Supplemento al numero **3** - ANNO **XI** - 2016 - ISSN 1970-8165

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Consensus Help©
Human Early Life Prevention

Prevenzione precoce delle malattie non trasmissibili e promozione di un corretto sviluppo neurocognitivo

Supplemento al numero 3 - 2016

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPPS

CONSENSUS 2016

HELP® - HUMAN EARLY LIFE PREVENTION

PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI
E PROMOZIONE DI UN CORRETTO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO

Indice

Gruppo di lavoro 154
Elenco degli acronimi 156
Introduzione 158
Struttura del documento 160
Strategia di ricerca 160
Analisi delle evidenze scientifiche 161
Sintesi delle raccomandazioni 163
Età fertile e concepimento 163
Gravidanza 164
Primi 6 mesi di vita 166
Secondo semestre 167
12-24 mesi 168
Good practice points 169
Dalle nuove acquisizioni a un nuovo modello interpretativo 170
Il modello epigenetico 171
Microbiota intestinale, disbiosi e microbioma 179
Principali agenti (epi)genotossici 188
Inquinanti e interferenti endocrini 190
Fumo, alcool, caffè 194
Le principali manifestazioni della transizione epidemiologica 206
Obesità 206
Tumori pediatrici 211
Disturbi del neurosviluppo: dalla genetica all'epigenetica 217
La prevenzione delle patologie allergiche 234
I determinanti di salute nei primi 1000 giorni 250
Età fertile e concepimento 250
L'età dei genitori 252
Acido folico 255
Farmaci 263
Storia clinica 269
BMI pre-gravidanza 272
Inquinanti. Alcool. Fumo. Caffè 277
Gravidanza 278
Alimentazione materna e fabbisogno di nutrienti in gravidanza e allattamento 279
Energia e macronutrienti 280
Diete particolari 289
Fattori auxologici materni 291
Droghe 293
Svantaggio socioeconomico in gravidanza 294
Esercizio fisico in gravidanza 296

Stress in gravidanza 301
Patologie della gravidanza e malattie non comunicabili 302
Primi 6 mesi di vita 305
L'allattamento al seno 307
Fabbisogni della donna che allatta 307
Diete particolari – vegan – e rischi 309
Nutrienti critici nel latte materno 312
Come cresce il bambino allattato al seno? 314
Valenza antinfettiva dell'allattamento al seno 315
Obesità e allattamento al seno 315
Pressione arteriosa e allattamento al seno 317
Sviluppo neurocognitivo e allattamento al seno 317
Tumori e allattamento al seno 317
Microbiota interstinale e allattamento al seno 318
Fumo di tabacco e allattamento al seno 318
Contaminanti, farmaci, mezzi di contrasto e allattamento al seno 318
Droghe e allattamento al seno 319
Allattamento al seno prolungato 321
Le formule 322
Nutrienti critici nelle formule 322
Programming e re-programming del gusto 325
Altri fattori di rischio ed interventi preventivi 329
Secondo semestre di vita 330
Nutrienti e BMI. Fabbisogni proteici della primissima infanzia e adiposity rebound 331
12-24 mesi 336
Larn 2014 (IV revisione) 337
Latte di crescita 344
Gusto 346
Sonno 347
BMI 349
Fumo 353
Critically appraised topics 354
Età fertile e concepimento 354
I passi ragionati per il pediatra 373
Appendice 375
Servizi di informazione teratologica 375
Critically appraised topics - Sintesi delle evidenze scientifiche 376
Pubblimetria 390

CONSENSUS HELP©
HUMAN EARLY LIFE PREVENTION

PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI E PROMOZIONE DI UN CORRETTO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO

GRUPPO DI LAVORO

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

Segreteria Generale
Maria Carmen Verga
Pediatra di famiglia,
ASL Salerno
Vietri sul Mare

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

Carlo Agostoni
Direttore U.O.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda,
Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Giuseppe Banderali
Direttore U.O. Pediatria e Neonatologia,
Ospedale S. Paolo, Milano

Salvatore Barberi
Dipartimento Materno Infantile
ASST Fatebenefratelli-Sacco - Milano

Marcello Bergamini
Pediatra di Libera Scelta, AUSL Ferrara

Luca Bernardo
Direttore SC di Pediatria dell'Ospedale Fatebenefratelli - Milano

Roberto Berni Canani
Professore Associato di Pediatria
Direttore del Programma Intradipartimentale di Allergologia Pediatrica
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali-Sezione di Pediatria
Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti
CEINGE Biotecnologie Avanzate scarl
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

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

Attilio Boner
Professore Ordinario di Pediatria
Direttore U.O.C. di Pediatria
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi- Verona

Renata Bortolus
Ginecologa
IPF Promozione della Ricerca,
Dipartimento Direzione Medica
Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Rome, Italy

Ernesto Burgio
ECERI-European Cancer and Environment Research Institute; ISDE; Commissione Ambiente e Salute FIMP

Annamaria Castellazzi
Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche
Università degli Studi di Pavia

Irene Cetin
Professore Ordinario
Direttore Centro di ricerche Fetali Giorgio Pardi,
Università degli Studi di Milano
Direttore Dipartimento Materno-Infantile
Ospedale Luigi Sacco – Polo Universitario
ASST Fatebenefratelli Sacco
Milano

Nicola Chianchiano
Dipartimento Materno Infantile
UOC di Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Buccheri La Ferla-Fatebenefratelli
Palermo

Gianpietro Chiamenti
Presidente Nazionale Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Lucia Diaferio
Specializzanda in Pediatria.
Università di Bari

Dora Di Mauro
Specializzanda in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Corinna Gasparini
PhD e psicologa dello sviluppo
Sapienza Università di Roma

Daniele G. 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
Pediatra di famiglia ASL TO 1 - Torino
Collaboratore di ricerca allergologia e pneumologia pediatrica CNR Palermo

Claudio Maffeis
Direttore U.O.C. di Pediatria a indirizzo diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona

Anna Maria Marconi
Professore Associato UniMi
Direttore Ostetricia & Ginecologia
Ospedale San Paolo – Polo Universitario
ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Alberto Martelli
Direttore UOC Pediatria e Neonatologia
Ospedale G. Salvini - Garbagnate Milanese

Pierpaolo Mastroiacovo
Professore di Pediatria
Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Rome, Italy

Vito Leonardo Miniello
Docente di Nutrizione Pediatrica
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

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

Giovanni Piedimonte
M.D., F.A.A.P., F.C.C.P
The Steven and Nancy Calabrese Endowed Chair for Excellence in Pediatric Care, Research and Education
Professor & Chair of Pediatrics, CCLCM/CWRU Chairman, Cleveland Clinic Pediatric Institute
Physician-in-Chief, Cleveland Clinic Children's President, Cleveland Clinic Children's Hospital for Rehabilitation

Angelo Pietrobelli
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

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

Laura Rossi
Ricercatore, specialista in scienza della alimentazione
Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione, Roma

Giuseppe Saggese
Presidente della Conferenza Permanente dei Direttori delle Scuole di Specializzazione di Pediatria

