento dall'osso, ma l'assunzione di calcio con la dieta è l'unica fonte attraverso cui l'organismo è in grado di ristabilire le scorte di calcio.

Nell'intestino il calcio attraversa la barriera intestinale tramite la via intracellulare e la via paracellulare (tra le cellule attraverso le tight junctions). La vitamina D ne regola sia il meccanismo di assorbimento attivo che quello passivo.

La quasi totalità del calcio filtrato è riassorbito nei tubuli renali.

Il regolatore principale dell'assorbimento del calcio è il paratormone che viene secreto dalle paratiroidi in risposta ad una riduzione della concentrazione plasmatica del calcio. Il PTH è in grado di stimolare il riassor-

bimento osseo, la sintesi di vitamina D (e quindi l'assorbimento intestinale) e di aumentare l'assorbimento attivo a livello renale.

L'ipercalcemia è associata ad un incremento nell'escrezione del calcio urinario come conseguenza di un incremento del carico filtrato e una riduzione del riassorbimento tubulare e alla inibizione della sintesi e del rilascio di PTH. I bassi livelli di vitamina D che ne conseguono determinano riduzione dell'assorbimento renale e intestinale del calcio. L'ipercalcemia inoltre stimola le cellule C della tiroide a sintetizzare la calcitonina con inibizione del riassorbimento osseo a livello degli osteoclasti.

L'ipocalcemia riduce invece l'escrezione di calcio riducendo il carico filtrato e stimolando il riassorbimento, stimola inoltre l'attività, la sintesi e il rilascio di PTH e la sintesi della forma attiva della vitamina D. L'ipocalcemia si associa a alterazioni neurologiche, cataratta sottocapsulare, alterazioni della cute o degli annessi o alterazione della dentizione, spasmi muscolari, aritmie cardiache e crisi convulsive. Nell'ipocalcemia grave si instaura la crisi ipocalcemiche, con il quadro tipico della tetania.

Cos'è il calcio

Il calcio (Ca^{2+}) è un catione bivalente e rappresenta il minerale più abbondante nell'organismo umano. La quantità totale di calcio contenuta nell'organismo umano va da 1.000 a 1.200 g. Circa il 99% del calcio è contenuto nello scheletro, il restante 1% è presente negli spazi extra- ed intracellulari. Anche se più del 99% del calcio corporeo

totale è localizzato a livello scheletrico, il calcio è un catione criticamente importante sia per gli spazi intra che extracellulari. Infatti l'1% circa del calcio scheletrico è liberamente scambiabile con il compartimento extracellulare. Le concentrazioni sieriche di calcio variano all'interno di uno strettissimo range (8,9 - 10,51 mg/dL - 2,2-2,5 mmol/L)¹.

A cosa serve

Il calcio è fondamentale in numerose azioni quali la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione muscolare, la coagulazione ematica, la secrezione ormonale e i meccanismi di adesione cellulare^{2,3}. Il calcio inoltre è fondamentale per lo sviluppo fetale. Il fabbisogno di calcio incrementa durante la gravidanza (da 50 mg/die intorno alla

metà della gravidanza, fino a 330 mg/die al termine della gestazione) e il periodo dell'allattamento in relazione alla mobilizzazione del calcio dallo scheletro materno, il maggiore assorbimento a livello intestinale e l'aumentata ritenzione renale⁴. Adeguate livelli di calcio durante la gravidanza sono associati ad *outcome* più favorevoli come ad esempio un normale peso alla nascita, ridotto rischio di parto pretermine e migliore controllo pressorio durante la gestazione. Il trasporto di calcio dal compartimento materno a quello fetale avviene con meccanismi di trasporto attivo attraverso la placenta e, a riprova dell'importanza del calcio durante la gravidanza, dalla 20^a settimana di età gestazionale i livelli di calcio nella circolazione fetale sono molto più elevati rispetto a quelli materni¹.

Fonti alimentari

Le principali fonti alimentari di calcio (tabella 1) sono rappresentate da latte e derivati (circa il 50%), seguite dai cereali e vegetali (11% ciascuno)⁶. La biodisponibilità del calcio all'interno di questi alimenti tuttavia varia: è più elevata per il latte e derivati e per l'acqua. Al contrario, la biodisponibilità del calcio contenuto nei vegetali ricchi di fibre e fitati, che ne riducono l'assorbimento, è piuttosto bassa¹.

Anche il LM contiene calcio, con una secrezione giornaliera che varia da 150 a 300 mg/die, questa dipende principalmente dalla mobilizzazione dal comparto osseo e da una ridotta secrezione urinaria. I depositi di calcio materni sono ripristinati con l'inizio dell'alimentazione complementare e con il ripristino della funzione ovarica⁷.

Alcuni studi hanno dimostrato che

Tabella 1: Contenuto alimentare di calcio nei diversi alimenti⁸

(Tratto da https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400525/data/hg72/hg72_2002.pdf)

| Latticini e soia | Quantità | Contenuto di Calcio (mg) |
|---|-------------|--------------------------|
| Latte (scremato, a basso contenuto di grassi, intero) | 1 cup | 300 |
| Burro | 1 cup | 300 |
| Ricotta | 0.5 cup | 65 |
| Gelato | 0.5 cup | 100 |
| Panna acida | 1 cup | 250 |
| Latte di soia, fortificato con calcio | 1 cup | 200 - 400 |
| Yogurt | 1 cup | 450 |
| Yogurt da bere | 12 oz | 300 |
| Mozzarella | 1 oz | 200 |
| Parmigiano | 1 Tbsp | 70 |
| Verdure | | |
| Zucca, cotta | 1 cup | 90 |
| Rucola, cruda | 1 cup | 125 |
| Cavolo cinese, crudo | 1 cup | 40 |
| Broccoli, cotti | 1 cup | 180 |
| Bietola, cotta | 1 cup | 100 |
| Cicoria, cruda | 1 cup | 40 |
| Spinaci, cotti | 1 cup | 240 |
| Rapa verde, cruda | 1 cup | 80 |
| Frutta | | |
| Fichi, essiccati, crudi | 1 cup | 300 |
| Kiwi, crudo | 1 cup | 50 |
| Succo d'arancia, fortificato con calcio | 8 oz | 300 |
| Succo d'arancia, concentrato | 1 cup | 20 |
| Legumi | | |
| Ceci, cotti | 1 cup | 80 |
| Legumi (in generale), cotti | 0.5 cup | 15 - 50 |
| Fagioli rossi, cotti | 1 cup | 75 |
| Germogli di soia, cotti | 0.5 cup | 100 |
| Fagioli bianchi, cotti | 0.5 cup | 70 |
| Cereali | | |
| Cereali (fortificati con calcio) | 0.5 - 1 cup | 250 - 1000 |
| Amaranto, cotto | 0.5 cup | 135 |
| Riso rosso, a chicco lungo, integrale | 1 cup | 50 |
| Noci e semi | | |

| | | |
|---------------------------|-------|-----------|
| Mandorle, tostate | 1 oz. | 80 |
| Semi di sesamo | 1 oz. | 280 |
| Semi di girasole, tostate | 1 oz. | 50 |
| Pesce | | |
| Sgombro, in scatola | 3 oz. | 250 |
| Salmone in scatola | 3 oz. | 170 - 210 |
| Sardine | 3 oz. | 370 |

Misure di riferimento:

1 cup = 236 gr = 236 mL

1 oz = 28,3 gr

1 tbs = 15 gr

la secrezione di calcio nel LM è indipendente dall'assunzione con la dieta o supplementi, infatti le raccomandazioni per le donne durante il periodo dell'allattamento sono uguali a quelle della popolazione adulta sana (1 gr/die). Tuttavia, le donne che assumono con la dieta quantità di calcio inferiori a 300 mg/die e le adolescenti, avendo un metabolismo basale più elevato (1.200 gr/die, come specificato nei LARN), sono a rischio di deficit di calcio anche durante il periodo dell'allattamento¹.

Fabbisogni

La SINU nella IV Revisione dei LARN ha definito i livelli di assunzione raccomandata di calcio (Tabella 2), che sono compresi tra i 260 mg dai 6 mesi di età fino a 1.300 mg in età adolescenziale⁹.

Tabella 2: LARN - Livelli di assunzione raccomandati per la popolazione italiana per il Calcio (valori su base giornaliera).

| Età | | Calcio (mg) |
|-----------------|------------------------------|-------------|
| Lattanti | 6-12 mesi | 260 |
| | Bambini - adolescenti | |
| | 1-3 anni | 700 |
| | 4-6 anni | 900 |
| | 7-10 anni | 1100 |
| Maschi | 11-14 anni | 1300 |
| | 15-17 anni | 1300 |
| Femmine | 11-14 anni | 1300 |
| | 15-17 anni | 1200 |

Il raggiungimento di un'adeguata assunzione di calcio dovrebbe avvenire con la dieta. Per quei bambini e adolescenti che non sono in grado di assumere adeguate quantità di calcio con la dieta, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di supplementi. Anche se i supplementi variano nella loro biodisponibilità, potrebbero avere la medesima o addirittura

una biodisponibilità maggiore rispetto alle fonti alimentari. La decisione del loro utilizzo dovrebbe essere presa per ogni singolo paziente tenendo in considerazione le abitudini alimentari del singolo soggetto, il rischio individuale di osteoporosi e la probabilità che il calcio sia assunto con costanza¹⁰.

Biodisponibilità

Assorbimento gastrointestinale del calcio

Il bilancio del calcio nell'organismo è finemente regolato grazie all'azione concertata di intestino, rese ed apparato scheletrico, il tutto sotto la stretta regolazione da parte degli ormoni calciotropici¹¹. Circa il 20% della quantità di calcio assunta con la dieta è assorbita dall'organismo, in particolare il calcio è assorbito dall'intestino a livello di duodeno, digiuno e ileo. Ognuno di questi tratti intestinali possiede elevate capacità di riassorbimento del calcio che sono strettamente correlate con la lunghezza del tratto intestinale e dal tempo di transito del bolo alimentare. Anche se i livelli sierici di calcio possono essere mantenuti entro il range di normalità attraverso il riassorbimento dall'osso, l'assunzione di calcio con la dieta è l'unica fonte attraverso cui l'organismo è in grado di ristabilire le scorte di calcio.

Due sono le vie di assorbimento del calcio attraverso la barriera intestinale: la via paracellulare (tra le cellule) o la via intracellulare (attraverso le cellule). La via paracellulare è un meccanismo di assorbimento passivo ed è la via attraverso cui viene assorbita la quantità maggiore di calcio quando le concentrazioni intraluminali intestinali sono elevate. Tale meccanismo è indiretta-

mente influenzato dal calcitriolo [1,25(OH)₂D] grazie alla sua capacità di alterare la struttura delle *tight junctions*, rendendole più permeabili al movimento del calcio.

La vitamina D regola anche l'assorbimento del calcio in maniera attiva. Il calcio si muove grazie ad un gradiente di concentrazione attraverso i canali calcio-dipendenti localizzati sulla superficie apicale dei microvilli. Poiché le concentrazioni luminali di calcio di solito sono molto più elevate di quelle intracellulari, si crea un gradiente che permette il movimento passivo del calcio. Il calcio si lega rapidamente e in maniera reversibile al complesso calmodulina-actina-miosina I; quando tale complesso diviene via via più saturo per il legame con il calcio, il gradiente di concentrazione diviene meno favorevole, rallentandone così l'assorbimento. La vitamina D [1,25(OH)₂D] stimola le cellule intestinali alla sintesi di calbindina, la quale legandosi al calcio permette ai complessi calcio calmodulina di scaricarsi permettendo quindi ad altro calcio di essere dalla superficie dei microvilli².

Assorbimento renale del calcio

Il calcio sierico è costituito da una parte ionizzata, una parte legata a proteine e una terza parte in forma complessata come sali di fosfato (48%), bicarbonato (46%), citrato, lattato e solfato (7%). Il calcio ultrafiltrabile è costituito dall'insieme di calcio ionizzato e di quello complessato.

Il calcio inoltre può essere legato all'albumina e ad altre globuline: per ogni riduzione di 1 gr di albumina il calcio sierico totale si riduce di 0,8 mg/dl.

Anche l'alcalosi metabolica acuta

riduce la quota ionizzata di calcio. Poiché sia gli ioni idrogeno che il calcio sono legati all'albumina, in presenza di alcalosi metabolica, gli ioni idrogeno si dissociano dal loro legame con l'albumina, liberando l'albumina e rendendola così disponibile per il legame con altri ioni calcio, riducendo quindi la quota libera di calcio. La variazione di 0,1 punti nel pH, determina un cambiamento nella concentrazione di calcio di 0,12 mg/dl¹².

In un soggetto umano con un GFR pari a 170 litri nelle 24 ore, vengono filtrati circa 10 gr di calcio al giorno. Circa il 98–99% del calcio filtrato è riassorbito nei tubuli renali: 60–70% viene riassorbito nel tubulo prossimale, il 20% nell'ansa di Henle, il 10% nel tubulo convoluto distale e il 5% nei dotti collettori. Il nefrone terminale, anche se è responsabile del riassorbimento del 5–10% del calcio filtrato, rappresenta il sito in cui viene regolata l'escrezione del calcio¹³.

Altri fattori regolanti il metabolismo del calcio:

Paratormone

Il regolatore principale dell'assorbimento del calcio è il paratormone (PTH). Si tratta di un polipeptide, secreto dalle paratiroidi, in risposta ad una riduzione della concentrazione plasmatica del calcio. Il PTH agisce regolando la concentrazione plasmatica del calcio con tre meccanismi:

1. stimola il riassorbimento osseo;
2. promuove l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato promuovendo la sintesi a livello renale della vitamina D [1,25(OH)₂D];
3. aumenta l'assorbimento attivo del calcio a livello renale.

Questi effetti sono resi reversibili da minimi cambiamenti nella concen-

trazione sierica di calcio.

La secrezione del PTH è regolata finemente a livello trascrizionale e post trascrizionale, in base alle concentrazioni di calcio. Infatti, in caso di ipocalcemia, con agonisti adrenergici, dopamina e prostaglandina E2 viene stimolata la trascrizione del gene che codifica per il PTH. Le variazioni delle concentrazioni sieriche del calcio sono percepite dai recettori per il calcio localizzati sulla superficie delle cellule delle paratiroidi, permettendo quindi variazioni nella secrezione dell'ormone in base alle concentrazioni di calcio¹⁴.

Vitamina D

Come riportato nel capitolo inerente alla vitamina D, si tratta di un ormone liposolubile che è presente in alcuni alimenti ma che può anche essere sintetizzato a livello cutaneo in seguito all'esposizione ai raggi UVB. In particolare il PTH stimola la sintesi e l'attività dell'enzima 1-alfa-idrossilasi renale che, in presenza di sufficienti concentrazioni di 25-OH-vitamina D (25-OHD), attiva a livello epatico, aumenta la sintesi di 1,25-(OH)₂-vitamina D, o calcitriolo, che a sua volta incrementa l'assorbimento di calcio e fosforo dall'intestino tenue. L'effetto finale è quindi il ripristino di una normale calcemia senza modificazioni della fosfatemia. Il sistema recettoriale della vitamina D è importante per l'osteoclastogenesi basale e indotta dal PTH: gli osteoclasti maturi infatti rilasciano calcio e fosforo dall'osso, permettendo di regolare la concentrazione di questi due ioni.^{15,16}

Calcio sierico

L'ipercalcemia è associata ad un incremento nell'escrezione del cal-

cio urinario come conseguenza di un incremento del carico filtrato e una riduzione del riassorbimento tubulare. Anche se l'ipercalcemia può ridurre il GFR attraverso la vasocostrizione renale, che tende a compensare l'aumentato carico filtrato, l'ipercalcemia può causare anche una riduzione del riassorbimento renale del calcio grazie ad un meccanismo PTH-dipendente e indipendente.

L'ipocalcemia riduce invece l'escrezione di calcio riducendo il carico filtrato e stimolando il riassorbimento di calcio¹².

Acidosi metabolica

L'acidosi metabolica acuta e cronica possono essere associate con un'aumentata escrezione di calcio, indipendentemente dai livelli di PTH. La calciuria può essere legata alla mobilizzazione del calcio dall'osso, poiché lo ione idrogeno viene tamponato a livello scheletrico, ma vi sono anche effetti diretti dell'acidosi sul riassorbimento tubulare del calcio¹⁷.

Ipocalcemia

Le cause principali di ipocalcemia sono:

1. deficit di PTH (ereditario o acquisito);
2. deficit di vitamina D (mancata assunzione con la dieta, malassorbimento, inadeguata esposizione alla luce solare, deficit nel metabolismo determinato da patologie renali o epatiche);
3. aumentata complessazione del calcio ("sindrome dell'osso affamato", rabdomiolisi, pancreatite acuta, sindrome da lisi tumorale)¹⁸.

Gli effetti dell'ipocalcemia sono quelli di stimolare l'attività, la sintesi

e il rilascio di PTH. Sia l'ipocalcemia che il PTH stesso aumentano l'attività dell'1-alfa-idrossilasi renale che aumenta la sintesi della forma attiva della vitamina D (1,25(OH)₂D). Il PTH aumenta il riassorbimento osseo per ripristinare adeguati livelli di calcio. Infine, sia la vitamina D che il calcio stimolano il riassorbimento del calcio a livello del tubulo renale distale e la vitamina D promuove l'assorbimento intestinale di calcio¹⁴.

Clinicamente l'ipocalcemia si manifesta con sintomi a carico di diversi apparati.

Possono essere presenti alterazioni neurologiche (psiconevrosi, disturbi della personalità, deficit cognitivo, calcificazioni dei nuclei della base, disturbi motori extrapiramidali, occasionalmente aumento della pressione intracranica e papilledema), cataratta sottocapsulare, alterazioni della cute o annessi (cute secca, distrofia ungueale, fragilità e diradamento del capillizio fino all'alopecia) o alterazione della dentizione (ipoplasia o mancata eruzione dentaria, difettoso sviluppo dello smalto e delle radici dentarie, carie).

Molte delle manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia sintomatica conseguono all'alterazione delle funzioni cellulari calcio-regolate e si traducono in ipereccitabilità neuromuscolare con spasmi muscolari, aritmie cardiache e crisi convulsive. Nell'ipocalcemia grave o quando vi è il rapido decremento dei valori plasmatici di calcio ionizzato si instaura la crisi ipocalcemica. La crisi può essere scatenata o aggravata da iperventilazione, alcalosi metabolica o da altri fattori anche iatrogeni, che peggiorano l'ipocalcemia. Le prime manifestazioni sono rap-

presentate da parestesie periorali e delle estremità, ma il quadro più tipico è costituito dalla tetania che si caratterizza per:

- spasmi della muscolatura del volto e degli arti;
 - adduzione delle braccia al tronco, flessione dell'avambraccio sul braccio;
 - mano con atteggiamento "a mano d'ostetrico";
 - spasmo laringeo;
 - crisi convulsive;
 - manifestazioni cardio-vascolari (ipotensione, bradicardia, alterata contrattilità cardiaca e aritmie).
- Molti pazienti presentano un quadro tetanico atipico, soprattutto nelle fasi iniziali, caratterizzato da astenia, cefalea, parestesie, dolore addominale, nausea e vomito. In età pediatrica l'ipocalcemia si manifesta spesso senza spasmo muscolare, ma con tremori, fascicolazioni e crisi convulsive¹⁹.

Ipercalcemia

Cause importanti di ipercalcemia includono:

1. eccessiva produzione di PTH (iperparatiroidismo primario);
2. eccesso di vitamina D (intossicazione di vitamina D, sarcoidosi);
3. aumentato riassorbimento osseo (tumori metastatici osteolitici, immobilizzazione, morbo di Paget);
4. aumentato assorbimento intestinale di calcio (sindrome milk-alkali);
5. riduzione dell'escrezione del calcio (utilizzo di diuretici tiazidici);
6. alterata formazione ossea (variante dell'osteodistrofia renale).

Elevate concentrazioni di calcio inibiscono la sintesi e il rilascio di PTH, il quale a sua volta riduce l'attività dell'enzima 1-alfa-idrossilasi con

conseguente riduzione della forma attiva della vitamina D. L'ipercalcemia inoltre stimola le cellule C della tiroide a sintetizzare la calcitonina con inibizione del riassorbimento osseo a livello degli osteoclasti. I bassi livelli di vitamina D determinano riduzione dell'assorbimento renale e intestinale del calcio¹⁰. I sintomi dell'ipercalcemia sono riportati nella tabella¹⁰.

Tabella 3. Manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia.

| |
|---|
| <p><u>Manifestazioni neuromuscolari</u></p> <p>Sonnolenza Confusione Depressione Psicosi Coma Debolezza muscolare</p> |
| <p><u>Sintomi gastrointestinali</u></p> <p>Costipazione Nausea Anoressia Dolore addominale Ulcera peptica Pancreatite</p> |
| <p><u>Sintomi renali</u></p> <p>Ridotta capacità di concentrazione delle urine Poliuria Polidipsia Nefrolitiasi Nefrocalcinosi Insufficienza renale</p> |
| <p><u>Sistema cardiovascolare</u></p> <p>Iperensione Accorciamento dell'intervallo QT Aritmie Aumentata sensibilità alla digitale</p> |
| <p><u>Apparato scheletrico</u></p> <p>Osteoporosi Fratture Dolori ossei</p> |

Bibliografia

1. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients* 2016;8(10). pii: E629
2. Kumar R, Calcium metabolism. In: *The Principles and Practice of Nephrology*, edited by Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, editors. , 2nd Ed., St. Louis, MO: MosbyYear Book, 1995: pp 964–971-
3. Keller J, Schinke T. The role of the gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling. *Osteoporos Int* 2013;24:2737-2748
4. Theobald, H.E. Calcium and health. *Nutr Bull* 2005;30:237-277.
5. Hofmeyr, G.J, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 24;(6):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub4.
6. Lombardi-Boccia G, Aguzzi A, Cappelloni M, et al. Total-diet study: Dietary intakes of macro elements and trace elements in Italy. *Br J Nutr* 2003;90(6):1117-1121.
7. Olausson, H., Goldberg GR, Laskey MA, et al. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev* 2012;25(1):40-67.
8. https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400525/data/hg72/hg72_2002.pdf
9. SINU. LARN IV REVISIONE- Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana IV Revisione. Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014
10. Baker SS, Cochran WJ, Flores CA, et al. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1999;104(5 Pt 1):1152-1157.
11. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1257-72.
12. Friedman PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia: Measurement, mechanisms, and regulation. *Physiol Rev* 1995;75:429-471.
13. Kumar R. Calcium metabolism. In: *The Principles and Practice of Nephrology*, edited by Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, 2nd Ed., St. Louis, MO: MosbyYear Book, 1995: 964–971
14. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008;74:276-288.
15. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F8–F28.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
17. Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:371-376.
18. Drüeke TB, et al.: Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, edited by Feehally J, Floege J, Johnson RJ, 3rd Ed., Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2007: 123-140.
19. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008;336:1298-1302.

FERRO

Key point

Nel nostro organismo il ferro, oligoelemento essenziale, è suddiviso in compartimenti funzionali: **metabolicamente attivo** (emoglobina, mioglobina, sistemi enzimatici), **di trasporto** (transferrina, lattoferrina, aptoglobina) e **di deposito** (ferritina, emosiderina).

Il ferro presenta una critica peculiarità: il nostro organismo non è dotato di meccanismi per la sua escrezione. Da ricordare anche che, in forma libera, esso esercita effetti tossici quali generazione di radicali liberi, ossidazione delle proteine, perossidazione dei lipidi di membrana e modificazione degli acidi nucleici.

L'assorbimento intestinale di ferro è direttamente proporzionale alle necessità dell'eritropoiesi e inversamente proporzionale all'entità dei depositi. L'**epcidina** è l'ormone di origine epatica che controlla il bilancio tra domanda e offerta di ferro. Lo 'spegnimento' dell'epcidina permette l'assorbimento massimale di ferro. L'ottimizzazione del suo bilancio risulta indispensabile non solo per le funzioni eritropoietiche, ma soprattutto per quelle non ematologiche.

L'anemia (IDA), la carenza nutrizionale più diffusa (circa 600 milioni di individui nel mondo di cui il 25% dei bambini in età prescolare), è stata associata ad alterazioni delle performance fisiche, cognitive e comportamentali, dello sviluppo neurologico, della crescita e dell'immuno-competenza. Rimane controverso se una condizione di sideropenia senza anemia possa comportare disturbi dello sviluppo.

Un deficit marziale (ID) significati-

vo e persistente in epoche precoci della vita ha un ruolo cruciale nel programming nutrizionale con conseguente coinvolgimento 'sistemico' con alterazioni dello sviluppo cognitivo, motorio, e comportamentale. In corso di ID l'organismo, al fine di assicurare livelli ottimali di emoglobina, depaupera inizialmente il ferro di deposito e ciò è evidenziato da bassi livelli di ferritina sierica. Dopo il depauperamento delle scorte viene coinvolta la sintesi degli enzimi e della emoglobina. Tale fase è subclinica e si identifica con la determinazione dell'emoglobina, della protoporfirina eritrocitaria libera (che indica sintesi imperfetta dell'emoglobina), della transferrina sierica, della capacità totale di legare il ferro (TIBC) e della percentuale di saturazione della transferrina. Se il bilancio negativo persiste si arriva al III stadio, l'IDA. Un valore di ferritinemia inferiore a 10 µg/L è stato suggerito quale cut-off per sospettare una condizione di ID, purché vi sia una concomitante determinazione della proteina C reattiva (PCR) al fine di escludere uno stato di flogosi, che di per sé eleva la ferritina.

Il Committee on Nutrition dell'AAP raccomanda lo screening a 12 mesi di vita, per valutare il valore di emoglobina. Se questo dovesse risultare inferiore a 11 g/dl è necessario determinare livelli di ferritina sierica e di PCR o il contenuto emoglobinico reticolocitario.

Il ferro è un elemento indispensabile durante i primi mesi di vita, periodo in cui i neuroni completano il complesso network di connessioni ("finestra di vulnerabilità"). Nel primo semestre di vita il patrimonio marziale

del lattante dipende esclusivamente da due risorse: il latte (materno o formula) e il ferro di riserva presente alla nascita, che si è accumulato soprattutto durante le ultime 10 settimane di gestazione. Generalmente la maggior parte dei lattanti sani nati a termine e alimentati esclusivamente al seno è protetta per tale periodo. Principali cause di sideropenia in età pediatrica riconducibili a ridotte riserve alla nascita sono gemellarità, prematurità, exanguino-trasfusione, grave anemia sideropenica della madre. Numerosi studi hanno dimostrato che il ritardato clampaggio del cordone ombelicale determina un aumento dell'ematocrito nelle prime ore di vita e ricadute positive sul patrimonio marziale.

A partire dal secondo semestre di vita, mentre i depositi si vanno depauperando, il ferro corporeo totale deve progressivamente aumentare di circa il 70% per far fronte all'elevato ritmo di crescita e all'espansione della massa emio-mioglobinica. Pertanto, il secondo semestre è il periodo più vulnerabile dell'età evolutiva. L'OMS e varie Società Scientifiche internazionali raccomandano l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita, integrato con alimenti complementari nel secondo semestre.

Diversi RCT hanno mostrato che l'assunzione di generose quantità di LV (circa 600 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica.

Le Società Scientifiche in tema di raccomandazioni dietetiche promuovono dunque l'allattamento al seno esclusivo, l'uso di formule fortificate con ferro quando è necessaria l'assunzione di formula, l'assunzione

di LV come bevanda principale solo alla fine del primo anno di vita e l'assunzione di alimenti complementari ricchi di ferro.

È pratica comune somministrare ferro per os ai pretermine e ai neonati di basso peso alla nascita, per prevenire l'IDA, ma non ci sono chiare evidenze di benefici su esiti a lungo termine quali crescita e sviluppo neuro-comportamentale.

In tema di supplementazione marziale in epoca prenatale, benché sia esiguo il numero di RCT, non sono dimostrati vantaggi sul quoziente intellettivo e stato comportamentale nel follow-up a 4 anni.

La somministrazione di ferro post-natale (0-9 mesi) non ha mostrato effet-

ti benefici in 5 RCT finalizzati a valutare l'efficacia applicando l'MDI delle BSID nei primi 18 mesi di vita

Nell'ambito delle strategie nutrizionali finalizzate a prevenire stati di ID, le raccomandazioni sono discordi. Quelle dell'AAP, di seguito riportate, non sono, infatti, condivise dall'USPSTF.

Nel primo semestre:

in lattanti nati a termine esclusivamente alimentati al seno o con allattamento misto in cui prevale la componente materna, la supplementazione di ferro (1 mg/kg/die) a partire dal 4° mese sino all'introduzione di una adeguata alimentazione complementare;

in lattanti di basso peso alla nascita

la supplementazione con ferro nel primo semestre di vita (1-3 mg/kg/die, in base al peso della nascita), che probabilmente migliora il neuro-sviluppo.

Nel secondo semestre:

la somministrazione di formula di proseguimento, se non disponibile il LM;

l'alimentazione complementare ricca di ferro e l'esclusione di LV intero;

la supplementazione marziale solo in popolazioni con prevalenza di IDA >5-10%.

Nella fascia di età 12-36 mesi:

un'alimentazione complementare adeguata per intake marziale e la restrizione del LV intero (<500 ml).

Tutti gli organismi viventi, dalle forme primordiali alle più complesse, necessitano di ferro per numerose funzioni biologiche quali metabolismo energetico cellulare, sintesi di DNA.

Nel nostro organismo il ferro, oligoelemento essenziale, è suddiviso in compartimenti funzionali: **metabolicamente attivo** (emoglobina, mioglobina, sistemi enzimatici), **di trasporto** (transferrina, lattoferrina, aptoglobina) e **di deposito** (ferritina, emosiderina).

Sofisticati sistemi omeostatici sono quindi preposti alla compartimentalizzazione del ferro corporeo totale, all'adeguato assorbimento e alla prevenzione del sovraccarico. Quest'ultima funzione risulta particolarmente rilevante considerando che nell'ambito dei micronutrienti il ferro presenta una critica peculiarità: il nostro organismo non possiede meccanismi per la sua escrezione. In forma libera, poi, il ferro eser-

cita effetti tossici quali generazione di radicali liberi, ossidazione delle proteine, perossidazione dei lipidi di membrana e modificazione degli acidi nucleici.

Box 1. Regolazione della biodisponibilità del Fe

L'assorbimento intestinale di ferro è direttamente proporzionale alle necessità dell'eritropoiesi (*regolatore eritroide*) e inversamente proporzionale all'entità dei depositi (*regolatore dei depositi*).

L'epcidina è un ormone di origine epatica che controlla il bilancio tra domanda e offerta di ferro. Nonostante i meccanismi omeostatici non siano stati ancora completamente chiariti, tale peptide è finemente regolato sia dalle quantità di ferro-transferrina circolante, sia dalle riserve marziali intracellulari. L'epcidina regola la disponibilità del ferro in base alle necessità, inibendo

direttamente la ferroportina 1 (proteina transmembrana che trasporta il ferro al di fuori della cellula). Lo 'spegnimento' dell'epcidina permette l'assorbimento massimale di ferro, contribuendo al regolatore eritroide. Altre altre proteine coinvolte nella regolazione del metabolismo marziale sono: il recettore 2 della transferrina (TfR2), l'emojuvelina, ed una proteina simile alle molecole HLA di classe I, codificata dal gene HFE (sul braccio corto del cromosoma 6), espressa a bassi livelli su tutte le cellule ma soprattutto sugli epatociti e nelle cripte dell'intestino tenue, e che riveste un ruolo determinante interagendo con il TfR2 e modificandone l'affinità per la transferrina.

Nel 2014, infine, è stato scoperto l'**eritroferone (ERFE)**, considerato il vero regolatore eritroide¹.

Nonostante la preponderante percentuale di ferro emoglobinico

deputato al trasporto di ossigeno (75% del patrimonio marziale alla nascita) e mioglobino (4%), non va trascurata la valenza funzionale del ferro presente nei composti proteico-enzimatici (0,5%), in forma eme (citocromi, catalasi, perossidasi) o non-eme (NADH-deidrogenasi, ribonucleotidil-reduttasi, succinico-deidrogenasi, xantina-ossidasi). Tali ferroproteine sono coinvolte in funzioni vitali quali il trasporto di elettroni all'interno della cellula e la replicazione del DNA. Altri enzimi, pur non contenendo ferro, lo richiedono quale cofattore (aconitasi e triptofano-pirrolasi).

Box 2. Il ferro nello sviluppo fetale e nella prima infanzia

La recente interpretazione di un genoma dinamico e interattivo con l'ambiente (epigenetica) ha rivoluzionato l'approccio interpretativo delle patologie umane, allargando il panorama scientifico ristretto, fino ad un passato recente, al fatalistico software genetico.

Le prime fasi della vita (compresa quella intrauterina) rappresentano finestre temporali di opportunità ma anche di estrema vulnerabilità in ragione della immaturità e plasticità epigenetica dell'organismo. Nel corso dei cosiddetti "primi 1.000 giorni di vita" (intercorrenti dal concepimento al compimento del secondo anno) si formano i principali meccanismi omeostatici (sistema psico-neuro-immuno-endocrino). Insulti ambientali e soprattutto nutrizionali inducono in tessuti e organi in via di sviluppo processi di adattamento che ipotecano, a medio e lungo termine, patolo-

gie dismetaboliche, immunitarie e cardiovascolari in epoche successive della vita². È questa in sostanza la teoria dell'origine precoce delle malattie dell'adulto (la cosiddetta DOHaD)^{3,4}. Il *timing* di esposizione rivestirebbe un ruolo più rilevante della natura stessa degli agenti nocivi (xenobiotici) e delle condizioni carenziali.

Nella vita intrauterina l'esposizione a una nutrizione non bilanciata è in grado di determinare variazioni nello sviluppo e nell'espressione genica. Una mole di evidenze scientifiche ha dimostrato che durante la gestazione l'ambiente nutrizionale e metabolico può programmare in modo permanente la struttura fisiologica del nascituro, con ricadute funzionali ed organiche nella vita adulta^{5,6}.

L'adeguato apporto di micronutrienti funzionali e di ferro in particolare riveste un ruolo cruciale nel *programming* nutrizionale. L'ottimizzazione del suo bilancio, difatti, risulta indispensabile non solo per le funzioni eritropoietiche, ma soprattutto per quelle non ematologiche (ciclo cellulare, immunocompetenza, sviluppo e funzioni cerebrali).

A differenza della ID, il cui impatto in termini di costo organo-funzionale è poco noto, la relativa IDA è stata associata ad alterazioni delle performance fisiche, cognitive e comportamentali, dello sviluppo neurologico, della crescita e immunocompetenza^{7,8}. Considerando il coinvolgimento 'sistemico' conseguente a un deficit significativo e persistente in epoche precoci della vita⁹, risulta legittimo adottare la definizione di **malattia sideropenica** propo-

sta decenni fa da Tomas Walter in sostituzione del termine anemia. Tale affezione rappresenta la carenza nutrizionale più diffusa nella popolazione mondiale, con stime, sia pure non aggiornate, che si attestavano su 600 milioni di individui¹⁰.

Il ferro e lo sviluppo neuro-cognitivo

Il sistema nervoso si sviluppa in un lungo arco di tempo che si estende dal periodo embrionale sino all'adolescenza¹¹. Benchè anche in età adulta continuino processi di plasticità sinaptica, lo *spurt* si realizza nell'ambito di una finestra temporale precoce e relativamente breve: il cervello umano triplica il proprio peso dalla nascita fino al terzo anno di vita, periodo in cui raggiunge l'85% del volume di quello adulto¹². Il suo sviluppo è un complesso processo dinamico caratterizzato da cambiamenti progressivi e regressivi la cui modulazione è condizionata da fattori ambientali¹³. La "potatura" di neuroni e sinapsi rappresenta un processo regolativo determinante nel modificare la struttura del sistema nervoso a partire dalla vita fetale. La selezione di neuroni comporta una configurazione più efficiente mediante un meccanismo felicemente espresso dall'aforisma anglosassone *use or lose* (usalo o lo perdi)¹⁴.

Nel corso dei primi 2-3 anni di vita il sistema nervoso risulta essere particolarmente vulnerabile a *noxae* ambientali (metalli pesanti, diossine, pesticidi) e significativi deficit nutrizionali che interferiscono con la normale ontogenesi dei processi di sviluppo. La carenza di determinati macro e micronutrienti in

epoche precoci della vita (sviluppo intrauterino, periodo perinatale e primi anni di vita) svolgerebbe un ruolo cruciale nel "programmare" e pertanto condizionare lo sviluppo ottimale di organi e apparati, rappresentando un cofattore ambientale di tutto riguardo.

Il ferro è un elemento indispensabile per lo sviluppo post-natale del sistema nervoso, periodo in cui i neuroni completano il complesso *network* di connessioni. Durante i primi mesi di vita la criticità del bilancio marziale risiede nella concomitanza temporale di processi maturativi del sistema nervoso (sintesi di neurotrasmettitori, sfoltimento sinaptico, mielinizzazione, rimodellamento dendritico) con l'elevato rischio di incorrere già nella prima infanzia in condizioni di depauperamento marziale ("finestra di vulnerabilità")¹⁵⁻¹⁷. La biologia dei sistemi e l'impiego delle tecnologie molecolari cosiddette "omiche" ha rivelato che alcuni geni coinvolti nello sviluppo del linguaggio e delle abilità linguistiche sono altamente espressi solo nella vita fetale e nella prima infanzia.

In letteratura vi sono tanti lavori di elevate qualità metodologica che associano condizioni carenziali gravi e persistenti ad alterazioni dello sviluppo cognitivo, motorio e comportamentale¹⁸⁻²⁰. Recentemente Monk ha confermato che bambini esposti in periodo neonatale a inadeguato apporto marziale presentano alterato sviluppo motorio e neuro cognitivo²¹.

Generalmente, una condizione di ID può essere riscontrata senza la concomitante IDA. Rimane un problema aperto e controverso se tale deficit possa comportare ritardi o disturbi dello sviluppo. Solo uno

studio ha dimostrato efficacia significativa della supplementazione marziale nel migliorare lo score di test motori e intellettivi in bambini sideropenici²².

Il fabbisogno di ferro nel primo anno di vita

Nel primo semestre di vita il patrimonio marziale del lattante dipende esclusivamente da due risorse: il latte (materno o formula) e il ferro di riserva presente alla nascita, la maggior parte del quale si è accumulato durante le ultime 10 settimane di gestazione²³. Generalmente la maggior parte dei lattanti sani nati a termine e alimentati esclusivamente al seno è protetta per tale periodo. Tuttavia, sono state riscontrate condizioni di ID (dallo 0% al 15% secondo i diversi studi) e franca IDA (dallo 0% al 4%) in *setting* internazionali, e particolarmente in quelli penalizzati da ridotte risorse economiche²⁴. Nonostante una inimitabile biodisponibilità²⁵, il contenuto di ferro del LM non è elevato²⁶. In contesti sociali economicamente precari l'esclusivo allattamento al seno oltre il primo semestre di vita è stato associato ad un incrementato rischio di IDA al nono mese²⁷. Un regime dietetico inadeguato a soddisfare il fabbisogno marziale del lattante non può più essere integrato dal ferro di deposito, risorsa a cui attinge solo nel corso del primo semestre.

Pertanto, le scorte marziali della nascita rivestono un ruolo cruciale nella prevenzione dello stato carenziale. È altrettanto doveroso precisare che per alcuni aspetti i determinanti di tale dote rimangono ancora lontani da una completa definizione²⁴. Principali cause di ID in età pediatrica riconducibili a ridotte

riserve alla nascita sono gemellarità, prematurità, exanguino-trasfusione, grave IDA della madre. Numerosi studi hanno dimostrato che il ritardato clampaggio del cordone ombelicale determina un aumento dell'ematocrito nelle prime ore di vita e ricadute positive sul patrimonio marziale^{28,29}.

A partire dal secondo semestre di vita (periodo in cui si realizza il depauperamento dei depositi), il ferro corporeo totale deve progressivamente aumentare di circa il 70% per far fronte all'elevato ritmo di crescita e all'espansione della massa emio-mioglobinica ai quali vengono destinati più dei 2/3 del ferro assorbito. L'aumento del peso corporeo infatti si associa all'espansione del volume ematico: ad ogni chilogrammo di peso acquisito corrisponde un incremento di 75 ml di sangue (pari a 9 g di emoglobina e a 30,5 mg di ferro). Pertanto, il secondo semestre viene considerato il periodo più vulnerabile dell'età evolutiva.

La componente latte della alimentazione infantile deve contribuire a soddisfare specifici fabbisogni nutrizionali. In considerazione dunque degli inconfutabili benefici sullo sviluppo cognitivo, affettivo e relazionale del bambino, l'OMS^{30,31} e varie Società Scientifiche internazionali raccomandano l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita, integrato con alimenti complementari nel secondo semestre e proponibile anche oltre il primo anno.