Maria Grazia Sapia
Referente FIMP "Ambiente" - Pediatra di Famiglia Cosenza

Salvatore Savasta
Centro di Neurologia Pediatrica
Clinica Pediatrica
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Sabina Sieri
SC Epidemiologia e Prevenzione
Dipartimento di Medicina Preventiva e Predittiva
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Giovanni Simeone
Pediatra di famiglia,
ASL Brindisi
Mesagne

Chiara Trabatti
Scuola di specializzazione in Pediatria
Università degli studi di Pavia

Giovanna Tezza
Specializzanda in Pediatria
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi - Verona

Alberto G. Ugazio
Direttore, Istituto Bambino Gesù per la Salute del Bambino e dell'Adolescente, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

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

Leo Venturelli
Pediatra di famiglia
ATS Bergamo

Aglaia Vignoli
Neuropsichiatria Infantile – ASST Santi Paolo e Carlo Milano
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano

Società Scientifiche, Federazioni e Associazioni rappresentate

È una iniziativa della
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

In collaborazione con la
Federazione Italiana Medici Pediatri

e con la
Società Italiana di Medicina Perinatale

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

AA	Allergia Alimentare	**ETS**	Environmental Tobacco smoke	**NIAID**	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
ArA	Acido Arachidonico	**EUROCAT**	European Surveillance of Congenital Anomalies	**NNT**	Number Needed to Treat
AAD	American Academy of Dermatology	**FAO**	Food and Agriculture Organization	**NPY**	Neuropeptide Y
AAP	American Academy of Pediatrics	**FDA**	Food and Drug Administration	**NSF**	Fibrosi Sistemica Nefrogenica
AC	Alimentazione Complementare	**FIMP**	Federazione Italiana Medici Pediatri	**NT**	Nucleotidi
ACOG	Associazione Americana degli Ostetrici e Ginecologi	**FOS**	Frutto-Oligosaccaridi	**OMA**	Otite Media Acuta
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	**GABA**	Acido γ-Amino Butirrico	**OMS**	Organizzazione Mondiale della Sanità
AF	Acido Folico	**GALT**	Gut-Associated Lymphoid tissues	**OVA**	Ovalbumina
ALA	Acido Alfa-Linolenico	**GH**	Growth Hormone (Somatotropina)	**PGE2**	Prostaglandine
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children	**GIMBE**	Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze	**PPAR-gamma**	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
AMSTAR	Assessment of Multiple Systematic Reviews	**GINA**	Global Initiative for Asthma	**PRI**	Population Reference Intake
APC	Cellule Presentanti l'Antigene	**GLAD-p**	GuideLines on Atopic Disease - prevention	**PUFA**	Poly-Unsaturated Fatty Acids
APLV	Allergia alle Proteine del Latte Vaccino	**GOS**	Galatto-Oligosaccaridi	**QI**	Quoziente Intellettivo
AR	Adiposity Rebound	**GRADE**	Grading of Recommendations Assessment and Evaluation	**RCT**	Randomized Clinical Trial
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	**HA**	Abbandonata la originaria definizione "ipoallergenici" (da cui deriva l'acronimo), attualmente identifica i latti parzialmente idrolisati	**REM**	Rapid Eyes Movement
ASL	Azienda Sanitaria Locale	**HELP**	Human Early Life Prevention	**RMN**	Risonanza Magnetica Nucleare
BLW	Baby-led Weaning	**HEPA**	High Efficiency Particulate Air filter	**RS**	Revisioni Sistematiche
BMI	Body Mass Index	**HOMA**	Homeostatic Model Assessment	**SCORAD**	Scoring Atopic Dermatitis
BTS	British Thoracic Society	**IARC**	Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro	**SDO**	Schede di Dimissione Ospedaliera
CATs	Critically Appraised Topics	**IFN**	Interferone	**SGA**	Small for Gestational Age
CBS	Cistationina-Beta-Sintasi	**IGF**	Insulin like Growth Factor	**SHS**	Second Hand Smoke
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews	**IMC**	Indice di massa corporea	**SIDS**	Sudden Infant Death Syndrome
CEDAP	Certificato di Assistenza al Parto	**IOM**	Institute od Medicine	**SIGN**	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

CEPIG	Centro per l'informazione genetica	**ISTAT**	Istituto Nazionale di Statistica	**SIP**	Società Italiana di Pediatria
CHOP	CHildhood Obesity Programm	**IUGR**	Ritardo di Crescita Intrauterino	**SIPPS**	Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
CMF	Cows' Milk Formula	**JACI**	Journal of Allergy and Clinical Immunology	**SNC**	Sistema Nervoso Centrale
CRA-Nut	Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (NUT)	**LA**	Acido Linoleico	**SNLG**	Sistema Nazionale Linee Guida
CRH	Corticotropin Releasing Hormone	**LARN**	Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti	**SNP**	Polimorfismi a Singolo Nucleotide
DA	Dermatite Atopica	**LBW**	Low Birth Weight (Basso peso alla nascita)	**SNRIs**	Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors
DARE	Database of Abstract of Review of Effects	**LC-PUFA**	Acidi Grassi Polinsaturi a Catena Lunga	**SSN**	Servizio Sanitario Nazionale
DHA	Acido Docosaesaenoico	**LG**	Linee Guida	**SSRIs**	Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors
DMDs o DMTs	Disease Modifying Drugs o	**LLA**	Leucemia Linfoblastica Acuta	**TAC**	Tomografia Assiale computerizzata
DNBC	Disease Modifying Therapies	**LP**	Low Protein	**THC**	delta-9-Tetrahidrocannabinol
DOHaD	Danish National Birth Cohort	**LPS**	Lipopolisaccaridi	**THF**	Tetraidrofolati
DTN	Developmental Origins of Health and Disease	**LSAC**	Longitudinal Study of Australian Children	**TIS**	Teratology Information Services
EAACI	Difetto del tubo neurale	**MC**	Malattie congenite	**TPO**	Test di Provocazione Orale
eCB	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	**MTHFR**	Metilenetetraidrofolato Reduttasi	**TSH**	Ormone tireostimolante
EEACI	Endocannabinoide	**MTR**	Metionina-Sintasi	**UNICEF**	United Nations International Children's Emergency Fund
EFSA	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	**MTRR**	Metionina Sintasi-Reduttasi	**USDA**	Dipartimento dell' Agricoltura degli Stati Uniti d'America
eHF	European Food Safety Authority	**NaSSA**	Antidepressivi specifici noradrenergici e serotonergici	**W-pHF**	Whey-protein Partially Hydrolyzed Formula
ENTIS	extensively Hydrolyzed Formulas	**NCDs**	Non Comunicable Diseases	**WAO**	World Allergy Organization
EPA	European Network Teratology Information Services	**NHLBI**	National Heart, Lung, and Blood Institute	**WTP**	Willingness To Pay
ESPGHAN	Acido Eicosapentaenoico	**SIMP**	Società Italiana di Medicina Perinatale		
IOTF	International Obesity Task Force	**SIO-ADI**	Società Italiana dell'Obesità-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica		

INTRODUZIONE

Le malattie non trasmissibili (NCDs, *Non Comunicable Diseases*) – dalle malattie cardiovascolari alle malattie croniche polmonari, dal diabete di tipo 2 alle malattie neurodegenerative – rappresentano oggi il più rilevante problema sanitario sia dei Paesi ad economia avanzata che di quelli in via di sviluppo. Sono responsabili di quasi il 70% della mortalità a livello globale e di oltre il 90% di quella del nostro Paese. [1, 2]
È ormai acclarato che il rischio di andare incontro a queste malattie è condizionato in larga misura da influenze ambientali nel corso delle fasi più precoci dello sviluppo. Questo ambito delle scienze biomediche ha dato origine ad una nuova disciplina: *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) ed i progressi della DOHaD stanno profondamente mutando la nostra concezione dei rapporti che legano l'ambiente con il genotipo ed il fenotipo nonché delle stesse basi biologiche e molecolari dell'evoluzionistica biologica e medica.[3]

Fin verso la fine dello scorso secolo, eravamo abituati a considerare il fenotipo come il risultato diretto delle "istruzioni genotipiche" che, per il "*central dogma*" della biologia molecolare, venivano considerate come una sorta di progetto, relativamenmente stabile e poco condizionato dall'ambiente (se non per possibili danni indotti da agenti mutageni o pro-mutageni). Proprio i risultati del progetto genoma, completato nel 2003[4], cominciarono a farci comprendere che i rapporti fra genotipo e fenotipo dovevano essere molto più complessi di quanto si fosse ritenuto fino ad allora. Il dato più sorprendente fu la scoperta che i geni (la componente codificante le proteine) che eravamo abituati a considerare come la parte fondamentale del genoma, ne rappresentano invece il 2-3 % soltanto. E ancor più sorprendente fu la scoperta che gran parte del restante 97% del DNA (da taluni definito, in precedenza, con il termine spregiativo "Junk", spazzatura) viene trascritto e sembra svolgere un ruolo fondamentale di regolazione dell'espressione genica.

Nel frattempo andava accumulandosi un gran numero di dati epidemiologici sui rapporti tra influenze ambientali in gravidanza e nelle primissime età della vita (i cosiddetti "primi 1000 giorni" o "*Two golden years*") e rischio di sviluppare NCDs sia nel bambino (ad esempio l'asma) che decine di anni più tardi in età adulta (malattie cardiovascolari, diabete). Esemplari al riguardo le ricerche pionieristiche di David Barker sui rapporti tra basso peso alla nascita ed elevata prevalenza in età adulta di ipertensione, coronaropatie e ictus. [5-7]Altrettanto paradigmatiche le ricerche sulla elevata prevalenza di NCDs tra gli adulti che si trovavano in utero durante la carestia olandese dell'inverno 1944-45.[8]

Come possono eventi così precoci condizionare un rischio che si manifesta a decine di anni di distanza? L'epigenetica è stata la chiave di volta per interpretare l'effetto dei "primi 1000 giorni" e per elaborare un nuovo modello dei rapporti tra genotipo, fenotipo e ambiente.[3,9,10]
Il DNA non codificante viene trascritto per dare origine ad un gran numero di molecole di RNA – di cui il più noto è certamente il micro-RNA (miR) – che interagiscono specificamente con l'RNA messaggero (mRNA) impedendone o rallentandone la traduzione in proteine. Tali molecole di RNA possono anche interagire, sempre specificamente, con lo stesso DNA guidandone la metilazione, il più noto meccanismo di regolazione epigenetica dell'espressione genica.[11-13]

Possiamo considerare **l'epigenoma come una sorta di interfaccia tra ambiente e genotipo:** i segnali e le informazioni che arrivano dall'ambiente vengono elaborati e modulati dall'epigenoma e tradotti in meccanismi di regolazione dell'espressione genica: l'espressione di alcuni geni viene "spenta" e quella di altri viene "accesa", quella di altri ancora viene rallentata oppure accelerata. E quel che più conta, la programmazione "predittivo-adattativa" dell'espressione genica, impostata in utero e nelle primissime età della vita, rimane operativa per tutta la vita e in certa misura persino nelle generazioni future.[3]

Stiamo assistendo ad una vera e propria rivoluzione concettuale non solo in ambito biomedico, ma persino in campo evoluzionistico. Gli essere viventi, per adattarsi all'ambiente, non hanno a disposizione la selezione naturale di mutazioni stocastiche del genoma, meccanismo adattivo che necessita di molti secoli e che necessariamente beneficia la specie, non certo l'individuo. Dispongono tuttavia anche di un meccanismo predittivo a breve termine: la programmazione epigenetica (e poi genomica) dipende dalle condizioni ambientali che incontriamo in utero e nelle primissime età della vita, nella previsione

che queste condizioni rimarranno immutate, quanto meno fino all'età della riproduzione. Si tratta della cosiddetta ***plasticità*** fenotipica, guidata dalla risposta adattiva predittiva (PAR, *Predictive Adaptive Response*).[14]

Il palese insuccesso – o quanto meno il successo assai limitato – dell'adozione in età adulta di stili di vita salutari è una ulteriore dimostrazione che a questa età "*le jeux sont fait*", gran parte dei giochi sono già fatti. Mantenere il peso, ad esempio, è estremamente difficile anche perché i determinanti neuroendocrini della fame sono stati orientati alla ricerca del cibo molti decenni prima, nei "primi mille giorni".[15]

L'uomo è vissuto per milioni di anni in carenza di cibo, dovendo coprire lunghe distanze per procacciarselo e per sfuggire ai pericoli dell'ambiente. Con lo sviluppo ed il pieno dispiegamento dell'era industriale, si trova invece a disporre di grandi quantità di cibo senza alcuno sforzo fisico. Le conseguenze biologiche sono state innumerevoli e – non andrebbe mai dimenticato – quasi tutte positive. Basti pensare al crollo della mortalità infantile e allo straordinario aumento dell'aspettativa di vita. Certo, l'*Homo sapiens* si trova oggi a fare i conti con un gran numero di situazioni e di sfide biologiche evoluzionisticamente nuove: obesità materna, ipernutrizione del lattante (resa possibile dai latti formulati), nascita pretermine, diabete gestazionale, alcool, inquinanti, fumo sono soltanto alcune delle numerosissime situazioni del tutto nuove per la nostra specie che, di conseguenza, non hanno potuto avere nessun ruolo né nella selezione naturale né nello sviluppo di PAR. Ma i meccanismi molecolari della PAR sono pur sempre operativi nelle prime età della vita e "leggono" in modo del tutto inappropriato – viene alla mente la dislessia - i messaggi generati da queste situazioni evoluzionisticamente inattese.[3]