Se la valenza funzionale di un prolungato allattamento al seno è generalmente condivisa, non c'è accordo su quale sia il latte più idoneo a sostituire quello materno dopo il primo anno di vita, in caso di indi-

sponibilità. La *querelle* scientifica verte sull'alternativa tra LV intero pastorizzato e i cosiddetti "latti di crescita". Il rationale per il loro utilizzo si basa fondamentalmente su due parametri compositivi: il tasso proteico inferiore a quello del LV intero e la supplementazione con micronutrienti quali ferro, zinco, acido docosaesaenico (DHA), acido α -linolenico (ALA) e vitamina D³². RCT^{33,34} eseguiti per valutare la valenza marziale di latti formula supplementati con ferro (fino ai 18 mesi) *versus* LV intero pastorizzato hanno mostrato che l'assunzione di generose quantità di quest'ultimo (circa 600 ml/die) incrementa il rischio di IDA. Studi epidemiologici europei suggeriscono che l'*intake* di quantitativi eccedenti 450 ml/die si associa al rischio di ID^{35,36}.

Il documento EFSA afferma che i latti di crescita non possono essere considerati '*as a necessity*' per soddisfare i fabbisogni nutrizionali dei bambini nella prima infanzia, considerando l'apporto di altri alimenti presenti in una dieta bilanciata. Comunque è altrettanto doveroso segnalare che, a fronte della necessità di valutare individualmente che la dieta sia effettivamente bilanciata, il panel di esperti EFSA³⁷ ha riconosciuto nei lattanti e *toddler* europei ridotti apporti di ferro³⁸.

Sideropenia ed anemia da carenza di ferro

Si stima che nel mondo circa il 25% dei bambini in età prescolare sia affetto da IDA³⁹. Per i lattanti europei le percentuali di tale patologia risultano essere sensibilmente ridotte (<2% nel primo semestre, 2-3% nel secondo e 3-9% da 1 a 3 anni)^{40,41} mentre la prevalenza di ID varia tra il 5% e il 20%.

Il NHANES, programma di studi condotti periodicamente dal NCHS e disegnato per stabilire lo stato nutrizionale e di salute della popolazione statunitense (bambini e adulti), nei risultati del primo progetto (1970-75) rivelarono un'elevata quanto inattesa incidenza di IDA in età infantile, ma al tempo stesso catalizzarono interventi governativi e progetti scientifici finalizzati a realizzare programmi sanitari e nutrizionali: valutazione dello stato marziale in gravidanza, promozione dell'allattamento materno, adeguata alimentazione complementare, sostituzione del LV intero con formule di proseguimento sino al primo anno di vita.

Nelle società industrializzate, riscattate da carenze nutrizionali conclamate, la facile disponibilità di cibo ha indubbiamente esorcizzato lo spettro della miseria ma, al tempo stesso, ha indotto a sottostimare deficit nutrizionali cosiddetti "marginali", forme subcliniche e pertanto insidiose di malnutrizione. Lo confermano dati epidemiologici che riportano una inaccettabile prevalenza di ID (fino al 30%) riscontrata in *toddler* di Paesi industrializzati⁴². Negli Stati Uniti la prevalenza di ID in lattanti e *toddler* varia dall'8% al 14%⁴³⁻⁴⁵.

In uno studio islandese Thorisdottir et al. hanno riscontrato condizioni sideropeniche nel 9% di lattanti di 6 mesi, con stime più elevate (21%) in quelli alimentati con LV intero e sensibilmente più ridotte in lattanti che assumono prevalentemente LM (2,6%) o formula (1,4%)⁴⁶. Rimanendo in ambito europeo e come tale in contesti socio-economici con standard soddisfacenti, un recente studio tedesco ha evidenziato ID nel 19% di lattanti a 7

mesi alimentati prevalentemente al seno e IDA nel 4%. Al decimo mese di vita le percentuali di ID risultavano incrementate (21%) a differenza di quelle relative a IDA (2%). Non fu riscontrata alcuna condizione carenziale di ferro nei lattanti che assumevano formula⁴⁷.

La bassa assunzione di ferro emersa in una recente indagine (Studio Nutrintake), condotta su lattanti e *toddler* italiani⁴⁸ induce doverose riflessioni se si considera la potenziale progressione in IDA.

Nonostante le ultime determinazioni del NHANES abbiano registrato l'auspicata riduzione di ID nel lattante, la finestra di opportunità dei primi 1.000 giorni di vita continua a rimanere socchiusa per "*black, and poor children*": per questi 'figli di un Dio minore' la prevalenza di ID non si è modificata nel corso di trenta anni, rimanendo vergognosamente elevata⁴⁹.

Fisiopatologia e stadi della carenza di ferro

In corso di carenza marziale l'organismo, al fine di assicurare livelli ottimali di emoglobina, depaupera inizialmente il ferro di deposito e successivamente quello enzimatico, in tre fasi consecutive:

- I stadio, deplezione del ferro di deposito (ID), solitamente connotato da bassi livelli di ferritina sierica. Dopo il depauperamento delle scorte viene coinvolto il compartimento funzionale e quindi la sintesi degli enzimi (sideroenzimopenia) e della emoglobina (eritropoiesi ferro-carente). Se il bilancio negativo persiste subentra il
- Il stadio, eritropoiesi ferro-carente (IDE). Tale fase subclinica che anticipa il III stadio può essere iden-

tificato con la determinazione dell'emoglobina, della protoporfirina eritrocitaria libera (indice di sintesi imperfetta dell'emoglobina), dei recettori solubili della transferrina (sTfR, espressione di stress metabolico della cellula a seguito di richieste marziali non soddisfatte), della transferrina sierica (proteina deputata al trasporto del ferro in circolo), della TIBC, e della percentuale di saturazione della transferrina. Una sideroenzimopenia significativa e persistente comporta alterazioni strutturali e metaboliche non evidenti clinicamente ma con elevato costo biologico.

– Il stadio, anemia sideropenica (IDA). Un valore di ferritina inferiore a 10 µg/L è stato suggerito quale cut-off per sospettare una condizione di deplezione marziale; tuttavia essa è anche una delle proteine che si eleva nella flogosi, pertanto una sua normale concentrazione sierica riflette le riserve del compartimento di deposito solo in assenza di stati flogistici. A fronte di quanto esposto, il *Committee on Nutrition* dell'AAP raccomanda una concomitante determinazione della PCR. La stessa Società Scientifica propone lo *screening* a 12 mesi di vita che valuti il valore di emoglobina. Se questo dovesse risultare inferiore a 11 g/dl, sarà necessario determinare i livelli di ferritina sierica e di PCR o il contenuto emoglobinico reticolocitario⁵⁰. L'OMS considera uno stato anemico quando la concentrazione di emoglobina è -2SD rispetto alla distribuzione media di una popolazione sana di uguale età e sesso⁵¹.

La supplementazione

La vasta mole di evidenze epidemiologiche e cliniche relative alla

carenza marziale, espressa sia come ID che IDA, rende ragione dell'enorme interesse che la comunità scientifica internazionale ha polarizzato sull'eventuale adozione della supplementazione di ferro nelle varie epoche della vita^{52,53}.

Nel 2020 saranno incluse nelle *Dietary Guidelines for Americans*, redatte per la prima volta nel 1980⁵⁴, raccomandazioni dietetiche per lattanti nel secondo semestre di vita e bambini fino ai 2 anni (*toddler*). Benchè tale fascia d'età sia generalmente considerata distinta nelle stime mondiali di ID e IDA, i relativi fabbisogni nutrizionali sono attualmente estrapolati da quelli di bambini più grandi e soggetti adulti.

In assenza di chiare evidenze sarebbe ragionevole seguire raccomandazioni delle Società Scientifiche: promozione dell'allattamento esclusivo, promozione delle formule fortificate con ferro quando è necessaria l'assunzione di formula, posporre l'assunzione di LV come bevanda principale alla fine del primo anno di vita e promuovere l'assunzione di alimenti complementari ricchi di ferro⁵⁵.

I lattanti pretermine sono ad elevato rischio di esaurire le scorte marziali molto prima dei nati a termine sani. Pertanto, è pratica comune somministrare ferro *per os* ai pretermine e ai neonati di basso peso alla nascita per prevenire l'IDA. Comunque, da quanto emerso in una revisione Cochrane, non ci sono chiare evidenze di benefici su esiti a lungo termine quali crescita e sviluppo neuro-comportamentale⁵⁶. Tra l'altro, rimangono incerti anche *timing* e durata ottimale dell'intervento dietetico marziale supplementivo.

Anche la recente RS dell'*Agency for Healthcare Research and Quality U.S.*

Department of Health and Human Services conclude che sono necessari ulteriori studi per valutare i benefici ed i rischi della supplementazione marziale di routine nella prevenzione dell'IDA nei bambini di 6-24 mesi. Ci sono alcune evidenze sul miglioramento dei valori ematici, ma mancano studi su esiti clinici, inclusi quelli relativi allo sviluppo⁵⁷. Benchè sia esiguo il numero di RCT relativi all'efficacia della supplementazione marziale in epoca prenatale^{58,59} non sono stati dimostrati vantaggi sul quoziente intellettivo e stato comportamentale nel follow-up a 4 anni.

La somministrazione di ferro postnatale (0-9 mesi) non ha mostrato effetti benefici in 5 RCT finalizzati a valutarne l'efficacia sull'MDI delle Scale BSID* nei primi 18 mesi di vita⁶⁰⁻⁶⁴. Più positivi gli effetti della supplementazione postnatale nella valutazione delle performance motorie, convalidate dal PDI: le MA di 3 dei citati RCT hanno evidenziato nel gruppo attivo rispetto a quello controllo significativi vantaggi.

Per gli eventuali benefici della terapia marziale su sviluppo psicomotorio e performance cognitive in bambini sotto i tre anni affetti da IDA, un recente update di revisione Cochrane conclude con "nessuna evidenza convincente"⁶⁵.

Nell'ambito delle strategie nutrizionali finalizzate a prevenire stati di ID, l'AAP⁶⁶ raccomanda, per lattanti nati a termine esclusivamente alimentati al seno o con allattamento misto in cui prevale la componente materna, la supplementazione di ferro (1 mg/kg/die) a partire dal 4° mese e sino all'introduzione di un'adeguata alimentazione complementare. L'USPSTF, invece, non raccomanda né supplementazione né

screening nei bambini sani di Paesi a bassa prevalenza di ID⁵⁷.

Sulla base delle evidenze a disposizione, il recente *position paper della Committee on Nutrition* dell'ESP-GHAN propone raccomandazioni per differenti condizioni e fasce di età⁶⁷:

- in lattanti di basso peso alla nascita la supplementazione con ferro nel primo semestre di vita (1-3 mg/kg/die, in base al peso della nascita) previene l'insorgenza di IDA e probabilmente migliora il neuro-sviluppo;
- la supplementazione della gestante non migliora lo stato marziale del lattante in contesti europei;
- la supplementazione di ferro nel corso del primo semestre di vita in lattanti alimentati al seno non riduce l'insorgenza di IDA a 6 mesi in popolazioni con prevalenza già bassa (<5-10%);
- qualora il LM sia parzialmente o totalmente indisponibile nel primo semestre di vita, i latti formula fortificati con ferro preven- gono l'insorgenza di IDA e proba- bilmente migliorano il neuro-svi- luppo;
- nel secondo semestre di vita la somministrazione di latti formula di proseguimento previene l'in- sorgenza di IDA. Le evidenze di- sponibili sulla ottimizzazione del neuro-sviluppo risultano essere contrastanti;
- l'alimentazione complementare (4-12 mesi) ricca di ferro e l'esclu- sione di LV intero previene l'in- sorgenza di IDA;
- nella fascia di età 4-12 mesi la supplementazione marziale pre- viene l'insorgenza di IDA e può migliorare il neuro-sviluppo, ma solo in popolazioni con prevalen-

za di IDA elevata (>5-10%) a 6-12 mesi di vita;

- gli studi relativi alla necessità di supplementare con ferro la fascia di età 12-36 mesi (*toddler*) sono scarsi. Ma un'alimentazione com- plementare adeguata per intake marziale e la restrizione di LV in- tero (<500 ml) potrebbero preve- nire l'insorgenza di IDA.

La quinta edizione delle *Nordic Nu- trition Recommendations*⁶⁸ articola le posizioni dell'*expert panel* sulla forza delle evidenze:

- *evidenza suggestiva* sulla pre- venzione o sul trattamento di ID e IDA nel migliorare lo sviluppo cognitivo, motorio e comporta- mentale del bambino piccolo;
- *evidenza suggestiva* sul tratta- mento marziale dell'IDA nel mi- gliorare attenzione e concentra- zione dei bambini in età scolare e delle donne;
- *evidenza insufficiente* che l'assun- zione di ferro a dosi suggerite nella 4^a edizione delle *stesse rac- comandazioni* (8 mg/ die) possa arrecare danni alla salute;
- *evidenza insufficiente* nel suggeri- re la supplementazione di ferro a lattanti sani con peso alla nascita normale, esclusivamente allattati al seno, durante il primo seme- stre di vita, in contesti sociali in- dustrializzati. In caso di indispo- nibilità del LM, la formula, fortifi- cata con 4-8 mg/L, risulta efficace e sicura in lattanti con peso alla nascita nella norma;
- *evidenza probabile* che sommi- nistrare ferro (1-2 mg/kg/die) a lattanti con basso peso alla nasci- ta (<2,500 g), sino al sesto mese, prevenga l'IDA e riduca il rischio di sviluppare in epoche successi- ve della vita problemi comporta- mentali;

- *evidenza probabile* che ID e IDA possano essere effettivamente prevenute nelle donne gravide, somministrando ferro alla dose di 40 mg/die, a partire dalla 18^a-20^a settimana di gestazione;
- *evidenza probabile* che un elevato *intake* di ferro eme (non alimen- tare), non-eme o supplementare sia associato ad un incrementato rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

Box 3. Scale Bayley di valuta- zione dello sviluppo cognitivo e psicomotorio

Le scale Bayley (BSID) sono uno strumento di valutazione dello sviluppo cognitivo e psicomotorio del bambino di età compresa tra 1 e 42 mesi, che indaga aspetti cognitivi, linguistici, motori, emotivi e comportamentali anche di lattanti. Le 3 scale sono complementari.

La **scala mentale** valuta il livello cognitivo del bambino (178 item di difficoltà crescente). Analiz- zando memoria, attenzione, *pro- blem solving*, linguaggio, concetti dei primi numeri, generalizzazio- ne, classificazione, permette di ricavare l'MDI;

La **scala motoria** valuta motricità fine e grossolana, controllo e coordinazione, manipolazione, pregrafismo, permettendo di ri- cavare il PDI;

La **scala di registrazione del comportamento** è complemen- tare alle precedenti. Le informa- zioni vengono rilevate durante la somministrazione delle altre due scale e riguardano aspetti del comportamento esibiti durante l'esecuzione delle prove. Valuta aspetti qualitativi del compor-

tamento del bambino durante il test, quali orientamento/impegno, attenzione/attivazione (grado di interesse verso materiale stimolo, attività, esaminatore e caregiver), performance motorie (grado di controllo del movimento, presenza di tremori, movimenti rallentati o frenetici) e domande addizionali per valutare il grado di adattamento ai cambiamenti di materiali-stimolo.

Bibliografia

1. <http://www.hematology.org/Thehematologist/Years-Best/3599.aspx>
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382(9890):427-451.
3. Chen T, Liu HX, Yan HY, et al. Developmental origins of inflammatory and immune diseases. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(8):858-65.
4. Murphy MO, Cohn DM, Loria AS. Developmental origins of cardiovascular disease: Impact of early life stress in humans and rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 Mar;74(Pt B):453-465.
5. Das JK, Salam RA, Kumar R, Bhutta ZA. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. *Syst Rev* 2013;2:67.
6. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients* 2015;7:1744-68.
7. Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982;19:19-30.
8. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestation of iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 1986;6:13-40.
9. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010;13(2):54-70.
10. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38(3):302-16.
11. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl 3):S511-S533.
12. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 1979;3:79-83.
13. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl):1765S-1771S.
14. Edelman GM, Galli JA. Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front Integr Neurosci* 2013;7:63.
15. Carlson ES, Tkak I, Magid R, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr* 2009;139(4):672-9.
16. Youdim MBH, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol* 2000;46(3):491-500.
17. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem Soc Trans* 2008;36:1267-71.
18. 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;85(4):931-945.
19. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133:51468-51472.
20. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr* 2011;141:S740-S746.
21. Monk C, Georgieff MK, Xu D, et al. Maternal prenatal iron status and tissue organization in the neonatal brain. *Pediatr Res* 2016;79(3):482-488.
22. Akman M, Cebeci D, Okur V, et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatrica* 2004;93(10):1391-1396.
23. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev* 2013;71(1):35-51.
24. Ziegler EE, et al. Iron stores of breastfed infants during the first year of life. *Nutrients*. 2014; 6: 2023-2034
25. Hicks PD, et al. Iron deficiency, but not anemia, upregulates iron absorption in breast-fed Peruvian infants. *J. Nutr.* 2006, 136, 2435-2438. Dube K, Schwartz J, Mueller M.J. et al. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clin. Nutr.* 2010, 29, 773-778.
26. Nikniaz L, et al. Maternal body mass index, dietary intake and socioeconomic status: differential effects on breast milk zinc, copper and iron content. *Health Promot Perspect* 2011;1:140-146.
27. Meinen-Derr JK, et al. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. *J Nutr* 2006;136:452-458
28. Andersson O, Hellström-Westas L, Domellöf M. Elective caesarean: does delay in cord clamping for 30 s ensure sufficient iron stores at 4 months of age? A historical cohort control study. *BMJ Open* 2016;2:6 e012995.
29. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD003248.
30. World Health Organization. The optimal duration of exclusive breastfeeding: report of an expert consultation. www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf World Health Organization.
31. Horta BL, Victora CG. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, 2013.
32. Miniello VL, Diaferio L, Verduci E. *Latti di crescita. Manuale di Nutrizione in età evolutiva.* Cuzzolin Editore, 2016.
33. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child* 1999;81:247-52.
34. Singhal A, Morley R, Abbott R, et al. Clinical safety of iron-fortified formulas. *Pediatrics* 2000;105:E38
35. Bramhagen A, Axelsson I. Iron status of children in southern Sweden: effects of cow's milk and follow-on formula. *Acta Paediatr* 1999; 88:1333-7.
36. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:901-6.
37. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union, EFSA Journal 2013;11(10):3408
38. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12:3760.
39. McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-54
40. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL, et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;130:1038-1045.
41. Male C, Persson LA, Freeman V, et al. Prevalence of iron deficiency in 12-month infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr* 2001;90:492-498.
42. Butte NF, Fox MK, Briefel RR, et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes. *J Am Diet Assoc* 2010;110:S27-S37
43. Bamberg R. Occurrence and detection of iron-deficiency anemia in infants and toddlers. *Clin Lab Sci*. 2008;21:225-231.
44. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:374-81.
45. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, et al. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in 12-36-month-old children from low-income families. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1269-75.
46. Thorisdottir AV, Ramel A, Palsson GI, et al. Iron status of one-year-olds and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. *Eur J Nutr* 2013;52:1661-1668.
47. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, et al. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clin Nutr* 2010;29:773-778.
48. Zuccotti GV, Cassatella C, Morelli A, et al. Nutrient intake in Italian infants and toddlers from North and South Italy: the Nutrintake 636 study. *Nutrients* 2014;6:3169-3186.
49. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, et al. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:374-381.
50. Baker RD, Greer FR, and the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
51. WHO, UNICEF, UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001: WHO/NHD/01.3.

52. Eden AN, Sandoval C. Iron deficiency in infants and toddlers in the United States. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29:704-709.
53. World Health Organization. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Program Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001: WHO/NHD/01.3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. Available at: www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm. Accessed September 29, 2008.
54. USDA; US Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans, 2010. 7th ed. Washington (DC): US Government Printing Office, 2010
55. Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1684-1690.
56. Mills RJ1, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD005095
57. Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougatsos C. Evidence Synthesis Number 122. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Children Ages 6 to 24 Months: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation AHRQ Publication No. 13-05187-EF-1 March 2015
58. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavior of children at 4 y of age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1112-1117.
59. Parsons AG, Zhou SJ, Spurrier NJ, et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early school age: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2008;99:1133-1139.
60. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr*. 2003;143:582-586.
61. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr* 2004;80:729-736.
62. Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J, et al. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994;125:527-534.
63. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomized trial. *Arch Dis Child* 1999;81:247-252.
64. Yalcin SS, Yurdakok K, Acikgoz D, et al. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000;42:625-630.
65. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001444
66. Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-1050.
67. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-129.
68. Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57 . doi: 10.3402/fnr.v57i0.21667. Print 2013.

IODIO

Key Point

Lo iodio è un micronutriente essenziale, presente nell'organismo umano in concentrazioni pari a 15-20 mg, concentrato quasi esclusivamente nella tiroide (il 60% come iodotirosina, il 30% come iodotiroina).

Lo iodio è fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei T3 e T4, pertanto è necessario per i processi di sviluppo e accrescimento fin dall'epoca fetale, in cui contribuisce allo sviluppo del SNC, nelle epoche successive modula l'accrescimento corporeo e i processi metabolici dell'organismo umano.

La fonte principale di iodio è rappresentata dagli alimenti, il cui contenuto varia: per quelli di origine vegetale dipende dalle concentrazioni di iodio del terreno in cui sono coltivati, mentre per quelli di origine animale dipende dalle concentrazioni di iodio assunte dagli animali con l'alimentazione. I pesci di mare e i crostacei sono gli alimenti con le concentrazioni maggiori (50-100 µg), uova e latte ne contengono rispettivamente 9-10 µg e 3-4 µg. Acqua, vegetali e frutta ne hanno un contenuto relativamente scarso.

Lo iodio si trova inoltre addizionato nel sale alimentare: ogni grammo di sale contiene 30 µg di iodio.

Per i lattanti fino all'età di 6 mesi l'unica fonte alimentare di iodio è rappresentata dal LM, in particolare il colostro ne è molto ricco, le sue concentrazioni decrescono nel latte maturo arrivando a 100 µg/L, ovvero un apporto di 40-80 µg/die per un lattante allattato esclusivamente al seno.

I LARN 2014 definiscono le seguenti assunzioni adeguate:

- lattanti: 70 µg/die;
- bambini da 1 a 10 anni: 100 µg/die;
- adolescenti dagli 11 ai 17 anni: 130 µg/die.

La supplementazione di iodio avviene principalmente con l'utilizzo del sale iodato. Tuttavia l'aggiunta di sale negli alimenti è scoraggiata fino ai due anni di età, pertanto in questa fascia d'età è consigliabile l'utilizzo di latte formulato fortificato in iodio e successivamente di LV fortificato, ove disponibile, e di incrementare il consumo di cibi ricchi in iodio come il pesce. Nel bambino e nell'adolescente con dieta varia non vi sono evidenze circa la necessità di integratori alimentari a base di iodio.

Apporti subottimali di iodio possono determinare condizioni di ipertireotropinemia isolata associate a performance cognitive subottimali, in particolare nelle competenze attentive.

L'eccesso iodico è infrequente, la tiroide infatti è in grado di tollerare quantità elevate di iodio senza che si verifichino eventi avversi e lo iodio in eccesso viene eliminato con le urine. Negli adulti l'eccesso di iodio aumenta il rischio di tiroiditi autoimmuni, ipo- o ipertiroidismo e gozzo. In epoca neonatale l'esposizione a disinfettanti iodati utilizzati al momento del parto può determinare ipotiroidismo nel neonato. In età pediatrica l'esposizione ad eccesso di iodio può avere effetti sul volume della tiroide determinando gozzo.

L'impiego della ioduria delle 24 ore non è raccomandata come marcatore dello status iodico, se non per escludere un sovraccarico di iodio (normali valori di ioduria compresi tra 100 e 200 µg/L). Va sottolineato che il riscontro di un valore di ioduria < 100 µg/L non è indicativo di uno stato carenziale, ma potrebbe riflettere una recente scarsa assunzione alimentare.

Assorbimento e biodisponibilità nella somministrazione per via orale.

L'organismo contiene circa 10-20 mg di iodio, soprattutto in forma organica, legato alla tireoglobulina (il 60% come T4 e il 30% come T3).

Lo iodio presente nella dieta è facilmente assorbito dall'intestino

tenue ed è trasportato, soprattutto come ioduro, nel plasma verso diversi tessuti che lo concentrano, tra cui ovviamente la tiroide.

L'eliminazione è quasi interamente urinaria, per cui può essere utilizzata come stima degli apporti. Piccole quantità vengono eliminate con le feci ed il sudore.

A cosa serve

Nell'organismo umano, lo iodio viene captato a livello della tiroide, dove entra nella sintesi degli ormoni tiroidei T3 e T4.

Le funzioni di T3 e T4, e quindi indirettamente dello iodio, sono molteplici, e variano in relazione alle fasi della vita, andando dall'influenza sullo sviluppo del SNC nella vita fe-

tale, alla modulazione dell'accrescimento corporeo in età infantile, alla regolazione di numerosi processi metabolici nella maggior parte delle cellule in età adulta.

Alimenti in cui è contenuto

La fonte principale di iodio per l'organismo umano è rappresentata dagli alimenti, il cui contenuto di iodio è estremamente variabile: la concentrazione di iodio nei vegetali dipende dalla quantità di iodio presente nel terreno in cui vengono coltivati, mentre negli alimenti di origine animale dipende dallo iodio assunto dagli animali con l'alimentazione. Il contenuto di iodio di un determinato terreno dipende dalla quantità di precipitazioni nonché dalla più o meno lunga permanenza degli strati superficiali del suolo. Gli alimenti più ricchi di iodio sono i pesci di mare ed i crostacei (da 50 a 100 µg). Quantità discrete sono contenute nelle uova e nel latte (rispettivamente 9-10 µg e 3-4 µg), e relativamente inferiori nella carne. Il contenuto iodico è scarso nell'acqua, nei vegetali e nella frutta.

Tuttavia, la quantità media di iodio assunta normalmente con la dieta dalla popolazione è insufficiente a soddisfare il fabbisogno giornaliero. La strategia raccomandata da OMS, Iodine Global Network e UNICEF¹⁻³ per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica, è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare, arricchendolo con opportune quantità di iodio. In Italia, in aggiunta a quello già assunto con altri alimenti, ogni grammo di sale arricchito di iodio fornisce, per legge, 30 microgrammi di iodio.

Diagnosi degli stati carenziali

La diagnosi di carenza iodica a li-

vello di popolazione viene definita mediante la concentrazione di iodio sulle urine delle 24 ore (ioduria). L'OMS definisce normale, all'interno di una popolazione, un valore mediano di ioduria compresa fra 100 e 200 µg/L (con valori <50 µg/L in meno del 20% della popolazione)⁴. Il significato diagnostico della ioduria nel singolo soggetto è invece quanto meno controverso. Considerare i soggetti con ioduria inferiore a 100 µg/L in una misurazione come affetti da deficit di iodio è inesatto, in quanto il dato potrebbe riflettere un recente *intake* di alimenti a basso contenuto iodico, ma data la variabilità del contenuto iodico negli alimenti disponibili è alquanto improbabile che il singolo individuo possa assumere alimenti poveri in iodio per lunghi periodi⁵. Pertanto, ciò che è possibile derivare da una singola misurazione della ioduria è un dato di valore epidemiologico su una data popolazione, ma non di valore diagnostico sul singolo individuo⁶ se non per escludere un sovraccarico iodico.

Rilevanza clinica delle carenze lievi/moderate asintomatiche

Vi sono evidenze in letteratura di come anche situazioni di carenza iodica lieve/moderata possano determinare conseguenze clinicamente rilevanti, se attentamente ricercate.

Apporti subottimali di iodio, sostanzialmente riconducibili a situazioni in cui l'apporto iodico è garantito dai soli alimenti, in assenza di supplementazione con sale iodato, possono determinare condizioni di ipertireotropinemia isolata, a cui associate in alcuni casi performance cognitive subottimali, in particolare nelle competenze attentive⁷.

A dimostrazione del possibile rapporto causale tra lieve carenza iodica e sviluppo cognitivo, è stato dimostrato che nei bambini con carenze iodiche lievi-moderate la supplementazione tramite integratori in età scolare (150 microgrammi di iodio per 28 settimane) potrebbe essere in grado di migliorare alcune performance cognitive⁸.

Fabbisogni

Nel neonato e nel lattante fino ai 6 mesi di vita l'unica fonte alimentare di iodio è rappresentata dal latte. In caso di allattamento materno esclusivo, il contenuto di iodio del LM dipende dallo stato iodico della madre nutrice. La concentrazione di iodio è più alta nel colostro, e decresce quindi nel latte maturo. Si stima che la concentrazione di iodio nel LM maturo di donne europee vari tra i 50 e i 100 µg/L, che si traduce in un apporto di 40-80 µg/die per il lattante allattato esclusivamente al seno, in media o leggermente inferiore al fabbisogno di 90 µg/die stabilito dalla EFSA nei primi 6 mesi di vita⁹.

Lo stesso fabbisogno di 90 µg/d è considerato adeguato fino ai 36 mesi⁹.

I LARN 2014 definiscono assunzione adeguata di iodio una dose di 70 µg/die per i lattanti, 100 µg/die per i bambini da 1 a 10 anni e 130 µg/die per gli adolescenti dagli 11 ai 17 anni, indipendentemente dal sesso¹⁰.

Sovradosaggio

L'eccesso iodico è una condizione infrequente, in quanto in condizioni fisiologiche la tiroide è in grado di tollerare quantità elevate di iodio senza che si verifichino effetti avversi, perché l'eccesso di iodio viene

escreto con le urine.

Attualmente, è stato valutato che la popolazione di almeno dieci paesi al mondo presenta un'eccesso iodico, prevalentemente dovuto ad un eccessivo arricchimento di iodio del sale alimentare o ad un'elevata concentrazione iodica nell'acqua potabile, in particolare in popolazioni che di base hanno un elevato consumo di alghe marine, come i giapponesi e i cinesi¹¹.

Negli adulti, l'eccesso iodico è stato dimostrato aumentare il rischio di tiroiditi autoimmuni, ipo- o ipertiroidismo e gozzo. Nei bambini le potenziali conseguenze di un eccesso iodico cronico non sono ancora completamente note. La prima ragione di incertezza consiste nel fatto che i *cut-off* utilizzati per la definizione di eccesso iodico in età pediatrica sono estrapolati dai *range* dell'adulto, e variano in relazione all'area geografica.

I LARN definiscono come limite massimo tollerabile di assunzione giornaliera 200 µg nella fascia 1-3 anni, 250 µg nella fascia 4-6 anni, 300 µg nella fascia 7-10 anni, 450 µg nella fascia 11-14 anni e 500 µg nella fascia 15-17 anni, indipendentemente dal sesso⁹.

L'Institute of Medicine statunitense ha invece fissato il limite massimo tollerabile a 300 µg/die nei bambini di età 4-8 anni e a 600 µg/die nei bambini/adolescenti di età 9-13 anni¹².

In epoca perinatale, è noto che l'esposizione ad eccesso iodico sotto forma di disinfettanti iodati eventualmente utilizzati al momento del parto può determinare ipotiroidismo nel neonato¹³.

In età pediatrica, l'esposizione protratta ad eccesso iodico è dimostrata esercitare effetti sul volume

tiroideo. In particolare, gozzo endemico è stato riscontrato nei bambini residenti nelle zone costiere del Giappone, con un *intake* iodico giornaliero elevato, principalmente derivante dal consumo di alghe marine; un volume tiroideo aumentato è stato anche documentato in un campione multi-etnico di bambini provenienti dai cinque continenti, con un *intake* iodico doppio rispetto al limite massimo tollerabile di assunzione giornaliera¹⁴.

È stato inoltre dimostrato che un eccesso iodico potrebbe portare ad alterazioni della funzione tiroidea, in particolare ad ipotiroidismo subclinico, soprattutto in presenza di autoimmunità tiroidea^{14,15}.

Indicazioni alla supplementazione. Posologia

L'utilizzo di sale iodato rappresenta il principale intervento per il controllo e la prevenzione della carenza iodica^{1,3}. Dal momento che in media 1 grammo di sale arricchito con iodio contiene circa 30 µg di iodio, per raggiungere 100-130 µg di fabbisogno è sufficiente assumere 3-4 grammi di sale al giorno, in aggiunta ad una dieta varia. Va sottolineato che si intende sale aggiunto "a crudo" alle preparazioni, perché i differenti tipi di cottura possono ridurre il contenuto di iodio degli alimenti dal 20 (frittura o cottura alla griglia) al 50% (bollitura).

Tuttavia, l'aggiunta di sale alle preparazioni è scoraggiata fino ai 2 anni di età. Va d'altra parte considerato che il consumo di sale iodato da parte della madre nutrice influenza significativamente il contenuto iodico del LM e, di conseguenza, lo stato iodico dell'allattato al seno¹⁶. Inoltre, nell'Unione Europea il mangime per mucche e polli può essere

fortificato in iodio, con conseguente aumento del contenuto iodico di latte e uova.

Pertanto, la European Food Safety Authority consiglia nei primi due anni di vita l'utilizzo di LV fortificato in iodio (dopo l'anno di vita) o latte formulato fortificato in iodio, o di incrementare il consumo di alimenti naturalmente fonte di iodio, come il pesce di mare. La scelta della modalità più appropriata per incrementare l'*intake* iodico dipende dalle disposizioni legislative in ambito di fortificazioni alimentari, dalle abitudini alimentari e dalla preferenza dei *caregiver*⁹.

Nel bambino ed adolescente con dieta varia e utilizzo routinario di sale iodato non vi sono evidenze che supportino la prescrizione di integratori alimentari a base di iodio.

Bibliografia

1. World Health Organization 2014. Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification_foodgrade_saltwithiodine/en/
2. Iodine Global Network. www.ign.org/index.cfm
3. United Nations Children's Fund 2008. Sustainable elimination of iodine deficiency. United Nations Children's Fund, New York. www.unicef.org/publications/files/Sustainable_Elimination_of_Iodine_Deficiency.pdf
4. World Health Organization. United Nations Children's Fund & International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.
5. Laurberg P, Andersen S, Bjarnadóttir RI, et al. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants-complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutr* 2007;10:1547-1552.
6. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 2008;99:813-818.
7. Ergür AT, Taner Y, Ata E, et al. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):21-24.
8. Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, et al. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1264-1271.
9. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013;11(10):3408, 103 pp.
10. Società Italiana di Nutrizione Umana - SINU. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana - IV Revisione. SICS Ed. 2014
11. Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr Pract* 2013;19(5):839-846.
12. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001:290-393.
13. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004;14(12):1077-1083.
14. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81(4):840-844. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):203.
15. Sang Z, Chen W, Shen J, et al. Long-term exposure to excessive iodine from water is associated with thyroid dysfunction in children. *J Nutr* 2013;143(12):2038-2043.
16. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F and Zupan J, 2007. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*, 10, 1606-11.

PAPPA REALE

Key Point

La pappa reale è un composto gelatinoso secreto dalle ghiandole ipofaringee dell'apis mellifera. È molto ricca in zuccheri, proteine, acidi grassi, aminoacidi, vitamine, sali ed elementi traccia (come ferro e calcio). Da sempre utilizzata nella medicina tradizionale, recentemente è stata oggetto anche di studi scientifici. Dalla letteratura emerge che la pappa reale può avere qualche effetto antibatterico e antimicrobico, esercita i suoi effetti sulle cellule del sistema immunitario con effetto immunomodulante ed, infine, può essere energizzante. Tuttavia, gli studi condotti sinora non permettono di trarre delle conclusioni certe sugli effetti benefici supposti e sono necessari ulteriori studi.

La pappa reale è una secrezione cremosa e gelatinosa prodotta dalle ghiandole ipofaringee e mandibolari dell'*Apis mellifera*; è fondamentale in quanto esclusiva fonte di nutrimento per l'ape regina, di cui garantisce quindi la longevità. Da sempre viene usata nella medicina tradizionale (soprattutto asiatica, con la cosiddetta apiterapia) e negli ultimi decenni numerosi studi si sono focalizzati soprattutto sulle possibili proprietà antimicrobiche, facendola diventare così, per alcuni, una possibile alternativa ai comuni medicinali. Viene venduta sotto forma di capsule, pastiglie o polvere ed è aggiunta come additivo in numerosi altri prodotti. Contiene zuccheri, proteine, acidi grassi, aminoacidi,

vitamine (riboflavina, niacina, tiamina), sali ed elementi traccia (minerali quali calcio e ferro)¹.

La pappa reale è un prodotto spesso molto sponsorizzato, e di conseguenza ricercato dal genitore, in virtù delle sue vantate proprietà benefiche per l'individuo in crescita: miglioramento/stimolo delle difese immunitarie, miglioramento del metabolismo, miglioramento del tono e della vitalità.

La letteratura disponibile indica che la pappa reale ha effettivamente buone attività antibatteriche ed antimicrobiche, soprattutto nei confronti dei germi Gram positivi e anche nei confronti di alcuni germi multiresistenti (persino alcuni MRSA). Questo chiaramente è importante, alla luce delle numerose resistenze agli antibiotici legate al loro largo consumo. Secondo alcuni studi, quindi, la pappa reale potrebbe rappresentare almeno un supporto in alcune condizioni in cui gli antibiotici convenzionali risulterebbero poco efficaci¹.

L'interessante lavoro pubblicato nel 2016 da Yuksel e colleghi ha analizzato gli effetti di propoli e pappa reale nel bambino, soprattutto per la prevenzione di patologie respiratorie. Effettivamente è emerso che la pappa reale possiede una qualche attività batteriostatica ed antimicrobica, principalmente grazie al suo contenuto di acidi organici e proteine, ma anche a seguito di stimolazione diretta di cellule del sistema immunitario (almeno nel modello murino). Un'altra proprietà studiata è quella "energizzante", che sarebbe secondaria soprattutto alla presenza dei lipidi.

Gli autori concludono però che i

lavori sino ad ora condotti non permettono di trarre conclusioni certe riguardo l'utilità di pappa reale e propoli; sono pertanto necessari ulteriori studi, anche caso-controllo, proprio per valutarne efficacia e sicurezza². Ricordiamo, infatti, che per quanto siano prodotti naturali, essi non sono scevri da rischi; nel 2006, per esempio, è stato riportato un caso di anafilassi a seguito dell'assunzione di pappa reale³.

L'EFSA nel 2011 ha espresso un parere riguardo le possibili proprietà della pappa reale; è emerso che le evidenze scientifiche al momento non sono sufficienti per poter stabilire una relazione tra consumo di pappa reale e gli effetti benefici supposti. Pertanto, per quanto non controindicata, non deve essere utilizzata con lo scopo di migliorare tali funzioni⁴.

Bibliografia

1. Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A. Royal jelly: an ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiol Res* 2016;192:130-141.
2. Yuksel S, Akyoi S. The consumption of propolis and royal jelly in preventing upper respiratory tract infections and as a dietary supplementation in children. *J Intercult Ethnopharmacol* 2016;5(3):308-311.
3. Takahama H, Shimazu T. Food-induced anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *J Dermatol* 2006;33(6):424-426.
4. EFSA 2011. Scientific Opinion. Health claims related to not sufficiently characterised foods/food constituents. 2011; 9(4):2083. <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2083>

LUTEINA

Key Point

La luteina e la zeaxantina sono due carotenoidi di origine vegetale che forniscono la tipica pigmentazione di frutta e verdura. L'uomo non è in grado di sintetizzarle in maniera autonoma per cui devono essere introdotte con la dieta (frutta e verdura).

Per il neonato e il lattante la fonte principale è rappresentata dal LM, ed è stato dimostrato che supplementando le donne che allattano al seno la concentrazione di tali carotenoidi aumenta nel LM.

L'importanza della luteina deriva dalla sua attività antiossidante a livello oculare, dove contrasta la produzione di radicali liberi e inibisce la perossidazione dei lipidi di membrana. Gli effetti della luteina a livello oculare hanno suscitato interesse soprattutto per la prematurità e la riduzione delle complicanze ad essa associate, come la retinopatia del pretermine. Tuttavia gli studi condotti sin ora non hanno mostrato un effetto significativo del trattamento con luteina rispetto al placebo. La luteina è inoltre importante per i suoi effetti a livello cerebrale, in quanto sembrerebbe migliorare le funzioni esecutive e la memoria. Data la scarsità di dati disponibili in letteratura, sono necessari ulteriori studi per poter raccomandare la supplementazione in maniera certa e sicura.

La luteina e il suo isomero zeaxantina sono due carotenoidi di origine vegetale, pigmenti liposolubili che conferiscono la tipica colorazione

a frutta e verdura; hanno proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie, importanti soprattutto a livello dell'occhio, in quanto proteggono la retina dal danno fotoindotto, legato all'esposizione alla luce blu.¹ Recentemente è stato suggerito un possibile ruolo anche in ambito cognitivo, con meccanismi ancora non del tutto chiari: studi di metabolomica condotti in aree implicate nell'apprendimento e nella memoria (corteccia frontale, ippocampo, corteccia occipitale) hanno ipotizzato che verosimilmente interviene in diversi *pathway*, tra cui quelli che coinvolgono aminoacidi e neurotrasmettitori cerebrali.²

L'uomo non è in grado di sintetizzare tali sostanze, che devono pertanto essere introdotte con la dieta (frutta e verdura); per il neonato e il lattante, la fonte principale è rappresentata dal LM, che ne contiene quantità molto variabili, di solito proporzionali all'assunzione alimentare materna¹.

Uno studio di Sherry e colleghi pubblicato nel 2014 ha documentato che supplementando con luteina donne che allattano al seno, la concentrazione di tale carotenoide nel LM è maggiore: dal momento che il LM è la sola fonte di luteina per il lattante, questo rappresenta sicuramente un vantaggio. Come accennato in precedenza, infatti, diversi studi hanno riscontrato che le concentrazioni di luteina e zeaxantina a livello retinico migliorerebbero il sistema visivo, le funzioni esecutive e forse anche la memoria. Detto ciò, sembrerebbe prudente assicurare alle donne in allattamento adeguate quantità di questo nutriente, mediante una dieta corretta oppure

tramite supplementazioni.³

I carotenoidi sono importanti per lo sviluppo della retina e della macula fetali: infatti, luteina e zeaxantina si concentrano selettivamente a livello della fovea, soprattutto nell'ultimo periodo della gravidanza. La macula è una zona molto suscettibile allo stress ossidativo, poiché è una zona ad elevata attività metabolica; il grande interesse nei confronti dei carotenoidi nasce appunto dal possibile ruolo nei confronti dello stress ossidativo¹.

Diversi lavori e numerosi studi in vitro, infatti, hanno riportato che luteina e zeaxantina hanno attività antiossidanti importanti a livello oculare, in quanto controllano la produzione di radicali liberi e inibiscono la perossidazione dei lipidi di membrana. Più scarsi sono invece gli studi condotti sull'uomo. Vi è però un grande interesse verso il possibile utilizzo della luteina in ambito neonatale, in particolar modo nel nato pretermine: come detto precedentemente, infatti, la luteina tende ad accumularsi a livello retinico soprattutto nell'ultimo periodo della gravidanza. Va da sé che la prematurità rappresenta quindi un fattore di rischio per ridotte scorte di questo carotenoide.

In realtà, la maggior parte dei lavori condotti sino ad ora non ha riscontrato una riduzione delle complicanze della prematurità (ad esempio, la retinopatia del pretermine) in caso di supplementazione con luteina. Ad esempio, il lavoro di Costa e colleghi non ha riscontrato un differente TAS nei neonati supplementati con luteina rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo⁴.

Un altro lavoro, condotto da Perro-

ne e colleghi in neonati non pretermine, ha documentato che la supplementazione precoce, subito dopo il parto, con luteina, migliora lo stato ossidativo (incremento di BAP e riduzione di TH), incoraggiando la ricerca su questo versante. In realtà, sarebbe interessante valutare gli effetti a lungo termine, proprio per capirne l'effettiva utilità. Per quanto la supplementazione con luteina possa essere presa

in considerazione, gli stessi autori ribadiscono la necessità di ulteriori studi per poter giungere a conclusioni definitive⁵.

Bibliografia

1. Henriksen BS, Chan GM. Importance of carotenoids in optimizing eye and brain development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;5:552.
2. Lieblein-Boff JC, Johnson EJ, Kennedy AD, et al. Exploratory metabolomics analyses reveal compounds correlated with lutein concentration in frontal cortex, hippocampus, and occipital cortex

of human infant brain. *PLoS One* 2015 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136904>

3. Sherry CL, Oliver JS, Renzi LM, Marriage BJ. Lutein supplementation increases breast milk and plasma lutein concentrations in lactating women and infant plasma concentrations but does not affect other carotenoids. *J Nutr* 2014;144(8):1256-1263.
4. Costa S, Giannantonio C, Romagnoli C, et al. Effects of lutein supplementation on biological antioxidant status in preterm infants: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(13):1311-1315.
5. Perrone S, Tei M, Longini M, et al. Lipid and protein oxidation in newborn infants after lutein administration. *Oxid Med Cell Longev* 2014;ID:781454. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781454>

TRIPTOFANO

Key Point

Il triptofano (TRP) è un aminoacido neutro, essenziale per l'organismo umano perché questo non è in grado di sintetizzarlo in maniera autonoma. Ne è fondamentale pertanto l'assunzione con la dieta, in particolare con noci, semi di lino, fagioli, carni bovine, maiale e uova.

È un intermedio per la sintesi e il metabolismo di proteine e peptidi e risulta particolarmente interessante per le azioni dei composti bioattivi che si formano dopo il suo assorbimento, capaci di influenzare il metabolismo e la fisiologia dell'organismo.

Il TRP inoltre svolge la sua azione anche su altri neurotrasmettitori e composti del SNC quali dopamina, norepinefrina, betaendorfina.

La serotonina è uno dei composti di derivazione del TRP, neurotrasmettitore implicato in numerose reazioni

adattative dell'organismo quali l'ansia, la regolazione del tono dell'umore, la cognizione, la nocicezione, l'impulsività, l'aggressività, la libido, il comportamento alimentare e la temperatura corporea. La serotonina modula inoltre l'attività di organi come l'intestino e numerosi processi quali l'infiammazione, la risposta immunitaria, la differenziazione cellulare e la funzione emodinamica.

I meccanismi d'azione del TRP sono tuttavia ancora poco conosciuti.

L'azione sul SNC del TRP è spiegata dal fatto che tale aminoacido circola principalmente legato all'albumina, potendo tuttavia facilmente attraversare la BEE.

In letteratura sono disponibili dei valori di riferimento per il TRP, anche se va sottolineato che sue alterate concentrazioni non sono diagnostiche per un disturbo specifico, ma piuttosto vanno inquadrare nel contesto di dati clinici specifici.

I valori di riferimento sono i seguenti:

- <23 mesi: 17-75 nmol/ml;
- 2-17 anni: 23-80 nmol/ml;
- >18 anni: 29-77 nmol/ml.

Gli strumenti a disposizione per il dosaggio del TRP sono il dosaggio sierico e l'escrezione urinaria dei suoi metaboliti.

Le indicazioni cliniche principali per l'utilizzo del TRP sono:

- depressione,
- insonnia,
- mania,
- nausea,
- vomito,
- obesità,
- disturbi ossessivo compulsivi,
- dolore,
- psicosi.

Il fabbisogno quotidiano è stato stabilito a 4-5 mg/kg/die, mentre il dosaggio terapeutico varia tra 50 mg e 3 g. Non sono disponibili invece i valori di riferimento per i dosaggi in età neonatale e pediatrica.

Funzioni

Il TRP è un aminoacido neutro (acido (2S) 2-ammino-3-(3-indolil)-propanoico) con catena laterale aromatica, presente negli organismi viventi, ed in particolare è uno dei 20 L-aminoacidi che vengono incorporati nelle proteine in configurazione L durante il processo di traduzione dell'mRNA. L' L-TRP, scoperto dal chimico inglese F. Hopkins nel 1901, è anche uno dei 9 aminoacidi "essenziali" per l'uomo, che non può essere sintetizzato in maniera endogena, per cui deve essere necessariamente introdotto con l'alimentazione.¹

Oltre ad essere un intermedio per la sintesi e per il metabolismo di

proteine e peptidi, il TRP è oggetto di ricerche scientifiche nella ricerca biologica umana da decenni a causa della sua trasformazione, dopo l'assorbimento, in una serie di piccoli composti bioattivi e pleiotropici, ognuno capace di influenzare un gran numero di percorsi metabolici e di risposte fisiologiche cellulari. Ne consegue che alterazioni di composti derivanti dal TRP possono in qualche modo essere associati a ad una varietà di malattie metaboliche e sindromi che interessano quei sistemi e organi responsabili del mantenimento dell'omeostasi chimica, cellulare e comportamentale (fegato, sistemi neuroendocrini e immunitari, SNC). In particolare,

un alterato metabolismo di questo aminoacido può interferire con la capacità di questi sistemi di interagire e discriminare, durante lo sviluppo, gli elementi stressogeni dagli stimoli, gli antigeni esogeni da quelli endogeni, i nutrienti dalle sostanze xenobiotiche.

Tra i composti derivanti dal TRP c'è la serotonina (o 5-HT), un neurotrasmettitore identificato come il regolatore neurovegetativo, capace di agire anche a livello del SNC umano con una serie di funzioni correlate alle principali reazioni adattive e alle risposte ai cambiamenti ambientali, come l'ansia, regolazione del tono dell'umore, la cognizione, la nocicezione, l'impulsività, l'aggressività,

la libido, il comportamento alimentare e la temperatura corporea². Accanto al suo ruolo di neurotrasmettitore, la serotonina modula anche l'attività di diversi organi e tessuti a livello dei distretti periferici, in particolare la funzione dell'intestino, le risposte immunitarie e infiammatorie, il processo di differenziazione delle cellule staminali del sangue e la funzione emodinamica³. Infatti, è ormai comprovata l'esistenza di un'associazione tra alterazione del metabolismo serotoninergico e diverse patologie, tra cui disturbi dell'umore⁴, disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva⁵, disturbi del comportamento alimentare (anoressia, bulimia nervosa, obesità)⁶. Inoltre, la serotonina è a sua volta il precursore dei principali regolatori del ritmo circadiano, quali NAS e MLT. Attraverso la sintesi della serotonina, il triptofano, poi, risulta coinvolto anche nella modulazione del sistema endocrino e del cortisolo⁷⁻⁸, nonché della PRL e del GH.⁹

Tuttavia, solo una piccola quantità di L-TRP endogeno e/o alimentare viene convertita in 5-HT, suggerendo che la biodisponibilità di questo aminoacido, così come le modifiche nella regolazione del suo metabolismo nei tessuti potrebbero essere critiche per mantenere un sano equilibrio tra tutti i *pathway* in cui è coinvolto¹⁰⁻¹¹.

Il TRP esercita, inoltre, anche effetti su altri neurotrasmettitori e composti del SNC, come dimostrato da alcuni studi che evidenziano un aumento dei livelli di dopamina, norepinefrina e beta-endorfina dopo somministrazione orale di TRP¹²⁻¹³.

Nei vertebrati e negli esseri umani, un'altra via metabolica fondamentale del TRP prevede la rottura

dell'anello aromatico della molecola attraverso la cosiddetta "via della chinurenina" che produce una serie di molecole coinvolte nell'infiammazione, nella risposta immunitaria, nella neurotrasmissione eccitatoria e in molte altre funzioni.¹⁴ È bene sottolineare, tuttavia, che sebbene i vari componenti del metabolismo del L-TRP siano oggetto di studio da molto tempo, i loro meccanismi di regolazione sono tuttora poco conosciuti nell'uomo,

soprattutto per quanto riguarda gli aspetti dello sviluppo.¹⁵

Il TRP nella dieta

Gli alimenti contenenti TRP comprendono alimenti vegetali (noci, semi di lino, fagioli) e animali (carni bovine, maiale, uova). La quantità di triptofano contenuto negli alimenti, tuttavia, varia. Di seguito è riportato un elenco degli alimenti a maggior contenuto di TRP, con la relativa concentrazione di questo aminoacido essenziale¹⁶.

Tabella 1. Contenuto di TRP negli alimenti

| Alimenti fonti di TRP | Grammi di TRP/100 g di alimento) |
|------------------------------------|----------------------------------|
| Seme di lino, crudo | 0,297 |
| Fagiolo dall'occhio, crudo | 0,294 |
| Maiale | 0,253 |
| Lenticchie, crude | 0,251 |
| Tacchino (solo carne) | 0,25 |
| Nocciole | 0,25 |
| Tacchino (con la pelle) | 0,247 |
| Pollo (solo carne) | 0,23 |
| Pollo (con la pelle) | 0,195 |
| Mandorle | 0,192 |
| Uova | 0,177 |
| Arachidi | 0,17 |
| Manzo | 0,146 |
| Salsiccia di tacchino | 0,130 |
| Uova bianche | 0,125 |
| Salsiccia di maiale | 0,114 |
| Latte di pecora | 0,084 |
| Latte bovino, intero | 0,075 |
| Latte di soia | 0,05 |
| Latte bovino parzialmente scremato | 0,044 |
| Asparagi | 0,027 |
| Piselli | 0,019 |
| Latte umano | 0,02 |
| Riso brillato crudo | 0,189 |
| Spinaci crudi | 0,156 |
| Sogliola | 0,136 |
| Merluzzo | 0,13 |
| Percorino romano | 0,123 |

Farmacocinetica

Il TRP una volta assunto *per os* viene distribuito in tutto il corpo umano tramite il sistema circolatorio. A differenza degli altri 19 aminoacidi, circa il 75% - 85%¹⁷ di TRP circolante è legato all'albumina, con una percentuale che arriva fino al 95%. Il TRP libero disponibile può, invece, attraversare la BEE. Tuttavia, dato che il TRP ha una maggiore affinità per il trasportatore della BEE rispetto a quella per l'albumina, il TRP legato all'albumina quando si trova in prossimità della BEE è verosimile che tenda a dissociarsi dall'albumina per attraversare la BEE e raggiungere il cervello. A causa di questa differenza di affinità, alcuni ricercatori hanno concluso che fino al 75% del TRP legato all'albumina può essere disponibile per attraversare la BEE.

Nel flusso sanguigno il TRP compete con altri grandi aminoacidi neutri (istidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, treonina, tirosina e valina) per il trasportatore della BEE. Dato che questo trasportatore è quasi saturo a normali concentrazioni plasmatiche di aminoacidi, risulta sensibile unicamente all'inibizione competitiva. A causa del trasporto competitivo tra gli aminoacidi neutri, dunque, la biodisponibilità del TRP per il trasporto attraverso la BEE è meglio espressa dal rapporto TRP con la somma dei suoi aminoacidi concorrenti (TRP/CAA)¹⁸ Pertanto, una variazione di tale rapporto può influire in modo significativo sulle concentrazioni del triptofano cerebrale disponibile per la sintesi della serotonina. Ciò può essere ottenuto modificando le concentrazioni plasmatiche di TRP o modificando le concentrazioni degli aminoacidi neutri che influen-

zano la disponibilità di TRP e, per estensione, la sintesi della 5-HT¹⁹⁻²⁰⁻²¹. Sebbene altre influenze, come lo stress, la resistenza all'insulina, la carenza magnesio o vitamina B6 e l'età crescente possano influenzare il tasso di sintesi della 5-HT,²² le fluttuazioni del rapporto TRP/CAA e la mutevole disponibilità di triptofano sono i due fattori maggiormente implicati in questo processo.

È stato anche ipotizzato che pasti a base di carboidrati e proteine possano modificare la biodisponibilità del TRP, in relazione al momento dell'ingestione²³. Uno studio ha dimostrato che pasti serali da 500 kcal composti per il 20% da proteine o carboidrati non hanno avuto alcun effetto significativo sul rapporto TRP/CAA.²⁴ Al contrario, un successivo studio ha mostrato che un pranzo contenente il 63-75% di carboidrati, sotto forma di amido o saccarosio, porta ad un aumento del rapporto TRP/CAA nelle 5 ore successive all'ingestione, mentre un pranzo proteico (47% di proteine) riduce il rapporto per le successive 4 ore.²⁵ Questi risultati suggeriscono che i cambiamenti nella biodisponibilità di TRP possono essere manipolati in una certa misura attraverso l'apporto dietetico, anche se è improbabile che cambiamenti ordinari nella concentrazione di TRP alimentare o nei CAA tramite manipolazione di proteine o carboidrati producano cambiamenti tali da avere un impatto notevole sul comportamento in un individuo sano.²⁶

Oltre a questi fattori dietetici che influenzano la biodisponibilità del TRP per la sintesi della 5-HT cerebrale, è stato anche dimostrato che il consumo acuto di alcool diminuisce il rapporto TRP/CAA di circa il

10% a circa 30 minuti e il 20% -25% a circa 1,5-2 ore dall'ingestione.²⁷

Stati carenziali

Cambiamenti acuti della biodisponibilità di TRP ottenuti tramite metodiche sperimentali sono stati utilizzati per testare un'ampia varietà di processi psicologici, comportamentali e fisici di base, tra cui: disturbi del movimento²⁸, sonno²⁹, umore³⁰, discriminazione visiva³¹, capacità cognitive³², elaborazione delle informazioni sociali,³³ e memoria.³⁴ Questo metodo è stato applicato anche nello studio di numerosi disturbi psichiatrici, tra cui: disturbi dell'umore³⁵, disturbo ossessivo-compulsivo³⁶, schizofrenia³⁷, bulimia nervosa³⁸, sindrome premenstruale³⁹ e disturbo d'ansia con attacchi di panico⁴⁰.

La portata degli effetti del deficit acuto dei livelli di TRP sull'umore sembra essere correlata, a vari livelli di vulnerabilità, ad una alterazione del metabolismo della 5-HT a livello centrale. Rispetto ai controlli sani, c'è una maggiore evidenza degli effetti di alterazione dell'umore nei soggetti che possono essere maggiormente vulnerabili rispetto alla popolazione generale ad alterazioni del metabolismo serotoninergico, come quelli con storia familiare di disturbi dell'umore o con altre vulnerabilità biologiche sottostanti (ad esempio anomalie genetiche o cerebrali).⁴¹⁻⁴²

Due studi prospettici hanno anche riportato che la metodologia di deplezione sperimentale del triptofano può essere un utile predittore di episodi depressivi futuri. In questi studi è stata provocata una deplezione sperimentale del TRP in soggetti privi di sintomi e/o senza trattamento se con una storia di

episodio depressivo maggiore⁴³ o di disordine affettivo stagionale⁴⁴ e hanno valutato i risultati dopo un anno. I risultati di entrambi gli studi hanno indicato che gli individui che hanno risposto con sintomi depressivi durante la deplezione del TRP erano a maggior rischio per i successivi episodi depressivi rispetto ai non rispondenti. In sintesi, questi risultati suggeriscono che la disfunzione di TRP e, quindi, di serotonina può essere correlata a disturbi depressivi e che gli individui con una particolare vulnerabilità biologica per l'insorgenza di disturbi depressivi possono essere particolarmente sensibili a cambiamenti anche temporanei della disponibilità di TRP.

Inoltre, è stato dimostrato che l'esaurimento del TRP può influenzare una serie di processi cognitivi sia nei soggetti sani che in quelli con una vulnerabilità serotoninergica. Le alterazioni coinvolgenti una serie di abilità di apprendimento e di memoria a seguito dell'esaurimento del triptofano sono ben documentate. Ad esempio, studi suggeriscono che la compromessa attività serotoninergica che può essere legata ad un deficit di TRP, può compromettere il consolidamento delle informazioni nella memoria a lungo termine senza alcun effetto sulla memoria a breve termine.⁴⁵⁻⁴⁶

Questi deficit di consolidamento di informazioni nella memoria a lungo termine sono stati replicati in numerosi studi utilizzando una varietà di presentazione di stimoli, tra cui la presentazione visiva e uditiva di parole, nonché la presentazione di immagini e forme astratte a volontari adulti sani⁴⁷, ad adulti con una storia familiare di disturbo bipolare⁴⁸ ed a pazienti affetti.⁴⁹ In parti-

colare, confrontando la capacità di consolidamento della memoria a lungo termine e di *problem solving* dopo deplezione indotta di TRP in soggetti adulti con e senza storia familiare di disturbo bipolare, si è vista una riduzione delle relative *performance*, maggiore nei soggetti con familiarità positiva.⁵⁰

Infine, è stato ampiamente studiato l'effetto che alterazioni dei livelli di TRP all'interno dell'organismo possono avere sul comportamento, misurando i cambiamenti di aggressività e impulsività che possono dipendere in parte dall'impatto sulla sintesi della 5-HT.⁵¹⁻⁵⁵

In particolare, uno studio condotto su soggetti sani di entrambi i sessi ha mostrato un aumentato livello di aggressività ed ostilità in correlazione con alti livelli di TRP plasmatico nelle donne, ma non negli uomini. Al contrario, donne con livelli ematici di TRP più bassi apparivano meno inclini ad esprimere la propria rabbia.⁵⁶

E ancora, uno studio caso-controllo condotto su adolescenti con diagnosi di ADHD e condotte aggressive ha evidenziato un aumento dei comportamenti aggressivi e dell'impulsività in seguito ad esaurimento del TRP plasmatico nei pazienti affetti rispetto ai controlli sani e questo effetto è risultato essere indipendente dall'età e dall'intensità dei sintomi dell'ADHD⁵⁷.

Diagnosi degli stati carenziali

Insieme ad altri indici di malnutrizione, la misurazione della concentrazione plasmatica del TRP può essere utilizzata come *marker* di un adeguato apporto nutritivo dietetico. È importante, tuttavia, sottolineare che concentrazioni plasmatiche alterate di TRP, rispetto ai *range* di

valori di riferimento (sotto riportati), non sono diagnostiche per un disturbo specifico e devono essere interpretate nel contesto di dati clinici obiettivamente e di altri risultati del laboratorio.

Valori di riferimento:

<23 mesi: 17-75 nmol/ml

2 anni-17 anni: 23-80 nmol/ml

>18 anni: 29-77 nmol/ml⁵⁸

Per quanto riguarda le metodiche di quantificazione dei livelli plasmatici di TRP plasmatico, sono stati sviluppati diversi metodi e tecniche nel corso degli ultimi anni, tra i quali l'analisi spettrofotometrica diretta, i metodi colorimetrici, la spettrometria di massa tandem con ionizzazione a spruzzo elettrospray e l'HPLC. Quest'ultimo approccio risulta la tecnica di scelta per l'analisi, a causa della sua velocità, efficienza e ottima separazione sia per l'aminoacido che per i suoi metaboliti⁵⁹. È possibile anche misurare l'escrezione urinaria dei metaboliti del TRP. Ad esempio, studi sul test da carico di TRP sono stati effettuati misurando l'escrezione urinaria di 10 metaboliti del TRP derivanti dalla via della chinurenina in 25 uomini sani e 20 donne dopo carico orale di L-TRP con dosaggi di 2 g totali oppure 50 mg/kg oppure 75 mg/kg di peso corporeo. Con l'aumento delle dosi dell'aminoacido, è stata riscontrata una differenza tra i gruppi maschili e femminili nel modello di escrezione dei metaboliti. I risultati indicano che la dose di carico più utile di L-TRP per uomini e donne è di 50 mg/kg di peso corporeo, mentre con 2 g di L-TRP l'escrezione dei metaboliti è risultata troppo bassa e variabile tra i due gruppi di soggetti maschi e femmine e il carico

con 75 mg/kg di peso corporeo può causare un sovraccarico, in particolare nelle donne. Non sono state riscontrate variazioni significative nei livelli dei metaboliti nelle urine di due soggetti femminili in diverse fasi del ciclo mestruale dopo dosi di carico di 2 g e 50 mg/kg di peso corporeo. Sulla base della determinazione dei livelli sierici del TRP, il periodo di raccolta dell'urina è stato stabilito di 10 h⁶⁰.

Utilizzi clinici

Mentre l'assunzione di TRP introdotta tramite l'alimentazione da sola difficilmente è in grado di modificare la biodisponibilità in modo significativo, la somministrazione di TRP esogeno è stata il punto cardine di numerose ricerche ed applicazioni cliniche. Uno dei primi esempi è stato un tentativo di Lauer e colleghi di aumentare la risposta al trattamento per la schizofrenia combinando la somministrazione di TRP con iproniazid, un IMAO⁶¹. Il successo del trattamento combinato rispetto al solo IMAO ha portato ad una svolta sull'opinione del mondo scientifico circa l'influenza che il TRP esogeno poteva avere sulla funzione del cervello e ha dato il via ad una serie di studi clinici che hanno sperimentato l'efficacia del trattamento per un certo numero di condizioni patologiche che hanno portato a risultati promettenti, sebbene talvolta discordanti. Il TRP è stato usato per un ampio spettro di applicazioni cliniche, come il trattamento del dolore, dell'insonnia, della depressione, del disturbo affettivo stagionale, della bulimia, del disturbo disforico premestruale, dell'ADHD e della stanchezza cronica, dei disturbi del comportamento alimentare⁶²⁻⁶³.

Il TRP è stato usato anche per il trattamento di disturbi del sonno, verosimilmente in relazione all'impatto dei *pathway* in cui il suo metabolismo è coinvolto sulla sintesi della melatonina. In particolare è stato riportato un miglioramento della latenza del sonno con dosi pari a 1 g, ed un miglioramento della qualità del sonno di fase 4 con dosi fino a 250 mg⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶. Una caratteristica importante dell'utilizzo clinico del TRP in questo campo è che, a differenza di molti altri farmaci somministrati per i disturbi del sonno, esso non limita le prestazioni cognitive nè crea sonnolenza diurna. Il TRP produce anche significativi miglioramenti nella OSAS, ma non nell'apnea centrale. Dopo una dose media di 2,5 g di TRP somministrata poco prima dell'addormentamento, i pazienti con OSAS hanno mostrato un miglioramento clinico significativo, mentre nessun effetto è stato evidenziato in pazienti con apnee di tipo centrale⁶⁷.

Indicazioni alla supplementazione, posologia e tossicità

Il TRP è indicato principalmente in condizioni come la depressione, l'insonnia, la mania, la nausea e il vomito (attacchi acuti), l'obesità, i disturbi ossessivo-compulsivi, il dolore, la psicosi e possono anche essere somministrati in terapia aggiuntiva come alternativa al trattamento farmacologico d'elezione nelle crisi miocloniche.

Il fabbisogno di TRP è circa 4-5 mg/kg/giorno, il che significa, ad esempio, che un soggetto che pesa 70 kg avrebbe bisogno di introdurre 280-350 mg di aminoacido al giorno⁶⁸. Generalmente il dosaggio terapeutico quotidiano di TRP (in particolare dosi di L-TRP supplementare per

l'insonnia e la depressione) si trova nel range di 50 mg-3 g⁶⁹. Infatti, dosi tra 1-5 g/die sono ampiamente usate nella popolazione mondiale per gli effetti terapeutici del TRP già descritti.

Per quanto riguarda la possibile tossicità del L-TRP, un esperimento⁶⁸ con una dose unica di 5 g di TRP negli esseri umani ha evocato i seguenti effetti collaterali immediati:

- Sonnolenza
- Nausea
- Cefalea

Studi simili hanno confermato questi sintomi acuti, tra cui vertigini, stanchezza e letargia, tra i più comuni effetti collaterali del TRP⁶⁹.

Tabella 2. Posologia del TRP

| Dose | Singola dose | Frequenza |
|--|--------------|------------|
| Dosaggio negli adulti | | |
| 1 to 6 g | 3,5 (3,5) | Ogni 8 ore |
| Dosaggio in età pediatrica (20 kg) | | |
| Non sono disponibili dati riguardanti la posologia del TRP in età pediatrica | | |
| Dosaggio in età neonatale (3 kg) | | |
| Non sono disponibili dati riguardanti la posologia del TRP in età neonatale | | |

Bibliografia

1. Rose WC. The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man. *Am J Pub Health Nations Health* 1968;58:2020-2027.
2. Frazer A, Hensler JG. Serotonin involvement in physiological function and behavior. In *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers et al, Eds., Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, USA, 6th edition, 1999. Volume 2016.
3. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355-366.
4. Gingrich JA, Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(1):1-10.
5. Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 2001;56:479-485.
6. Giannaccini G, Betti L, Palego L, et al. The expression of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity. *BMC Neurosci* 2013;14:128.
7. Maes M, Vandevelde R., Suy E. Influences on cortisol and noradrenergic turnover of healthy controls and depressed patients during L-tryptophan loading. *J Affect Disord* 1989;17(2):173-182.
8. den Boer JA, Westenberg HG. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res* 1990;31(3):267-278.
9. Träskman-Bendz L, Haskett RF, Zis AP. Neuroendocrine effects of L-tryptophan and dexamethasone. *Psychopharmacol* 1986;89(1):85-88.
10. H. M. van Praag and C. Lemus, "Monoamine precursors in the treatment of psychiatric disorders," in *Nutrition and the Brain*, R. J. Wurtman and J. J. Wurtman, Eds., pp. 89–139, Raven Press, New York, NY, USA, 1986.
11. Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med* 1983;6:101-197.
12. Guilleminault C, Tharp BR, Cousin D. HVA and 5HIAA CSF measurements and 5HTP trials in some patients with involuntary movements. *J Neurol Sci* 1973;18(4):435-441.
13. Chadwick D, Jenner P, Harris R, et al. Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. *Lancet* 1975;2(7932):434-435.
14. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother* 2015;15(7):719-721.
15. Palego L, Betti L, Rossi A, Giannaccini C. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *J Amino Acids* 2016;ID:8952520.
16. Fernstrom JD. Can nutrient supplements modify brain function? *Am J Clin Nutr* 2000;71:1669S-1673S.
17. Green AR, Bloomfield RM, Woods HF, Seed M. Metabolism of an oral tryptophan load. I: Effects of dose and pretreatment with tryptophan. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10(6):603-610.
18. Fernstrom JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev* 1983;63:484-546.
19. Biggio G, Fadda F, Fanni P, et al. Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by a tryptophan-free diet. *Life Sci* 1974;14(7):1321-1329.
20. Gessa GL, Biggio G, Fadda F, et al. Effect of the oral administration of tryptophan-free amino acid mixtures on serum tryptophan, brain tryptophan and serotonin metabolism. *J Neurochem* 1974;22(5):869-870.
21. Young SN, Ervin FR, Pihl RO, Finn P. Biochemical aspects of tryptophan depletion in primates. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(4):508-511.
22. Hussain AM, Mitra AK. Effect of aging on tryptophan hydroxylase in rat brain: Implications on serotonin level. *Drug Metab Dispos* 2000;28(9):1038-1042.
23. Young SN. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: Basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20(2):313-23.
24. Ashley DV, Barclay DV, Chauffard FA, et al. Plasma amino acid responses in humans to evening meals of differing nutritional composition. *Am J Clin Nutr* 1982;36(1):143-153.
25. Lieberman HR, Caballero B, Finer N. The composition of lunch determines afternoon plasma tryptophan ratios in humans. *J Neural Transm* 1986;65(3-4):211-217.
26. Delgado PL, Charney DS, Price LH, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 1989;45(24):2323-2332.
27. Badawy AA, Morgan CJ, Lowett JW, et al. Decrease in circulating tryptophan availability to the brain after acute ethanol consumption by normal volunteers: implications for alcohol-induced aggressive behaviour and depression. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(Suppl 2):93-97.
28. Drummond PD. Effect of tryptophan depletion on symptoms of motion sickness in migraineurs. *Neurology* 2005;65:620-622.
29. Bhatti T, Gillin JC, Seifritz E, et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood. *Biol Psychiatry* 1998;43(1):52-59.
30. Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, et al. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(9):687-697.
31. Rogers RD, Blackshaw AJ, Middleton HC, et al. Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;146(4):482-491.
32. Roiser JP, Müller U, Clark L, Sahakian BJ. The effects of acute tryptophan depletion and serotonin transporter polymorphism on emotional processing in memory and attention. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(4):449-461.
33. Munafò MR, Hayward G, Harmer C. Selective processing of social threat cues following acute tryptophan depletion. *J Psychopharmacol* 2006;20(1):33-39.
34. Rubinsztein JS, Rogers RD, Riedel WJ, et al. Acute dietary tryptophan depletion impairs maintenance of "affective set" and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;154(3):319-326.
35. Neumeister A, Habeler A, Praschak-Rieder N, et al. Tryptophan depletion: a predictor of future depressive episodes in seasonal affective disorder? *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(5):313-315.
36. Berney A, Sookman D, Leyton M, et al. Lack of effects on core obsessive-compulsive symptoms of tryptophan depletion during symptom provocation in remitted obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 2006;59(9):853-857.
37. Sharma RP, Shapiro LE, Kamath SK, et al. Acute dietary tryptophan depletion: Effects on schizophrenic positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology* 1997;35(1):5-10.
38. Weltzin TE, Fernstrom NH, Fernstrom JD, et al. Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1668-1671.
39. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord* 1994;32:37-44.
40. Miller HE, Deakin JF, Anderson IM. Effect of acute tryptophan depletion on CO₂-induced anxiety in patients with panic disorder and normal volunteers. *Br J Psychiatry* 2000;176:182-188.
41. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(7):613-620.
42. Talbot PS, Watson DR, Barrett SL, et al. Rapid tryptophan depletion improves decision-making cognition in healthy humans without affecting reversal learning or set shifting. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(7):1519-1525.
43. Moreno FA, Heninger GR, McGauey CA, Delgado PL. Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. *Biol Psychiatry* 2000;48(4):327-329.
44. Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, et al. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology* 1999;141(4):362-369.
45. Schmitt JA, Jorissen BL, Sobczak S, et al. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14(1):21-29.
46. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, et al. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* 2002;32(3):503-515.
47. Kilkens TO, Honig A, van Nieuwenhoven MA, et al. Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*. 2004;53(12):1794-1800.
48. Riedel WJ, Sobczak S, Schmitt JAJ. Tryptophan modulation and cognition. *Adv Exp Med Biol* 2003;527:207-213.
49. Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin FR. Elevation and reduction of plasma tryptophan and their effects on aggression and perceptual sensitivity in normal males. *Agg Behav* 1986;12:393-407.
50. Dougherty DM, Moeller FG, Bjork JM, Marsh DM. Plasma L-tryptophan depletion and aggression. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:57-65.
51. LeMarquand DG, Benkelfat C, Pihl RO, et al. Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1771-1779.
52. Crean J, Richards JB, de Wit H. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behav Brain*

- Res 2002;136(2):349-357.
53. Crockett MJ, Clark L, Tabibnia G, et al. Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness. *Science* 2008;320(5884):1739.
 54. Suarez EC, Krishnan KR. The relation of free plasma tryptophan to anger, hostility, and aggression in a nonpatient sample of adult men and women. *Ann Beh Med* 2006;31:254-260.
 55. Stadler C, Zepf FD, Demisch L, et al. Influence of rapid tryptophan depletion on laboratory-provoked aggression in children with ADHD. *Neuropsychobiology* 2007;56(2-3):104-110.
 56. Hoffmann GF, Burlina A, Barshop BA. Organic acidurias. In: *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. Edited by K Sarafoglou, GF Hoffmann, KS Roth, New York: McGraw-Hill Medical Division, 2nd edition: 108-112.
 57. Pinhati RR, Polonini HC, Fernandes Brandão MA, et al. Quantification of tryptophan in plasma by high performance liquid chromatography *Quím Nova* 2012;35:623-626.
 58. Costa C, De Antoni A, Allegri G, Vanzan S. Studies on the tryptophan load test in man. *Ric Clin Lab* 1979;9(2):165-175
 59. Lauer JW, Inskip WM, Bernsohn J, Zeller EA. Observations of schizophrenic patients after iproniazid and tryptophan. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958;80(1):122-130.
 60. Young SN. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: Basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20:313-323.
 61. Sidransky H. *Tryptophan: Biochemical and Health Implications*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2002.
 62. Körner E, Bertha G, Flooh E, et al. Sleep-inducing effect of L-tryptophane. *Eur Neurol* 1986;25(Suppl 2):75-81.
 63. Schneider-Helmert D, Spinweber CL. Evaluation of tryptophan for treatment of insomnia: A review. *Psychopharmacol* 1986;89:1-7.
 64. Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan: Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis* 1979;167(8):497-499.
 65. Noakes R, Spelman L, Williamson R. Is the L-tryptophan metabolite quinolinic acid responsible for eosinophilic fasciitis. *Clin Exp Med* 2006;6:60-64.
 66. Moehn S, Pencharz PB, Ball RO. Lessons learned regarding symptoms of tryptophan deficiency and excess from animal requirement studies. *J Nutr* 2012;142(12):2231S-2235S.
 67. Braverman ER. *The Healing Nutrients Within*, 3rd Edition, 2003, North Bergen, NJ: Basic Health Publication
 68. Greenwood MH, Lader MH, Kantamneni BD, Curzon G. The acute effects of oral (-)-tryptophan in human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2(2):165-172.
 69. Cunliffe A, Obeid OA, Powell-Tuck J. A placebo controlled investigation of the effects of tryptophan or placebo on subjective and objective measures of fatigue. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(6):425-430.

MELATONINA

Key Point

La melatonina è un'indolamina prodotta principalmente nell'epifisi e in altri tessuti quali retina, epitelio gastrointestinale (con le cellule enterocromaffini) e intestinale, pancreas, cute, osso e cellule quali megacariociti, linfociti, neutrofili, piastrine. La melatonina esercita i suoi effetti attraverso diversi recettori presenti sia a livello del SNC che nei tessuti periferici:

- MT1: sopprime l'attività elettrica del nucleo soprachiasmatico,
- MT2: induce variazioni nella fase del ritmo circadiano,
- MT1 e MT2: a livello vascolare periferico inducono rispettivamente vasocostrizione e vasodilatazione,
- RORa1 e RORa2: sono coinvolti nel processo di immuno-modulazione,
- MT3: è presente in vari organi e tessuti (fegato, rene, encefalo, cuore, tessuto adiposo, muscolo scheletrico, polmone, testicoli, intestino, milza) prendendo parte in azioni quali la regolazione della pressione intraoculare e nelle risposte infiammatorie del microcircolo.

Pertanto le azioni principali della

melatonina risultano essere:

- regolazione delle fasi del sonno inducendo modificazioni quali la riduzione della temperatura corporea, del grado di attenzione, delle performances cognitive e modificazione del metabolismo basale,
- immunomodulatorie e antinfiammatorie, in particolare la melatonina agisce in maniera definitiva sui radicali liberi, bloccandone la produzione,
- regola lo sviluppo tramite un'azione diretta sulla placenta, ha un ruolo sullo sviluppo neuronale e gliale,
- effetti anticonvulsivanti.

Gli alimenti che contengono melatonina sono numerosi, e quelli a contenuto maggiore sono: uova, latte, pesce, cereali. Nei vegetali la melatonina è soprattutto nei semi e nelle foglie, infine la buccia di alcuni tipi di frutta, come le ciliegie, ne è ricca. Anche il LM è ricco in melatonina, in particolare il colostro, garantendone quindi un buon apporto al neonato. Stati carenziali di melatonina si osservano nei soggetti di età avanzata, oppure in età pediatrica in pazienti sottoposti ad interventi come la rimozione di craniofaringioma o dopo pinealectomia.

L'effetto principale che deriva da tali condizioni è la presenza di disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno.

Le indicazioni terapeutiche per l'utilizzo della melatonina comprendono: l'insonnia, la difficoltà di addormentamento o di mantenimento del sonno, la prevenzione delle cefalee, l'emicrania, l'astinenza da benzodiazepine e da nicotina, la sindrome da jet lag.

Il vantaggio dell'utilizzo della melatonina è legato alla scarsissima presenza di effetti collaterali: non induce effetti hangover, tolleranza, dipendenza fisica e ha una bassa prevalenza di effetti collaterali.

Nei pazienti pediatrici (>1 anno di età) le dosi suggerite sono:

- 2-3 mg/die somministrate 30-60 minuti prima di coricarsi (dose iniziale),
- dopo 7-14 giorni è possibile aumentare la dose a 4 o 6 mg,
- dose massima 10 mg/die.
- verificare l'effetto dopo 7-14 giorni e se non è risultata efficace sospendere il trattamento.

In letteratura non sono riportati effetti collaterali dovuti al sovradosaggio acuto o cronico della somministrazione di melatonina, né effetti sulla capacità riproduttiva.

Funzioni

La melatonina (chimicamente *N-acetil-5-metossitriptamina*), è una indolamina, isolata per la prima volta dalla ghiandola pineale bovina da Aaron B. Lerner verso la metà del secolo scorso.

Fu identificata come sostanza principalmente coinvolta nel meccanismo con il quale alcuni anfibi e ret-

tili cambiano il colore della propria pelle all'inizio del secolo scorso e successivamente nel, 1917, McCord e Allen notarono che l'estratto delle ghiandole pineali delle mucche aveva la capacità di schiarire la pelle delle rane. Quindi, nel 1958 Aaron B. Lerner all'Università di Yale, nella speranza che la sostanza presente nella ghiandola pineale potesse

essere utile nel trattamento delle affezioni della pelle, isolò l'ormone dall'urina di topo e lo chiamò *melatonina*.

Soltanto verso la metà degli anni settanta Lynch e collaboratori dimostrarono che la produzione di melatonina da parte della ghiandola pineale umana segue un ritmo circadiano e da allora numero-

se funzioni sono state identificate come le proprietà antiossidanti, identificate nel 1993. Il primo brevetto per il suo impiego a basse dosi nel trattamento dell'insonnia fu accordato a Richard Wurtman del MIT nel 1995¹.