Gli sviluppi della DOHaD hanno certamente mutato nel profondo la nostra comprensione della biologia e della medicina evoluzionistica, ma hanno anche aperto una nuova strategia di prevenzione primaria per tutte le NCDs. I "prime mille giorni" rappresentano una straordinaria finestra di opportunità preventive e la comprensione dei meccanismi epigenetici di generazione del rischio, ancorché ai primi passi, ci consentirà presto di utilizzare biomarker epigenetici per individuare i soggetti a maggior rischio di andare incontro a NCDs.
Per il pediatra, si apre una nuova, entusiasmante stagione di impegno professionale e sociale.
Dopo aver dato un contributo essenziale al crollo della mortalità infantile con lo studio, la prevenzione e la cura delle malattie infettive, oggi la Pediatria, accanto all'Ostetricia, è chiamata a dare un contributo essenziale alla prevenzione delle NCDs, e non soltanto nei "primi mille giorni". Lo stile di vita e l'alfabetizzazione sanitaria dell'adolescente sono il punto di partenza logico, se vogliamo far sì che giungano all'età riproduttiva ragazze e ragazzi sani, privi dei fattori di rischio che segnerebbero irrimediabilmente la programmazione genica del prodotto del concepimento. Non è certo impresa facile né in chiave scientifica né in termini di organizzazione di un intervento preventivo centrato sui ragazzi, efficace, efficiente ed equo.
Sfogliare le pagine di questo gran bel libro è motivo di ottimismo: la nostra Pediatria ha le conoscenze, le competenze e i talenti per affrontare con successo anche questa sfida.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global status report on noncomunicable diseases 2014. Word Health Organization, Genève 2014
2. Perra A., De Mei B., Cattaneo C., Salmaso S., Le malattie croniche non trasmissibili: la sfida del secolo, anche per il nostro Paese, 2012. www.epicentro.iss.it
3. M.A. Hanson, P.D. Gluckman. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Physiol Rev 94: 1027-1076, 2014
4. Chial H. DNA sequencing technologies key to the human genome project. Nature Education 1: 219, 2008
5. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ 301: 1111, 1990
6. Barker DJ. Fetal origins coronary heart disease. BMJ 311: 171-174, 1995
7. Barker DJ. Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. Lancet 2: 577-580, 1989
8. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet 351: 173-177, 1998
9. Noble D. Physiology is rocking the foundations of evolutionary biology. Exp Physiol 98: 1235-1243, 2013
10. Noble D, Jablonka E, Joyner M, Muller G, Omholt S. The integration of evolutionary biology with physiological science. J Physiol 592: 2237-2438, 2014
11. Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. Nature Struct Mol Biol 20: 300-307, 2013
12. O'Hara S.P., Mott J. L., Splinter P.L., Gores G. J., La Russo M.F. Micro RNAs: key modulators of posttrascriptional gene expression. Gastroenterology 136: 17-25, 2009
13. Lu J. Clark A.G. Impact of microRNA regulation on variation in human gene expression. Genome Res., 22: 1243-54, 2012
14. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. Pediatr Res 56: 311-317, 2004
15. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med 365: 1597-1604, 2011

STRUTTURA DEL DOCUMENTO

Il **piano generale** del presente lavoro comprende

- un breve capitolo introduttivo sull'importanza dei primi 1000 giorni e sulla ***transizione epidemiologica*** in chiave epigenetica, sulla quale si fonda un nuovo modello interpretativo dei diversi determinanti considerati (nutrienti, inquinanti ecc.) e dei relativi meccanismi d'azione;
- capitoli concernenti **i principali agenti ambientali (epi)genotossici in grado di interferire** con il *fetal programming* e con la programmazione epigenetica del bambino a **tutte le età, da quella pre-concezionale a quelle post-natali**;
- capitoli su alcune delle maggiori manifestazioni della transizione epidemiologica in atto (**pandemia di obesità; disturbi del neurosviluppo; tumori infantili; allergie**), analizzate in base al nuovo modello interpretativo **epigenetico,** piuttosto che **genetico** *sensu stricto;*
- capitoli contenenti la trattazione dettagliata dei **principali fattori che interferiscono** sul *programming* epigenetico del feto e del bambino**, specificamente per ognuna delle età critiche considerate.**

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

Nella **Sintesi delle raccomandazioni, nei Good Practice Points** e nei **Key points** sono riportate solo le indicazioni pratiche conclusive relative ai vari quesiti e capitoli.

I **capitoli** trattano l'argomento in extenso.

Box, Appendici e Quesiti, sviluppati come *Critically Appraised Topics* (CATs), in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili, offrono approfondimenti di interesse specifico.

STRATEGIA DI RICERCA

La ricerca è stata basata su un principio di selezione gerarchica.

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 teoretica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

Ricerca delle Linee Guida

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

Key words

heart attack, stroke , hypertension, lung cancer, gastric , colorectal , leukemia, lymphomas, asthma, rhinoconjunctivitis, food allergy, pulmonary dysplasia, diabetes mellitus, neurodevelopmental, cardiovascular diseases, neoplasm, cancer, neoplasia, respiration disorders.

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

Stringhe di ricerca:

(Cancer OR (CHD and Stroke) OR cardiovascular OR diabetes OR cancer OR obesity OR neurodevelopment) AND guidelines systematic[sb] AND ((Cancer OR (CHD and Stroke) OR cardiovascular OR diabetes OR cancer OR obesity OR neurodevelopment) AND guidelines AND Risk factor)

Filters activated: *Guideline, Practice Guideline, published in the last 5 years, Child: birth-18 years,*

3. Società scientifiche

www.sinu.it.

http://simponline.it/

http://sip.it/

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

Stringa di ricerca*: "food hypersensitivity AND prevention"*

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

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

Stringhe di ricerca:

(smok OR Secondhand Smok* OR passive smok*) (pollut*) (pharmaceutical preparations, drugs) (stress) (ethanol, alcohol*) (folic) (coffee) AND (cardiovascular diseases OR neoplasm OR cancer OR neoplasia OR respiration disorders OR diabetes mellitus OR neurodevelopmental OR asthma OR rhinoconjunctivitis OR pulmonary dysplasia OR Obesity)*

Filters activated:

- *Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Humans, Child: birth-18 years.*
- *Clinical Study, Clinical Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, published in the last 5 years, Humans, Child: birth-18 years*
- *("Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh]) OR "Weaning"[Mesh]) OR "Eating"[Mesh]) OR*

"Nutrition processes"[Mesh] OR "Feeding Behavior"[Mesh] OR «Energy Intake"[Mesh]) OR "feeding practice" OR "solid foods" OR "intake") AND (Obesity"[Mesh]) OR "Pediatric obesity [MeSH]" OR "Body Mass Index"[Mesh]) OR "Body Weight"[Mesh]) OR "Body Weight Changes"[Mesh]) OR "Body Composition"[Mesh]) OR "Overweight"[Mesh]) OR "Nutritional Status"[Mesh]

- *((("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh]) OR "Metabolic Syndrome X"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR "non communicable diseases"[All Fields]) AND ("Infant Nutritional Physiological Phenomena"[All Fields] OR "Weaning"[All Fields] OR "Eating"[All Fields] OR "Nutrition processes"[All Fields] OR "Feeding Behavior"[All Fields] OR "Energy Intake"[All Fields] OR "feeding practice"[All Fields] OR "solid foods"[All Fields] OR "intake"[All Fields])*

Filters activated: *Last 10 y; Child; RS & MA; Humans*

((("Vaccination"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh]) OR "immunization"[Mesh]) AND "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh]

("Vaccines" OR "Vaccination" OR "Immunization") AND ("Vaccination/adverse effects" OR "Vaccines/adverse effects" OR "Risk" OR "adverse effects" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Safety")

("Neoplasms"[Mesh] AND (("Vaccines"[Mesh] OR "Vaccination"[Mesh] OR "Immunization"[Mesh])

Filters activated: *Last 5 y; RS & MA; Humans "baby led weaning"[All Fields]*

14. *"Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])) AND "infant"[MeSH Terms]*
15. *"Diet, Vegetarian"[Mesh]*
16. *(((((("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])))) AND infant[MeSH])) AND ((("Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] AND "Diet, Vegetarian"[Mesh] AND infant[MeSH])*

Filters activated: *Last 10; 0-23 mesi*

17. *"Environmental Pollution"[Mesh] AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Hypersensitivity"[Mesh] OR "Neoplasms"[MeSH])*
18. *Environmental Pollution"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))*
19. *Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND "Environmental Pollution"[Mesh] AND (systematic[sb] AND "2011/05/23"[PDat] : "2016/05/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))*
20. *Environmental Pollution"[Mesh] AND ("Hypersensitivity"[Mesh] OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh] OR "Food Hypersensitivity"[Mesh]) AND (systematic[sb] AND "2011/05/23"[PDat] : "2016/05/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))*
21. *"Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] AND ("diet, gluten-free"[All Fields] OR "celiac disease"[All Fields])*

3. Ricerca della letteratura grigia

a. Grey Literature Report. GreyLit *http://www.greylit.org***.**

b. OpenGrey *http ://www.opengrey.eu/*

4. ClinicalTrials.gov

5. Ricerca manuale

ANALISI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

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

Per le Linee Guida sono stati considerati i seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni.

L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)[1]

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle Users' Guide to the Medical Literature[2] completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias"[3]

Gli studi di accuratezza e di validazione diagnostica sono stati valutati in base al QUADAS-2[4]

Livelli di evidenza e Grading delle Raccomandazioni

Schema delle raccomandazioni GRADE[5,6,7]

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) Co*sti (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.

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)[9]

Livello di prova

I Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
V Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

A L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
B Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

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 diverse.
Sono stati inoltre inseriti nel processo di valutazione gli studi di laboratorio condotti su volontari umani e quelli condotti in modelli animali che indagano meccanismi propri dei tumori nell'uomo.
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 in un quarto livello che raccoglie gli effetti per i quali la prova di un'associazione con le condizioni d'interesse è altamente "improbabile".
Le prove convincenti e probabili sono alla base delle raccomandazioni.

Bibliografia

1. 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.
2. Gordon Guyatt, et al: Users'Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice. J Med Libr Assoc. 2002 October; 90(4): 483
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS- 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011;155:529–536
5. Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008; 336: 1049-51.
6. Schünemann HJ et al.GRADEWorking Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; 336: 1106-10.
7. Guyatt GH et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008; 336: 1170-73.
8. 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
9. http://www.snlg-iss.it/

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO

L'età dei genitori può influire su fertilità, andamento della gravidanza e salute del bambino?

L'età dei genitori influisce sulla fertilità, sull'andamento della gravidanza e sulla salute del bambino. Le coppie che programmano la gravidanza tra i 20 e i 30 anni di età riducono il rischio di infertilità e di esiti avversi della gravidanza. **(3B)**

Informare la coppia di come l'età influisce sulla fertilità, sull'andamento della gravidanza e sulla salute del bambino consente loro di prendere decisioni consapevoli sulla futura gravidanza.

Quali sono le principali raccomandazioni relative alla supplementazione preconcezionale con acido folico?

Prescrivere una dose giornaliera di 400 mcg (0,4 mg) di acido folico (vitamina B9) a tutte le donne in età fertile che cominciano a pensare ad una gravidanza o non ne escludono la possibilità poiché non applicano misure anticoncezionali.

L'assunzione giornaliera di acido folico consente di ridurre del 50% il rischio di difetti del tubo neurale (anencefalia, spina bifida). **(1A)**

È probabile che tale assunzione riduca il rischio di altre importanti malformazioni (ad esempio: cardiopatie, labio-palatoschisi), del basso peso neonatale, di alcuni tumori infantili. **(L3-4)**

Quali categorie di donne, a maggior rischio di difetti del tubo neurale rispetto alla popolazione generale, vanno supplementate con 4-5 mg/die di acido folico per ridurne il rischio di insorgenza?

A donne che hanno avuto in precedenza un nato affetto da difetto del tubo neurale, sono affette da spina bifida, da diabete, sono in trattamento con farmaci antiepilettici, va prescritto un dosaggio di 4-5 mg/die. **(1A)**

L'assunzione di acido folico deve essere continuata per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Qual è il corretto uso dei farmaci in età fertile ed in previsione di una gravidanza?

Le donne in età fertile, in particolare se pensano ad una gravidanza, devono essere incoraggiate a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco. Il principio guida è: uso giudizioso dei farmaci.

Solo una trentina di farmaci sono stati dimostrati potenzialmente teratogeni nell'uomo.

È importante attenersi alle seguenti raccomandazioni **(A)**

1. Informare ed educare tutte le donne in età fertile a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco.
2. I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.
3. I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non è possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.
4. Le donne con malattia cronica (es. epilessia, asma, ipertensione, diabete, depressione, malattie reumatiche) devono essere incoraggiate a pianificare la gravidanza e ad eseguire una consulenza preconcezionale, allo scopo di gestire in modo ottimale la malattia e il relativo trattamento in vista del concepimento.

Elenco TIS in appendice.

Qual è il BMI ideale per il concepimento?

Il BMI ideale è compreso tra 18.5 E 24.9 (normopeso)

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI ≥30) influisce innanzitutto sulla fertilità.

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in condizioni di sovrappeso o obesità (BMI >25) che sottopeso (BMI <18.5), anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni personalizzate prima dell'inizio della gravidanza. **(3-4A)**

Alcool e fumo: quali comportamenti in previsione di una gravidanza?

L'astinenza dall'uso di queste sostanze è il comportamento raccomandato per chi programma una gravidanza. **(3-4A)**

I dati in letteratura prendono in

considerazione diverse patologie correlabili all'esposizione al fumo di sigaretta, dall'obesità al basso peso alla nascita, dalle malformazioni alle forme respiratorie ed allergiche, a quelle infettive.
In genere le conclusioni sono per l'astensione da fumo, sia attivo che passivo (anche di terza mano), e per l'astensione da fumo di sigaretta elettronica. **(1A)**
I risultati degli studi sono contrastanti e non ci sono chiare evidenze sulla sicurezza o i rischi di piccole assunzioni di alcool, tuttavia, per il principio di precauzione, si raccomanda l'astensione pressochè completa in previsione della gravidanza.
Si raccomanda di evitare anche occasionali stati di ebrezza (*Binge drinking*). **(3-4 A)**

L'uso di sostanze stupefacenti può essere associato allo sviluppo di malattie non trasmissibili ?
Ci sono pochi studi, essenzialmente sulla marjuana e sulla cocaina. È opportuno scoraggiarne l'uso in mancanza di dati di sicurezza. (3A).
Riguardo alle sostanze stupefacenti in generale, le Linee Guida riportano che possono comportare serie conseguenze per il feto e ne raccomandano l'interruzione prima del concepimento **(3A)**. Si dovrebbe chiedere a tutte le donne di interrompere l'eventuale assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.