Sebbene venga prodotta principalmente dall'epifisi, sono stati identificati altri siti di produzione della melatonina del tutto autonomi che non seguono un ritmo circadiano, quali ad esempio la retina, la ghiandola di Harder (presente solo in alcune specie animali, non nell'uomo), i megacariociti, le piastrine, l'epitelio gastrointestinale (cellule enterocromaffini), la pelle, l'intestino, i linfociti, i neutrofilo, il pancreas e il midollo osseo.²

La melatonina svolge numerose funzioni, che avvengono sia tramite meccanismi recettore-dipendenti che tramite meccanismi recettore-indipendenti. Esistono infatti una serie di recettori attivati dall'indolo pinealico e localizzati sulla membrana (MT1 e MT2) e sul nucleo delle cellule epifisarie³⁻⁴. I primi due appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine "G" e sono responsabili degli effetti a livello del nucleo soprachiasmatico. In particolare, l'MT1 agisce sopprimendo l'attività elettrica di tale nucleo ipotalamico, mentre l'MT2 agisce inducendo variazioni della fase del ritmo circadiano. Entrambi i recettori sono espressi anche a livello periferico, dove svolgono molteplici azioni, quali ad esempio quelle immunologiche o di controllo vasomotorio (MT1: vasocostrizione; MT2: vasodilatazione)⁵. La melatonina si lega anche ai recettori nucleari appartenenti alla famiglia dei recettori ad acido retinoico (ROR α 1, ROR α 2 e RZR β) i quali sono

coinvolti nel meccanismo di immunomodulazione (ROR α 1 e ROR α 2) e vengono espressi anche a livello del tessuto cerebrale (RZR β)⁶. La sensibilità dei recettori per l'indolo dimostra una chiara variazione circadiana, con un aumento nel tardo pomeriggio, che corrisponde all'inizio del fisiologico incremento notturno della melatonina. Al contrario, durante il periodo diurno si assiste ad una marcata riduzione di detta sensibilità, determinata dalla massiccia presenza dell'indolo durante la notte precedente (fenomeno della *down-regulation*).

Tuttavia, le azioni dell'indolo pinealico a livello cellulare non dipendono soltanto dalla presenza dei recettori periferici per la melatonina, ma anche dalla capacità che tale sostanza ha di diffondere rapidamente all'interno dei tessuti e raggiungere virtualmente ogni singola cellula dell'organismo, senza la necessità di un legame recettoriale, grazie al basso peso molecolare della melatonina ed alla sua liposolubilità.

I recettori MT3, invece, sono proteine del gruppo delle chinone-reduttasi, enzimi coinvolti nei processi di detossificazione. Tale recettore è presente in vari organi (fegato, rene, cervello, cuore, tessuto adiposo, muscoli scheletrici, polmone, testicoli, intestino, milza) e sembra che prenda parte alla regolazione della pressione intraoculare e nelle risposte infiammatorie nel microcircolo.

La melatonina viene, dunque, generalmente rilasciata durante le ore di buio, mentre la sua secrezione viene soppressa nelle ore di luce. Essa, infatti, gioca un ruolo chiave nella regolazione dei ritmi circadiani⁷ e la sua azione è stata spesso as-

sociata al sonno. Essa, tuttavia, non va considerata come un induttore universale del sonno, ma piuttosto come una molecola ancestrale e ubiquitaria correlata alle ore notturne, in grado di segnalare la durata del periodo di buio (considerando che anche negli animali notturni i livelli plasmatici di melatonina risultano elevati di notte). Risulta pertanto logico ritenere che fenomeni comportamentali in senso lato quali il sonno, la riduzione della temperatura corporea, del grado di attenzione, della performance e la modificazione delle funzioni metaboliche durante le ore notturne siano connessi e influenzati prevalentemente dalla melatonina. A conferma di ciò, è ormai ben noto che le curve della temperatura, del grado di attenzione e di *performance* sono inversamente correlate a quella della melatonina. Inoltre, la somministrazione dell'indolo pinealico a volontari sani nelle ore diurne, ha permesso di documentare una riduzione della temperatura corporea dopo circa 2 ore dalla somministrazione⁸. La relazione temporale fra l'aumento notturno dei livelli di melatonina endogena e l'inizio delle prime fasi del sonno consente di ipotizzare che tale indolo faciliti il sonno inibendo il cosiddetto meccanismo circadiano della veglia tramite un effetto mediato dai recettori MT1 presenti nel nucleo soprachiasmatico⁹.

Per quanto riguarda il ritmo sonno/veglia, sono ormai innumerevoli i dati della letteratura scientifica indicanti la capacità della melatonina di modificare temporalmente le fasi del sonno in dipendenza del momento di somministrazione esogena. Tale capacità, attribuita all'azione dei recettori MT2 nel SCN, viene

normalmente utilizzata in terapia in tutte quelle condizioni in cui il ritmo sonno/veglia non risulti più sincronizzato con il ritmo luce/buio dell'ambiente in cui ci si trova¹⁰.

La melatonina, inoltre, svolge anche altre numerose funzioni biologiche: possiede infatti proprietà antiossidanti (fungendo da "spazzino" dei radicali liberi dell'ossigeno), nonché antinfiammatorie (riuscendo ad inibire la produzione di sostanze quali PGE2)¹¹. La capacità che la melatonina ha di interagire con i radicali liberi, composti dannosi e chimicamente instabili, derivati dal metabolismo dell'ossigeno, deriva dal fatto che tale ormone possiede una grande affinità chimica per questi composti. In tal senso la melatonina agisce, contrariamente ad altri comuni anti ossidanti come il glutathione e l'acido ascorbico, in maniera definitiva sui radicali liberi, bloccando cioè la catena di eventi che conduce alla produzione e all'automantenimento delle sostanze ossidanti. In particolare, a livello cerebrale, è anche in grado di determinare la stimolazione dell'attività del più importante sistema antiossidante in quella sede e cioè l'enzima glutathione perossidasi. La protezione fornita dalla melatonina sembra essere diretta a livello del DNA all'interno del nucleo delle cellule. A conferma di tale attività, dati indicano che la melatonina si localizza sia a livello del citoplasma che del nucleo delle cellule che costituiscono gli organi dell'apparato riproduttivo dell'animale maschio¹². D'altronde è stato anche documentato che la melatonina è in grado di proteggere i linfociti umani dai danni diretti al codice genetico determinati da insulti diversi, quali radiazioni, sostanze tossiche, radicali liberi, campi elet-

tromagnetici, ecc. Ormai da diversi anni esiste l'evidenza che l'inizio e/o la progressione di alcuni tumori possano essere bloccati o quantomeno rallentati dall'incremento fisiologico notturno dei livelli di melatonina nel sangue e nel compartimento extracellulare¹³. Inoltre, altri autori hanno potuto documentare che la somministrazione di melatonina è in grado di svolgere attività oncostatica in un'ampia serie di cellule tumorali, quali le cellule del carcinoma ovario, del carcinoma endometriale, del melanoma umano, del tumore prostatico e di quello intestinale⁶.

E ancora, le attività di immunostimolazione svolte dalla melatonina, a più livelli, sono state confermate in una grande varietà di organismi viventi, compreso l'uomo. In particolare, la inibizione della secrezione di melatonina, ottenuta mediante esposizione alla luce durante le ore notturne, come anche la eliminazione chirurgica della ghiandola pineale, determinano una immunodepressione che coinvolge essenzialmente la capacità di produrre anticorpi in risposta ad antigeni T-dipendenti. Al contrario, la successiva somministrazione di melatonina all'inizio del periodo notturno si è rivelata in grado di ripristinare la qualità della risposta anticorpale, la resistenza all'attacco dei virus, dei parassiti e delle cellule tumorali, ed il peso del timo¹⁴. In tal senso, la presenza di siti di legame specifici per la melatonina sulla superficie delle cellule linfocitarie indica un effetto diretto di tale composto sulla regolazione del sistema immunitario. Infatti, i cosiddetti linfociti-T, con la loro produzione di citochine, sembrano costituire, comunque, il principale mediatore degli effetti

immunostimolanti della melatonina. Più in particolare, essa è in grado di attivare la produzione di IL-2 e IL-4 da parte dei linfociti-T, la cui azione si svolgerebbe sulle cellule capaci di produrre gli elementi del sangue, fornendo loro la capacità di contrastare i danni provocati da una precedente esposizione a sostanze tossiche. Inoltre, la melatonina ha dimostrato di avere proprietà stimolanti la produzione di IL anche da parte dei macrofagi (IL-2 e IL-12), oltre alla ben nota azione di stimolo dei linfociti-T. Altro dato importante riguarda il fatto che le cellule del sistema immunitario sono una fonte non indifferente di melatonina, essendo state documentate elevate concentrazioni e la presenza degli enzimi per la sintesi di melatonina nel midollo osseo e nelle cellule immunocompetenti, anche dell'uomo¹⁴.

Infine la melatonina è inoltre implicata nelle prime fasi dello sviluppo tramite un'azione diretta sulla placenta, svolge un ruolo nello sviluppo neuronale e gliale e presenta effetti anticonvulsivanti, che comprendono diverse azioni, come l'agevolazione della trasmissione GABAergica e la modulazione dei recettori del glutammato¹⁵.

Da un punto di vista clinico, dunque, risultano evidenti le potenzialità terapeutiche della melatonina in diversi campi, sebbene essa abbia attualmente assunto ormai largo impiego principalmente nel trattamento dei disturbi del sonno, grazie alle sue proprietà cronobiotiche e ipnoinducenti, soprattutto in età pediatrica¹⁶.

La melatonina nella dieta

La melatonina è contenuta in molti tipi di prodotti alimentari, sia di origine vegetale che animale. Per i

prodotti di origine animale, la melatonina è presente nelle uova, nel latte e nel pesce, in quantità maggiori rispetto che nella carne¹⁷. Così come avviene nel plasma, anche nel latte le concentrazioni di melatonina mostrano un andamento fluttuante, seguendo un ritmo circadiano, più basso durante il giorno che nelle ore notturne¹⁸. Anche nel colostro la melatonina è stata ritrovata in quantità paragonabile a quella del plasma e ciò potrebbe essere fondamentale per il fabbisogno in epoca neonatale, considerando che nelle prime settimane di vita non esiste ancora la secrezione ritmica di melatonina.¹⁹ Per quanto riguarda gli alimenti di origine vegetale, la melatonina è presente in

molti prodotti, tra cui i cereali (soprattutto frumento, orzo, avena)²⁰. Tuttavia, va considerato che il contenuto di melatonina negli alimenti presenta enormi differenze da specie a specie. Per esempio, uno studio ha quantificato il contenuto di melatonina in 58 varietà di mais ed è stato evidenziato che esso variava da 10 a 2034 ng/g di peso secco in base alla specie.²¹ Inoltre, va considerato che la melatonina potrebbe avere una distribuzione non uniforme anche in un singolo animale o vegetale a causa delle differenti caratteristiche dinamiche biofisiche nei diversi organi²². Nelle piante la concentrazione è minore nei frutti, mentre i semi e le foglie ne contengono quantità maggiori. Va consi-

derato anche che la concentrazione di melatonina nei prodotti alimentari di origine vegetale dipende da svariati fattori, quali le modalità di coltivazione, l'esposizione solare, il processo di maturazione, il trattamento agrochimico etc.²³. Nel pane, la melatonina è presente in maggior quantità nella mollica piuttosto che nella crosta²⁴. Anche diversi tipi di frutta contengono elevate quantità di melatonina, fra cui uva (in particolare nella buccia), ciliegie e fragole²⁵. E ancora una buona fonte di melatonina sembra essere rappresentata da peperoni, pomodori e semi come i pistacchi²⁶. La tabella 1 riporta i singoli alimenti studiati con il rispettivo contenuto di melatonina²⁷.

Tabella 1. Contenuto di melatonina negli alimenti

| Nome | Nome scientifico/Varietà | Range ng/g o pg/ml | Metodica di quantificazione |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Cibi di origine animale | | | |
| Agnello | Non specificato | 1,6 ± 0,14 ng/g | HPLC |
| Manzo | Non specificato | 2,1 ± 0,13 ng/g | HPLC |
| Maiale | Non specificato | 2,5 ± 0,18 ng/g | HPLC |
| Salmone | Non specificato | 3,7 ± 0,21 ng/g | HPLC |
| Fegato e cuore | Non specificato | 1,1 ± 0,01 ng/g | HPLC |
| Uova | Non specificato | 6,1 ± 0,95 ng/g | HPLC |
| Latte umano | Non specificato | 15,92 ± 1,02 pg/ml | LC-MS/MS |
| Colostro | Non specificato | 0,06 ng/g | HPLC |
| Latte di mucca | Non specificato | 14,45 ± 0,12 pg/ml | LC-MS/MS |
| Latte artificiale in formula | Non specificato | nd | ELISA |
| Cibi di origine vegetale | | | |
| Mais | Non specificato | 1,3 ± 0,28 ng/g | HPLC |
| Mais (germe di grano) | Non specificato | 1,0 ± 0,10 ng/g | HPLC |
| Mais | 58 coltivazioni | 10–2034 ng/g DW | HPLC |
| Riso | 25 coltivazioni | 0–264 ng/g DW | HPLC |
| Grano | Triticum aestivum L. | 124,7 ± 14,9 ng/g FW | HPLC-ECD |
| Grano intero | Non specificato | 2–4 ng/g | Non specificato |
| Grano viola | Non specificato | 4 ng/g DW | HPLC-UV |

VIS - VITAMINE INTEGRATORI SUPPLEMENTI

| Nome | Nome scientifico/Varietà | Range ng/g o pg/ml | Metodica di quantificazione |
|------------------------|--|---------------------------|------------------------------------|
| Orzo | Hordeum vulgare L. | 0,87 ng/g FW | GC/MS |
| Orzo | Hordeum vulgare L. | 82,3 ± 6,0 ng/g FW | HPLC-ECD |
| Orzo | Hordeum vulgare L. | 0,38 ng/g FW | HPLC-FD |
| Avena | Avena sativa L. | 90,6 ± 7,7 ng/g FW | HPLC-ECD |
| Avena | Avena sativa L. | 1,80 ng/g FW | HPLC-FD |
| Pane (mollica) | Non specificato | 0,34 ± 0,03 ng/g DW | LC-MS/MS |
| Pane (crosta) | Non specificato | 0,14 ± 0,02 ng/g DW | LC-MS/MS |
| Ananas | Ananas comosus L. | 0,28 ng/g FW | GC/MS |
| Kiwi | Actinidia chinensis L. | 0,02 ng/g FW | HPLC-FD |
| Fragola | Fragaria magna L. | 0,01 ng/g FW | HPLC-FD |
| Banana | Musa ensete | 0,66 ng/g FW | GC/MS |
| Mela | Malus domestica Borkh. cv. Red Fuji | 5 ng/g FW | HPLC |
| Mela | Malus domestica | 0,16 ng/g FW | GC/MS |
| Melograno | Punica granatum | 0,17 ng/g FW | GC/MS |
| Ciliegia | Prunus avium L. cv. Pico Colorado | 0,05 ng/g FW | HPLC-MS |
| Uva | Albana, white | 1.2 ng/g | HPLC-FD |
| Uva (buccia) | Vitis vinifera L. cv. Merlot | 9,3 ± 0.14 ng/g grapes | UPLC-MS/MS |
| Uva (buccia) | Vitis vinifera L. cv. Marzemino, | 0,03 ng/g | HPLC-ELISA |
| Uva (buccia) | Vitis vinifera L. cv. Sangiovese | 0,33 ng/g | HPLC-ELISA |
| Uva (buccia) | Vitis vinifera L. cv. Merlot, | 0,26 ng/g | HPLC-ELISA |
| Uva (buccia) | Vitis vinifera L. cv. Malbec, | 1,2 ng/g | CEC |
| Uva (buccia) | Vitis vinifera L. cv. Cabernet Sauvignon | 0,8 ng/g | CEC |
| Uva (buccia) | Chardonnay | 0.6 ng/g | CEC |
| Mirtillo | Vaccinium vitis-idaea L. | 25 ± 3 ug/g DW ** | UPLC-MS |
| Mirtillo | Vaccinium macrocarpon Ait. | 96 ± 26 ug/g DW ** | UPLC-MS |
| Cipolla | Allium cepa L. | 0,30 ng/g FW | GC/MS |
| Aglione | Allium sativum L. | 0,59 ng/g FW | GC/MS |
| Cetriolo | Not specified | 0,01 ng/g | GC/MS |
| Carota | Daucus carota L. | 0,49 ng/g FW | GC/MS |
| Patata | Non specificato | nd | GC/MS |
| Zenzero | Zingiber officinale Rosc. | 1,42 ng/g FW | GC/MS |
| Olive nere | Non specificato | 0,01 ng/g DW | LC-MS/MS |
| Barbabietola | Beta vulgaris | 0,002 ng/g | GC/MS |
| Spinaci | Non specificato | 0,04 ng/g WW | GC/MS |
| Spinaci indiani | Basella alba L. | 0,04 ng/g FW | HPLC-FD |
| Asparagi | Asparagus officinalis L. | 0,01 ng/g FW | HPLC-FD |

| Nome | Nome scientifico/Varietà | Range ng/g o pg/ml | Metodica di quantificazione |
|--------------|--|----------------------------|-----------------------------|
| Pepe | Capsicum annuum L. cv. Barranca | 4,48 ng/g FW/31,01 ng/g DW | UHPLC-MS/MS |
| Pepe | Capsicum annuum L. cv. F26 | 11,9 ng/g FW/93.4 ng/g DW | UHPLC-MS/MS |
| Pomodoro | Solanum lycopersicum L. cv. Ciliegia | 0,64 ng/g FW/7,47 ng/g DW | UHPLC-MS/MS |
| Pomodoro | Lycopersicon esculentum cv. Borsalinaa | 8,2 ± 0,6 ng/g FW | LC-MS/LC-FD |
| Pomodoro | Lycopersicon esculentum cv. Catalinaa | 4,1 ± 0,9 ng/g FW | LC-MS/LC-FD |
| Pomodoro | Lycopersicon esculentum cv. Gordala | 17,10 ± 1,21 ng/g FW | LC-MS/LC-FD |
| Lenticchie | Lens culinaris L. | 0,5 ng/g DW | HPLC-MS/MS |
| Piselli | Phaseolus vulgaris L | 1,0 ng/g DW | HPLC-MS/MS |
| Soia | Glycine max | 0,45 ± 0,03 ng/g DW | RIA |
| Lupino | Lupinus albus L. | 3,83 ± 0,21 ng/g FW | HPLC-FD |
| Uva (seme) | Vitis vinifera L. cv. Merlot | 10,04 ± 0,49 ng/g | UPLC-MS/MS |
| Orzo (seme) | Hordeum vulgare L. | 0,58 ± 0,05 ng/g FW | HPLC-FD |
| Senape nera | Brassica nigra | 129 ng/g DW | HPLC-ECD |
| Cavolo rosso | Brassica oleraceae capitata rubra L. | 0,34 ± 0,04 ng/g DW | ELISA |
| | Raphanus sativus japonicum L. | 0,28 ± 0,01 ng/g DW | ELISA |
| | Raphanus sativus rambo L. | | |
| Ravanello | Raphanus sativus sinicum rosae L. | | |
| Pistacchio | Pistacia vera L. cv. Akbari, Kalle | 226,900 ng/g DW | GC/MS |
| Noci | Juglans regia L. cv. Chandler | 1,37 ± 0,37 ng/g FW | HPLC-MS |

Farmacocinetica

La melatonina esogena viene utilizzata, come già detto, soprattutto per il trattamento dei disturbi del sonno, principalmente sotto forma di formulazioni orali. Una volta introdotta nell'organismo, la melatonina viene assorbita dal tratto gastroenterico e la sua concentrazione ematica raggiunge valori elevati, dose-dipendenti, ma che cambiano da soggetto a soggetto, a causa della grande variabilità individuale in termini della capacità di metabolizzare la molecola dell'indolo

(circa 400-9000 pc/ml con 0,5 mg di melatonina *per os*)²⁸. Studi in vitro su tessuto epatico umano hanno documentato come la melatonina venga assorbita e metabolizzata rapidamente dagli epatociti²⁹. Inoltre, ulteriori evidenze in vivo indicano che nell'uomo tale attività metabolica è talmente efficace da rendere biodisponibile mediamente solo il 15% della melatonina introdotta nell'organismo³⁰. Successivamente alla fase del picco ematico, (dopo circa 20-120 minuti dall'assunzione), le concentrazioni di melatonina

si mantengono elevate per circa 1-2 ore, con un tempo di dimezzamento nella fase di eliminazione di circa 50 minuti. Nel fegato la melatonina viene metabolizzata a 6-idrossi melatonina e coniugata con acido glucuronico ad un gruppo solfato, raggiungendo infine l'emuntorio renale per la secrezione urinaria³¹.

“Stati carenziali” di melatonina

La concentrazione di melatonina nel sangue periferico dei soggetti normali, oltre a variare in base ai ritmi circadiani, non sono costanti

per tutta la vita. Esse si riducono progressivamente con l'età ed infatti il bambino, fino al momento della pubertà, dimostra i livelli notturni più elevati. Successivamente, durante il periodo puberale la melatonina si riduce per raggiungere i valori dell'adulto i quali si mantengono tali fino all'età di circa 50-55 anni, quando iniziano a ridursi ulteriormente e progressivamente, per giungere anche alla scomparsa della ritmicità circadiana in età molto avanzata³². Generalmente si osserva una riduzione del picco notturno di melatonina in funzione dell'avanzare dell'età, ma esiste una notevole variabilità individuale.³³

Stati carenziali di melatonina possono essere ricercati a livello della ghiandola pineale, del sangue periferico, della saliva, del liquido cefalorachidiano, e, misurando la concentrazione del suo metabolita 6-sulfometossimelatonina, nell'urina.

In molti individui affetti da malattie neurodegenerative, per esempio nella Malattia di Alzheimer, il ritmo circadiano della melatonina risulta praticamente abolito³⁴. Queste riduzioni sembrano essere, in molti casi, la conseguenza della degenerazione SCN. La distruzione tissutale nella SCN o nella ghiandola pineale che porta alla riduzione della secrezione di melatonina e ai disturbi del sonno è stata osservata anche in altri casi, come ad esempio, gli amartomi giovanili, che causano la pubertà precoce,³⁵ e i craniofaringiomi.³⁶

Tuttavia, diminuzioni nei livelli di melatonina sono state riportate anche in molte patologie che non determinano degenerazione o distruzione del SNC. Questi casi, che possono apparire inaspettati dal punto di vista meccanicistico, in-

cludono condizioni neurologiche e metaboliche, come il diabete tipo 2 e la resistenza all'insulina, ma anche l'emigrania cronica e altre forme di dolore cronico, la fibromialgia e anche alcuni tipi di neoplasie.³⁷

Negli esseri umani, disfunzioni associate a deficit di melatonina sono correlate principalmente a modificazioni della densità recettoriale o a polimorfismi di geni che codificano per i recettori melatoninergici. La diminuzione dell'espressione del recettore può, ovviamente, essere la conseguenza di processi degenerativi, in particolare neurodegenerativi. Nei pazienti con malattia di Parkinson (PD), ad esempio, l'espressione MT1 e MT2 diminuisce soprattutto a livello della substantia nigra e dell'amigdala.³⁸

Considerando le numerose funzioni biologiche sopra descritte svolte dalla melatonina, si può prevedere una pleora di effetti derivanti dalla sua carenza. Le conseguenze, infatti, non sono solo evidenti nel SNC, ma si estendono anche a numerosi altri organi. In parte, sono correlati a disturbi della regolazione del ritmo circadiano, ma potrebbero verificarsi anche altri difetti di diversa natura. È ampiamente accertato che bassi livelli di melatonina notturna, indipendentemente dalle cause specifiche, sono generalmente associati a disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno³⁹.

Soggetti anziani con insonnia presentano livelli fortemente ridotti di 6-solfatossimelatonina rispetto ad individui della stessa età senza difficoltà di sonno.⁴⁰

Ma questo fenomeno non è limitato agli individui di età avanzata⁴¹. Nei casi di bambini sopravvissuti dopo chirurgia per asportazione di craniofaringioma, la conseguente

manca di secrezione di melatonina è stata associata a sonno diurno e risvegli notturni inappropriati⁴². Simili alterazioni sono state osservate dopo pinealectomia, anche se è stata osservata eccezionalmente un allungamento della durata totale del sonno notturno, che è stato tuttavia causato principalmente da una maggiore durata del sonno REM.⁴³

Come già ricordato, oltre alle proprietà che promuovono il sonno, la melatonina presenta diversi altri effetti sedativi e anticonvulsivanti, che comprendono diverse azioni, come l'agevolazione della trasmissione GABAergica, la modulazione dei recettori del glutammato, gli effetti secondari per diminuzione del Ca⁺⁺ citosolico tramite GABA_c o recettori metabotropici mGlu₃, interferenze con la sintesi neuronale di NO, cambiamenti nelle correnti K⁺ e potenziamento di correnti indotte da glicine sensibili alla stricnina. In che misura queste funzioni siano compromesse in condizioni di carenza di melatonina resta da chiarire³⁷.

Numerose altre conseguenze della carenza di melatonina possono essere dedotte da studi preclinici, condotti principalmente in roditori notturni attivi. Le differenze tra le specie diurne e notturne devono essere considerate in particolare in tutte le aree relative alle attività neuronali, al sistema cardiovascolare e all'esercizio fisico. È stato riportato che topi KO per MT2 mostrano alterazioni in termini di plasticità neuronale e apprendimento. I topi KO per MT1 mostrano, invece, deficit sensitivi e motori progressivi⁴⁴⁻⁴⁵. La carenza di melatonina potrebbe inoltre causare un'accelerazione dell'invecchiamento e aumentare

la probabilità di sviluppare malattie legate all'età. Tuttavia, la prova diretta di ciò è ancora da ricercare. Da una parte, lo stato di salute (in termini di mobilità, condizioni del pelo, assenza di infiammazione cutanee ed osteoporosi) in animali da esperimento trattati durante l'invecchiamento con la melatonina è di solito migliore⁴⁶. Questi risultati indicano che la carenza di melatonina può promuovere malattie legate all'età. Infine, poichè la melatonina è coinvolta, come già ricordato, anche nell'immunomodulazione, si può anche ritenere che la carenza di melatonina contribuisca all'invecchiamento immunitario. Tuttavia, il ruolo della melatonina è molto complesso a questo proposito. In primo luogo, il metossindolo esercita sia proprietà immunostimolanti che antinfiammatorie e può agire in modo pro o antiossidante, a seconda dei leucociti colpiti e delle condizioni di infezione o infiammazione. Inoltre, la melatonina è sintetizzata da diversi tipi di leucociti e, anche se molte cellule immunitarie esprimono i recettori di melatonina e possono quindi rispondere all'ormone circolante, una diminuzione della secrezione di melatonina da parte della ghiandola pineale non implica necessariamente perdite di funzioni immunitarie⁴⁷. La carenza di melatonina è stata discussa anche in relazione al rischio di sviluppare alcuni tipi di cancro. Negli esseri umani, la carenza di melatonina è stata attribuita ad una maggiore incidenza di tumori dell'endometrio⁴⁸ e del seno⁴⁹. Non è stato chiaro se le diminuzioni della melatonina si siano verificate prima della malattia e sono fattori che contribuiscono allo sviluppo del tumore o rappresentano cambiamenti secondari

indotti dal tumore. Inoltre, resta da precisare se, o in che misura, i livelli insufficienti di melatonina e le perturbazioni del sistema circadiano siano decisivi nell'oncogenesi. Un campo emergente della ricerca sulla melatonina riguarda, ancora, i disturbi metabolici, l'obesità, gli stati prediabetici, il diabete tipo 2 e la resistenza all'insulina generale⁵⁰. Numerosi dati provenienti da studi preclinici hanno mostrato una regolazione di insulina e rilascio di glucagone da melatonina. Nell'essere umano le principali prove a favore dell'esistenza di una simile correlazione sono state ottenute in diversi studi che hanno dimostrato un rischio aumentato per il diabete tipo 2 in associazione a varianti del gene del recettore MT2⁵¹. Considerando i numerosi siti di espressione del recettore della melatonina all'interno del corpo umano, la carenza di melatonina potrebbe portare a numerose altre alterazioni cliniche, coinvolgenti svariati tessuti, inclusi il sistema cardiovascolare, le ossa, altre ghiandole endocrine e gli organi viscerali. Tuttavia, non esistono ancora prove dirette tali da stabilire un ruolo causale della carenza di melatonina nelle rispettive malattie. Infine, anche in età infantile/adolescenziale esistono svariate condizioni cliniche, spesso associate a disturbi della regolazione del ritmo sonno-veglia e ad altri deficit (tra cui deficit cognitivi ed attentivi), in cui è possibile ipotizzare un'associazione con una riduzione del picco notturno di melatonina. In età evolutiva, infatti, stati carenziali o comunque situazioni cliniche che beneficiano notevolmente della supplementazione di melatonina, sono rappresentati dai disordini

del neurosviluppo. Infatti patologie come disturbi dello spettro autistico, sindrome di Rett, sindrome di Smith-Magenis, ADHD, emicrania, enuresi possono beneficiare di tale terapia, spesso anche in modo cronico^{52,53,54}.

Indicazioni alla supplementazione

Le indicazioni per l'utilizzo della melatonina esogena includono diverse condizioni cliniche, tra cui: insonnia, difficoltà di addormentamento e di mantenimento del sonno, prevenzione delle cefalee, emicrania, astinenza da benzodiazepine, sindrome da *jet-leg*, astinenza da nicotina. La melatonina, rispetto ad altro ipnoinducenti, presenta una serie di vantaggi, quali: mancanza di effetti di hangover, nessun rischio di tolleranza, nessuna dipendenza fisica, bassa prevalenza di effetti indesiderati. La prescrizione dovrebbe essere limitata a quelle persone in cui i problemi di sonno alterano negativamente la qualità della vita e dove altri metodi di gestione sono inefficaci o impraticabili. Effetti a lungo termine sui sistemi endocrini e sulle conseguenze a lungo termine della somministrazione di melatonina esogena non sono noti.

Il *Children's BNF* afferma che l'esperienza clinica suggerisce che "la melatonina può essere utile per il trattamento dell'insonnia nei bambini con condizioni quali la disfunzione visiva, Paralisi cerebrale, ADHD, autismo e difficoltà di apprendimento⁵⁵.

Il suo utilizzo per le difficoltà del sonno è anche supportato dal NICE nella LG 53 sulla Diagnosi e Gestione della sindrome da affaticamento cronico/encefalomielite mialgica negli adulti e nei bambini.⁵⁶

Effetti collaterali

La melatonina è generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali riportati includono: mal di testa, vertigini, nausea e sonnolenza. E' comunque consigliabile un monitoraggio continuo dei bambini durante la somministrazione a lungo termine, in particolare nelle fasi di sviluppo puberale / sessuale per coloro che assumono melatonina per periodi di un anno o più.

Posologia e metodo di somministrazione**Bambini (>1 anno)**

- Dosi iniziale: 2 mg o 3 mg somministrate 30 - 60 minuti prima di coricarsi.
- Il dosaggio può essere aumentato a 4 o 6 mg dopo 7-14 giorni
- Le dosi da 2 mg a 6 mg sono generalmente efficaci.
- Massima dose giornaliera: 10 mg.
- Se dopo 7-14 giorni non si è verificato alcun effetto, la sua assunzione deve essere interrotta.
- La melatonina deve inizialmente essere prescritta per un periodo di 2-4 settimane e deve essere usata in combinazione con tecniche comportamentali

Adulti

- Le dosi impiegate negli adulti più anziani vanno da 2 a 10 mg al giorno.
- Dosi iniziale: 2 mg una volta al giorno con incrementi di 2 mg fino ad un massimo di 10 mg al giorno, a seconda dell'osservazione risposta.
- Se dopo 7-14 giorni non si è verificato alcun effetto, la sua assunzione deve essere interrotta.
- La melatonina deve inizialmente essere prescritta per un periodo di 2-4 settimane e deve essere

usata in combinazione con l'utilizzo di tecniche comportamentali⁵⁷.

Sovradosaggio

Nei *trial* clinici in cui la melatonina è stata somministrata per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria non sono stati riportati episodi di sovradosaggio. In letteratura è riportato il caso di un uomo che dopo l'assunzione di 24 mg di melatonina è stato colto da letargia e disorientamento⁵⁸.

Tossicità cronica: la somministrazione di 5 mg per 12 mesi non ha indotto effetti tossici marcati rispetto al profilo di tollerabilità della molecola.

Tossicità acuta: la somministrazione di dosi di 300 mg non è stata associata a tossicità acuta importante. In vivo (ratto), il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) è risultato pari a 15 mg/kg/die, pari ad un valore di AUC 15.000 volte quello osservato con la dose di 2 mg nell'uomo.

Cancerogenesi: la somministrazione di dosi di 150 mg/kg, pari ad un'esposizione sistemica di 1.500.000 volte quella ottenuta nell'uomo alla dose di 2 mg, è stata associata a comparsa di tumori benigni della tiroide.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione ripetuta di alte dosi di melatonina (fino a 200 mg/kg/die) per via orale in vivo (ratti) durante la gravidanza ha portato ad una ridotta assunzione di cibo da parte della madre ma non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo, il peso e l'incidenza di malformazioni fetali⁵⁸.

Bibliografia

1. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587-2592.
2. Huether G, Poeggeler B, Reimer A, George A. Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract. *Life Sci* 1992;51(12):945-953.
3. Steinhilber D, Brungs M, Werz O, et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *J Biol Chem* 1995;270(13):7037-7040.
4. Vanecek J, Watanabe K. Melatonin inhibits the increase of cyclic AMP in rat suprachiasmatic neurons induced by vasoactive intestinal peptide. *Neurosci Lett* 1998;252(1):21-24.
5. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005;27(2):101-110.
6. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006;273(13):2813-2838.
7. Kennaway DJ. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol* 2000;24(4):258-266;
8. Rajaratnam SM, Middleton B, Stone BM, et al. Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J Physiol* 2004;561(Pt 1):339-351.
9. Lavie P. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):657-665.
10. Bergstrom WH, Hakanson DO. Melatonin: the dark force. *Adv Pediatr* 1998;45:91-106.
11. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, et al. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res* 2013;54(1):1-14.
12. Nordio M, Romanelli F. Efficacy of wrists overnight compression (HT 7 point) on insomniacs: possible role of melatonin? *Minerva Med* 2008;99(6):539-547.
13. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine* 2005;27(2):179-188.
14. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(5):423-431.
15. Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin beyond its classical functions. *The Open Physiology Journal*, 2008;1:1-22.
16. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33(12):1605-1614.
17. Tan DX, Zanghi BM, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin identified in meats and other food stuffs: potentially nutritional impact. *J Pineal Res* 2014;57(2):213-218.
18. Milagres MP, Minim VP, Minim LA, et al. Night milking adds value to cow's milk. *J. Sci. Food Agric* 2014;94:1688-1692.
19. Berthelot X, Laurentie M, Ravault JP, et al. Circadian profile and production rate of melatonin in the cow. *Domest. Anim. Endocrinol* 1990;7:315-322.
20. Setyaningsih W, Hidayah N, Saputro IE, et al. Mel-

- atonin Profile during Rice (*Oryza Sativa*) Production. *Journal of Advanced Agricultural Technologies* 2014;1(1):60-64.
21. Wang J, Liang C, Li S, Zheng J. Study on analysis method of melatonin and melatonin content in corn & rice seeds. *Chin Agric Sci Bull* 2009;25:20-24.
 22. Hernández-Ruiz J, Arnao MB. Distribution of melatonin in different zones of lupin and barley plants at different ages in the presence and absence of light. *J Agric Food Chem* 2008;56(22):10567-10573.
 23. Wang C, Yin LY, Shi XY, et al. Effect of Cultivar, Temperature, and Environmental Conditions on the Dynamic Change of Melatonin in Mulberry Fruit Fermentation and Wine Fermentation. *J Food Sci* 2016;81(4):M958-M967.
 24. Yılmaz C, Kokadağlı T, Gökmen V, et al. Formation of melatonin and its isomer during bread dough fermentation and effect of baking. *J Agric Food Chem* 2014;62(13):2900-2905.
 25. Mercolini L, Mandrioli R, Raggi MA. Content of melatonin and other antioxidants in grape-related foodstuffs: Measurement using a MEPS-HPLC-F method. *J Pineal Res* 2012;53(1):21-28.
 26. Stürtz M, Cerezo AB, Cantos-Villar E, Garcia-Parrilla MC. Determination of the melatonin content of different varieties of tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) and strawberries (*Fragariaananassa*). *Food Chem* 2011;127(3):1329-1334.
 27. Meng X, Li Y, Li S, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients* 2017;9(4). pii:E367.
 28. Di WL, Kadva A, Johnston A, Silman R. Variable bioavailability of oral melatonin *N Engl J Med* 1998;376(25):2415-2426.
 29. Yaleswaram K, McLaughlin LG, Knipe JO, Schadbach D. Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications. *J Pineal Res* 1997;22(1):45-51.
 30. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(8):901-909.
 31. Aldhous M, Franey C, Wright J, Arendt J. Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations *Br J Clin Pharmacol* 1985;19(4):517-521.
 32. Zhou, JN, Liu RY, van Heerikhuizen J, et al. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *J Pineal Res* 2003;34(1):11-16.
 33. Brown GM, Young SN, Gauthier S, et al. Melatonin in human cerebrospinal fluid in daytime: its origin and variation with age. *Life Sci* 1979;25:929-936.
 34. Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, et al. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Research* 1990;528(1):170-174.
 35. Commentz JC Helme K. Precocious puberty and decreased melatonin secretion due to a hypothalamic hamartoma. *Horm Res* 1995;44(6):271-275.
 36. Müller HL, Handwerker G, Wollny B, et al. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3993-3996.
- Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:640389. doi: 10.1100/2012/640389. Epub 2012 May 2.
37. Adi N, Mash DC, Ali Y, et al. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit* 2010;16(2):BR61-67.
 38. Haimov I. Melatonin rhythm abnormalities and sleep disorders in the elderly. *CNS Spectrums*. 2001;6(6):502-506.
 39. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994;309(6948):167.
 40. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al. Melatonin—a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2010;93(3):350-384.
 41. Saksvik-Lehouillier I, Harrison SL, Marshall LM, et al. Association of urinary 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) levels and objective and subjective sleep measures in older men: the MrOS sleep study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(12):1569-1577.
 42. Kocher L, Brun J, Borson-Chazot F, et al. Increased REM sleep associated with melatonin deficiency after pinealectomy: a case study. *Chronobiol Int* 2006;23(4):889-901.
 43. Larson J, Jessen RE, Uz T, et al. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2receptor-deficient mice. *Neurosci Lett* 2006;393:23-26.
 44. Weil ZM, Hotchkiss AK, Gatién ML, et al. Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating. *Brain Res Bull* 2006;68(6):425-429.
 45. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases: perspectives for prevention, intervention, and therapy. *Endocrine* 2005;27(2):201-212.
 46. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 200;2(2):167-179.
 47. Grin W, Grünberger W. A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1998;45(1):62-65.
 48. Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, et al. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in premenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(3):729-737.
 49. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008;44(1):26-40.
 50. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res* 2012;52(2):139-66.
 51. Geoffroy MM, Nicolas A, Speranza M, Georgieff N. Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? *J Physiol Paris* 2017;18(5):938
 52. Santoro SD, Giacheti CM, Rossi NF, et al. Correlations between behavior, memory, sleep-wake and melatonin in Williams-Beuren syndrome. *Physiol Behav* 2016;159:14-19.
 53. Ayyash HF, Preece P, Morton R, Cortese S. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. *Expert Rev Neurother* 2015;15(6):711-717.
 54. Paediatric Formulary Committee. *British National Formulary for Children* 2013-14. London: BMJ Group, RPSGB and RCPCH Publications Ltd, 2013.
 55. NICE Clinical Guideline 53. *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2007
 56. *Worcestershire County Area Prescribing Committee. Guidelines for the use of Melatonin.* January 2017
 57. Holliman BJ, Chyka PA. Problems in assessment of acute melatonin overdose. *South Med J* 1997;90(4):451-453.
 58. Jahnke G, Marr M, Myers C, et al. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 1999;50(2):271-279.

ZENZERO

Key Point

Lo zenzero è una pianta originaria dell'estremo Oriente. Le sue proprietà in campo sanitario sono dovute principalmente ai gingeroli (GNs) che contiene, di cui il 6-gingerolo è il composto più abbondante, meno abbondanti sono altri GNs (4-, 8-, -10-, -12). Tali composti sono termicamente labili e ad alte temperature si trasformano in shogaoli, conferendo la tipica fragranza pungente e speziata dolce, tipica dello zenzero secco.

I composti fenolici dello zenzero possiedono numerose azioni:

- antiemetica;
- antiossidante e antinfiammatoria;
- immuno-modulatoria e anti allergica;
- anti-neoplastica;
- antidiabetica.

Nonostante tutte queste proprietà lo zenzero in età pediatrica ha iniziato ad essere utilizzato quasi solo per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito. Le concentrazioni necessarie non sono ancora state ben definite e sono necessari ulteriori studi che ne definiscano i dosaggi per la somministrazione a scopo preventivo e terapeutico.

Lo Zingiber officinale Roscoe, più comunemente conosciuto come zenzero, è una pianta appartenente alla famiglia delle Zingiberaceae, originaria dell'Estremo Oriente. Il rizoma della pianta è utilizzato in ambito medico grazie all'azione dei principi attivi in esso contenuti, ha un intenso aroma conferitogli dalla presenza di GNs, un gruppo di com-

posti fenolici volatili, di cui il 6-gingerolo è il principale costituente, mentre altri GNs (4-, 8-, 10-, 12-) sono presenti in minore concentrazione.

Questi composti sono termicamente labili e ad alte temperature si trasformano in shogaoli (SGs), responsabili della tipica fragranza pungente e speziata dolce.

Durante la preparazione dello zenzero secco infatti, i GNs sono rapidamente convertiti nei loro corrispondenti SGs¹.

I composti fenolici attivi dello zenzero hanno importanti funzioni²:

- Antiemetica attraverso una inibizione dei recettori 5HT3.
- Antiossidante e antinfiammatoria, attraverso inibizione dell'attività della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico (iNos), delle caspasi 3, 8 e 9 e di Fas, stimolazione di ciclossigenasi 2 (COX2) e inibizione del fattore nucleare NFkB. Tali effetti lo rendono utilizzabile come analgesico, antipiretico e antinfiammatorio.
- Immuno-modulatoria e anti-allergica, data la capacità di 6- e 8-SG e 8-GN di inibire il rilascio di istamina in mastociti peritoneali dei ratti.
- Antineoplastica: attraverso l'inibizione dell'attività di sostanze cancerogene.
- Antidiabetica, attraverso una regolazione dei livelli plasmatici di insulina.

Nonostante le potenziali applicazioni dello zenzero in età pediatrica siano molteplici, attualmente il suo utilizzo è prevalentemente limitato alla prevenzione e trattamento della nausea e del vomito. Numerosi prodotti sono attualmente in com-

mercio in Italia con differenti concentrazioni e formulazioni di zenzero. Le concentrazioni più efficaci per la prevenzione e trattamento della nausea e del vomito in età pediatrica non sono ancora ben definite.

In uno studio condotto in pazienti con sarcoma (età 8-21 anni), in trattamento combinato con cisplatino e doxorubicina, è stato dimostrato che il trattamento con capsule di radice di zenzero in polvere (1g/die, in pazienti con peso compreso tra 20-40 kg; 2 g/die in pazienti con peso compreso tra 40-60 kg) per tre giorni riduce l'incidenza di nausea e vomito di circa il 50%³.

In un *trial* recentemente portato a termine da Nocerino et al. in soggetti di età pediatrica (1-3 anni) affetti da gastroenterite acuta, il trattamento con zenzero in gocce al dosaggio di 2 g/die ha determinato una riduzione significativa della gravità e durata del vomito⁴.

Il Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) dell'EMA ne limita l'indicazione alla chinetosi ed ai bambini di età >6 anni⁵.

Bibliografia

1. Semwal RB, Semwal DK, Combrinck S, Viljoen AM. Gingerols and Shogaols: important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry* 2015;117:554-568
2. Mohsen M, Hong-Kai G, Peyman R, Ferns GA. The effect of ginger supplementation on serum C-reactive protein, lipid profile and glycaemia: a systematic review and meta-analysis. *Food&Nutrition* 2016;60:32613
3. Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK, Bakshi S. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(2):234-238.
4. Nocerino R. et al, Unpublished data
5. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500147372.pdf

CURCUMA

Key Point

La curcuma è il componente principale, biologicamente attivo, dei polifenoli del turmerico (*Curcuma longa*). Tale composto possiede numerose azioni tra cui proprietà antivirali, antibatteriche e anti-cancro, motivo per cui ha suscitato grande interesse per il trattamento - in combinazione e supporto alla terapia di fondo - per alcune patologie quali diabete, artrite, allergie, malattia di Alzheimer.

I meccanismi d'azione della curcuma non sono ancora stati definiti con esattezza anche se probabilmente regola fattori trascrizionali, fattori di crescita e citochine coinvolte nei processi infiammatori, nell'oncogenesi e nelle patologie autoimmuni.

Un'altra azione importante della curcuma è la sua capacità chelante il ferro (lega il Fe^{3+}), formando un complesso che riduce la quantità di ferro non legata alla transferrina, riducendo quindi la quantità libera di ferro. Tale azione è interessante ad esempio per i pazienti affetti da talassemia, per la sua potenziale azione protettiva nei confronti degli effetti dannosi del ferro libero.

L'EFSA ha definito tale composto non cancerogeno e pertanto, considerando che l'assunzione giornaliera non raggiunge mai la dose giornaliera massima accettabile, non viene considerato un composto a rischio. L'EFSA tuttavia non esprime pareri sugli altri potenziali effetti della curcuma, per cui sono necessari studi scientifici per confermarne i potenziali benefici.

L'infiammazione è un meccanismo di difesa dell'organismo nei confronti di un "insulto" esterno; se incontrollata, può favorire lo sviluppo e il perpetuarsi di altre patologie, quali allergie, malattie a matrice autoimmune, SM, cancro, etc. Da qui, l'interesse della comunità scientifica nel cercare prodotti naturali, da utilizzare almeno come supporto in associazione a terapie farmacologiche (steroidi, immunosoppressori, etc) spesso gravate da effetti collaterali.

Sempre maggiori, quindi, gli studi su possibili prodotti a base di erbe, quali per esempio la curcuma.

La curcumina è il principale componente biologicamente attivo dei polifenoli del turmerico (*Curcuma longa*); alla luce di una medicina sempre più "naturale", numerosi studi si sono concentrati sulle sue possibili proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie, che ne accompagnano un profilo sicuro da un punto di vista farmacologico.

I tantissimi studi pubblicati (fino al 2015, la curcumina è stata citata in circa 12000 lavori) hanno suggerito come questa spezia forse possieda proprietà antivirali, antibatteriche e anti-cancro, rendendola un possibile agente da utilizzare, almeno come supporto, in patologie ad oggi sempre più comuni, ad esempio diabete, allergie, artrite, malattia di Alzheimer e patologie cronicodegenerative in generale.

I meccanismi mediante i quali la curcuma agirebbe non sono però del tutto noti: probabilmente, modulando l'attività di numerosi fattori trascrizionali, fattori di crescita, citochine coinvolte nell'infiamma-

zione, chinasi, inibirebbe numerosi *pathway* di *signalling* coinvolti nell'infiammazione e nella progressione del cancro¹.

Anche il recente lavoro di Ghasebian e colleghi, riguardante i possibili effetti antinfiammatori di alcune erbe utilizzate a scopo medico, analizza le proprietà della curcuma. In questa *review* ne vengono sottolineate le proprietà antinfiammatorie: questa spezia, infatti, sembrerebbe essere vantaggiosa in patologie quali l'artrite reumatoide, in cui ridurrebbe la rigidità articolare, ma anche nella sindrome dell'intestino irritabile, nella colite ulcerosa e nella psoriasi².

Un'altra possibile proprietà che vanterebbe la curcuma sarebbe la capacità ferro-chelante; uno studio pubblicato nel 2007, per esempio, ha dimostrato che la curcumina cattura il Fe^{3+} , formando un complesso che ridurrebbe la frazione di ferro non legata alla transferrina (quindi libera). Nei pazienti talassemici, la combinazione curcumina e altri chelanti del ferro (quali desferroxamina e deferiprone) potrebbe essere un vantaggio, in quanto proteggerebbe le cellule dagli effetti nocivi del ferro libero e dallo stress ossidativo³.

La curcuma, comunque, al di là delle sue supposte proprietà antinfiammatorie, può essere utilizzata come colorante naturale (giallo zafferano) per gli alimenti, riducendo il rischio, ad esempio, di reazioni allergiche⁴.

Un limite possibile nell'utilizzo della curcumina è la sua bassa biodisponibilità orale, pertanto si stanno sperimentando diverse possibilità per migliorarne il profilo farmacocinetico, ad esempio mediante la

phytosome technology, ma sono comunque necessari ulteriori studi a riguardo⁵.

L'EFSA si è espressa, nel 2010, riguardo la sicurezza della curcumina utilizzata come additivo negli alimenti. L'EFSA riporta che tale composto non è cancerogeno e pertanto, soprattutto considerando l'*intake* medio che, anche nel bambino, è inferiore all'ADI, non è un composto a rischio. Non si esprime, invece, sulle possibili altre proprietà di tale spezia, per le quali attualmente manca di evidenza scientifica⁶.

Il Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) dell'EMA ne limita l'uso all'età adulta.⁷

Bibliografia

1. Stanić Z. Curcumin, a compound from natural sources, a true scientific challenge – a review. *Plants Foods Hum Nutr*. 2017; 72:1-12
2. Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of anti-inflammatory herbal medicines. *Adv Pharmacol Sci* 2016;2016:9130979.
3. Srichairatanakool S, Thephinlap C, Phisalaphong C, et al. Curcumin contributes to in vitro removal of non-transferrin bound iron by deferiprone and desferrioxamine in thalassemic plasma. *Med Chem* 2007;3(5):469-74.
4. Stanić Z. Curcumin, a compound from natural sources, a true scientific challenge – a review. *Plants Foods Hum Nutr* 2017;72(1):1-12.
5. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, et al. Phytosomal curcumin: a review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed Pharmacother* 2017;85:102-112.
6. EFSA. Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8(9):1679.
7. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500147372.pdf

CRITICALLY APPRAISED TOPICS

L'eccesso di supplementazione di vitamine aumenta il rischio di sovrappeso/obesità?

La supplementazione vitaminica in età pediatrica è stata da sempre al centro di dibattiti. Recenti studi, infatti, ipotizzano un ruolo dell'eccesso vitaminico - fin dalle prime epoche della vita mediante l'uso di lattini formulati e, successivamente, di cereali fortificati e di bevande dolcificate arricchite - quale fattore di rischio per lo sviluppo di obesità^{1,2,3}. In particolare, è stato osservato come i deficit vitaminici spesso riscontrati nei soggetti obesi (folati, vitamina D, complesso vitaminico B) siano piuttosto il risultato di una risposta compensatoria all'eccessivo *intake* di vitamine in tali soggetti². Tale "paradosso vitaminico", come descritto in letteratura, potrebbe essere ascrivibile ad un'aumentata attività di degradazione e di immagazzinamento per compensare una ridotta escrezione di vitamine, a sua volta diretta funzione dell'eccessivo introito ed influenzata da diversi fattori (quali, ad esempio, l'inattività fisica tipica dello stile di vita del soggetto obeso). La degradazione vitaminica, inoltre, è stata associata ad un incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che, a loro volta, oltre alla tossicità cellulare, conducono allo sviluppo di insulino-resistenza e ad ipoglicemia reattiva. Ulteriori effetti di un eccessivo *intake* vitaminico sono rappresentati dall'interferenza nella degradazione di neurotrasmettitori ed ormoni per competizione con gli enzimi del metabolismo e dalle modifiche epigenetiche (es. metilazione del DNA) per deplezione del

pool di gruppi metilici nell'organismo¹.

Uno studio epidemiologico ha analizzato la prevalenza dell'obesità tra bambini americani (dati dell'*US Centers for Disease Control and Prevention*) ed il consumo di niacina (dati dell'*Economic Research Service of the US Department of Agriculture*), riscontrando una forte associazione ($R^2 = 0,814, 0,961$ e $0,940$ rispettivamente per i gruppi di età 2-5 anni, 6-11 anni e 12-19 anni); gli autori concludevano che l'eccessiva assunzione di niacina poteva essere il maggior fattore dell'incremento della prevalenza di obesità nella popolazione pediatrica ed adolescenziale⁴.

In questo scenario, pertanto, l'obesità potrebbe essere vista come una delle manifestazioni dell'intossicazione cronica di vitamine.

Per rispondere al quesito sono stati considerati i pazienti in età pediatrica ed adolescenziale fino ai 21 anni di età, secondo la categorizzazione internazionale.

Sulla base dei criteri metodologici dei CATs sono state prima di tutto ricercate le sintesi delle evidenze, partendo dalle raccomandazioni delle LG pertinenti e valide (LG con raccomandazioni sulla nutrizione in età evolutiva), e dalle RS sugli effetti dell'eccesso di supplementazione vitaminica (fattore di esposizione) sullo sviluppo di sovrappeso e obesità (esito).

Sono stati infine inclusi gli studi primari successivi alla data di chiusura della revisione sistematica o particolarmente rilevanti.

Sono state selezionate 11 Linee Guida, tutte di buona qualità meto-

dologica (Criteri di Grilli per le Linee Guida = 3/3):

1. NHMRC's Eat for Health Program. *Infant Feeding Guidelines* 2012⁵
2. Australian Dietary Guidelines 2013⁶
3. EFSA NDA. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union 2013⁷,
4. Belgian consensus-statement on growing-up milks 2014⁸
5. NAT/ENA/FISPGHAN Consensus 2015 Follow-Up Formula⁹,
6. Consensus SIPPS 2015 vit. D¹⁰
7. NICE Guideline 2015 Preventing excess weight gain. 2015. NG7¹¹,
8. Consensus HELP Human Early Life Prevention. SIPPS 2016¹²
9. RACGP. Guidelines for preventive activities in general practice 2016¹³
10. Canadian Consensus on Female Nutrition 2016¹⁴
11. ESPGHAN Complementary Feeding 2017¹⁵

In sintesi, nessuna riporta raccomandazioni pertinenti all'eccessivo introito vitaminico.

La ricerca delle RS ha dato esito negativo.

Sono state trovate 2 revisioni narrative pertinenti che ipotizzano possibili meccanismi causali dell'eccessiva assunzione di vitamine sullo sviluppo di obesità, sulla base di meccanismi fisiopatologici noti, senza però darne dimostrazione con studi clinici ed escluse perché di bassa qualità metodologica^{1,2}.

Per quanto riguarda la ricerca e l'analisi degli studi primari è stato incluso 1 studio osservazionale *cross-sectional* di buona qualità me-

odologica (punteggio NOS = 6/7)¹⁶, condotto su 197 bambini in età scolare, che ha valutato l'associazione tra i livelli sierici di micronutrienti (zinco, ferro, vitamine A, C ed E) ed obesità, lipidi, insulino-resistenza ed infiammazione cronica (tramite PCR). La vitamina A era positivamente associata a BMI, BMI/età, rapporto circonferenza addominale/altezza (WtHR) e grasso addominale (coefficienti di correlazione aggiustati per età, rispettivamente: 0,223; 0,219; 0,178; 0,192. p <0,05) (qualità delle evidenze bassa).

In conclusione, le evidenze attualmente disponibili sono costituite da studi cross-sectional, clinici ed epidemiologici, che hanno valutato l'associazione tra i livelli delle vitamine ed il BMI. Non ci sono dati su eventuali supplementazioni vitaminiche. L'analisi non sempre tiene conto di eventuali fattori confondenti (es. introito calorico, attività fisica, pattern dietetico) ed i risultati sono discordanti. Non è quindi possibile dimostrare un nesso causale né una sicura associazione tra l'eccesso di supplementazione vitaminica e l'insorgenza di obesità (qualità delle evidenze bassa).

RACCOMANDAZIONE

Non si hanno dati sul rischio di obesità correlato ad un eccesso di supplementazione vitaminica. Per quanto attualmente noto su altri possibili effetti, in assenza di specifiche indicazioni i livelli di assunzione non devono superare quelli raccomandati (raccomandazione negativa forte).

Bibliografia

1. Zhou SS, Zhou Y. Excess vitamin intake: An unrec-

- ognized risk factor for obesity. *World J Diabetes* 2014;5(1):1-13.
2. Zhou SS, Li D, Chen NN, Zhou Y. Vitamin paradox in obesity: Deficiency or excess? *World J Diabetes* 2015;6(10):1158-1167.
 3. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016;133(2):187-225.
 4. Li D, Sun WP, Zhou YM, et al. Chronic niacin overload may be involved in the increased prevalence of obesity in US children. *World J Gastroenterol* 2010;16(19):2378-2387.
 5. NHMRC's Eat for Health Program. Infant Feeding Guidelines 2012. https://www.breastfeeding.asn.au/system/files/NHMRC%20infant%20feeding%20guidelines%202012_0.pdf
 6. NHMRC's Eat for Health Program. Australian Dietary Guidelines 2013 https://www.eatforhealth.gov.au/sites/default/files/the_guidelines/n55_australian_dietary_guidelines.pdf
 7. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013; 11(10):3408, 103 pp. www.efsa.europa.eu/efsajournal
 8. Vandenas Y, De Ronne N, Van De Sompel A, et al. A Belgian consensus-statement on growing-up milks for children 12-36 months old. *Eur J Pediatr* 2014;173(10):1365-1371.
 9. Suthutvoravut U, Abiodun PO, Chomtho S, et al. Composition of Follow-Up Formula for Young Children Aged 12-36 Months: Recommendations of an International Expert Group Coordinated by the Nutrition Association of Thailand and the Early Nutrition Academy. *Ann Nutr Metab* 2015;67(2):119-132.
 10. Consensus SIPP S FIMP SIP 2015 "Vitamina D in età pediatrica" Atti XXVII Congresso Nazionale SIPP S. Supplemento al numero 3 - Anno X - 2015
 11. NICE guideline Preventing excess weight gain. 2015 www.nice.org.uk/guidance/ng7
 12. Consensus 2016. HELP® - Human Early Life Prevention. Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPP S. www.sipps.it/pdf/rivista/2016_03ss.pdf
 13. The Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice. 9th edn. <http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Red-book9/17048-Red-Book-9th-Edition.pdf>
 14. O'Connor DL, Blake J, Bell R, et al. Nutrition Working Group. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(6):508-554. e18.
 15. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):119-132.
 16. Garcia, OP, Ronquillo D, Caamaño MC, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients* 2013;5(12):5012-5030.

Bisogna somministrare vitamina K a tutti i bambini allattati al seno?

Il sistema emostatico del neonato e del lattante non è completamente maturo sino al terzo-sesto mese di vita; a ciò si aggiungono la scarsa diffusione placentare della vitamina K e l'esigua colonizzazione di batteri che la sintetizzano nell'intestino del neonato. Il LM, inoltre, è molto povero di vitamina K. Nonostante l'emostasi sia in genere comunque appropriata, tutte queste condizioni configurano per il neonato e il lattante allattati al seno un rischio di sviluppare malattia emorragica tardiva, che si realizza con una percentuale elevata (30%-60%) a livello intracranico, esponendo il bambino a grave rischio di morte o, comunque, di *handicap*.

Risulta quindi chiara l'importanza di adottare delle strategie preventive. La profilassi con vitamina K per la malattia emorragica è stata oggetto di controversie, soprattutto per quanto riguarda la modalità di somministrazione; in particolare, i dubbi maggiori sono sorti nel 1992, quando un lavoro pubblicato da Golding et al. sul *British Medical Journal*¹ ha ipotizzato una possibile correlazione tra vitamina K intramuscolare e cancro (soprattutto neoplasie ematologiche) in età pediatrica, ipotesi successivamente smentita² ma sufficiente, comunque, per far sorgere delle perplessità.

Attualmente le principali Società Scientifiche sono concordi sulla necessità di effettuare la profilassi con vitamina K a tutti i neonati, per prevenire il VKDB. La profilassi ha lo scopo di ridurre il rischio di sanguinamento nel neonato e nel lattante. Anche i neonati figli di madre in te-

rapia con alcuni farmaci anticonvulsivanti (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital), devono ricevere una adeguata profilassi: infatti, purtroppo la somministrazione profilattica di vitamina K alla madre prima del parto non riduce l'elevato rischio di sanguinamento precoce del neonato³.

La profilassi con vitamina K è necessaria: dal 1961, è riconosciuta essere un adeguato approccio per la prevenzione del VKDB. Esistono però importanti differenze tra i regimi di trattamento adottati nelle diverse Nazioni. Anche in Italia, non esistendo, allo stato attuale, delle direttive nazionali, i regimi profilattici non sono assolutamente uniformi nei vari punti nascita.

Non abbiamo trovato nessuna *LG evidence-based* sulla supplementazione con vitamina K. Abbiamo incluso 3 Position statement di Società Scientifiche e una sola RS.

1. ESPGHAN³

Nel 2016, l'ESPGHAN ha pubblicato un *Committee Paper* in cui si è espressa riguardo la modalità di profilassi con vitamina K.

Il Comitato ha concluso che la profilassi deve essere applicata a tutti i neonati con uno dei seguenti schemi alternativi:

- A. 1 mg di vitamina K per via im alla nascita;
- B. 3x2 mg, per bocca, alla nascita, dai 4 ai 6 giorni e dalle 4 alle 6 settimane di vita;
- C. 2 mg per bocca alla nascita e poi 1 mg/settimana per bocca per 3 mesi.

L'efficacia delle tre modalità di somministrazione non è però sovrapponevole: la frequenza di san-

guinamento, infatti, è di 0,44 per 100.000 con lo schema B, mentre con lo schema A varia da 0 a 0,16 per 100.000; lo schema C può essere considerata un'alternativa di pari efficacia in chi rifiuta l'iniezione alla nascita (ovviamente in questo ultimo caso la collaborazione della famiglia è essenziale); quest'ultimo schema non è indicato per neonati prematuri, oppure per neonati con problemi di assorbimento o di colestasi, oppure che assumano terapie che possono interferire con l'assorbimento della vitamina K³.

2. *Canadian Pediatric Association*⁴

Gli autori si riferiscono ad una MA degli studi di coorte che confronta i bambini che ricevono una singola dose orale di vitamina K con quelli che ricevono una singola dose intramuscolare di vitamina K dopo la nascita, indicando un rischio relativo di HDNB di 13,82. Anche escludendo i neonati con disfunzione epatica, che di solito non possono essere diagnosticati alla nascita, il rischio relativo è di 8,15 (95% CI da 1,32 a 28,63)

I Pediatri canadesi raccomandano che la vitamina K1 sia somministrata come singola dose intramuscolare da 0,5 mg (se peso di nascita 1500 g o meno) o da 1,0 mg (se peso di nascita superiore a 1500 g) a tutti i neonati entro le 6 ore di vita, dopo la stabilizzazione iniziale del bambino e un'opportuna l'interazione madre-bambino. Per i neonati i cui genitori rifiutano un'iniezione intramuscolare, il medico dovrebbe raccomandare una dose orale di 2,0 mg di vitamina K1 al momento della primo pasto. Questo dosaggio per os deve essere ripetuto a 2-4 settimane e poi a 6-8 settimane di età. I genitori dovrebbero essere av-

visati dell'importanza del bambino di ricevere ulteriori dosi di *follow-up* e che i loro neonati hanno a un rischio aumentato di HDNB tardiva (compresa la possibilità di emorragia intracranica) utilizzando questo regime⁴.

3. *Position Statement dell'American Academy of Pediatrics*⁵

Poiché la vitamina K parenterale si è dimostrata efficace nel prevenire la VKDB del neonato e che i rischi di cancro, associati alla sua somministrazione non sono stati dimostrati, l'AAP raccomanda che:

1. la vitamina K 1 sia somministrata a tutti i neonati come singola dose intramuscolare da 0,5 a 1 mg;
2. sia condotta un'ulteriore ricerca sull'efficacia, la sicurezza e la biodisponibilità delle formulazioni orali e dei regimi di dosaggio ottimali della vitamina K per evitare la VKD;
3. i professionisti della sanità promuovano la consapevolezza tra le famiglie dei rischi di VKDB tardiva associati ad una profilassi insufficiente di vitamina K, dovuta ai dosaggi orali attualmente raccomandati, in particolare per i neonati che sono allattati esclusivamente al seno.

Nella RS di Puckett et al., non aggiornata ma di ottima qualità metodologica (AMSTAR 10/11)⁶, gli autori valutano le evidenze provenienti da trial randomizzati per determinare:

1. l'efficacia della vitamina K nella prevenzione sia della forma classica che della forma tardiva di VKDB;
2. l'esistenza di eventuali differenze per tale esisto tra la somministrazione orale e quella intramuscolare;

3. l'efficacia preventiva, sia nei confronti della forma classica che della forma tardiva di VKDB, di dosi multiple di vitamina K somministrate dopo la nascita.

Vengono inclusi 13 studi, ma dopo valutazione della qualità metodologica solo due studi randomizzati sono eleggibili, ognuno dei quali, confrontando una singola dose di vitamina intramuscolare K con placebo o nulla, ha valutato l'effetto sul sanguinamento. Undici ulteriori RCT hanno confrontato una singola dose orale di vitamina K con placebo o nulla, una dose orale vs. una dose intramuscolare di vitamina K, o tre dosi orali vs. una singola dose intramuscolare.

In conclusione, una singola dose (1,0 mg) di vitamina intramuscolare K dopo la nascita è efficace nella prevenzione della forma classica di HDNB.

La profilassi con la vitamina K per via intramuscolare o orale (1,0 mg) migliora gli indici biochimici dello stato di coagulazione a 1-7 giorni. Né la vitamina K intramuscolare né quella per via orale è stata testata in studi randomizzati riguardo all'efficacia sulla forma HDNB tardiva.

La vitamina orale K, singola o in dosi ripetute, non è stata testata in studi randomizzati per efficacia sull'HDNB classica o tardiva.

Sono stati quindi analizzati studi clinici conclusi dopo la chiusura della RS di Pucket et al. o considerati rilevanti.

Lo studio di Laubscher⁷ è uno studio osservazionale sui nati dal 2005 al 2011 profilassati per via orale con vitamina K dose di 2 mg: alla nascita, dopo 4 giorni e dopo 4 settimane (incidenza globale 1,09/105,

95% CI 0,4-2,6). La incidenza di VKDB tardiva era 0,87/105 (95% CI 0,24-2,24). Nel periodo considerato sono stati riscontrati 1 caso precoce di VKDB e 4 casi tardivi, 3 in bambini che avevano rifiutato la profilassi con vitamina K e 1 che aveva assunto solo due dosi. I tre casi avevano comunque una patologia colestatica ed l'altro caso un'atresia delle vie biliari.

Lo studio di Chawla⁸ è un RCT che valuta semplicemente la differenza di due diverse preparazioni di vitamina K: una liposolubile K1 e una idrosolubile K3 attraverso il dosaggio di una protrombina PIVKA-II come marker per la prevenzione della deficienza subclinica di vitamina K.

Anche lo studio di Clarke⁹ con tre diversi dosaggi di vitamina K (0,5 mg im, 0,2 mg im e 0,5 mg ev a neonati prematuri <32 settimane di EG) ha come outcome solo il dosaggio della vitamina K e dei fattori della coagulazione, e non risulta strettamente pertinente al nostro quesito. Così come non è strettamente pertinente lo studio di Costakos et al. che ha valutato solo i dosaggi ematici di vitamina K, dopo somministrazione im di 1 mg oppure 0,5 mg alla nascita. La vitamina K è stata dosata dopo 2 giorni e di nuovo dopo 10 giorni in bambini prematuri di EG tra 22 e 32 settimane. Gli autori concludono che per questo gruppo di bambini anche il dosaggio di 0,5 mg può essere utile, riservando quello di 0,3 mg per bambini sotto i 1000 gr di peso alla nascita¹⁰.

Lo studio di Greer¹¹ è un RCT con un gruppo randomizzato a ricevere una nuova formulazione di vitami-

na K2 *per os* alla nascita e di nuovo a 7 e a 30 giorni, e l'altro gruppo a ricevere 1 mg per via im. Come misure di esito vengono considerate i dosaggi di vitamina K e di PIVKA-II.

Lo studio di Witt¹² è forse il più numeroso studio di coorte storica presente in letteratura. In esso è stata valutata l'efficacia dei differenti schemi profilattici utilizzati in Olanda e Danimarca in una popolazione di lattanti allattati esclusivamente al seno, affetti da atresia delle vie biliari (noto fattore di rischio per ittero colestatico e sanguinamento ma purtroppo il più delle volte non diagnosticato alla nascita). Da questo lavoro emerge che più che la dose di vitamina K somministrata è la via di somministrazione che fa la differenza nella prevenzione del sanguinamento. Infatti, lo studio sottolinea che, in Olanda, l'incremento della dose di vitamina K *per os* (da 25 µg a 150 µg) non è riuscita a prevenire il sanguinamento in pazienti affetti da atresia delle vie biliari non precedentemente diagnosticata, mentre una singola dose di 2 mg (schema danese) per via im somministrata alla nascita si è rivelata efficace e sicura. Il suggerimento di Witt è di profilassare con vitamina K per via intramuscolare; infatti, pur essendo vero che la somministrazione orale quotidiana di vitamina K sembra essere equivalente ad una singola dose im nella prevenzione di VKDB classico, tale modalità non è efficace nel prevenire le forme tardive dovute ad un malassorbimento o ad una colestasi misconosciuta. Inoltre, un limite della profilassi *per os*, da tenere comunque in considerazione, è la possibilità che la compliance non sia ottimale.

Da quanto detto, emergono le necessità in primo luogo di redigere delle linee guida univoche e facilmente fruibili da ogni Centro nascita; in secondo luogo, si rende evidente la necessità di semplificare al massimo gli schemi di profilassi.

In conclusione, la malattia emorragica del neonato (VKDB o HDNB), sia precoce che tardiva, è un'evenienza rara.

Una RS di RCT e studi osservazionali hanno dimostrato l'efficacia della profilassi con vitamina K (qualità delle evidenze alta).

La VKDB tardiva riguarda essenzialmente bambini affetti da atresia delle vie biliari. La minore incidenza di VKDB tardiva (0,1 casi/100.000) è stata riportata con la profilassi intramuscolare alla nascita.

Al contrario, la profilassi giornaliera è risultata associata a una maggiore incidenza di VKDB.

Tra gli schemi di profilassi orale, quello settimanale ha comportato la minor incidenza di VKDB tardiva (0 casi osservati in una coorte di 396.000 neonati sottoposti a profilassi) (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

La malattia emorragica del neonato è un'evenienza rara ma che può comportare esiti neurologici permanenti. Le prove di efficacia sulla profilassi con vitamina K sono positive e coerenti per cui se ne raccomanda la somministrazione a tutti i neonati, indipendentemente dal tipo di allattamento (raccomandazione positiva forte).

Per quanto riguarda la modalità di somministrazione, attualmente si consiglia la sola profilassi

intramuscolo alla nascita per il miglior rapporto costo/efficacia (raccomandazione positiva debole).

Bibliografia

1. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992;305(6849):341-346.
2. Ross JA, Davies SM. Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(6):434-437.
3. Mihatsch WA et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(1):123-129.
4. Canadian Paediatric Society. (1997 – Reaffirmed February 2016). Routine administration of Vitamin K to newborns: A joint statement with the College of Family Physicians of Canada. www.cps.ca/en/documents/position/administration-vitamin-K-newborns
5. American Academy Of Pediatrics- Policy Statement. Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children Committee on Fetus and Newborn – *Pediatrics* 2004;113(5 Suppl):1545-1547.
6. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002776
7. Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G, Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2013;172(3):357-360.
8. Chawla D, Deorari AK, Saxena R, et al. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2007;44(11):817-822.
9. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics* 2006;118(6):e1657-e1666.
10. Costakos DT, Greer FR, Love LA, et al. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol*. 2003 Nov;20(8):485-90.
11. Greer FR, Marshall SP, Severson RR, et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch Dis Child* 1998;79:300-305.
12. Witt M, Kvist N, Hørby Jørgensen M et al., on behalf of the Netherlands Study group of Biliary Atresia Registry. Prophylactic dosing of vitamin K to prevent bleeding. *Pediatrics* 2016;137(5).

E' veramente necessaria la supplementazione di fluoro per os o è altrettanto efficace per via topica? E fino a quando?

Per rispondere ai quesiti sono stati considerati i pazienti in età pediatrica ed adolescenziale fino ai 21 anni di età.

Non sono state trovate raccomandazioni pertinenti su LG *evidence-based*, metodologicamente valide e non antecedenti al 2012.

Dalla ricerca bibliografica sono state incluse 5 RS di buona qualità metodologica^{1,2,3,4,5}.

Non sono stati trovati studi rilevanti successivi alla data di chiusura delle bibliografie delle revisioni Sistematiche

La revisione Cochrane di Tubert-Jeanin¹ ha incluso studi che valutavano l'utilizzo di supplementi per via orale nella prevenzione delle carie dentarie. Sono stati inclusi 11 studi (controllati randomizzati o quasi-randomizzati) valutando complessivamente 7196 bambini. In tali studi i pazienti venivano trattati con la supplementazione per via orale, con il placebo oppure con somministrazione di fluoro in altra forma (ad esempio topica mediante l'utilizzo di vernici). L'effetto dell'utilizzo della supplementazione di fluoro per via orale sui denti permanenti paragonata a soggetti non trattati ha mostrato una riduzione delle carie del 24%. L'effetto dell'utilizzo della supplementazione per via orale sui denti decidui invece non era chiaro. L'efficacia della supplementazione per via orale non differisce da quella del trattamento topico; tuttavia, gli studi considerati sono stati condotti in un momento in cui non era ancora largamente utilizzato il trattamento topico.

La RS Cochrane condotta da Marinho et al.² ha valutato l'efficacia e

la sicurezza dell'utilizzo delle vernici dentarie a base di fluoro sulla prevenzione dello sviluppo di carie in bambini e adolescenti. Sono stati inclusi 22 studi (12.455 bambini). Tredici studi riportavano dati sull'effetto su denti permanenti mostrando un effetto preventivo dell'utilizzo di vernici a base di fluoro del 43% ($p < 0,0001$), tali studi sono risultati essere piuttosto eterogenei ma globalmente l'evidenza è stata valutata di moderata qualità. 10 studi riportavano dati sulla dentizione decidua con una prevenzione del 37% ($p < 0,0001$); anche in questo caso vi era una eterogeneità negli studi riportati, ma le evidenze sono state giudicate di moderata qualità. Non è stata riportata alcuna associazione tra le carie sui denti decidui e quelli permanenti e le condizioni preesistenti (quali: numero di carie, precedente esposizione a fluoro).

Un'altra RS Cochrane, di Chong et al.³ ha valutato l'efficacia di perline fluorate a lento rilascio sulla prevenzione, arresto e miglioramento delle carie dentarie sia sui denti decidui che su quelli permanenti. Dall'analisi degli studi selezionati in questa revisione non emerge un chiaro vantaggio dato dall'utilizzo di questi dispositivi a lento rilascio rispetto ad altre metodiche. È stato trovato un solo RCT in doppio cieco in cui sono stati valutati 174 bambini randomizzati per l'applicazione di un dispositivo a lento rilascio o trattamento con placebo. L'analisi tuttavia è stata eseguita solamente su 63 bambini che erano riusciti a mantenere in sede la perline fluorata. In questi pazienti è stato riportato un effetto protettivo del dispositivo a lento rilascio con ridu-

zione del numero di carie. Tuttavia va sottolineato che i limiti di questo studio sono numerosi: innanzitutto i pazienti sono stati reclutati da una zona geografica in cui l'acqua non veniva fluorata, pertanto questi soggetti sono considerati a maggior rischio di carie dentarie rispetto alla popolazione generale. In secondo luogo le conclusioni dello studio si basano solamente su coloro che sono riusciti a mantenere in sede il dispositivo, mentre i bambini in cui il dispositivo si era mal posizionato probabilmente non avevano potuto trarre beneficio.

Un'altra RS Cochrane di Marinho et al.⁴ ha valutato l'efficacia e la sicurezza di gel a base di fluoro in bambini e adolescenti, valutando inoltre se vi era differenza in base alle condizioni di partenza (numero di carie, esposizione al fluoro attraverso l'acqua, il sale o dentifricio, e nelle modalità di applicazione). Nell'analisi sono stati inclusi studi randomizzati o quasi randomizzati in cui venivano paragonati l'applicazione topica di fluoro contro il trattamento con placebo o assenza di trattamento. Gli studi e l'applicazione del fluoro dovevano avere avuto una durata di almeno un anno. Sono stati considerati 28 studi, includendo in totale 9.140 bambini; tuttavia almeno 20 studi sono risultati ad elevato rischio di *bias*, negli altri 8 il rischio di *bias* non era chiaro.

Venticinque studi (8.479 partecipanti) hanno contribuito all'analisi dell'effetto sulla superficie dei denti permanenti mostrando una riduzione del 28% del numero delle carie ($p < 0,0001$; evidenza di moderata qualità). L'analisi di sottogruppo e la meta-regressione hanno mostrato che l'effetto del gel a

base di fluoro dipende dal gruppo di confronto: è stata osservata una riduzione del 38% nei 10 studi che hanno paragonato l'utilizzo del gel a base di fluoro e un gruppo in cui non veniva eseguito il trattamento; e una riduzione del 21% nei 15 studi in cui veniva utilizzato il placebo. Tre studi (1.254 partecipanti) sono stati utilizzati per la valutazione dell'effetto del fluoro sulla prevenzione delle carie nei denti decidui mostrando una riduzione del 20% nel numero delle carie, tuttavia non significativa ($p = 0,54$; evidenza di bassa qualità).

Solamente due studi hanno riportato evidenze su eventuali effetti avversi acuti durante l'applicazione del gel (*Risk Difference* = 0,01, $p = 0,36$, evidenza di bassa qualità).

La RS Cochrane di Yeung et al.⁵ ha valutato l'effetto della fluorazione del latte sulla prevenzione della carie nei denti decidui e permanenti. È stato incluso un solo RCT su 180 bambini di 3 anni randomizzati all'inizio della scuola dell'infanzia in 2 gruppi (assumevano, rispettivamente latte supplementato e non supplementato con fluoro), in un'area ad alta prevalenza di carie in cui non veniva effettuata la fluorazione dell'acqua. Dopo 3 anni il gruppo che aveva assunto latte supplementato aveva un minor numero di carie sia nei denti decidui ($MD = -1,14$; 95% $CI = -1,86 - -0,42$) che in quelli permanenti ($MD = -0,13$; 95% $CI = -0,24 - -0,02$). Lo studio è tuttavia gravato da *bias* ed i risultati non possono essere considerati automaticamente trasferibili in altri setting per cui la qualità delle evidenze è bassa.

La RS Cochrane di Iheozor-Ejiofor et al.⁶ ha preso in considerazione gli

studi che hanno valutato l'effetto della fluorazione (fluoro aggiunto o naturalmente presente) dell'acqua sulla prevenzione dello sviluppo di carie e sullo sviluppo di fluorosi per eccessiva esposizione.

Sono stati inclusi 20 studi che hanno valutato lo sviluppo di carie, 135 studi sul rischio di fluorosi. Diciannove studi, iniziati prima del 1975, hanno valutato l'effetto della presenza di fluoro nell'acqua confrontando l'effetto della fluorazione dell'acqua prima e dopo il suo inizio. Circa il 73% degli studi è stato condotto in aree in cui il fluoro era naturalmente presente nell'acqua, alcuni di questi mostravano livelli di fluoro di 5 ppm. Vi è stata una riduzione del 35% delle carie dentarie sui denti decidui e del 26% sui denti permanenti. Si è osservato inoltre un aumento del 15% di bambini che non hanno mostrato carie nei denti decidui, e del 14% di bambini che non hanno presentato carie nei denti permanenti. Tuttavia tali risultati sono basati su studi datati, poco attuali. Non vi sono informazioni sufficienti per affermare che la fluorazione dell'acqua permetta una riduzione delle carie dentarie in bambini provenienti da aree economicamente svantaggiate confrontate con aree più ricche. Questi studi mostrano inoltre che livelli di fluorazione dell'acqua pari a 7 ppm aumentano il rischio di fluorosi. Tuttavia vi sono numerose limitazioni negli studi analizzati: non sono stati considerati tutti i fattori di rischio per il rischio di carie dentarie o fluorosi, inoltre molti degli studi (ma non tutti) sono stati eseguiti prima dell'introduzione di dentifrici a base di fluoro, rendendo di difficile interpretazione l'effetto della fluorazione dell'acqua sulle carie dentarie e

sul rischio di fluorosi (qualità delle evidenze bassa).

In conclusione, gli studi inclusi in tutte le RS prese in esame sono stati condotti su pazienti di età inferiore a 16 anni, con un periodo di *follow-up* di almeno 2 anni.

Le evidenze disponibili sulla supplementazione di fluoro per os sono attualmente costituite da una RS di buona qualità metodologica, esclusa perché antecedente al 2012, e da una revisione di aggiornamento di bassa qualità metodologica. I risultati non sono quindi conclusivi.