GRAVIDANZA

Quali sono gli incrementi ponderali raccomandati in gravidanza?
Eccessivi o inadeguati incrementi ponderali sono correlati ad un aumento di rischio per ipertensione, pre-eclampsia, taglio cesareo d'urgenza, macrosomia alla nascita o, viceversa, basso peso neonatale e complicanze *post-partum*.
Di seguito sono riportati gli incrementi ponderali raccomandati in rapporto al BMI iniziale
- BMI <18.5 aumento di peso totale consentito: 12.5-18 kg;
- BMI ≥18.5 e <25 aumento di peso totale consentito: 11.5-16 kg;
- BMI = 25 – <30 aumento di peso totale consentito: 7-11.5 kg;
- BMI ≥30 aumento di peso totale consentito: 5-9 kg. **(3-4A)**

In gravidanza è pericoloso anche il fumo passivo ?
Studi di coorte, anche se spesso gravati da bias per la presenza di fattori confondenti, riportano associazioni significative tra fumo in gravidanza (sia attivo che passivo, come il fumo paterno) e malformazioni, disturbi cognitivi, patologie respiratorie. **(Convincente)**

È possibile assumere quantità limitate di alcool in gravidanza (es. 1/2 bicchiere al giorno)? Possono essere pericolose assunzioni occasionali?
Come nel periodo pre-concezionale, non esiste un valore soglia per cui l'astinenza deve essere il comportamento da seguire. Si raccomanda di evitare anche occasionali stati di ebrezza (*Binge drinking*). **(Probabile A)**

Si può bere caffè in gravidanza?
Tanto maggiore è l'assunzione di bevande a contenuto di caffeina tanto maggiore è il rischio di basso peso neonatale. Tale rischio aumenta a partire dall'assunzione di 50 mg di caffeina al giorno (1 tazzina di espresso o moka contengono 40-80 mg di caffeina).
L'EFSA raccomanda di non superare i 200 mg. **(Probabile B)**
La caffeina è presente non solo nel caffè ma anche in altre bevande (ad esempio nella cola, oppure nel thè) e in alcuni alimenti (ad esempio cioccolata).

Quantità di caffeina

Espresso o moka 40-80 mg per tazzina

- Caffè americano 115-120 mg per tazza
- Caffè istantaneo 65-100 mg per tazza
- Caffè decaffeinato <5 mg per tazzina
- Cappuccino 70-80 mg per tazza
- Cioccolata 30-40 mg per barretta da 60 gr
- Tè 40-50 mg per tazza
- Bevande tipo cola 35-50 mg per lattina
- Bibite energetiche con caffeina o guaranà 50-100 mg.

Sono necessari integratori in gravidanza?
Sono raccomandate le **supplementazioni di iodio** (150-200 mcg/die) e **acido folico (0,4 mg / die; fino a 5 mg /die nelle donne a rischio**, con anamnesi positiva per precedenti figli affetti da difetti del tubo neurale, con anamnesi personale positiva per spina bifida, donne che assumono farmaci antiepilettici, donne diabetiche). In particolare l'assunzione di acido folico è raccomandata da prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza. **(1A)**
Per quanto riguarda **l'assunzione di vitamina D**, si raccomanda in tutte le donne in gravidanza e durante il periodo dell'allattamento, al dosaggio di 600 UI/die, con un aumento fino a 1.000-2.000 UI/die per donne a rischio di deficit di vi-

tamina D (ovvero donne in condizioni particolari: elevata pigmentazione cutanea, ridotta esposizione alla luce solare, obesità, malassorbimento, adolescenza, precedente figlio affetto da rachitismo, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D – quali anticonvulsivanti, glucocorticoidi assunti per lungo tempo, antifungini, farmaci per il trattamento dell'AIDS, farmaci immunosoppressori- aumentato rischio di pre-eclampsia). **(1A)**

La **supplementazione di ferro** in gravidanza è stata studiata associata alla **supplementazione con altri micronutrienti** (vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, rame, iodio, selenio e zinco) con effetti protettivi sul peso alla nascita, riduzione della mortalità e sul numero di nati morti. È raccomandata nei Paesi in via di sviluppo. Per donne non anemiche e con un buon livello di cure prenatali non è raccomandata di routine ma deve essere stabilita sulla base di una valutazione clinica individuale. **(1A)**

La **supplementazione di prebiotici e probiotici** per la prevenzione di patologie allergiche quali allergie alimentari, asma e rinite allergica non è raccomandata. Tuttavia la somministrazione di alcuni ceppi di probiotici durante e dopo la gravidanza congiuntamente alla somministrazione al bambino durante i primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione per la prevenzione della dermatite atopica in soggetti a rischio di atopia. **(1 C)**

Dalla letteratura non è possibile evincere delle raccomandazioni riguardanti la **supplementazione proteica nella dieta, di acidi grassi a catena lunga (LC PUFA) e di altri supplementi come zinco, vitamina E, vitamina C, supplementi con micronutrienti multipli.**

In conclusione, i dati disponibili supportano l'opportunità di una valutazione clinica anche sotto il profilo nutrizionale per tutte le donne in gravidanza e poi durante l'allattamento, allo scopo di prevenire e/o correggere possibili stati di carenza di alcuni specifici nutrienti con interventi mirati all'appropriato arricchimento della dieta. **(1A)**

Una dieta vegetariana o vegana è adeguata in gravidanza?

Le diete vegetariane e vegane hanno recentemente suscitato grande interesse.

Nel 2009 l'*American Dietetic Association* ha affermato che una dieta vegetariana ben strutturata, sia essa vegetariana o vegana, ha un impatto positivo sulla salute, con un apporto bilanciato di nutrienti e con potenziali effetti positivi sulla salute e nella prevenzione e trattamento di alcune patologie. Tuttavia la gravidanza è l'unico periodo della vita in cui la dieta influenza non solo lo stato di salute della donna ma anche quello del nascituro. Le donne vegetariane possono andare incontro a problemi di carenza di zinco, vitamina B12 e Ferro, mentre da tali diete può risultare una maggiore assunzione di folati e magnesio. Si raccomanda un'attenta valutazione nutrizionale. **(3A)**

Quali sono gli effetti dello stress in gravidanza?

Lo stress in gravidanza può condizionare lo sviluppo del feto perché altera le funzioni metaboliche e predispone all'obesità e ai disordini atopici.

Maggiore attenzione deve essere posta al benessere della donna prima del concepimento e durante la gestazione. **(3B)**

Quale attività fisica in gravidanza?

L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata prima, durante e dopo la gravidanza, adeguando allo stato gravidico il tipo di attività. **(1A)**

La somministrazione di biomodulatori del microbiota intestinale (probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici) è utile per la prevenzione delle patologie allergiche nel bambino a rischio di atopia?

La supplementazione di prebiotici e probiotici per la prevenzione di patologie allergiche quali allergie alimentari, asma e rinite allergica non è raccomandata. Tuttavia la somministrazione di alcuni ceppi di probiotici durante e dopo la gravidanza congiuntamente alla somministrazione al bambino durante i primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione per la prevenzione della dermatite atopica in soggetti a rischio di atopia. **(1C)**

Ci sono fabbisogni peculiari per le gravidanze: gemellari, dell'adolescente, della donna di età superiore a 40 anni, della donna con patologia cronica, della donna immigrata?

Numerosi studi correlano fattori socioeconomici a esiti sfavorevoli della gravidanza.

Un'attenzione particolare va posta ai gruppi di popolazioni femminili in età fertile, e a maggior ragione

durante la gravidanza e l'allattamento, che seguano a vario titolo diete di esclusione.
L'adolescenza è un periodo particolarmente delicato dell'età evolutiva: il corpo cresce rapidamente, si registrano cambiamenti ormonali e cambia il fabbisogno nutrizionale. Oltre al dispendio energetico, aumenta la necessità di proteine, ferro, calcio, zinco, acido folico e vitamine A, C e D (LARN 2014).
Le gravidanze affrontate in età superiore ai 40 o con patologie specifiche presentano maggior rischio di sviluppare patologie come ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, crescita fetale alterata. Pertanto devono essere seguite in modo da ottimizzare la nutrizione materna e ridurre i rischi di patologia.
Il fabbisogno nutrizionale della gestante, infatti, diventa ancora più critico in caso di gravidanze multiple o a breve distanza di tempo l'una dall'altra, con l'aumento del rischio di deplezione delle riserve materne.
In caso di gravidanze ripetute, particolare attenzione deve essere prestata anche al peso della madre nelle fasi che intercorrono tra una gestazione e l'altra. **(3A)**

Ci sono comportamenti raccomandati in gravidanza al fine di ridurre, nel nascituro, il rischio di sviluppare tumori?
La comprovata importanza dell'esposizione transplacentare impone una riconsiderazione critica della letteratura e un counselling ginecologico e pediatrico attento, al fine di ridurre l'esposizione fetale e infantile a traffico veicolare (benzene, metalli pesanti), pesticidi e insetticidi (anche domestici), solventi, radiazioni ionizzanti e CEM. **(Convincente A)**

PRIMI 6 MESI DI VITA

Sono possibili danni da fumo e alcool durante l'allattamento ?
Come nel periodo pre-concezionale, non esiste un valore soglia per cui l'astinenza deve essere il comportamento da seguire. **(3A)**

Quale è l'effetto di farmaci assunti per patologia cronica dalla madre nutrice sullo sviluppo neuro-cognitivo del bambino?
Nessun neurolettico sembra essere completamente sicuro. Differenze significative in QI e funzioni verbali sono state osservate nei bambini all'età di 6 anni non allattati al seno, essenzialmente nel gruppo che assumeva valproato. La clorpromazina sembra avere effetti sul neurosviluppo, comportando un ritardo a 12 e 18 mesi.
Si raccomanda di valutare bene il rapporto efficacia/sicurezza di ciascun farmaco e di utilizzare la dose più bassa per il controllo dei sintomi. L'allattamento al seno è raccomandato anche per le madri che assumono antiepilettici. **(3A)**

L'allattamento al seno può influire sullo sviluppo neurocognitivo del bambino?
I bambini allattatti al seno presentano performance di sviluppo e cognitive superiori ai bambini allattati con formula (si evidenza una differenza di circa 2-3 punti di QI tra i due gruppi, che permangono tali anche nel lungo termine), ma non è ancora del tutto chiarito se il nesso causale sia diretto o correlato ai fattori associati (in particolare demografici e legati allo stato sociale e al profilo cognitivo dei genitori). **(L3)**

L'allattamento al seno previene i tumori?
È stato verificato che il livello di mutazioni genomiche delle cellule del sangue periferico è maggiore nei lattanti allattati con latte vaccino rispetto a quelli allattati al seno. Dal punto di vista epidemiologico, l'allattamento al seno per più di sei mesi è stato associato a una limitata ma significativa riduzione dell'insorgenza di leucemia linfatica acuta. **(L4)**

Il latte materno previene l'allergia?
Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale "benefico", veicolando sostanze ad azione immunomodulatoria ed antiinfiammatoria ma i dati in letteratura sono controversi, pur tuttavia un allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali ed immunologici. **(1A)**

La terapia antibiotica nella prima infanzia può costituire un fattore di rischio per NCDs?
La terapia antibiotica precoce e inappropriata potrebbe essere un fattore che influenza la regolazione della risposta immunitaria e la cor-

relazione con lo sviluppo successivo di allergia può esistere, ma deve ancora essere meglio precisata. Pertanto la terapia antibiotica nei primi anni di vita dovrebbe essere utilizzata con maggiore prudenza. L'uso razionale degli antibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili. **(2A)**

Nei bambini a rischio, in caso di ipo/agalattia materna, si deve fare la prevenzione con formule parzialmente idrolisate (partially Hydrolyzed Formulas – pHF) o estesamente idrolisate (extensively Hydrolyzed Formulas – eHF) vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?

Dall'attenta analisi delle evidenze risulta un effetto preventivo solo della formula estensivamente idrolisata di caseina sull'incidenza di **dermatite atopica**, ma con un NNT >10.

La valutazione di efficacia e sicurezza di questi interventi, che, da sottolineare, in quanto tali si effettuano su bambini sani, non ne giustificano quindi la raccomandazione. **(1D)**

SECONDO SEMESTRE

Una ritardata introduzione del glutine nella dieta durante il periodo del divezzamento può prevenire lo sviluppo di Celiachia in bambini familiarmente predisposti? E l'essere allattati o meno al seno ha importanza ai fini della prevenzione?

Sulla base di due soli trial randomizzati, si può ragionevolmente affermare che il ritardo nell'introduzione del glutine nella dieta (fino all'anno di vita), così come la sua assunzione in piccole quantità dai 4 ai 6 mesi di vita, non sembrano in grado di prevenire l'insorgenza della Malattia Celiaca.

Allo stesso modo, sembra essere indifferente che l'introduzione del glutine avvenga mentre il lattante sta ancora assumento latte materno o che egli sia stato nutrito più o meno a lungo con latte materno, in modo esclusivo o integrato. **(L1)**

Il timing di introduzione degli alimenti complementari può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?

Non esistono allo stato attuale evidenze scientifiche sufficienti per attribuire una relazione diretta, in senso generale, fra epoca di introduzione dei cibi solidi e sviluppo di obesità futura.

Introduzioni sotto il quarto mese di vita sono invece sicuramente da evitare per l'eccessiva densità calorica associata. **(6B)**

La diversa qualità dei cibi introdotti durante l'Alimentazione Complementare durante il secondo semestre, può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile affermare che la qualità globale dei cibi introdotti durante tale periodo sia sicuramente correlata ad un maggior o minore sviluppo di obesità futura.