Per quanto riguarda altre modalità di fluoroprofilassi, RS di buona qualità metodologica confermano l'efficacia dell'utilizzo di dentifrici e collutori al fluoro.

Da studi comparativi, l'applicazione di vernici di fluoro sui denti costituisce una profilassi efficace rispetto a non effettuare alcuna profilassi, ma non aumenta l'efficacia della profilassi ottenibile con l'uso regolare di dentifrici e collutori (qualità delle evidenze alta).

Le evidenze sulla fluorazione del latte si limitano ad un solo RCT gravato da *bias* e con limiti sulla trasferibilità dei risultati (qualità delle evidenze bassa).

Gli studi sulla efficacia della fluorazione delle acque sono datati, osservazionali e gravati da *bias* metodologici. I risultati sono contrastanti e sono stati registrati casi di fluorosi (qualità delle evidenze bassa).

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda la fluoro-profilassi in età evolutiva, almeno in bambini e ragazzi di età inferiore a 16 anni (raccomandazione positiva forte).

Si raccomanda l'utilizzo di denti-

frici e collutori al fluoro, associato a buone abitudini di igiene orale (raccomandazione positiva forte).

L'applicazione di vernici e dispositivi a lento rilascio di fluoro può essere raccomandata, ma non risulta più efficace del corretto utilizzo di dentifrici e collutori (raccomandazione positiva debole).

In bambini e ragazzi che praticano una buona fluoro-profilassi topica non è raccomandata l'assunzione di fluoro per os (raccomandazione negativa forte).

La supplementazione per os potrebbe essere prescritta nei soggetti ad alto rischio di carie, che non praticano una buona fluoro-profilassi locale (raccomandazione positiva debole).

Potendo utilizzare altre modalità di fluoro-profilassi, la fluorazione del latte o delle acque non dovrebbe essere raccomandata (raccomandazione negativa debole).

Bibliografia

1. Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsellem E, et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD007592. doi: 10.1002/14651858.CD007592.pub2.
2. Marinho V et al. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(7):CD002284. doi: 10.1002/14651858.CD002284.pub2.
3. Chong LY, Clarkson JE, Dobbyn-Ross L, Bhakta S. Slow-release fluoride devices for the control of dental decay. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
4. Marinho V, Worthington HV, Walsh T, Chong LY. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD002280. doi: 10.1002/14651858.CD002280.pub2.
5. Yeung CA, Chong LY, Glenn AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD003876. DOI: 10.1002/14651858.CD003876.pub4.
6. Zipporah Iheozor-Ejirofor Z, Worthington HV, Walsh T, et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD010856. doi: 10.1002/14651858.CD010856.pub2.

Sono utili vitamine e/o supplementi negli adolescenti?**Sono necessari integratori negli adolescenti che praticano sport agonistico e non?**

L'adolescenza è un periodo caratterizzato da importanti cambiamenti somatici e psichici che si realizzano in un breve periodo di tempo.

Per quanto riguarda la nutrizione, durante l'adolescenza cambiano non solo i fabbisogni ma, frequentemente, anche le abitudini alimentari (e più spesso in peggio), per cui l'adolescente è particolarmente a rischio di inadeguati introiti di nutrienti.

Sappiamo, inoltre, che le malattie non trasmissibili (NCDs) correlate alla nutrizione possono avere origine già nelle età più precoci dell'infanzia e si sviluppano in tutta l'età pediatrica e nell'adolescenza per cui questa fase della vita risulta critica anche per lo stato di salute nell'età adulta.

È quindi particolarmente importante verificare, nell'ambito di un completo bilancio di salute, che l'adolescente segua una dieta corretta, senza carenze né eccessi di nutrienti.

Due indagini epidemiologiche, una condotta su adolescenti europei (studio HELENA - Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence, su 3528 ragazzi di età compresa tra 12,5 e 17,5 anni)¹ ed una su bambini e adolescenti spagnoli (studio ENALIA - Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente, su 1862 bambini e ragazzi di età = 6 mesi -17 anni)² hanno infatti riscontrato una serie di problematiche.

Gli adolescenti europei consumano la metà delle quantità consigliate di

frutta e verdura e meno dei 2/3 di latte e latticini, ma consumano molta carne ed alimenti derivati dalla carne, grassi e dolci¹.

L'introito di acidi grassi saturi e di sale è alto, mentre quello di PUFA è basso.

Gli adolescenti europei hanno una eccessiva assunzione di calorie dovuto al consumo di bevande e latte dolcificate con zucchero, succhi di frutta e latte scremato e, dall'altra parte, hanno uno stile di vita poco attivo: passano mediamente 9 ore/giorno in attività sedentarie (66-71% e 70-73% delle ore di veglia rispettivamente nei maschi e nelle femmine)¹.

Gli adolescenti europei hanno, infine, basse concentrazioni plasmatiche di folati (15%), vitamina D (15%), vitamina B6 (5%), β-carotene (25%) e vitamina E (5%)¹.

Il recentissimo studio spagnolo conferma che l'assunzione di vitamina D è insufficiente in tutte le età, vitamina E, folato e calcio soprattutto dai 9 anni, infine magnesio e iodio dai 14 anni². L'introito di sodio è invece eccessivo, soprattutto nei maschi, ed aumenta con l'età.

A fronte delle inadeguate assunzioni con gli alimenti, gli adolescenti fanno frequentemente uso di supplementi non prescritti né consigliati dai medici, soprattutto per perdere peso o per aumentare la massa muscolare. Spesso assumono prodotti inefficaci e persino contraffatti, non correttamente etichettati, con posologia non chiara³.

Per rispondere ai quesiti sono stati selezionati studi condotti, anche non esclusivamente, su soggetti in età adolescenziale, sani e senza documentate carenze di VIS. Gli

interventi considerati sono state le supplementazioni e non le fortificazioni degli alimenti, gli esiti considerati sono stati principalmente quelli clinicamente rilevanti e, solo in mancanza di studi, sono stati considerati anche quelli surrogati.

Sono state selezionate 3 LG di buona qualità metodologica, di cui 2 escluse perché non riportavano raccomandazioni pertinenti (v. Sintesi delle evidenze scientifiche in Appendice), e 2 documenti di Consensus.

Il documento di Consensus canadese sulla nutrizione femminile⁴ riporta, alla Raccomandazione n° 4 del capitolo 3 "Adolescence Nutrition", che per garantire un ottimo sviluppo dell'osso si dovrebbe consigliare alle adolescenti di consumare le loro RDTs di calcio (1300 mg/giorno) e di vitamina D (600 UI/giorno), preferibilmente con gli alimenti o, se necessario, con la supplementazione (I-A)*.

Il documento di Consensus SIPPS sulla vitamina D⁵ riporta che "Gli adolescenti sono particolarmente a rischio di ipovitaminosi D. Nei bambini e negli adolescenti lo stato vitaminico D è influenzato dall'etnia, dalla stagione in cui viene effettuata la valutazione dello stato vitaminico D, dall'indice di massa corporea e dall'esposizione solare. 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 vita-

mina D) a partire dal 5°-6° anno di vita ed in particolare durante l'adolescenza".

Le LG SOGC sulla gravidanza nelle adolescenti⁶ riportano, nella Raccomandazione 10, che le adolescenti in gravidanza dovrebbero avere una valutazione nutrizionale, se necessaria una supplementazione di vitamine ed alimenti e dovrebbero avere la possibilità di utilizzare le misure preventive per ridurre il rischio di anemia e basso peso alla nascita e per ottimizzare il peso in gravidanza (II-A)⁵.

Non sono state trovate RS sulle supplementazioni di VIS in età adolescenziale, ma solo 2 Revisioni narrative^{7,8}. Le conclusioni sono concordi: le supplementazioni di VIS, con un consumo non limitato, sono di frequente uso in età adolescenziale, sia per migliorare le prestazioni sportive, sia per acquisire un "fisico ideale".

Le vitamine C ed E sono spesso assunte come antiossidanti, ma 4 studi dimostrano che non migliorano le prestazioni atletiche.

Le supplementazioni di Fe, Ca, Mg, Zn e I non avrebbero alcuna efficacia e potrebbero essere causa di eventi avversi, come disturbi gastrointestinali (Mg e Fe), perdita di fosfati (Mg), ridotto assorbimento di Cu (Zn). Anche se documentati solo negli adulti, è necessario sapere che le supplementazioni di Ca, ac. folico e di vitamine, in particolare β-carotene, sono state associate a maggior rischio cardiovascolare, aumentata mortalità ed aumentato rischio di tumore.

Un'alimentazione bilanciata è sufficiente per gli adolescenti sani, anche per garantire buone prestazioni atle-

tiche. La supplementazione di VIS dovrebbe essere consentita in casi selezionati con documentate carenze.

Una RS di buona qualità metodologica⁹, ha valutato l'effetto della supplementazione di Fe su vari esiti nelle donne mestruate non in gravidanza. La supplementazione quotidiana riduce il rischio di anemia [10 studi condotti su 3273 donne. RR=0,39 (0,25 - 0,60). Qualità delle evidenze moderata: downgraded -2 livelli per rischi di bias e per inconsistenza]. Comporta però eventi avversi [7 studi su 901 donne. RR=2,14 (0,94 - 4,86). Qualità delle evidenze bassa: downgraded -2 livelli per rischi di bias e per inconsistenza]. Gli studi sulle funzioni cognitive sono eterogenei ed i risultati non possono essere accorpati.

La ricerca degli studi primari, pubblicati successivamente alla data di chiusura della bibliografia delle revisioni, ha consentito di includerne 2 pertinenti ai quesiti, alla popolazione (senza documentate carenze) ed agli esiti (clinici) considerati.

Lo studio di Morrison et al. è un RCT di qualità metodologica moderata che ha valutato l'efficacia della supplementazione delle vitamine C ed E nel ridurre lo stress ossidativo conseguente all'esercizio fisico in 11 adolescenti sportivi¹⁰. La supplementazione di 500 mg x 2 volte/die di vitamina C e di 400 UI/die di vitamina E per 4 settimane non ha effetti; riduce solo alcuni processi adattativi del muscolo, come l'attività delle superossido dismutasi.

Lo studio di de Oliveira et al.¹¹ è un RCT in doppio cieco di qualità metodologica moderata condotto su

42 studenti della *high school* (21 per gruppo) che hanno assunto 500 mg di vitamina C/giorno oppure placebo per 14 giorni. Le età medie nei 2 gruppi erano, rispettivamente, 30,30±14,35 e 24,24±11,07 anni (p=0,134); anche le abitudini alimentari non differivano. Lo scopo del lavoro era di valutare se un potente antiossidante come la vitamina C aveva anche un effetto simil-ansiolitico; il livello di ansia era misurato con strumenti validati come la Beck Anxiety Inventory (BAI), un test che consente di discriminare l'ansia dalla depressione. Scores tra 8 e 15 sono interpretati come ansia lieve, tra 16 a 25 come ansia moderata, tra 26 a 63 come ansia severa. Al termine del follow-up nel gruppo trattato la diminuzione del BAI score è risultata significativamente maggiore rispetto al gruppo controllo, pur rimanendo, mediamente, nel range di ansia moderata.

In conclusione, l'analisi delle evidenze scientifiche conferma che la supplementazione di VIS negli adolescenti sani e senza documentate carenze non è necessaria e può comportare reazioni avverse a breve e lungo termine anche gravi (qualità delle evidenze moderata).

Le supplementazioni di VIS non sono efficaci nell'aumentare le prestazioni o ridurre lo stress ossidativo nell'adolescente sano che pratica un'attività sportiva (qualità delle evidenze moderata).

La vitamina C sembra avere un effetto simil-ansiolitico (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONI

Gli adolescenti sani, senza documentate carenze di VIS, non

dovrebbero assumere supplementazioni vitaminiche diverse da quelle raccomandate dalle LG (raccomandazione negativa debole).

Non dovrebbero essere assunte supplementazioni con VIS dagli adolescenti che praticano attività sportiva (raccomandazione negativa debole).

L'auto-prescrizione di VIS non deve aver luogo senza controllo medico e con dosaggi superiori ai LARN per l'età (raccomandazione negativa forte).

* **Livello di prova I** - Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

Forza della raccomandazione A - L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata

§ **Livello di prova II** - Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

Forza della raccomandazione A - L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata

Bibliografia

- Moreno LA, Gottrand F, Huybrechts I, et al.; HELENA Study Group. Nutrition and lifestyle in European adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Adv Nutr*. 2014 Sep;5(5):615S-623S
- López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG, et al. Adequacy of Usual Vitamin and Mineral Intake in Spanish Children and Adolescents: ENALIA Study. *Nutrients*. 2017 Feb 13;9(2). pii: E131.
- Pomeranz JL, Barbosa G, Killian C, et al. The Dangerous Mix of Adolescents and Dietary Supplements for Weight Loss and Muscle Building: Legal Strategies for State Action. *J Public Health Manag Pract*. 2015 Sep-Oct;21(5):496-503.
- K, Rossiter M, Adamo K, Brett K, et al. Nutrition Working Group. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016 Jun;38(6):508-554.e18.
- Consensus SIPPS FIMP SIP 2015 "Vitamina D in età pediatrica" Atti XXVII Congresso Nazionale SIPPS. RIPPSS - Supplemento al numero 3 - Anno X - 2015
- Fleming N, O'Driscoll T, Becker G, et al. Adolescent Pregnancy Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(8):740-756
- Datta M, Vitolins MZ. Food Fortification and Supplement Use-Are There Health Implications? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Oct 2;56(13):2149-59.
- Alves C, Villas Boas Lima R. Dietary supplement use by adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(4):287-294

- Low MS, Speedy J, Styles CE. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 18;4:CD009747.
- Morrison D, Hughes J, Della Gatta PA, et al. Vitamin C and E supplementation prevents some of the cellular adaptations to endurance-training in humans. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:852-62.
- de Oliveira IJ, de Souza VV, Motta V, et al. Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Anxiety in Students: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pak J Biol Sci*. 2015 Jan;18(1):11-8

Vitamine e supplementi aumentano l'appetito?

L'inappetenza infantile è un sintomo frequente, presente in numerose condizioni patologiche. In presenza di segni e sintomi di allarme, come arresto di crescita, è necessario un attento inquadramento diagnostico.

Spesso, però, il pediatra deve far fronte ad inappetENZE transitorie non dovute a patologie organiche, in bambini, generalmente, clinicamente sani.

L'aneddotica ci dice che vitamine e supplementi erano indicati come ausili per incrementare l'appetito ed in queste situazioni è frequente che siano richiesti dai genitori.

In letteratura pochi sono gli studi che si occupano di vitamine e supplementi come esaltatori dell'appetito, la maggior parte di essi è stata condotta su pazienti oncologici o su adulti sani ed ha testato supplementazioni di acido folico, calcio e di ac. grassi ω-3.

Per rispondere al quesito sono stati considerati pazienti in età pediatrica ed adolescenziale.

LG *evidence-based* sulla nutrizione, di buona qualità metodologica (Criteri di Grilli per le LG = 3/3) e non antecedenti il 2012, non riportano raccomandazioni pertinenti al nostro quesito¹⁻¹⁰.

La ricerca delle RS, sia su motori di ri-

cerca sia nelle Banche dati (DARE, Cochrane), non ha consentito di trovare alcun lavoro pertinente. Dalla ricerca degli studi clinici è stato incluso un solo lavoro pertinente, su soggetti in età pediatrica clinicamente sani, che valutava gli effetti dell'acido folico sull'appetito¹¹. È un RCT in triplo cieco, di buona qualità metodologica; le caratteristiche ed i risultati sono riassunti nella tabella 1.

In conclusione, gli studi su soggetti in età pediatrica sani sono pochi e non tutti di buona qualità metodologica. Nello studio incluso è risultato un aumento dell'appetito nel periodo del trattamento, ma non dopo la sospensione (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

In mancanza di prove di efficacia e nel rispetto dei livelli di assunzione giornalieri, la somministrazione di vitamine e supplementi per aumentare l'appetito nei bambini sani, senza documentate carenze, non dovrebbe essere raccomandata (raccomandazione negativa debole).

Nei bambini affetti da patologia, la supplementazione deve essere effettuata in base alle specifiche indicazioni (raccomandazione positiva forte).

Poiché la mancanza di evidenze scientifiche non può essere intesa come evidenza di mancata efficacia, l'assunzione di vitamine e supplementi, pur in assenza di documentata carenza, potrebbe essere tentata nel bambino affetto da patologia di lunga durata che non si alimenta correttamente (raccomandazione positiva debole).

Bibliografia

- NHMRC's Eat for Health Program. Infant Feeding Guidelines 2012. https://www.breastfeeding.asn.au/system/files/NHMRC%20infant%20feeding%20guidelines%202012_0.pdf
- NHMRC's Eat for Health Program. Australian Dietary Guidelines 2013
- https://www.eatforhealth.gov.au/sites/default/files/files/the_guidelines/n55_australian_dietary_guidelines.pdf
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10):3408, 103 pp. www.efsa.europa.eu/efsajournal
- Vandenplas Y, De Ronne N, Van De Sompel A, et al. A Belgian consensus-statement on growing-up milks for children 12-36 months old. Eur J Pediatr 2014;173(10):1365-1371.
- Suthutvoravut U, Abiodun PO, Chomtho S, et al. Composition of Follow-Up Formula for Young Children Aged 12-36 Months: Recommendations of an International Expert Group Coordinated by the Nutrition Association of Thailand and the Early Nutrition Academy Ann Nutr Metab 2015;67:119-132.
- Consensus 2016. HELP®- Human Early Life Prevention. Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS. www.sipps.it/pdf/rivista/2016_03ss.pdf
- The Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice. 9th edn. <http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Red-book9/17048-Red-Book-9th-Edition.pdf>
- O'Connor DL, Blake J, Bell R, et al. Nutrition Working Group. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. J Obstet Gynaecol Can 2016;38(6):508-554.e18.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):119-132.
- Hatamizadeh N, Eftekhari H, Shafaghi B, Mohammad K. Effects of folic acid on preschool children's appetite: randomized triple-blind clinical trial. Pediatr Int 2007;49:558-563

Tabella 1. Caratteristiche e risultati degli studi inclusi

| Studio | Disegno dello studio | Popolazione | Intervento | Outcome principali | Follow-up | Risultati principali |
|------------------|----------------------|------------------------|---|--|-----------|---|
| Hatamizadeh 2007 | RCT in triplo cieco | 61 bambini 3-5 anni | 1 mg acido folico o placebo per 20 giorni | Qualunque variazione dell'appetito durante l'intervento e 40 giorni dopo | 60 giorni | Al termine dei 20 giorni di trattamento: significativo aumento dell'appetito nel gruppo trattato rispetto al placebo (RR=1.69; 95% CI=0,3 - 2,77; p=0,03) Nessuna differenza dopo 40 giorni di sospensione. Nessuna differenza sull'aumento di peso |

Ci sono evidenze scientifiche sull'utilità della supplementazione di luteina?

La luteina ed il suo isomero zeaxantina sono dei carotenoidi che, introdotti con la dieta, si concentrano soprattutto a livello delle cellule fotorecetriche della *macula lutea* dove svolgerebbero un'azione antiossidante. La loro diminuzione nel tempo è causa della degenerazione maculare dell'anziano. La luteina e la zeaxantina sono contenuti in buone quantità nel latte materno e vengono trasferite al neonato con l'allattamento. È quindi opportuno che la madre assuma adeguate quantità di frutta e verdure nel corso della gravidanza e dell'allattamento.

I lattini adattati contengono invece basse quantità di carotenoidi. I prematuri sono a maggior rischio di sviluppare, per la loro immaturità fisiologica ed anche a seguito dell'esposizione alle pratiche terapeutiche in TIN, un danno alle cellule fotorecetriche.

Sembrerebbe quindi plausibile che in questi bambini o in bambini a termine allattati con lattini formulati la supplementazione di tali sostanze possa svolgere un ruolo nella prevenzione dello stress ossidativo.

Nel 2014, l'EFSA si è espressa riguardo la possibilità di supplementare con luteina e zeaxantina con il fine di migliorare la capacità visiva, analizzando i diversi studi sino ad ora pubblicati¹.

I lavori sugli effetti di luteina e/o zeaxantina a livello maculare non valutavano specificamente la visione, mentre altri due studi valutavano gli effetti della sola luteina (non della combinazione luteina-zeaxantina).

L'EFSA ha concluso che allo stato attuale non è possibile stabilire un preciso rapporto di causa/effetto tra il consumo di luteina e zeaxantina e il miglioramento della visione.

Per rispondere al quesito sono stati inclusi nella ricerca gli studi su neonati a termine o pretermine ai quali

è stata offerta una supplementazione alla nascita con carotenoidi (luteina, zeaxantina).

Non è stata reperita alcuna *LG evidence-based* per rispondere alle nostre domande. Nelle Banche dati di RS (DARE, Cochrane) è presente per ora solo il protocollo di una RS che valuterà morbidità e mortalità di bambini pretermine che assumono luteina o zeaxantina.

La seconda RS riguarda una popolazione adulta e valuta l'efficacia dei carotenoidi nel ridurre la degenerazione maculare.

Mediante la ricerca su PubMed sono stati selezionati 6 lavori^{2,3,4,5,6,7}. La tab. 1 ne riporta le caratteristiche ed i risultati.

Solo gli studi di Romagnoli et al. e di Manzoni et al. considerano esiti clinici nell'*outcome* principale, come la retinopatia del pretermine (ROP). Entrambi questi RCT non dimostrano, ad ogni modo, alcuna differenza statisticamente e clinicamente significativa di questa patologia.

Gli altri lavori selezionati utilizzano invece degli esiti surrogati, come il dosaggio ematico di sostanze indicanti lo stress ossidativo.

In conclusione, la luteina e il suo isomero zeaxantina sono due carotenoidi di origine vegetale che devono essere introdotti con la dieta (frutta e verdure); per il neonato e il lattante, la fonte principale è rappresentata dal LM, che ne contiene quantità molto variabili, di solito proporzionali all'assunzione alimentare materna.

Le evidenze attualmente disponibili su un esito clinico rilevante riguardano solo la prevenzione della ROP e sono limitati a 2 studi di buona qualità metodologica. I risultati (incidenza di ROP) non hanno dimostrato differenze statisticamente significative (qualità delle evidenze alta).

Gli studi su esiti surrogati hanno dato risultati contrastanti; c'è qualche dimostrazione di attività antiossidanti importanti a livello oculare (qualità delle evidenze moderata).

Mancano studi clinici su bambini sani.

RACCOMANDAZIONE

In mancanza di prove di efficacia, la somministrazione di luteina non è raccomandata nei bambini sani (raccomandazione negativa forte).

Le prove di efficacia nei bambini prematuri a rischio di ROP su esiti clinicamente rilevanti sono negative. C'è qualche evidenza su esiti surrogati, come la riduzione dello stress ossidativo. Anche limitatamente a questi pazienti la supplementazione di luteina e zeaxantina non dovrebbe essere raccomandata (raccomandazione negativa debole).

È tuttavia importante assicurare al neonato e al lattante la giusta quantità di questo carotenoide. Considerando che il LM è l'unica fonte di luteina per l'allattato al seno, è indispensabile assicurarne alla madre il giusto apporto, me-

diate una corretta alimentazione, ricca di frutta e verdura (raccomandazione positiva forte).

Bibliografia

1. EFSA. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to a combination of lutein and zeaxanthin and improved vision under bright light conditions pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2014;12(7):3753
2. Perrone S, Tei M, Longini M, et al. Lipid and protein oxidation in newborn infants after lutein administration. Oxid Med Cell Longev 2014;2014:781454.
3. Costa S, et al. Effects of lutein supplementation on biological antioxidant status in preterm infants: a randomized clinical trial. Am J Perinatol 2013;30(1):25-32.
4. Manzoni P, Guardione R, Bonetti P, et al. Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm very low-birth-weight neonates in neonatal intensive care units: a multicenter randomized controlled trial. J Perinatol 2012;32(6):418-24.
5. Rubin LP, Chan GM, Barrett-Reis BM, et al. Effect of carotenoid supplementation on plasma carotenoids, inflammation and visual development in preterm infants. J Perinatol 2012;32(6):147-150.
6. Romagnoli C, Giannantonio C, Cota F, et al. A prospective, randomized, double blind study comparing lutein to placebo for reducing occurrence and severity of retinopathy of prematurity. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24 (Suppl 1):147-150.
7. Dani C, Lori I, Favelli F, et al. Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm infants to prevent retinopathy of prematurity: a randomized controlled study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(5):523-527.

Tabella 1. Caratteristiche e risultati degli studi inclusi

| Lavoro | Disegno dello studio | Popolazione | Intervento | Outcome principali | Follow-up | Risultati principali |
|---------------------|----------------------|---|---|--|--|---|
| Manzoni 2013 | DBPCCT | 229 bambini prematuri <2 settimane | 0,5 ml/die di supplemento di carotenoide o placebo | Incidenze di ROP, BDP e NEC | Fino alle 36 settimane di età cronologica corretta | ROP trattati = 6,2% vs 10,3. Δ 4,1% (p=0,18) NEC trattati 1,7 %vs 5,1 Δ 3,4% (p=0,15) BDP trattati 4,5% vs 10,3 Δ 5,8 (p=0,07) |
| Perrone 2014 | DBPCCT | 150 bambini sani nati a termine allattati al seno | 47 randomizzati al placebo, (glucosio 5%) 103 a 5 gocce di Lutein Ofta a 6 ore e a 36 ore dopo la nascita | Idroperossido totale (TH), prodotti avanzati di proteina di ossidazione (AOPP), potenziale antiossidante biologico (BAP) | Dosaggio alla nascita e dopo 48 ore di questi marker | Prima dell'integrazione di luteina, nel gruppo di prova sono stati osservati incrementi di BAP significativamente più elevati (0,17 ± 0,22 vs. 0,06 ± 0,46) e minori incrementi TH (0,46 ± 0,54 vs. 0,34 ± 0,52) rispetto ai controlli. |
| Rubin 2012 | RCT in doppio cieco | 203 neonati pretermine <33 settimane EG vs. bambini a termine allattati al seno | Randomizzati a formula con aggiunta di carotenoidi vs. formula normale fino alla 40 settimane di EG corretta, poi formula standard per pretermine fino alla 50ª settimana | Dosaggio ematico carotenoidi (1, 40 e 50 settimane), parametri auxologici, PCR, Elettroretinografia | Fino alla 50ª settimana EG | I livelli plasmatici di carotenoidi erano più alti nel gruppo supplementato per tutto il periodo di studio (p<0,0001) I bambini supplementati avevano valori più bassi di PCR (p<0,001) Il gruppo supplementato ha inoltre mostrato una maggiore sensibilità al fotorecettore rodopsina (6,1 vs. 4,1; p <0.05). |

| Lavoro | Disegno dello studio | Popolazione | Intervento | Outcome principali | Follow-up | Risultati principali |
|----------------|----------------------|---|---|---|-------------------------------------|---|
| Costa 2013 | RCT | 77 bambini pretermine con EG=30,4 ± 2.3 settimane | 38 bambini randomizzati a ricevere 0,5 mg di luteina + 0,02 mg/kg/die di zeaxantina dal 7° giorno fino alla 40° settimana di EC corretta oppure placebo | Valutazione stato ossidativo totale (TAS) | Fino alla 40° settimana EG | Nessuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi |
| Romagnoli 2011 | DBPCCT | 63 prematuri con EG <32 settimana 29,9 ± 1,9 | 31 assumevano luteina 0,5mg/kg/die e zeaxantina 0,02 mg/kg/die oppure placebo dal 7° giorno di vita fino alla 40° settimana EG corretta | Incidenza della ROP | Fino alla 40° settimana EG corretta | Nessuna differenza statisticamente significativa |
| Dani 2012 | RCT | 114 neonati con EG media di 28,8 ± 2,4 | 58 neonati randomizzati a ricevere 0,14 mg + 0,006 mg di luteina + zeaxantina o placebo, aggiunto o al LM o alla formula dal 1°-7° giorno di vita alla dimissione | Riduzione incidenza di ROP nei prematuri | 49±22 giorni | Incidenza di ROP nei trattati (11/58= 19%) e nei placebo (15/56= 27%): differenza statisticamente non significativa |

La somministrazione di antibiotico comporta il rischio di carenze vitaminiche?

L'intestino umano è colonizzato da circa 100.000 trilioni di batteri che influenzano il metabolismo dell'ospite, grazie al loro ruolo chiave nella digestione degli alimenti, nella sintesi di vitamine ed altri metaboliti e nel regolare il sistema immunitario, competendo, fra l'altro, per la colonizzazione intestinale con batteri patogeni¹. Il numero dei batteri commensali e le loro funzioni sono ritenute oggi fondamentali per il benessere dell'uomo tanto che è stato coniato il termine di "microbiota intestinale" per definirli nel loro insieme come un'unica entità¹. I quattro principali *phyla* residenti nell'intestino umano sono i *Firmicutes* (di cui fanno parte i lactobacilli), i *Bacteroidetes*, gli *Actinobacteria* (di

cui fanno parte i bifidobacteria), e i *Proteobacteria*². In situazione di benessere, tra il microbiota e l'organismo umano esiste un naturale equilibrio, che però può alterarsi in determinate condizioni e fasi della vita; in tal caso si parla di "disbiosi", un'alterazione del microbiota che può essere implicata in numerose patologie, dalle MICI al carcinoma colon-rettale, all'insorgenza del diabete, alla SM o all'atopia¹. Una delle principali cause esogene di disbiosi è l'uso degli antibiotici che frequentemente causano diarrea come effetto collaterale, alterando il microbiota e rendendo l'intestino maggiormente suscettibile all'azione di batteri patogeni intestinali quali la *Salmonella* spp e il *Campylobacter* spp, e di batteri opportunisti quali il *Clostridium difficile* e la *Klebsiella oxytoca*¹. Il microbiota ha anche un impor-

tante ruolo nella sintesi endogena di alcune vitamine; in particolare i *Bacteroides*, gli *Eubacterium*, i *Propionibacterium* e i *Fusobacterium* sono in grado di produrre vitamina K, cobalamina (B12), biotina e folati².

Box. Vitamine sintetizzate dalla flora intestinale

Vitamina K. E' una delle quattro vitamine liposolubili (insieme a A, D ed E) necessaria per le modifiche post-sintetiche di carbosilazione dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X³. È presente nei vegetali, soprattutto negli spinaci, nei cavoli e nei pomodori, ma è prodotta anche in quantità sufficienti al nostro fabbisogno da parte dei batteri della flora intestinale^{3,4}. La dose giornaliera necessaria nei bambini e adolescenti varia da 50

a 140 µg (microgrammi) in base al sesso e all'età⁵; in caso di insufficienza biliare o malattie intestinali l'assorbimento intestinale è limitato. Il deficit di vitamina K predispone ad emorragie³.

Cobalamina (vitamina B12). E' presente prevalentemente nei cibi animali quali carne, latte e uova e, sebbene sia prodotta in parte anche dalla flora batterica intestinale, tale quota non è sufficiente a coprire il fabbisogno dell'organismo. L'assunzione raccomandata giornaliera nei bambini e adolescenti è di circa 0,9-2,4 µg/die⁵. Il deficit di vitamina B12 si manifesta con anemia megaloblastica e, soprattutto nei bambini, con manifestazioni neurologiche a causa della progressiva demielinizzazione delle fibre nervose per accumulo del metabolita metilmalonil-CoA^{3,6}.

Acido folico (vitamina B9). È presente nei vegetali a foglia nei cereali e nel fegato e solo in piccola parte viene prodotta dalla flora batterica intestinale. L'assunzione raccomandata giornaliera nei bambini e adolescenti è di circa 140-400 µg/die⁵; il suo deficit, che si istaura spesso per alterato assorbimento in corso di malattie croniche intestinali o per malnutrizione, si manifesta con anemia megaloblastica^{3,7}.

Biotina (vitamina B7). Viene prodotta dal microbiota intestinale in grandi quantità, sufficienti a soddisfare il fabbisogno dell'organismo, mentre solo in parte viene assunta con cibi animali (quali fegato e tuorlo d'uovo). L'assunzione raccomandata giornaliera nei

bambini e adolescenti è di circa 10-30 µg/die⁵. L'alterazione della flora batterica intestinale può condurre a deficit di biotina, che si manifesta con sintomi piuttosto aspecifici quali pallore, dolori muscolari, astenia, dermatite periorificiale, alopecia, infezioni cutanee, convulsioni, ritardo di sviluppo psicomotorio^{3,8}

Per rispondere al quesito sono stati considerati i pazienti in età pediatrica ed adolescenziale fino a 21 anni di età, secondo la categorizzazione internazionale.

Non è stata trovata nessuna LG *evidence-based* con raccomandazioni sulla supplementazione di vitamine nel corso di terapia antibiotica, per prevenire eventuali deficit.

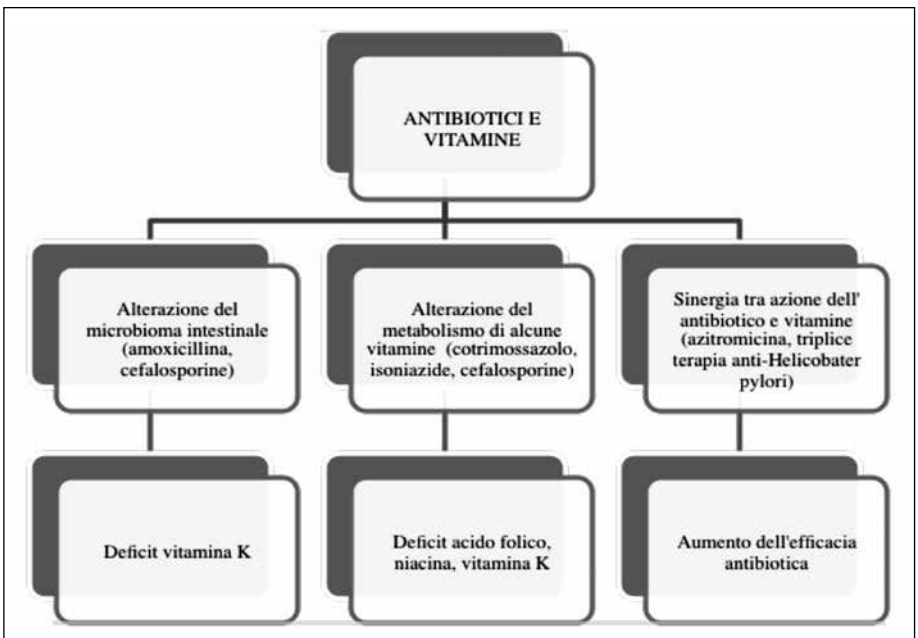
Abbiamo incluso una RS pertinente, di buona qualità metodologica (AMSTAR = 10/11)⁹, e 3 studi clinici rispondenti al nostro quesito^{10,11,12}. Nella RS di Grobler et al.⁹ sono inclusi ed analizzati 24 studi sulla supplementazione di micronutrienti

condotti su pazienti sottoposti a terapia antibiotica per TBC. La qualità degli studi è mediamente bassa e gli autori concludono che anche se il livello di alcune vitamine può essere basso in questi pazienti, attualmente non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare una supplementazione di routine (qualità delle evidenze moderata).

Lo studio caso-controllo di Angelakis et al.¹⁰ ha valutato 106 pazienti di cui 56 affetti da malaria e trattati con doxiciclina ed idrossiclorochina (antibiotici fotosensibilizzanti) e 50 soggetti controllo che non assumevano terapia antibiotica. I livelli di vitamina D erano significativamente più alti nei pazienti controllo (p <0,001) ed in quelli trattati per meno di 3 mesi (p <0,001)

Per quanto riguarda gli studi di intervento sull'efficacia preventiva della somministrazione di vitamine, uno studio di coorte di buona qualità metodologica (NOS = 8/8)¹¹, su 120 bambini (60 per gruppo), ha messo in evidenza che i bambini a

Figura 1. Schema di alcuni esempi di interazione fra somministrazione di antibiotici e metabolismo vitaminico.



cui viene somministrata una terapia antibiotica prolungata (>10 giorni), e ancor di più una terapia con antibiotici contenenti il gruppo N-metiltiotetrazolo, hanno un rischio di sviluppare un deficit di vitamina K non prevenibile con la somministrazione di una singola dose di vitamina K al giorno 1 del trattamento antibiotico. Il difetto appare tuttavia correggibile con somministrazione di vitamina K alla dose di 0,5 mg/kg/die (dose massima 10 mg/die) per 3 giorni, quando l'INR raggiunge valori di rischio emorragico. Molti lavori reperiti sono solo dei case report che suggeriscono una correlazione tra assunzione di antibiotici e carenze vitaminiche, soprattutto in condizioni cliniche

particolari; nella tabella 1 ne sono riassunti alcuni, su diversi tipi di antibiotici e deficit vitaminici (qualità delle evidenze molto bassa).

Tra questi, da rilevare che l'associazione fra l'uso di ceftriaxone e ceftazidime ed altre cefalosporine di terza generazione e l'insorgenza di ipoprotrombinemia legata al deficit di vitamina K è stata descritta già 30 anni orsono²². Sono stati individuate due possibili cause dell'ipoprotrombinemia correlata all'uso di tali antibiotici: il gruppo N-metiltiotriazone presente in alcune cefalosporine sembra inibire direttamente la carbosilazione epatica dell'acido glutammico della vitamina K necessaria per la sintesi dei fattori della

coagulazione vitamina K dipendenti (II, VII, IX e X); inoltre gli antibiotici possono alterare il microbiota intestinale eradicando quei batteri produttori di vitamina K. È importante sottolineare come, anche se raramente, sia stata segnalata l'insorgenza di manifestazioni emorragiche anche solo dopo alcuni giorni di terapia con ceftriaxone in bambini senza apparenti fattori di rischio¹⁹.

In conclusione, la somministrazione di antibiotici può comportare, in particolari condizioni cliniche, deficit vitaminici. La qualità delle evidenze è maggiore per trattamenti di lunga durata con antitubercolari (moderata) o antimalarici (bassa), mentre è molto bassa per le terapie antibiotiche di breve durata per patologie acute.

I pochi studi d'intervento non hanno dimostrato un'efficacia preventiva della supplementazione vitaminica

RACCOMANDAZIONE

Non è raccomandato l'utilizzo routinario di supplementazione vitaminica in corso di terapia antibiotica, né al termine di essa, in assenza di deficit vitaminici dimostrabili clinicamente o con esami di laboratorio (raccomandazione negativa debole).

Bibliografia

1. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013;69(1):75-86.
2. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered* 2016;7(1):11-20.
3. Harshman SG, Saltzman E, Booth SL. Vitamin K: dietary intake and requirements in different clinical conditions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(6):531-8.
4. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res* 2012;56: 10.3402/fnr.v56i0.5505
5. SINU. LARN IV revisione. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia. Tabella vitamine. Assunzione raccomandata per la

Tabella 1. Case Report. Deficit vitaminici in corso di terapia antibiotica

| Case report | N° di casi | Età (anni) | Terapia /patologia/ | Deficit vitaminico/ evento avverso |
|-------------------------------|-------------|------------------|---|--|
| Bilgili et al. ¹³ | 1 | 7 | Isoniazide/TBC | Deficit niacina/pellagra |
| Leung et al. ¹⁴ | 1 | 12 | Rifampicina/meningoencefalite tubercolare | Ipovitaminosi D/ ipocalcemia |
| Gupta et al. ¹⁵ | 1 | 13 | Etionamide/TBC | Deficit niacina/pellagra |
| Bath et al. ¹⁶ | Case series | 1 mese 1 anno | Terapie antibiotiche protratte | Deficit vitamina K |
| Cordes et al. ¹⁷ | 1 | 9 | Acido valproico/epilessia (+ eritrocina) | Ipovitaminosi K/aumento PTT |
| Mckenzie et al. ¹⁸ | 1 | neonato | Isoniazide/TBC materna | Deficit vitamina B6/convulsioni |
| Yilmaz et al. ¹⁹ | 1 | Età pediatrica | Ceftriaxone e ceftazidime | Deficit vitamina K/ ipoprotrombinemia ed emorragie |
| Recker et al. ²⁰ | 1 | | Warfarin (+claritromicina) | Inibizione citocromo P450 |
| Fotouhie et al. ²¹ | 1 | Età pediatrica | assunzione prolungata di trimetoprim-sulfametossazolo | Emorragie gastrointestinali e alterazioni dell'INR |

popolazione e assunzione adeguata: valori su base giornaliera. Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014

6. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ* 2014;349:g5226.
7. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, et al. Folate, vitamin B12 and human health. *Rev Med Chil* 2012;140(11):1464-1475.
8. Zemleni J, Hassan Yi, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008;3(6):715-724.
9. Grobler L, Marais BJ, Mabunda SA, et al. Interventions for increasing the proportion of health professionals practising in rural and other underserved areas. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD005314.
10. Angelakis E, Oddezo C, Raoult D. Vitamin D and prolonged treatment with photosensitivity-associated antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(12):6409-6410.
11. Aziz F, Patil P. Role of prophylactic vitamin K in preventing antibiotic induced hypoprothrombinemia. *Indian J Pediatr* 2015;82(4):363-367.
12. Tümgör G, Baran M, Çakır M, et al. Comparison of standard and standard plus vitamin E therapy for *Helicobacter pylori* eradications in children. *Turk J Gastroenterol* 2014;25 (Suppl 1):99-103.
13. Bilgili SG, Karadag AS, Calka O, Altun F. Isoniazid-induced pellagra. *Indian Pediatr* 2003;40(1):36-40.
14. Leung C, Warner J, Harris M, Nourse C. Symptomatic Hypocalcemia Secondary to Rifampicin-induced Hypovitaminosis D. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):822-823.
15. Gupta Y, Shah I. Ethionamide-induced Pellagra. *J Trop Pediatr* 2015;61(4):301-303.
16. Bhat RV, Deshmukh CT. A study of Vitamin K status in children on prolonged antibiotic therapy. *Indian Pediatr* 2003;40(1):36-40.
17. Cordes I, et al. Vitamin K deficiency with erythromycin. Observation of a boy treated with valproate. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1990 Feb;138(2):85-7.
18. McKenzie SA, Macnab AJ, Katz G. Neonatal pyridoxine responsive convulsions due to isoniazid therapy. *Arch Dis Child* 1976;51(7):567-568.
19. Yilmaz S, Tavil B, Sari S, Cinaz P. Vitamin K deficiency because of ceftriaxone usage and prolonged diarrhoea. *J Paediatr Child Health* 2011;47(5):314-315.
20. Recker MW, Kier KL. Potential interaction between clarithromycin and warfarin. *Ann Pharmacother* 1997;31(9):996-998.
21. Fotouhie A, Desai H, King S, Parsa NA. Gastrointestinal bleeding secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vitamin K deficiency. *BMJ Case Rep* 2016;2016. pii: bcr2016214437.
22. Ford SJ, Webb A, Payne R, Blesing N. Iatrogenic vitamin K deficiency and life threatening coagulopathy. *BMJ Case Rep* 2008;2008:bcr0620080008.

Ci sono VIS efficaci per “rinforzare le difese immunitarie”?

Attualmente numerosi prodotti farmaceutici da banco sono commer-

cializzati come “stimolatori” sul sistema immunitario e per questo sono spesso prescritti per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) in età pediatrica.

Non esiste però, ad oggi, una definizione accreditata nella letteratura internazionale di cosa sia un immuno-modulante (IM) e neanche le più note metanalisi riportano una corretta definizione di questo termine^{1,2,3,4}.

In teoria, qualsiasi composto dotato della capacità di *up-regolare* o *down-regolare* qualunque funzione o attività del sistema immunitario, anche solo *in vitro*, potrebbe essere considerato un IM, ma un’attività biologica dimostrata con esperimenti *in vitro* non sempre si traduce in un effetto *in vivo* e, ancora, non necessariamente l’effetto *in vivo* risulta clinicamente rilevante¹.

Nella grande famiglia degli integratori alimentari, possiamo trovare moltissimi prodotti che hanno, tra i loro principi attivi, estratti di origine vegetale ottenuti da piante medicinali (inserite in un apposito elenco ministeriale, periodicamente aggiornato), oltre ad eventuali vitamine e/o oligoelementi. Sebbene commercializzati come integratori, questi preparati possono avere effetti sull’organismo umano che vanno al di là del mantenere, sostenere e ottimizzare una funzione fisiologica, possono avere interazioni con altre sostanze e/o farmaci, nonché controindicazioni all’utilizzo in età pediatrica o in gravidanza/allattamento.

Ai fini della sicurezza ed efficacia nel bambino, la FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), ha pubblicato un documento che riporta una serie di informazioni/raccomandazioni

per un utilizzo consapevole dei cosiddetti *botanicals*⁵.

Tra le piante medicinali (e loro derivati) molte hanno un’azione sul sistema immunitario ma solo per alcune di esse esistono studi clinici/revisoni che ne abbiano valutato l’efficacia secondo criteri dell’EBM.

Possiamo citare, tra esse, l’Echinacea, il *Pelargonium* ed il Beta-Glucano.

Per quanto riguarda oligoelementi e vitamine, la supplementazione di zinco si è dimostrata efficace per la prevenzione e la terapia delle gastroenteriti acute e delle infezioni delle vie aeree, ma solo in alcuni studi su popolazioni del terzo mondo, con carenze nutrizionali diffuse, a causa della scarsa disponibilità alimentare. La popolazione pediatrica nei Paesi industrializzati è più esposta semmai al rischio di eccesso di zinco, piuttosto che al rischio di una sua carenza¹.

Anche la supplementazione di ferro si è dimostrata efficace nella prevenzione e nella terapia delle IRR nei Paesi del terzo mondo, mentre in quelli industrializzati, in cui la prevalenza degli stati carenziali è molto bassa, un eccessivo introito con supplementazioni non appropriate sembra favorire e non prevenire le infezioni. Probabilmente un eccesso di ferro aumenta quello disponibile per la crescita dei patogeni. Questo spiega perché nell’uomo i sistemi di ferro-chelazione (lattoferrina, transferrina, ferritina) siano altamente efficienti¹.

Per quanto riguarda le vitamine, i primi studi sulla vitamina C risalgono agli anni ‘80 del XX secolo ed hanno dimostrato che questa vitamina può svolgere attività antinfettive, attraverso un potenziamento dell’attività NK, della proliferazione

linfocitaria, della produzione di IFN e della chemiotassi¹.

La vitamina A sembra svolgere un ruolo importante nell'*homing* dei linfociti T e B a livello delle mucose, soprattutto a livello intestinale, favorendo la differenziazione dei plasmociti produttori di IgA, nell'attivazione e proliferazione delle cellule CD4+ TCR-mediata indotta dalla IL-2, nonché nel favorire l'espressione del gene Foxp3 da parte di cellule Treg e nella generazione delle cellule Th17¹.

Per quanto riguarda la vitamina D, infine, diversi studi *cross-sectional* hanno evidenziato un'associazione tra deficit di vitamina D e infezioni respiratorie ricorrenti e/o gravi, tanto nei Paesi a più basso tenore socio-economico quanto nei Paesi occidentali⁶. Modula il sistema immunitario adattativo con effetti diretti sull'attivazione delle cellule T e sul fenotipo e funzione delle cellule presentanti l'antigene. È associata ad una riduzione dose-dipendente della trascrizione di citochine TH1 (interleuchina-2 o IL-2 e INF-γ), con un'aumentata espressione di citochine TH2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-10)⁶. Favorisce la sintesi

di alcuni peptidi dotati di potente attività antimicrobica (catelicidina o proteina LL37) ed interviene direttamente nella maturazione delle cellule dendritiche, nella polarizzazione delle risposte immuni, nella promozione delle risposte Treg, nella produzione delle IgE e nel reclutamento di eosinofili a livello delle vie aeree¹.

Per quanto riguarda l'utilizzo delle piante medicinali, la tabella 1 riporta i dati di sicurezza e le indicazioni d'uso delle piante medicinali in età pediatrica, tratti dal Report 2017 del *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) dell'EMA⁷.

Per rispondere al quesito sono stati considerati i pazienti in età pediatrica ed adolescenziale fino ai 21 anni di età, secondo la categorizzazione internazionale. Sono stati esclusi i pazienti con patologie croniche, con carenze nutrizionali o specifiche per la supplementazione considerata, i nati pretermine o SGA o in trattamento con diversi IM.

Sono stati considerati solo gli esiti clinicamente rilevanti¹

Primari:

- numero di IR (studi di prevenzione);

- durata dei giorni di malattia (studi di terapia).

Secondari:

- insorgenza di complicanze;
- frequenza/numero di ricoveri;
- cicli o durata della terapia antibiotica;
- giorni di assenza da scuola/asilo;
- eventi avversi.

Non sono stati inclusi studi su esiti surrogati.

Non sono state trovate LG *evidence-based* con raccomandazioni pertinenti al quesito.

Dalla ricerca delle RS sono state incluse: una Revisione Critica Semi-Sistematica (RCSS) *evidence-based* generale su tutti gli IM, aggiornata ad agosto 2014¹, due RS con MA sulla vit D di buona qualità metodologica (rispettivamente, AMSTAR = 8/11, 11/11)^{8,9} ed una Revisione non sistematica sulla vitamina D, inclusa perché è la revisione con bibliografia più aggiornata su tutta l'età pediatrica⁶.

Le supplementazioni, le popolazioni di riferimento ed i risultati sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 1. Indicazioni d'uso del HMPC dell'EMA delle piante medicinali in età pediatrica

| | | | |
|----------|---------|-------------------------------|---|
| EMA HMPC | Curcuma | Popolazione in età pediatrica | Disturbi gastrointestinali Solo per adulti |
| | Zenzero | | Chinetosi Per bambini di età >6 anni ed adolescenti |

Tabella 2. Supplementazioni e risultati sulla efficacia nella prevenzione delle malattie infettive

| Revisione | Supplementazione | Popolazione | Risultati |
|----------------------------|------------------|---|--|
| Cardinale F. et al. | Zinco | Bambini di Paesi in via di sviluppo, o di basso peso alla nascita, in genere carenti o a rischio di carenza di Zn. Bambini senza documentata carenza | RAR (Riduzione Assoluta del Rischio) = 23% (IC95% 9-35) sulle IBVR – Infezioni delle Basse Vie respiratorie. NNT= 3-4 Risultati contrastanti o clinicamente non rilevanti (minore durata rinite, ma non di assenze a scuola o uso di antibiotici) |

| Revisione | Supplementazione | Popolazione | Risultati |
|-------------------------------|--|---|---|
| Cardinale F. et al. | Ferro | Popolazione pediatrica | Nessuna efficacia preventiva in bambini senza documentata carenza, maggiore incidenza di diarrea. |
| | Vitamina D | Su popolazione a rischio 116 bambini con OMAR (Otite Media Acuta Ricorrente) | Nessuna differenza di rischio di infezioni 1.000 UI/die per 4 mesi. Diminuzione del numero di bambini che sviluppavano ≥ 1 OMA durante il periodo di studio nel gruppo attivo (26 vs. 38; $p=0,03$) e del numero di bambini che sviluppavano OMA non complicate (10 vs. 29 $p<0,001$). Il NNT era di 3 (IC95% da 2 a 6,1) per le OMA non complicate e di 5 (IC95% da 3 a 35) per le OMA nel loro insieme. |
| | Vitamina A | 215 633 Bambini di età <5 anni in vari setting | -24% di tutte le cause di morte (rate ratio=0,76, 95% CI=0,69 – 0,83). -28% mortalità associata a diarrea (0,72, 95% IC=0,57 – 0,91). Minore incidenza di diarrea (0,85, 95% IC=0,82 – 0,87) e morbillo (0,50, 95% IC=0,37 – 0,67). Nessuna efficacia sulle IBVA Eventi avversi: ipertensione endocranica e vomito |
| | Vitamina C | 42 nuotatori adolescenti | 1 g/die durante l'inverno per 3 mesi Minore durata della rinite |
| | Propoli Uno studio sull'associazione propoli + zinco. Nessuno studio pertinente sulla sola supplementazione di propoli | 61 bambini di 1-5 anni, affetti da OMA | Miscela di Propoli e Zinco in aggiunta all'eliminazione di vari fattori di rischio ambientale, per 3 mesi. N° medio di episodi di OMA/bambino/mese=0,23 \pm 0,26 nei trattati e 0,34 \pm 0,29 nei controlli (riduzione=32,0%, $p=0,03$). Scarsa rilevanza clinica. |
| | Curcuma Nessuno studio pertinente | | |
| Xiao L, et al. | Vitamina D | Bambini ed adolescenti età <18 anni | Nessuna differenza statisticamente significativa sui 3 esiti principali: IRR, mortalità, incidenza di polmonite |
| Consensus SIPPS vit. D | Vitamina D | Soggetti in età pediatrica | Gli studi di intervento sono estremamente pochi, in particolare in pazienti non gravemente carenti e non appartenenti a popolazioni disagiate sotto il profilo socio-economico. Non va neppure dimenticato che in alcuni studi tanto i bassi livelli quanto gli alti livelli di vitamina D sono stati correlati con un aumentato rischio di infezioni. Non è raccomandabile ad oggi l'utilizzo routinario della vitamina D, tanto nella prevenzione quanto nella terapia delle infezioni respiratorie, a dosaggi diversi da quelli utilizzati nella profilassi secondo le vigenti raccomandazioni |
| Yakoob MY, et al. | Vitamina D | Bambini di età <5 anni | Nessuna differenza nell'incidenza di polmonite e sulla mortalità |

La ricerca degli studi primari pubblicati successivamente alla data di chiusura delle bibliografie delle revisioni incluse ha consentito di includere 2 RCT sull'efficacia della supplementazione di vitamina D nella prevenzione, rispettivamente di polmonite¹⁰ e di infezioni virali delle alte vie respiratorie (IAVR)¹¹.

Lo studio di Gupta et al. è un RCT in triplo cieco di buona qualità metodologica; è stato condotto su 324 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni, non affetti da rachitismo e senza condizioni di rischio, ma affetti, al momento del reclutamento, da polmonite e ricoverati in un Centro pediatrico di 3° livello. I bambini sono stati randomizzati in 2 gruppi: 162 bambini hanno ricevuto, dopo la valutazione clinica ed ematologica di base, 100.000 UI di vitamina D in un'unica somministrazione e 162 hanno ricevuto il placebo.

Carenza di vitamina D (25 (OH) D <12 ng/ml) era presente in 61/162 (37,6%) nel gruppo d'intervento rispetto a 65/162 (40,1%) nel gruppo placebo

L'esito qui considerato è solo la ricorrenza di polmonite, in un periodo di *follow-up* di 180 giorni dopo la guarigione e la dimissione al reclutamento.

Discutibile la definizione di "polmonite" per i nuovi casi: un episodio di tosse associato a respirazione veloce/difficile (come riportato dalla madre) che ha necessitato di valutazione medica.

La "ricorrenza" è stata definita come un episodio che si verifica dopo almeno 7 gg di benessere dal termine della terapia per l'episodio precedente.

Non è stata registrata una differenza di rischio di polmonite statisti-

camente significativa tra trattati e controlli (RR=0,82 [95% CI = 0,34-2,0]; p= 0,82).

Lo studio di Aglipay et al. è un RCT multicentrico in triplo cieco, definito *pragmatic randomized clinical superiority trial*, di qualità metodologica molto alta, condotto su 703 bambini sani di 1-5 anni di età in un *setting* ambulatoriale di cure primarie.

Lo scopo primario è di valutare l'efficacia preventiva sulle IVAS virali, l'esito considerato è il numero di IVAS virali nel periodo di *follow-up*. I bambini sono stati randomizzati in 2 gruppi, trattati e controlli, supplementati rispettivamente con 2.000 UI/die e 400 UI/Die di vitamina D per 4-8 mesi, e seguiti dal reclutamento (settembre/novembre) fino al termine del *follow-up* (aprile/maggio). Per la possibile diversa durata del *follow-up*, i risultati sono stati correttamente calcolati come tassi di incidenza (n° di episodi/anno-persona).

I casi di IAVR virali erano tutti confermati dal tampone nasale per ricerca dei più comuni virus.

Durante il *follow-up*, oltre ai controlli ad ogni episodio infettivo, un ricercatore contattava mensilmente le famiglie. Al termine del *follow-up* i bambini sono stati sottoposti a controllo clinico e dosaggio della 25-OH vitamina D; è stato chiesto, infine, di restituire le confezioni ricevute per controllare l'effettiva assunzione del prodotto.

La tabella 3 riporta i principali risultati.

I risultati di questo studio confermano che la somministrazione quotidiana di dosi maggiori di vitamina D rispetto a quelle raccomandate, 2.000 UI rispetto a 400 UI al giorno, non riducono l'incidenza delle infezioni delle vie respiratorie nei bambini sani, in un *setting* di cure primarie. (qualità delle evidenze molto alta).

Tabella 3. Principali risultati dello studio di Aglipay et al.

| | Gruppo controllo (400 UI/die per 4-8 mesi) n=354 | Gruppo trattato (2.000 UI/die per 4-8 mesi) n=349 | Incidenza (95% IC) | Valore P |
|--|---|--|---------------------------|-----------------|
| 25-OH vitamina D basale, ng/ml – Media (DS) | 36,9 (11,7) | 35,9 (12,3) | | |
| Al termine dello studio – Media (95% IC) | 36,8 (35,4 - 38,2) | 48,7 (46,9 - 50,5) | | <0,001 |
| Conferma di laboratorio delle IAVR - Media (95% IC) | 1,03 (0,90 - 1,16) | 1,05 (0,91 - 1,19) | | |
| Incidenza per anno/persona (95% IC) | 2,04 (1,83 - 2,26) | 1,99 (1,79 - 2,20) | 0,97 (0,80 - 1,16) | 0,71 |

In conclusione, dall'analisi delle evidenze scientifiche non si hanno prove di efficacia preventiva di oligoelementi e vitamine sulle infezioni più comuni in età pediatrica, specificamente respiratorie e gastrointestinali, su bambini sani senza carenze né condizioni di rischio (qualità delle evidenze alta). Per quanto riguarda gli oligoelementi, ci sono risultati contrastanti anche in popolazioni ad alto rischio nutrizionale, con l'eccezione di una modesta efficacia della supplementazione con zinco nella prevenzione primaria, ma non nella terapia, delle infezioni delle basse vie respiratorie in bambini provenienti da Paesi economicamente disagiati (qualità delle evidenze moderata).

In un solo studio di bassa numerosità sono stati ottenuti risultati positivi sull'efficacia dell'associazione propoli-Zn nella prevenzione delle OMAR (qualità delle evidenze moderata).

La supplementazione di vitamina A ha comportato addirittura un peggioramento della frequenza di infezioni respiratorie, mentre sulla vitamina D è dimostrata la mancanza di efficacia preventiva nei soggetti sani (qualità delle evidenze alta). Solo i risultati di uno studio sembrerebbero a favore della somministrazione della vitamina D nella prevenzione dell'OMA ricorrente ma non delle sue complicanze (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili non hanno dimostrato un'efficacia preventiva della supplementazione di vitamine e/o oligoelementi sulle infezioni in età evolutiva nei soggetti

sani, non affetti da carenze e senza fattori di rischio. Non c'è quindi indicazione per raccomandare, nei soggetti sani, supplementazioni aggiuntive rispetto a quelle già previste dalle LG (raccomandazione negativa forte).

Solo nei bambini affetti da OMAR potrebbe essere suggerita una supplementazione di 1.000 UI di vitamina D (raccomandazione positiva debole).

Le evidenze attualmente disponibili non consentono di raccomandare l'associazione propoli/zinco per la profilassi delle OMAR (raccomandazione negativa debole).

Bibliografia

- Cardinale F, Bergamini M, Bernardini R, et al. Gli immunomodulanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino: un approccio EBM. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2015;01(Suppl 1):1-58. www.siaip.it/upload/1978_SupRiap1_1_15.pdf
- Berber A, Del-Rio-Navarro B. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. J Investig Allergol Clin Immunol 2001;11:235-46.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Fenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004974.
- Sopo SM, Onesimo R, Giorgio V, et al. Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available metanalyses. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2011;43(5):157-61.
- FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) e Gruppo di Studio sulle Medicine Complementari della Società Italiana di Pediatria. Linee guida fitoterapia. Il medico pediatra. Numero 3, 2015; 10-14. <http://www.fimp.pro/images/LGfito.pdf>
- Consensus SIPPS FIMP SIP 2015 "Vitamina D in età pediatrica" Atti XXVII Congresso Nazionale SIPPS. RIPPSS - Supplemento al numero 3 - Anno X - 2015
- European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500147372.pdf
- Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. Br J Nutr 2015;114(7):1026-34.
- Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in

children under five years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD008824.

- Gupta P, Dewan P, Shah D, et al. Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. Indian Pediatr. 2016;53(11):967-976.
- Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, et al. TARGet Kids Collaboration. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. JAMA. 2017;318(3):245-254.

Ci sono supplementi che migliorano la memoria ed il rendimento scolastico?

Un interessante lavoro recentemente pubblicato sulla rivista Nature sottolinea come, per "costruire e mantenere un cervello complesso" i nostri antenati si servissero di nutrienti che si trovano principalmente nella carne: ferro, zinco, vitamina B12 e acidi grassi. Ciò a discapito di alimenti di origine vegetale che, pur contenendoli, ne sono comunque meno ricchi. Una dieta povera di carne, quindi, esporrebbe a rischi di carenze di nutrienti fondamentali per il corretto funzionamento del SNC; d'altro canto, è ormai oggi noto che un eccesso di prodotti di origine animale ha aspetti negativi, potendo favorire gravi patologie cronico-degenerative, quali per esempio tumori o patologie cardiovascolari¹.

Deve esserci quindi un delicato equilibrio anche in ambito alimentare e ciò è particolarmente vero nelle primissime epoche della vita, soprattutto nei primi 1000 giorni, che comprendono il periodo che va dal concepimento sino al compimento dei 2 anni di vita.

Due sono i nutrienti che meritano particolare attenzione, proprio perché fortemente implicati nello

sviluppo cerebrale e, quindi, indirettamente, anche nella memoria: LC-PUFA e ferro.

Gli LC-PUFA regolano la fluidità e le attività enzimatiche delle membrane cellulari: soprattutto a livello neuronale, favoriscono la plasticità². L'effetto del DHA è particolarmente evidente soprattutto durante il cosiddetto "brain growth spurt", ossia il delicato periodo in cui il SNC del feto e del neonato/lattante si forma, ed in cui, per la sua plasticità, è particolarmente suscettibile.

Esso si accumula preferenzialmente nella corteccia frontale e nella retina, assumendo quindi un ruolo fondamentale per lo sviluppo strutturale dell'encefalo^{3,4}.

È stato riportato che i lattanti alimentati con formula contenente DHA presentano una migliore coordinazione oculare e motoria, maggiore concentrazione e punteggi più elevati nei test intellettivi⁵, migliori capacità logiche (intese come elaborazione delle informazioni), facendo sottintendere anche un ruolo a lungo termine nello sviluppo cognitivo⁶, sia dei nati a termine che dei nati pretermine^{3,4}.

In considerazione dell'effetto su neurogenesi, sinaptogenesi e crescita dei neuroni, il DHA e in generale gli LC-PUFA sono considerati nutrienti essenziali per lo sviluppo e il mantenimento della memoria durante tutte le fasi della vita.

Numerosi studi si sono focalizzati quindi anche sui possibili effetti "più tardivi" degli LC-PUFA, sempre in ambito neuro-comportamentale. Diversi lavori hanno indagato i possibili effetti benefici della supplementazione con LC-PUFA in bambini affetti da ADHD, ma una RS del 2012 ha concluso che, ad oggi, non

vi sono sufficienti evidenze di efficacia⁷.

Resta quindi da capire l'effettivo beneficio che questo acido grasso potrebbe avere anche nell'adulto e non solo nel feto, dove gli effetti benefici appaiono chiari. In ogni caso, il DHA deve essere considerato un nutriente fondamentale per la performance cognitiva, meritevole di particolare attenzione in tutti i periodi della vita⁸.

Il ferro è il secondo micronutriente essenziale implicato nello sviluppo neurologico. Oltre ad essere fondamentale per il trasporto di ossigeno ai tessuti periferici, infatti, ha importantissime azioni a livello del SNC: è implicato nella sintesi della mielina, è cofattore di enzimi coinvolti nella sintesi dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina e dell'enzima che sintetizza ossido nitrico, importante modulatore della vasodilatazione e della trasmissione nervosa⁹.

La carenza marziale (ID), anche nei Paesi industrializzati, è purtroppo piuttosto comune, soprattutto nei soggetti più a rischio: bambini di basso peso alla nascita (ossia un peso alla nascita <2500 g, i cosiddetti LBW), bambini che assumono elevate quantità di latte vaccino (>500 ml/die), bambini che introducono basse quantità di alimenti fortificati, bambini che consumano elevate quantità di alimenti che riducono la biodisponibilità di questo micronutriente, diete inadeguate, oltre che bambini che vivono in famiglie con un basso livello socio-economico o bambini immigrati¹⁰.

Diversi studi riportano che l'ID ha effetti negativi sulla memoria, sull'apprendimento e sulle interazioni sociali. Per quanto riguarda la memoria, l'ID influenza soprattutto

quella dichiarativa, ossia la memoria accessibile alla consapevolezza, cioè la memoria in grado di richiamare i fatti avvenuti, soprattutto per la vulnerabilità dell'ippocampo agli stati di carenza¹¹.

Non solo la franca anemia da carenza marziale (IDA) ma anche l'ID, ossia lo stato di deplezione delle scorte emiche che la precede, si associa ad effetti negativi sullo sviluppo neuromotorio del bambino: la neurotrasmissione è ridotta, in particolare nella sostanza nera, nell'ippocampo, nel *globus pallidus*, nei nuclei cerebellari, nelle terminazioni nervose assonali e dendritiche, comportando ritardi di risposta a stimoli luminosi e uditivi, compromissione della memoria e dell'orientamento spaziale.

I periodi più a rischio sono quelli di intensa crescita dell'organismo, quindi gravidanza e sviluppo fetale, infanzia e adolescenza.

Gli effetti sono la riduzione della memoria spaziale nell'adolescenza, riduzione dell'attenzione e peggiori performance cognitive, che si manifestano con minor resa scolastica, scarsa performance nei test e maggiore irritabilità ed irrequietezza¹⁰.

Purtroppo gli effetti sembrerebbero essere a lungo termine, ossia con tendenza a persistere nonostante una adeguata correzione: diversi studi hanno riportato che l'IDA durante la prima infanzia espone ad un maggior rischio di disturbi della memoria e dell'orientamento nello spazio anche durante l'adolescenza^{12,13,14}.

Per rispondere al quesito sono stati quindi considerati soggetti sani in età pediatrica ed adolescenziale fino ai 21 anni di età, secondo la categorizzazione internazionale.

Sono stati esclusi gli studi su soggetti con documentate carenze^{15,16,17,18}.

Non sono state trovate LG *evidence-based* con raccomandazioni pertinenti, né RS su questo quesito.

Non sono stati trovati studi clinici condotti su soggetti sani.

In conclusione, mentre sono ben documentati gli effetti delle carenze di particolari nutrienti, soprattutto vitamina B12, DHA e ferro, sullo sviluppo neurologico (qualità delle evidenze alta), pochi sono i dati disponibili sugli effetti della supplementazione in bambini sani, relativi alle capacità di memorizzazione ed apprendimento.

Non abbiamo trovato LG *evidence-based*, né RS, né RCT o altri studi clinici su questo quesito.

È importante, quindi, assicurare un adeguato apporto di questi nutrienti mediante la corretta assunzione degli alimenti che li contengono e prescrivendo supplementazioni solo in caso di carenza documentata oppure in condizioni di rischio.

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda di trattare e prevenire le carenze di DHA, ferro (e di vitamina B12), in particolare durante lo sviluppo fetale in gravidanza e nella prima infanzia, sulla base delle appropriate indicazioni alla supplementazione al fine di garantire l'ottimale sviluppo del SNC e delle sue performance, anche a livello cognitivo (raccomandazione positiva forte).

Nel bambino sano in età scolare, in assenza di specifiche carenze o di condizioni di rischio, non è invece raccomandata la supple-

mentazione di alcun nutriente specifico al fine di migliorare la memoria ed il rendimento scolastico (raccomandazione negativa forte).

Bibliografia

- Gupta S. Brain Food: Clever eating. *Nature*. 2016; 531(7592):S12-13.
- Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36(1):5-14.
- Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120(4 Pt 2):S129-S138.
- Lee JH. Polyunsaturated fatty acids in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16(3):153-161.
- Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:174-181.
- Willatts P, Forsyth S, Agostoni C, et al. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr* 2013;98:536-542.
- Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, et al. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD007986.
- Joffre C, Nadjar A, Lebbadi M, et al. n-3 LC-PUFA improve cognition: the young, the old and the sick. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;91(1-2):1-20.
- SINU. LARN, Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, IV Revisione. Milano: SICS Editore, 2014
- Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition: Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-129.
- Geng F, Mai X, Zhan J, et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr* 2015;167(6):1226-1232.
- 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;85:931-945.
- Alles MS, Eussen SR, van der Beek EM. Nutritional Challenges and Opportunities during the Weaning Period and in Young Childhood. *Ann Nutr Metab* 2014;64: 284-293.
- Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory. *Adv Nutr* 2011;2:112-121.
- Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, et al. Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention in South Africa. *Am J Clin Nutr* 2012;96(6):1327-1338.
- Chutko LS, Surushkina SY, Yakovenko EA, et al. Efficacy of cortexin in the treatment of memory disorders in children. *Neurosci Behav Physiol* 2013;43(2):237-239.

17. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* 2012;160(6):1027-1033.

18. Otero GA, Pliego-Rivero FB, Porcado-Mercayo R, et al. Working memory impairment and recovery in iron deficient children. *Clin Neurophysiol* 2008;119(8):1739-1746.

È efficace la somministrazione di magnesio per particolari disturbi (emicrania, ADHD, crampi notturni delle gambe, tic, disturbi del sonno, sudorazione, PANDAS, dismenorrea)?

Il Mg è un elettrolita essenziale, essendo il quarto minerale più abbondante e il secondo catione divalente presente all'interno delle cellule¹.

Circa il 99% del Mg totale dell'organismo è localizzato a livello osseo, muscolare e nei tessuti molli².

È coinvolto praticamente in tutte le reazioni metaboliche e i processi biochimici della cellula ed è essenziale per il mantenimento della struttura secondaria e terziaria degli acidi nucleici.

In condizioni di deficit di Mg il DNA è più facilmente accessibile al danno dei radicali liberi dell'ossigeno³.

Il Mg è essenziale per la trasmissione sinaptica, la plasticità neuronale, la memoria e l'apprendimento. Basse concentrazioni di magnesio determinano un elevato numero di cicli di depolarizzazione e ripolarizzazione nei neuroni e nelle cellule della glia, meccanismo fisiopatologico alla base dell'emicrania. L'epilessia invece è spesso associata a forme di ipomagnesemia genetiche o acquisite³.

Per questo motivo, è stato ipotizzato che la supplementazione di Mg, da sola o associata ad altri farmaci

e/o supplementi, possa essere efficace nella terapia o nella prevenzione di svariate condizioni.

Per rispondere al quesito sono stati quindi considerati, in primis, soggetti sani in età pediatrica ed adolescenziale fino ai 21 anni di età, secondo la categorizzazione internazionale. Per alcuni esiti sono stati inclusi anche studi su soggetti in età adulta, valutando poi la trasferibilità dei risultati in età pediatrica. Sono stati esclusi gli studi su soggetti con documentate carenze.

Sui principali siti internazionali di LG, nei motori di ricerca ed attraverso la ricerca manuale è stata reperita una sola LG⁴ con raccomandazioni pertinenti alla profilassi dell'emicrania con supplementazione di Mg.

“Raccomandazione forte, evidenze di scarsa qualità: gli autori della linea guida raccomandano che i medici offrano il magnesio ai pazienti che ne hanno indicazione, per la profilassi dell'emicrania. Ci sono alcune prove sui benefici, e gli effetti collaterali sono minimi. Poiché dalla maggior parte degli studi risulta una mancanza di efficacia della profilassi con Mg, gli autori della guida propongono di utilizzare 24 millimoli (600 mg) al giorno di magnesio elementare come citrato di magnesio per la profilassi dell'emicrania, dal momento che un risultato positivo è stato ottenuto solo con questo composto.”

Non è peraltro condivisibile la forza della raccomandazione per la bassa qualità delle evidenze.

Una LG sull'ADHD non riporta raccomandazioni sulla supplementazione di Mg⁵.

La ricerca delle RS ha consentito di trovarne due^{6,7}, di cui una narrativa, sulla profilassi dell'emicrania, successiva alla pubblicazione delle

LG canadesi⁴. In contrapposizione con le raccomandazioni delle LG, gli autori concludono che non ci sono evidenze per raccomandare una supplementazione con Mg, ma che è preferibile introdurre modificazioni dietetiche.

L'integrazione di magnesio è intrinsecamente più facile per i pazienti rispetto all'aumento di assunzione di magnesio alimentare, ma questo copre solo la condizione di normalità del magnesio. In pazienti con emicrania e con basso apporto alimentare di magnesio, che siano disposti a cambiare gli stili di vita, focalizzarsi su alimenti ricchi in magnesio potrebbe comportare un aumento dell'assunzione di magnesio simile a quella osservata con l'integrazione.

I cambiamenti dietetici necessari ad aumentare l'intake di magnesio, come l'aumento di consumo di prodotti cerealicoli da grano integrale intero, di noci, o di verdure, possono anche risultare benefici per quei pazienti con ulteriori fattori di rischio per emicrania modificabili, come obesità o sindrome metabolica.

Concentrarsi su un aumento dell'apporto di magnesio alimentare eliminerebbe anche ogni potenziale effetto avverso gastrointestinale associato alla supplementazione (qualità delle evidenze moderata).

La RS con MA di Sebo et al.⁷, di buona qualità metodologica (AMSTAR = 9/11), ha valutato l'efficacia del Mg nel prevenire i crampi notturni delle gambe ed include 7 studi su pazienti adulti, di cui 3 su donne in gravidanza, per un totale di 361 pazienti. Escludendo gli studi sulle donne in gravidanza, la differenza registrata tra trattati e controlli è stata = 0,362 (quantile 2,5: -0,386, quantile 97,5: 1,148), statisticamen-

te non significativa. Gli autori concludono che, tenendo conto della scarsa numerosità campionaria e della breve ed eterogenea durata del *follow-up* (da 5 gg a 6 settimane), il Mg sembra non essere efficace nella prevenzione dei crampi notturni delle gambe (qualità delle evidenze moderata).

Per quanto riguarda gli studi primari relativi agli esiti considerati, la ricerca ha prodotto 1 studio osservazionale prospettico non controllato su pazienti con ADHD⁸ ed un RCT sulla profilassi dell'emicrania in pazienti in età pediatrica⁹, peraltro escluso per l'elevata perdita al *follow-up* (27%).

Un recente RCT in doppio cieco sull'efficacia del Mg nella prevenzione dei crampi notturni, sempre condotto su pazienti adulti, ha confermato i risultati della RS di Sebo et al.¹⁰. Lo studio di Huss et al.⁸ ha valutato l'effetto della somministrazione di acidi grassi ω-3 ω-6, insieme con magnesio e zinco, per 12 settimane, su vari dati di performance ai test effettuati su 810 pazienti in età pediatrica (4-15 anni) affetti da ADHD. È uno studio di qualità metodologica bassa, non controllato, anche se con una buona numerosità campionaria e con una grandezza dell'effetto statisticamente significativa, valutata come differenza media dei punteggi ai test tra prima e dopo il trattamento (qualità delle evidenze bassa).

Per quanto riguarda l'efficacia del Mg nei tic, è stato pubblicato da parte dello stesso gruppo uno studio pilota¹¹ ed un successivo protocollo di RCT¹² sulla terapia della Sindrome de La Tourette in pazienti pediatriche con riesacerbazione del-

la stessa (n=6) i quali hanno sperimentato un'associazione di magnesio (sotto forma di Mg pidolato), alla dose di 0,5 mEq/kg (2 g / 5 ml soluzione) e vitamina B6 (sotto forma di piridossina chetoglutarato) a dosi di 2 mg/kg (153,3 mg / 5 ml di soluzione).

La sintomatologia clinica è stata quantificata con la *Yale Globale Tic Severity Scale* (YGTSS) all'inizio e dopo 15, 30, 60 e 90 giorni di trattamento. Il punteggio è passato da 26,7 tic (T0) a 12,9 (T90) ed il punteggio totale è passato da 58,1 a 18,8 (test di Wilcoxon: $p=0.05$; test per confronti multipli di Friedman: $p<0,001$). Per quanto riguarda il confronto con pazienti che associavano il trattamento sperimentale a quello convenzionale (n=4), non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa. Non sono stati registrati effetti collaterali.

È segnalato, inoltre, un *case report* su un paziente adulto con nevralgia trigeminale refrattaria (tic dolorosi) trattato con successo con solfato di magnesio per via endovenosa¹³ (qualità delle evidenze molto bassa).

Le prove di efficacia della supplementazione del Mg sulla dismenorrea sono riassunte in una recente revisione narrativa di bassa qualità metodologica e consistono in una RS Cochrane non aggiornata sull'utilizzo del Mg¹⁴ ed in pochi studi datati e con bassa numerosità¹⁵, i cui autori peraltro dichiarano conflitti d'interesse. In ogni caso, i risultati degli studi sono coerenti nel dimostrare una riduzione dei sintomi e del consumo di farmaci antidolorifici (qualità delle evidenze moderata).

Le ricerche di studi relativi ad altri esiti (sudorazione, disturbi del sonno,

PANDAS) non hanno prodotto alcun risultato.

In conclusione, tra le condizioni considerate non si hanno evidenze sull'efficacia della supplementazione di Mg nella terapia e/o la prevenzione di sudorazione, disturbi del sonno e PANDAS.

La qualità delle evidenze sulla prevenzione dell'emicrania con supplementazione di Mg è bassa, mentre maggiore efficacia sembrano avere i cambiamenti dietetici necessari per aumentare l'assunzione di Mg, come l'aumentato consumo di grano integrale intero, noci o verdure (qualità delle evidenze moderata). La supplementazione di Mg non risulta efficace nel prevenire i crampi notturni delle gambe (qualità delle evidenze moderata).

Le prove di efficacia della supplementazione di Mg nella terapia delle esacerbazioni dell'ADHD si limitano ad un solo studio non controllato, anche se di buona numerosità, che ha dato risultati statisticamente significativi (qualità delle evidenze bassa).

Uno studio pilota ed un case report danno risultati incoraggianti nelle sindromi ticcose (qualità delle evidenze molto bassa).

Risultati positivi e coerenti, anche se da studi datati e di piccola numerosità campionaria, sembrano esserci nella dismenorrea (qualità delle evidenze moderata).

RACCOMANDAZIONE

Nei bambini affetti da disturbi del sonno, sudorazione eccessiva, PANDAS, con livelli di magnesemia normali, non è raccomandata la supplementazione con Mg (raccomandazione negativa

debole).

Non è raccomandata la supplementazione di Mg neppure nella profilassi dell'emicrania (raccomandazione negativa debole), ma sono raccomandati cambiamenti dietetici finalizzati ad aumentare l'assunzione di Mg (raccomandazione positiva debole). Non è raccomandata la supplementazione di Mg nella profilassi e/o la terapia dei crampi notturni delle gambe (raccomandazione negativa debole).

Nelle esacerbazioni dell'ADHD e nelle sindromi ticcose la supplementazione di Mg potrebbe essere suggerita, in alcuni casi, per il buon profilo di sicurezza (raccomandazione positiva debole).

Una supplementazione con Mg può essere tentata nella dismenorrea per il controllo dei sintomi e la riduzione del consumo di farmaci (raccomandazione positiva debole).

Bibliografia

1. Gröber U, Schimidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015;7(9):8199-8226
2. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magn Res* 2010;23:194-198.
3. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1-46
4. Pringsheim T, Daenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-S59.
5. NICE Guidelines. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-975625063621>
6. Teigen L, Boes CJ. An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 2015;35(10):912-922.
7. Sebo P, Cerutti B, Haller DM. Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations. *Fam Pract* 2014;31(1):7-19.
8. Huss M, Völp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for atten-

- tion-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids Health Dis* 2010;9:105.
9. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43(6):601-610.
 10. Roguin Maor N, Alperin M, Shturman E, et al. Effect of Magnesium Oxide Supplementation on Nocturnal Leg Cramps: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(5):617-623.
 11. García-López R, Romero-González J, Perea-Milla E, et al. [An open study evaluating the efficacy and security of magnesium and vitamin B(6) as a treatment of Tourette syndrome in children.] *Med Clin (Barc)*. 2008;131(18):689-691.
 12. Garcia-Lopez R, Perea-Milla E, Garcia CR, et al. New therapeutic approach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind phase IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B6. *Trials*. 2009;10:16. doi: 10.1186/1745-6215-10-16.
 13. Soleimanpour H, Aghamohammadi D, Ghaffarzad A, et al. Novel treatment in refractory tic douloureux. *J Clin Anesth* 2014;26(6):495-496.
 14. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD002124.
 15. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. *Magnes Res*. 2017;30(1):1-7.

E' necessaria la supplementazione di ferro e/o lo screening di routine per l'IDA nel lattante sano?

A differenza della sideropenia (ID), il cui impatto in termini di costo organo-funzionale è poco noto, l'anemia sideropenica (IDA) è stata associata ad alterazioni delle performance fisiche, cognitive e comportamentali, nonché, nella prima infanzia, ad alterazioni dello sviluppo neurologico, della crescita e dell'immuno-competenza.

L'IDA è solo la punta di un *iceberg* che comincia con la deplezione e l'esaurimento del ferro di deposito, continua con il depauperamento del ferro enzimatico ed arriva al depauperamento del ferro emoglobिनico¹.

L'Italia è un Paese a bassa prevalenza di IDA: l'impatto di questa patologia (il *burden of disease*) nel-

la popolazione di bambini di età <5 anni era, nel 2015, di 843,03 DALY/100.000 (Disability-Adjusted Life Years – anni persi a causa di una malattia per disabilità o morte). Dagli stessi dati epidemiologici risulta che i DALY relativi all'IDA corrispondono al 10,83% dei DALY totali, relativi a tutte le patologie di cui sono affetti i bambini in questa fascia di età.

Un adeguato apporto di ferro è particolarmente importante nelle prime epoche dello sviluppo, nella vita intrauterina e nella prima infanzia, quando l'assunzione di micronutrienti funzionali e di ferro in particolare riveste un ruolo cruciale nel *programming* nutrizionale.

Per rispondere al quesito sono stati considerati, come popolazione di riferimento, i bambini fino al 12° mese di età, non affetti da documentata IDA né da altra patologia. Sono state ricercate ed incluse solo le evidenze scientifiche sulla profilassi, escluse quelle sulla terapia.

La ricerca ha riguardato solo la supplementazione, pertinente al quesito, e non la fortificazione.

Sono stati considerati gli studi su esiti clinicamente rilevanti: crescita, neurosviluppo, morbidità.

Solo in mancanza di questi sono stati inclusi studi su esiti surrogati (sideremia, ferritinemia, emoglobिनemia).

E' stata inclusa una LG con raccomandazioni sulla prevenzione dell'IDA in età pediatrica², che soddisfa i criteri minimi di validità, una RS di qualità metodologica moderata (AMSTAR=6/11)³.

Una *overview* di RS è stata esclusa per la bassa qualità della ricerca relativa all'esito considerato, nono-

stante fosse stata valutata di buona qualità metodologica generale (appropriata per 5/7 criteri)⁴.

La LG dell'USPSTF² riporta le raccomandazioni sullo *screening* di routine per l'IDA nei bambini di 6- 24 mesi di età.

Criteri di esclusione erano: età <6 mesi o >24 mesi, grave malnutrizione, prematurità, basso peso alla nascita, segni di IDA.

La LG ha dato risposta alle seguenti domande-chiave (KQ – Key Question)

KQ 1: Quali sono i vantaggi dello screening per IDA nei bambini asintomatici dai 6 ai 24 mesi sui risultati della salute dei bambini?

KQ 2: Quali sono i rischi dello screening per IDA nei bambini dai 6 ai 24 mesi?

KQ 3: Quali sono i vantaggi del trattamento dell'IDA nei bambini dai 6 ai 24 mesi sugli esiti di salute dei bambini?

KQ 4: Quali sono i rischi del trattamento con ferro nei bambini dai 6 ai 24 mesi?

KQ 5: Qual è l'associazione tra le modificazioni dello stato del ferro e il miglioramento degli esiti di salute dei bambini negli Stati Uniti?

L'USPSTF ha trovato prove inadeguate sui vantaggi dello *screening* di routine sulla crescita e sul neurosviluppo.

Dalla RS della letteratura, l'USPSTF evince che non ci sono studi con risultati conclusivi e che quindi le attuali evidenze sono insufficienti a valutare il rapporto tra benefici e rischi. Dei 2 studi inclusi nella RS, sulla efficacia della supplementazione e non della fortificazione, uno valutava solo esiti surrogati ed uno, sulla crescita a 9 mesi, era di bassa

numerosità (n=34/gruppo) e di bassa qualità metodologica.

L'USPSTF ha trovato prove inadeguate anche sui rischi dello *screening*, quali, per esempio, risultati falsi positivi, ansia, costi per interventi inutili, eventi avversi della supplementazione di ferro (disturbi gastrointestinali, feci di colore più scuro, colorazione dei denti e delle gengive, interazioni farmacologiche con altri farmaci, sovradosaggio accidentale di ferro) (qualità delle evidenze bassa).

La RS di Eussen et al.³ analizza l'adeguatezza degli introiti di Fe nella prima infanzia (bambini di età = 6-36 mesi) e le prevalenze di ID e IDA nei Paesi europei.

Mediamente, l'introito di Fe corrisponde alla RDA per l'età.

La prevalenza di IDA nei Paesi europei occidentali è <5%, ma raggiunge anche il 50% nell'Est Europa. È necessario, quindi, prestare particolare attenzione all'educazione dei genitori sull'importanza di un adeguato apporto di ferro con l'alimentazione ed ai programmi di supplementazione nei Paesi ad alta prevalenza di ID.

Nessuno studio primario pertinente è stato pubblicato successivamente alla data di chiusura delle bibliografie delle RS.

In conclusione Dall'analisi delle evidenze incluse si evince che l'Europa occidentale è un'area a bassa prevalenza di IDA (<5%). Non ci sono prove che uno *screening di routine* comporti sicuri benefici su crescita e neurosviluppo; può, al contrario, essere gravato da eventi avversi quali risultati falsi positivi, ansia, costi per interventi inutili, disturbi gastrointestinali, interazioni con altri farmaci, accidentale sovradosaggio (qualità delle evidenze molto bassa).

Sono ben documentati i benefici sui parametri ematologici delle supplementazioni di ferro nei lattanti sani con condizioni di rischio (pretermine e di basso peso, bambini allattati al seno da madre vegetariana o divvezati con dieta vegetariana) (qualità delle evidenze alta), anche se non ci sono chiare evidenze di benefici su esiti a lungo termine come lo sviluppo neuro-comportamentale e la crescita e non sono chiari *timing* e durata ottimale (qualità delle evidenze molto bassa).

RACCOMANDAZIONE

È raccomandata la somministrazione di ferro ai soggetti affetti da IDA (raccomandazione positiva forte).

Non è raccomandata nella semplice ID e nei soggetti con ferriti-

na bassa se l'apporto alimentare è adeguato ed in assenza di fattori di rischio (raccomandazione negativa debole).

L'effetto preventivo della profilassi marziale è più evidente nelle popolazioni ad alta prevalenza di IDA e nei pazienti con fattori di rischio: prematuri, basso peso, gravidanza, diete vegetariane o comunque carenti.

Mentre è ben nota l'efficacia della terapia marziale nei soggetti anemici anche sugli esiti a lungo termine come la crescita e lo sviluppo psicomotorio, ad oggi non ci sono evidenze di alcun effetto preventivo della profilassi.

In popolazioni a bassa prevalenza di IDA e nel neonato sano non si raccomandano né profilassi né screening (raccomandazione negativa debole).

Bibliografia

1. Miniello V, Verga M.C., Diaferio L. et al. Chi supplementare con ferro?. *Pediatria Preventiva & Sociale*. Anno XII - Numero 3 - 2017
2. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia in young children: USPSTF recommendation statement. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):746-52.
3. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, et al. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):80-92.
4. Vaivada T, Gaffey MF, Bhutta ZA. Promoting Early Child Development With Interventions in Health and Nutrition: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 Aug;140(2).

I PASSI RAGIONATI PER IL PEDIATRA

Questa Consensus nasce dall'esigenza di comprendere e adottare corretti comportamenti relativi ad una 'consuetudine' prescrittiva, diffusa nella pratica clinica quotidiana di noi pediatri.

Siamo partiti dalla somministrazione di un breve questionario *on line* con quattro semplici domande:

- Quali sono le vitamine sulle quali vorresti chiarimenti/aggiornamenti?
- Quali sono gli integratori e supplementi sui quali vorresti chiarimenti/aggiornamenti?
- Quali sono le domande più frequenti su vitamine, integratori e supplementi cui vorresti avere risposte dalla letteratura?
- Quali sono le domande più frequenti su vitamine, integratori e supplementi che ti pongono i genitori e su cui ritieni necessari avere risposte dalla letteratura?

Le risposte analizzate hanno costituito la base del lavoro svolto, sviluppatosi lungo un percorso che prevedeva vari *topic*.

In questo breve paragrafo cercheremo di sottolineare, in maniera sintetica, i passi ragionati sulla base delle evidenze attualmente disponibili. *Step* che contrassegnano questa Consensus.

Quali sono i suggerimenti?

In età evolutiva la nutrizione riveste un ruolo cruciale per la salute negli anni a venire in quanto condiziona crescita, sviluppo (somatico e cognitivo), maturazione del sistema immunitario, composizione del microbiota intestinale. L'organismo del lattante/bambino è caratterizzato da estrema plasticità ma anche da

inconfutabile vulnerabilità: pertanto, una corretta alimentazione rappresenta il principio guida quando pensiamo ad una "integrazione".

Accanto ai macronutrienti (carboidrati, proteine, lipidi) è fondamentale assicurare il corretto apporto di micronutrienti (calorici e non). La Dieta Mediterranea, riconosciuta dall'UNESCO come Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità (2010), rappresenta il *gold standard* del corretto stile alimentare: abbondante consumo di alimenti freschi e stagionali (frutta e verdura), assunzione medio-alta di pesce, ridotta in grassi saturi e carne (soprattutto rossa).

È possibile assicurare attraverso la dieta un adeguato apporto di micronutrienti?

Sono emerse criticità relative alla loro assunzione nel corso di alcune patologie o in particolari epoche della vita, soprattutto per ferro e DHA nella fascia di età 12-36 mesi (*toddler*).

Per quanto riguarda il ferro, gli alimenti che lo contengono o non sono assunti in quantità adeguata (es. per una questione di gusto) oppure devono essere necessariamente limitati per contenere l'*intake* proteico nei primi 2 anni di vita. È pertanto imperativo scegliere i prodotti giusti, al fine di garantire con la sola alimentazione un apporto adeguato di questo prezioso micronutriente.

Cosa possiamo fare per "garantire" un adeguato apporto di ferro?

La Consensus suggerisce di:

- consigliare latte vaccino dopo i 12 mesi;

- limitarne, dopo il compimento del primo anno, il quantitativo (non più di 300 ml/die);
- in alternativa consigliare un latte formulato per l'età 12-24/36 (cosiddetti 'latte di crescita', con apporto adeguato di proteine e ferro).

Per quel che riguarda il **DHA**, l'alimento... scrigno è sicuramente il pesce. La Consensus suggerisce quanto segue:

- prestare particolare attenzione ai bambini di età compresa fra 12 e 36 mesi, per il potenziale pericolo del metilmercurio presente in molti pesci;
- seguire il suggerimento dell'EFSA, di consumare "pesce azzurro" di piccola taglia.

Sicuramente la domanda più frequente che riceviamo come pediatri riguarda **l'uso di vitamine durante o subito dopo una patologia acuta**.

Nel corso di qualsiasi episodio infettivo l'organismo risponde attraverso due fasi sequenziali: la prima di catabolismo ed anoressia e la seconda di recupero. Nella prima si esauriscono le scorte di alcuni micronutrienti. Carenze di ferro, iodio, folati, vitamina A e zinco si associano ad un aumentato rischio infettivo, in quanto coinvolti nel corretto funzionamento del sistema immunitario (soprattutto in età prescolare). Il razionale di supplementare con integratori e/o alimenti fortificati nasce dalla considerazione degli incrementati fabbisogni in tali circostanze. Rimane però il dubbio se l'integrazione possa favorire il recupero oppure 'foraggiare' l'ospite

indesiderato. In linea di massima, un'integrazione post-malattia potrebbe essere proposta in alcuni casi, lasciando al lettore il compito di approfondire la tematica nello specifico paragrafo di questa guida e... decidere.

La Consensus non poteva trascurare le **integrazioni nei bambini affetti da allergia alimentare**, sottoposti a diete di eliminazione.

Spesso tali bambini presentano un deficit di crescita rispetto ai pari sani, direttamente proporzionale al numero di alimenti eliminati e alla durata della restrizione dietetica. I fattori che possono comportare uno scarso accrescimento sono numerosi e vanno ricercati mediante una dettagliata anamnesi. L'intervento nutrizionale deve essere pianificato in modo da garantire che tutti i nutrienti (macro e micro) presenti negli alimenti esclusi siano assunti da fonti alimentari alternative, fornendo corrette indicazioni nutrizionali per un adeguato apporto calorico. In sintesi:

- è essenziale un adeguato follow-up del bambino allergico in dietoterapia. La scelta di alimenti sostitutivi deve tener conto dell'apporto energetico, garantendo al tempo stesso una quota bilanciata di macro e micronutrienti;
- considerando che i fabbisogni nutrizionali si modificano secondo l'età, è necessario monitorare l'apporto dietetico di questi bambini aggiornandone il regime alimentare;
- è indispensabile che il PLS, il nutrizionista e l'allergologo collaborino nel management nutrizionale del bambino affetto da allergia alimentare.

La Consensus ha preso in esame

tutti i gruppi vitaminici, sottolineandone le principali funzioni e riportando le indicazioni, se presenti in Letteratura, per la loro supplementazione.

Il complesso vitaminico B comprende vitamine idrosolubili che l'organismo non è in grado di sintetizzare o lo fa con modalità non sufficiente. Inoltre, eccezion fatta per la vitamina B12, non è in grado di accumularle per tempi sufficientemente lunghi. Per garantire un adeguato apporto è necessario il consumo di cereali integrali, verdure a foglia verde, semi oleosi, frutta secca e legumi.

La vitamina D è un ormone liposolubile principalmente sintetizzato nella cute grazie all'esposizione solare.

Per i fabbisogni e le supplementazioni: 400 UI al giorno nel primo anno di vita per i nati a termine (indipendentemente dal tipo di latte assunto, materno/formula), 400-800 UI/die per i nati pretermine e 600 UI/ die per tutte le età successive (adeguando le dosi alle condizioni di esposizione alla luce solare). La Vitamina C è una vitamina idrosolubile, non sintetizzata dall'organismo umano in cui è presente in forma ridotta (acido ascorbico). È naturalmente presente in alcuni alimenti, (principalmente frutta e ortaggi) o addizionata in altri. La vitamina C è necessaria per l'attività di diversi enzimi coinvolti nella sintesi del collagene, ormoni, aminoacidi e nella sintesi e metabolismo della carnitina. Svolge alcune azioni come coadiuvante (si veda il capitolo specifico per la trattazione più approfondita).

Sulla vit. C è opportuno sfatare alcuni miti culturali e ricorrere alle evidenze scientifiche:

- non influisce su gravità e durata delle flogosi acute; non automaticamente trasferibili a pazienti pediatrici i risultati nelle polmoniti di comunità;
- solo ipotetico il ruolo preventivo nelle flogosi croniche (ad esempio infezioni ricorrenti);
- è utile nella terapia marziale effettuata per gli stati di anemia sideropenica;
- è risultata efficace nel ridurre i livelli di acido urico in bambini con insufficienza renale cronica, sottoposti a dialisi;
- ha mostrato proprietà analgesiche in alcune condizioni cliniche (dolore cronico regionale, nevralgia post erpetica, dolore oncologico e post chirurgico).

I fabbisogni giornalieri sono compresi tra i 40 mg (primi anni di vita) fino a 85-105 mg (età adolescenziale). La supplementazione è indicata solo in stati carenziali (diete restrittive, patologie), al dosaggio di 35 mg/die per il lattante e 105 mg/die per l'adolescente.

La vitamina K è necessaria nei processi di coagulazione. Viene somministrata alla nascita (2 mg i.m.) come profilassi per prevenire la malattia emorragica del neonato. Nei bambini allattati al seno, per i primi 3 mesi di vita, protegge da VKDB tardiva. Questa si presenta tra le 2^a e la 12^a settimana di vita in neonati allattati al seno in cui la profilassi alla nascita non sia stata eseguita o sia stata inadeguata e in neonati con malassorbimento.

La vitamina E protegge le cellule dallo stress ossidativo e regola numerosi altri processi omeostatici. La sua rilevanza clinica rimane ancora largamente misconosciuta. Nella Consensus si segnala che il bambino sano non richiede supplementa-

zione.

Infine, l'*expert panel* precisa che non esistono indicazioni attuali sull'utilizzo di multivitaminici nella popolazione generale, bensì indicazioni sull'utilizzo di singole vitamine o micronutrienti in categorie di popolazione con potenziali deficit di singoli o gruppi di micronutrienti/vitamine, in correlazione con età, ambiente, stile di vita e abitudini alimentari.

Il passo successivo è stato considerare i principali micronutrienti.

Per l'acido docosaesaenoico (DHA), contenuto principalmente nel pesce, la Consensus suggerisce di prestare attenzione ai bambini di età compresa fra 12 e 36 mesi: il pesce infatti può contenere anche metilmercurio potenzialmente pericoloso. A tal proposito l'EFSA suggerisce di consumare pesce azzurro di piccola taglia a basso contenuto di mercurio.

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) principalmente rappresentati nella dieta sono l'acido linoleico (C18:2 ω-6) e l'acido alfa-linolenico (C18:3 ω-3); negli alimenti il primo è presente in quantità maggiori rispetto al secondo. Per soddisfare il fabbisogno di questi grassi essenziali è necessaria l'assunzione di alimenti ricchi di DHA ed EPA preformati, come pesce azzurro, *krilling* ed alghe. Infine, l'associazione tra DHA e Vit D come integrazione ha evidenze solo nel paziente affetto da epatopatia.

Lo zinco svolge funzioni determinanti per crescita, sviluppo, risposta immunitaria, funzionalità tiroidea e capacità cognitive. Una condizione carenziale altera i meccanismi di difesa, causa rallentamento della crescita, incrementa il rischio di

infezioni e induce lesioni cutanee. Carne, uova, pesce, latte, frutta secca, cereali integrali, legumi e lievito di birra rappresentano una buona fonte di zinco, contenuto anche in frutta e verdura, ma con bassa biodisponibilità. Per tale motivo, diete ipoproteiche o vegetariane possono essere causa di carenza. In gravidanza la supplementazione con zinco (5-50 mg/die) è in grado di ridurre la percentuale di parti prematuri. Per il trattamento della diarrea acuta l'OMS raccomanda l'integrazione di zinco nelle soluzioni reidratanti orali ad una dose pari a 10 mg/die per bambini di età inferiore a 6 mesi e 20 mg/die per le successive fasce d'età, per un periodo di 10-14 giorni.

Il magnesio è uno ione versatile coinvolto in tutte le reazioni metaboliche e nei processi biochimici cellulari. È contenuto in numerosi alimenti, in particolare nelle verdure a foglia larga, ma anche in cereali non raffinati e nocciole, a differenza di quanto si riscontri in carni, latte e amidi (pane, pasta, riso). I segni precoci di ipomagnesemia includono calo dell'appetito, nausea, vomito e astenia. Nei soggetti sani non ne è raccomandata la supplementazione. Il calcio è il minerale più abbondante nell'organismo umano, contenuto principalmente a livello osseo (99%) e, con una quota irrisoria, nello spazio intra ed extracellulare. È fondamentale per la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione muscolare, la coagulazione, la secrezione ormonale e i meccanismi di adesione cellulare. Risulta altrettanto importante per lo sviluppo fetale. È contenuto in numerosi alimenti ma soprattutto in latte e derivati, oltre che nei vegetali in cui tuttavia la presenza di fitati ne ridu-

ce l'assorbimento. La supplementazione di calcio non si rende necessaria in gravidanza, a meno che non vi siano scarsi apporti alimentari (<300 mg/die). Nei bambini sani livelli adeguati di calcio dovrebbe essere garantiti dall'assunzione di una dieta adeguata e bilanciata.

Per l'età evolutiva i LARN hanno stabilito livelli di assunzione compresi tra 260 mg/die (lattanti 6-12 mesi) e 1200 mg/die (età adolescenziale). La supplementazione con ferro è una problematica che frequentemente il Pediatra deve affrontare. Gli alimenti che lo contengono o non sono consumati in quantità adeguata dal bambino (es. per una questione di gusto) oppure devono necessariamente essere limitati per contenere il possibile eccesso pro-teico. È essenziale, pertanto, garantire con la sola alimentazione l'apporto adeguato di questo prezioso micronutriente.

Per quanto riguarda la supplementazione la Consensus propone le seguenti indicazioni:

- in gravidanza la supplementazione non migliora lo stato marziale del lattante in contesti europei;
- la supplementazione nel corso del primo semestre di vita per lattanti di basso peso alla nascita (1-3 mg/Kg/die) previene l'insorgenza di anemia sideropenica (IDA) e probabilmente migliora il neuro-sviluppo;
- nel primo semestre di vita la supplementazione in lattanti sani alimentati al seno non riduce l'insorgenza di IDA a 6 mesi in popolazioni con prevalenza già bassa (<5-10%);
- nel secondo semestre la somministrazione di latti formula di proseguimento previene l'insorgenza di IDA.

- l'alimentazione complementare (4-12 mesi) ricca di ferro e l'esclusione di latte vaccino intero previene l'insorgenza di IDA e può migliorare il neuro-sviluppo solamente in popolazioni con prevalenza di IDA elevata (>5-10%) a 6-12 mesi di vita;
- sono scarsi gli studi a riguardo della necessità di supplementare con ferro la fascia di età 12-36 mesi. Un'alimentazione complementare adeguata per assunzione marziale e la restrizione di latte vaccino intero (<500 ml) potrebbero prevenire l'insorgenza di IDA.

Lo iodio è un micronutriente essenziale necessario per la sintesi di ormoni tiroidei e quindi per l'accrescimento e lo sviluppo. La fonte alimentare principale per i lattanti fino ai 6 mesi è rappresentata dal latte materno. In epoche successive altri alimenti quali i pesci di mare e crostacei ne sono particolarmente ricchi, mentre uova e latte in modo più limitato. Se non è disponibile l'allattamento al seno è necessario somministrare latte formula e, nelle epoche successive al compimento del 1° anno, alimenti fortificati. Nei bambini e negli adolescenti con dieta varia non vi sono evidenze circa la necessità di integratori alimentari a base di iodio.

Come strategia preventiva contro la carenza di iodio in molti Paesi viene promosso l'utilizzo di sale iodato. Assunzioni subottimali possono condizionare negativamente performance cognitive, in particolare nelle competenze attentive.

La pappa reale è largamente impiegata dalla medicina tradizionale. È dotata di notevoli proprietà nutrizionali per lo più ad effetto energizzante, antibatterico e immunomo-

dulante. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che confermino tali azioni. Benché si tratti di un prodotto naturale, occorre ricordare la possibilità di reazioni allergiche anche gravi.

La luteina è un carotenoide non sintetizzato dall'organismo umano e pertanto deve essere assunto con la dieta. Nel neonato, la fonte principale è rappresentata dal latte materno. Presenta una potente azione antiossidante a livello oculare e sembra avere anche un effetto sulla memoria. Gli effetti sull'occhio hanno suscitato interesse in merito al possibile trattamento della retinopatia del pretermine. I risultati degli studi ad oggi condotti non hanno evidenziato una efficacia significativa. Pertanto non vi sono dati sufficienti per raccomandare una supplementazione nei lattanti. Il triptofano è un aminoacido essenziale con azione su diversi neurotrasmettitori. Deve essere assunto con la dieta in quanto precursore della serotonina ed intermedio per la sintesi ed il metabolismo di proteine e peptidi. I meccanismi d'azione non sono completamente conosciuti ma è certamente in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Il fabbisogno giornaliero è di 4-5 mg/kg/die, con un ampio range terapeutico compreso tra 50 mg e 3 g. Attualmente non sono disponibili valori di riferimento per l'età neonatale/pediatrica. Il triptofano vanta molteplici indicazioni cliniche tra cui depressione, insonnia, manie, nausea, vomito, disturbi ossessivo compulsivi, dolore e psicosi. È risultato essere efficace nel trattamento delle apnee in soggetti affetti da sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). A dosaggi elevati (5 g) può determinare la comparsa

di effetti avversi quali sonnolenza, nausea, cefalea, vertigini e stanchezza.

La melatonina è un ormone che regola lo sviluppo agendo sulla placenta; possiede inoltre effetti benefici sul sonno, azione anticonvulsivante, antinfiammatoria ed immunomodulante, grazie alla capacità di bloccare la produzione di radicali liberi. E' presente in numerosi alimenti tra cui il latte materno (in particolar modo nel colostro).

In età pediatrica la sua somministrazione per via orale presenta proprietà cronobiotiche ed ipnoinducenti. Trova impiego in diverse condizioni cliniche quali insonnia, difficoltà di addormentamento, emicrania, astinenza da benzodiazepine e nicotina. La dose efficace è di 2-6 mg/die, iniziando a basso dosaggio, per raggiungere una dose massima giornaliera di 10 mg. Se il trattamento non induce risultati positivi, deve essere sospeso dopo 7-14 giorni. Non essendo stati descritti effetti tossici alle dosi indicate, il suo utilizzo risulta essere sicuro. Lo zenzero è una pianta dotata di azioni antiemetiche, antiossidanti, antinfiammatorie, immunomodulanti, antineoplastiche. In pediatria è utilizzata soprattutto per il trattamento della nausea e del vomito ad una posologia di 1-2 g/die.

La curcuma possiede numerose azioni: antivirale, antibatterica, anticancerogena, antinfiammatoria e ferro-chelante. Ha una biodisponibilità orale modesta e questo potrebbe condizionare l'impiego clinico. L'EFSA ne ha confermato la sicurezza come additivo alimentare. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per definirne una possibile azione terapeutica o di supporto.

Riconosciute nell'ambito della 66^a Assemblea Generale delle Nazioni Unite (2011, le cosiddette **malattie croniche non trasmissibili** (NCDs) comprendono malattie cardiovascolari, neoplasie, malattie respiratorie croniche, obesità, diabete di tipo 2, nonché alcune patologie renali e mentali. La Regione Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) presenta il più

alto carico di NCD a livello mondiale. L'inquietante incremento della loro prevalenza rappresenta la sfida del XXI secolo, considerando l'impatto in termini di salute e di costi socio-economici. Le NCDs non sono esclusivamente programmate dall'hard-disk genetico, ma sarebbero sensibilmente condizionate da fattori ambientali quali la nutrizione in età evolutiva ed in partico-

lare nelle prime epoche di vita. Il Pediatra ha pertanto il ruolo/dovere di promuovere una corretta e sana alimentazione e il compito delicato di individuare la condizioni a rischio carenziale, consigliando la supplementazione solo quando necessaria, sulla base delle indicazioni *evidence-based* presenti in Letteratura.

APPENDICE

GRADE

EVIDENCE PROFILE SEMPLIFICATO

| Outcome | N° di studi | Disegno | Livello qualità complessiva |
|---|---|--|--|
| 1. L'eccesso di supplementazione di vitamine aumenta il rischio di sovrappeso/obesità? | 1 | Osservazione cross-sectional | Bassa |
| 2. Bisogna somministrare vitamina K a tutti i bambini allattati al seno? | 13 nella RS 3 su esiti surrogate 1 su late VKDB con 3 schemi diversi di supplementazione | RCT RCT Studio retrospettivo di coorte | Alta Alta Moderata (upgrading + 1 per gli studi osservazionali: forte associazione intervento-outcome, ovvero con rischio relativo/OR >2, sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali) |
| 3. È veramente necessaria la supplementazione di fluoro per os o è altrettanto efficace per via topica? E fino a quando? | 1 RS: 11 studi suppl per os vs topico 1RS: 22 studi vernici dentarie 1 RS: 1 studio perline fluorate 1 RS: 28 studi gel 1 RS: 1 studio fluorazione del latte 1 RS: fluorazione acque 20 studi su sviluppo di carie 135 studi su rischio fluorosi | RCT RCT RCT RCT RCT Coorte storica | Alta Moderata (downgrading: - 1 risultati contrastanti) Moderata (downgrading: -1 per bias) Bassa (downgrading: -2 per bias) Bassa (downgrading: -2 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) Bassa |
| 4. Sono utili vitamine e/o supplementi negli adolescenti? Sono necessari integratori negli adolescenti che praticano sport agonistico e non? | 2 Revisioni narrative 1RS: 67 studi supplementazione di Fe nelle ragazze (mestruazioni) 1 su suppl. vitamine C ed E stress ossidativo – sport 1 su supplementazione vitamina C Effetto simil-ansiolitico | RCT ed osservazionali RCT RCT RCT | Moderata per gli RCT (downgrading: - 1 rischio di bias) Moderata per gli osservazionali (upgrading: + 1 risultati concordanti) Bassa (downgrading: - 2: bias ed inconsistenza dei risultati) Moderata (downgrading: -1 per bias) Moderata (downgrading: -1 per bias) |
| 5. Vitamine e supplementi aumentano l'appetito? | 1 ac. folico | RCT | Alta |
| 6. Ci sono evidenze scientifiche sull'utilità della supplementazione di luteina? | 3 basati su esiti surrogate 3 basati su esiti clinici | RCT RCT | Bassa (downgrading – 2: incerta trasferibilità dei risultati su esiti clinicamente rilevanti ai neonati sani e ai prematuri) |
| 7. La somministrazione di antibiotico comporta il rischio di carenze vitaminiche? | a. 1 RS su micronutrienti in soggetti con TBC b. 1 su livelli vitamina D c. 1 su livelli vitamina K d. 1 su livelli vitamina E e. 8 su Niacina, vitamina D, vitamina K | 24 studi 1 caso-controllo 1 studio di coorte 1 RCT 8 case series | Bassa per terapie antibiotiche di breve durata Alta per terapia con farmaci antitubercolari Incerta trasferibilità dei risultati |
| 8. Ci sono prodotti efficaci per "rinforzare le sue difese immunitarie"? | 1RCSS RS su Zn, 1 Summary con 25 + 3 studi Fe, 4 RS Vit, A vit C 4 studi su vit D 1 studio su propoli+vit C 0 su curcuma 2 RS + MA su vitamina D 1 Revisione su vitamina D 2 studi su vitamina D | RCT RCT RCT RCT RCT RCT RCT RCT | Moderata (downgrading: - 1 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) Moderata (downgrading: - 1 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) Moderata (downgrading: - 1 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) Moderata (downgrading: - 1 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) Bassa (downgrading: - 1 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) Mancanza di evidenze Alta Alta Molto Alta (upgrading: +1 per la qualità metodologica e la concordanza dei risultati) |
| 9. Ci sono supplementi che migliorano la memoria ed il rendimento scolastico? | 0 | Non vi sono studi clinici condotti su soggetti sani | Mancanza di prove di efficacia |
| 10. È efficace la somministrazione di magnesio in particolari disturbi (emicrania, ADHD, crampi notturni delle gambe, tic, disturbi del sonno, sudorazione, PANDAS, dismenorrea)? | a. studi su emicrania b. 2 ADHD c. 2 su crampi notturni d. 2 su dismenorrea e. 1 tic + case-report f. 0 sudorazione, disturbi del sonno, PANDAS | a. RCT b. Osservazionale c. RCT d. RCT e. RCT pilota | a. Moderata (downgrading: - 1 per bias ed incerta trasferibilità dei risultati) b. Bassa (grandezza dell'effetto statisticamente significativa) c. Moderata (downgrading -1: condotto su pazienti adulti, incerta trasferibilità dei risultati) d. Moderata (bassa numerosità) e. Bassa f. Nessuna evidenza |
| 11. È necessaria la supplementazione di ferro nel lattante sano? | 0 | | Non ci sono evidenze |

**SINTESI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE
VITAMINE E OBESITÀ**

| Linea Guida | Valutazione metodologica | | | |
|--|--|------------------------------------|--|----------------------------|
| | Multidisciplinarietà del panel | Ricerca sistematica delle evidenze | Grading delle raccomandazioni | Valutazione complessiva LG |
| Escluse Non hanno raccomandazioni pertinenti | | | | |
| AU 2012 _infant_feeding_guidelines | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| AU 2013 n55 _australian_dietary_guidelines | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| EFSA 2013 infant e children | SI | NO | NO ma le raccomandazioni sono ben motivate | Buona qualità metodologica |
| Belgian consensus-statement on growing-up milks 2014 | NS | SI | NO | // |
| NAT/ENA/FISPGHAN Consensus 2015 Follow-Up Formula | SI | NO | NO ma le raccomandazioni sono ben motivate | Buona qualità metodologica |
| Consensus SIPPS 2015 vit. D | SI (non nella stesura, ma nella revisione) | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| NICE 2015 Preventing excess weight gain_ Appendix_ Evidence summary 2017 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| Canadian Consensus on Female Nutrition 2016 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| Consensus HELP Human Early Life Prevention. SIPPS 2016 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| RACGP. Guidelines for preventive activities in general practice 2016 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| ESPGHAN Complementary Feeding 2017 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| ESCLUSE | | | | | | | | | | | | |
| Garcia Diaz 2014 Non RS. Non dà risposta al quesito | | | | | | | | | | | | |
| Zhou 2014 Non RS. Studi non conclusivi | | | | | | | | | | | | |
| Zhou 2015 Non RS. Studi non conclusivi | | | | | | | | | | | | |
| Huang 2015 Non RS | | | | | | | | | | | | |

| Newcastle Quality Assessment Scale - Studi cross-sectional | | | | | | | |
|--|--------------------------------|------------------------|-----------------|-------------------------------|--|--------------------------|-----------------|
| | Selezione | | | | Comparabilità | Outcome | |
| Studio | Rappresentatività del campione | Numerosità campionaria | Non rispondenti | Accertamento dell'esposizione | Comparabilità dei gruppi, i fattori confondenti sono controllati | Valutazione dell'outcome | Test statistico |
| Garcia 2013 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |

VITAMINA K

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Puckett 2011 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | |

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|---------------|--------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| | | | | | | | |

| Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES | | | | | | | | |
|---|--|------------------------------------|-------------------------------|---|--|--------------------------|--|--|
| Studio | Selezione | Comparabilità | Outcome | | | | | |
| | Rappresentatività della coorte esposta | Selezione della coorte non esposte | Accertamento dell'esposizione | Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio | Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi | Valutazione dell'outcome | Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi? | Adeguatezza del follow-up delle coorti |
| Witt 2016 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Laubscher 2013 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

PROFILASSI FLUORO

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Tubert-Jeannin 2011 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | 11 |
| Marinho 2016 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | 10 |
| Chong 2014 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | 10 |
| Marinho 2015 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | 10 |
| Zipporah 2015 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | 10 |

ADOLESCENZA - SPORT

| Linea Guida | Valutazione metodologica | | | |
|--|--|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | Multidisciplinarietà del panel | Ricerca sistematica delle evidenze | Grading delle raccomandazioni | Valutazione complessiva LG |
| SOGC_GL_2015 Canadian Adolescent Pregnancy Guidelines | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| | | | | |
| | Documento di Consensus | | | |
| Consensus SIPPS 2015 vit. D | SI | SI | No | |
| Canadian Consensus on Female Nutrition 2016 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| | | | | |
| ESCLUSE | Non hanno raccomandazioni sulla supplementazione di VIS nell'età adolescenziale | | | |
| RACGP. Guidelines for preventive activities in general practice 2016 | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |
| AU 2013 n55_australian_dietary_guidelines | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Low 2016 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | 10 |
| Vucic 2013 | SI | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | NO | NO | SI | |
| Alves 2009 NON RS | | | | | | | | | | | | |
| Datta 2014 NON RS | | | | | | | | | | | | |
| ESCLUSE | | | | | | | | | | | | |
| Lohner 2012 Bassa qualità metodologica | SI | NO | UNCLEAR | NO | NO | SI | NO | NO | NO | NO | SI | 3 |
| Vucic 2011 Non aggiornata | SI | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | NO | NO | SI | 7 |

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| De Oliveira 2015 | Unclear | Alto rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | moderata |
| Morrison 2015 | Unclear | Alto rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | moderata |

VITAMINE ED APPETITO

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|---------------|--------|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| Hatamizadeh 2007 | basso | basso | basso | basso | basso | Detection bias (non chiaro) | moderato |
| Esclusi | | | | | | | |
| Namdari 2014 | alto | basso | basso | basso | basso | basso | buona |
| Riahi 2016 (su paz. con ADHD) | | | | | | | |
| Damsbo-Svendsen 2013 su adulti | | | | | | | |

LUTEINA

| Assessment risk of bias | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|-------------------|---------------|---------------------------------|------------------------|---|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias |
| Perrone 2014 | Basso rischio | Non determinabile | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio |
| Rubin 2012 | Alto rischio | Alto rischio | Alto rischio | Basso rischio | Basso rischio | Performance bias |
| Manzoni | Basso rischio | Non determinabile | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio |
| Costa 2013 | | | | | | |
| Romagnoli 2011 | Basso rischio | Basso rischio | Alto rischio | Basso rischio | Basso rischio | Rischio intermedio |
| Dani 2012 | Non descritta | Basso rischio | Alto rischio | Rischio intermedio | Basso rischio | Durate diverse di somministrazioni, popolazioni diverse |

ANTIBIOTICI E VITAMINE

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Grobler 2016 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 10 |

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|---------------|---------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| Aziz 2015 | alto | alto | unclear | basso | basso | basso | moderata |

| Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES - Case-control studies | | | | | | | | |
|--|-----------|----------------------------|-------------------------------------|--|--|-------------|---|-------------------|
| Studio | Selezione | Rappresentatività dei casi | Selezioni dei controlli (community) | Definizione dei controlli (no outcome) | Comparabilità dei casi e dei controlli sulla base del disegno o dell'analisi | Esposizione | Stessa esposizione per casi e per controlli | Non response rate |
| Anghelakis 2013 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

VIS E IMMUNITÀ

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Cardinale 2015. Non RS | 1 | 1 | 0 | 0 | UNCLEAR | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 7 |
| Xiao 2015 | 1 | NS | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| Consensus SIPPS vit. D 2015. Non RS | | | | | | | | | | | | |
| Yakoob 2016 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | 11 |
| Escluse | | | | | | | | | | | | |
| Mousa 2017 Non RS Qualità metodologica molto bassa | | | | | | | | | | | | |
| Hemilá 2017 Non RS Qualità metodologica molto bassa | | | | | | | | | | | | |

NS= Non Specificato - NA= Non Applicabile

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| Gupta 2016 | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Detection bias | Buona qualità metodologica |
| Aglipay 2017 | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Basso rischio | Buona qualità metodologica |

MAGNESIO

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Teigen 2016 | SI | NO | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | |
| Proctor 2001 | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | |
| Sebo 2015 | SI | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | SI | |

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| García-Lopez 2008 | alto rischio | alto rischio | alto rischio | basso rischio | basso rischio | | bassa |

| Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES | | | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------|---------|------------------------------------|-------------------------------|---|--|--------------------------|--|--|
| Studio | Selezione | Comparabilità | Outcome | Selezione della coorte non esposte | Accertamento dell'esposizione | Dimostrazione che l'outcome di interesse non è presente all'inizio dello studio | Comparabilità delle coorti sulla base del disegno o dell'analisi | Valutazione dell'outcome | Il follow-up è stato abbastanza lungo affinché l'outcome si verifichi? | Adeguatezza del follow-up delle coorti |
| Huss 2010 | 1 | | | | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 |

SUPPLEMENTAZIONE FERRO LATTANTI

| Linea Guida | Valutazione metodologica | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | Multidisciplinarietà del panel | Ricerca sistematica delle evidenze | Grading delle raccomandazioni | Valutazione complessiva LG |
| USPSTF 2015 Screening iron deficiency | SI | SI | SI | Buona qualità metodologica |

| AMSTAR | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|---|---|--|--|---|---|--------|
| Revisione Sistemática | 1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"? | 2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? | 3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? | 4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? | 5. È stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? | 6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? | 7. È stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? | 8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? | 9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? | 10. È stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? | 11. È stato dichiarato il conflitto di interessi? | TOTALE |
| Esseun 2015 | SI | Unclear | SI | SI | NO | SI | NO | NO | SI | NO | SI | 6 |
| Valutazione metodologica Overviews | | | | | | | | | | | | |
| Overview di RS | Obiettivi | Criteri di selezione | Ricerca | Raccolta dati | Valutazione dei limiti | Qualità delle evidenze | Analisi | | | | | |
| Escluse | | | | | | | | | | | | |
| Vaivada 2017 | appropriata la definizione degli obiettivi, ma non sono stati considerati tutti i possibili interventi | appropriata | non appropriata per l'esito considerato | appropriata | appropriata | appropriata | appropriata | | | | | |

| Assessment risk of bias | | | | | | | |
|--|-----------------|---------------|--------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Studio | Randomizzazione | Mascheramento | Cecità | Drop-out e perdite al follow-up | Coerenza del reporting | Altri potenziali bias | Valutazione metodologica complessiva |
| Esclusi | | | | | | | |
| Teshome 2017 Non pertinente, studio sulla fortificazione | | | | | | | |
| Akkermans 2017 Non pertinente, studio sulla fortificazione | | | | | | | |