L'apporto proteico basso, relativo soprattutto a latte e derivati, può essere un intervento dietetico preventivo anche se ulteriori studi devono confermare lo studio CHOP. **(1B)**

Come è possibile prevenire lo sviluppo dell'Obesità agendo durante l'infanzia, in particolare durante il secondo semestre di vita?

Non ci sono al momento evidenze sufficienti per confermare l'efficacia degli interventi di prevenzione portati avanti nei primi due anni di vita, anche se alcuni lavori randomizzati che avevano incluso interventi di tipo motivazionale e comportamentale sulla famiglia, in particolare per quanto riguarda la promozione della responsiveness materna, sembrano più promettenti di altri che includevano interventi di tipo esclusivamente dietetico sul bambino. **(L1)**

L'Autosvezzamento o Baby-Led Weaning comporta rischi o vantaggi?

Rispetto all'usuale modalità di alimentazione complementare, la mancanza di studi comparativi non consente considerare il *Baby-Led Weaning* vantaggioso. **(3B)**

Esiste una relazione fra l'essere stati allattati al seno (o esserlo stati più o meno a lungo) e lo sviluppo successivo delle *Non Communicable Diseases* (NCDs) e dell'intelligenza?

Il *corpus* di numerose evidenze attualmente disponibile conferma che esiste una relazione verosimilmente causale solo fra l'allattamento al seno ed una riduzione di obesità e sovrappeso nella età successive, approssimabile attorno al 20-25%. Tale relazione sembra essere confermata dall'esistenza di un gradiente relativo alla durata dell'allattamento stesso. Attualmente non è però possibile

raccomandare l'allattamento al seno con questa specifica finalità. Le evidenze disponibili sembrano confermare anche una associazione, per quanto modesta, fra allattamento al seno e sviluppo intellettivo del bambino e dell'adolescente, ma i potenziali fattori confondenti residui sono in questo caso molto più importanti. **(L3-4)**

È stata dimostrata una relazione tra vaccinazioni, disturbi dello spettro autistico e allergie?

- Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra vaccinazioni e sviluppo di disturbi dello spettro autistico o delle allergie. **(L1)**
- Non vi è alcun motivo di evitare una vaccinazione per il timore di eventuali convulsioni febbrili. **(L1)**
- Nessuna vaccinazione provoca inoltre aumentato rischio di crisi convulsive in apiressia né modifica l'*outcome* delle encefalopatie epilettiche. **(L2)**

Il deficit di ferro comporta alterazioni dello sviluppo neurocognitivo?

Dalle evidenze scientifiche emerge che soggetti con carenza marziale migliorano in maniera significativa lo sviluppo psicomotorio e neurocognitivo dopo terapia con ferro protratta per 4 mesi.

La correzione deve essere fatta entro i 24 mesi. **(1A)**

È utile per l'allattato al seno esclusivo protratto oltre il 6° mese oppure con alimentazioni complementari non adeguate.

Tali risultati non si estendono alla popolazione pediatrica sana, non in carenza marziale . È pertanto da considerare di non provata evidenza scientifica la raccomandazione della profilassi marziale a bambini non in carenza marziale in questa fascia d'età.

12-24 MESI

Dopo il primo anno di vita, se la mamma non allatta: latte di crescita o latte vaccino?

L'ultima *position paper del Committee on Nutrition* ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) raccomanda che "*unmodified cow's milk should not be fed as the main milk drink to infants before the age of 12 months and intake should be limited to <500 ml daily in toddlers*".

Considerando i potenziali deficit di nutrienti cruciali nei primi 3 anni di vita (ferro, zinco, calcio, iodio, vitamine A, D, B12 e folati), il latte vaccino potrebbe essere assunto nell'ambito di una dieta diversificata e appropriata per età in quantitativo giornaliero non superiore a 200-400 ml (per non eccedere in proteine superando il 15% dell'*intake* energetico totale). I latti di crescita potrebbero essere considerati come alternativa per i potenziali vantaggi nutrizionali ad essi associati **(6B)**, mentre sono raccomandati nel caso in cui il bambino segua una dieta sbilanciata per i macro e/o i micronutrienti. **(1A)**

Le prime esperienze gustative possono condizionare le scelte alimentari successive?

Dati disponibili suggeriscono che i bambini sono biologicamente predisposti a preferire e a consumare alimenti dolci, salati e saporiti, così come sapori associati ad un'alta densità energetica. Le preferenze alimentari sono tuttavia malleabili e si modificano in risposta a fattori sociali ed ambientali. È necessario, quindi, che non solo durante le prime epoche di vita, ma anche nelle fasi successive, gli alimenti "sani" facciano parte del regime dietetico familiare in modo che una volta che le preferenze alimentari si sviluppano, il bambino possa continuare ad essere esposto agli stessi alimenti e a conservare tali preferenze, imparando ad apprezzare anche aromi e consistenze eterogenee. Aumentare le conoscenze relative all'esistenza di periodi sensibili in cui l'esperienza può promuovere una preferenza alimentare e, nel lungo termine, favorire un'alimentazione sana, potrebbe essere il modo migliore per prevenire le patologie associate a scelte alimentari errate. **(2A)**

L'esposizione precoce a strumenti multimediali (videogiochi, cellulari, tablets) può comportare alterazioni dello sviluppo neurocognitivo?

Nel complesso le esperienze offerte dallo schermo multimediale, sia esso TV, computer, tablet o smartphone, sono per natura bi-dimensionali (2D) e in quanto tali non forniscono di per sé occasioni di apprendimento costruttivo sul piano mentale e motorio, né su quello sociale, essendo privi dell'interazione sociale propria del mondo reale. **(L3)**. La ricerca, sebbene ancora limitata per questa fascia d'età, è chiara nell'indicare come i bambini apprendano meglio e in maniera più efficiente nel

mondo "reale" tri-dimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco. **(L3)**

La lettura ad alta voce e/o l'ascolto della musica possono favorire lo sviluppo neurocognitivo?
La *lettura ad alta voce* nei primi due anni di vita si rivela una pratica fondamentale sul piano evolutivo. I bambini coinvolti almeno 10 minuti al giorno in questa attività sono esposti a un minor rischio di ritardo del linguaggio, presentano abilità linguistiche migliori sul piano espressivo e di comprensione, e maggior ampiezza del vocabolario all'inizio della scuola primaria. Dalla più recente review sul tema, tuttavia, risulta che i benefici connessi alla lettura condivisa aumentano nel corso della prima infanzia, parallelamente ai progressi del bambino in tutti i domini evolutivi. **(L2)**

Durata e qualità del sonno non adeguate possono costituire un fattore di rischio per problemi neurocognitivi o obesità o CVD?
Si pensa che il sonno migliori le funzioni cognitive del bambino attraverso due possibili vie: la maturazione cerebrale e il consolidamento della memoria con il miglioramento della vigilanza diurna e quindi della predisposizione ad imparare. **(L2)** In conclusione, gli studi effettuati pur mostrando una relazione tra sonno e neurosviluppo non dimostrano una relazione di causalità tra i due. È verosimile che il sonno nei primi anni di vita abbia un importante ruolo nello sviluppo del bambino vista l'importante attività in cui è coinvolto il cervello proprio durante questo stadio.

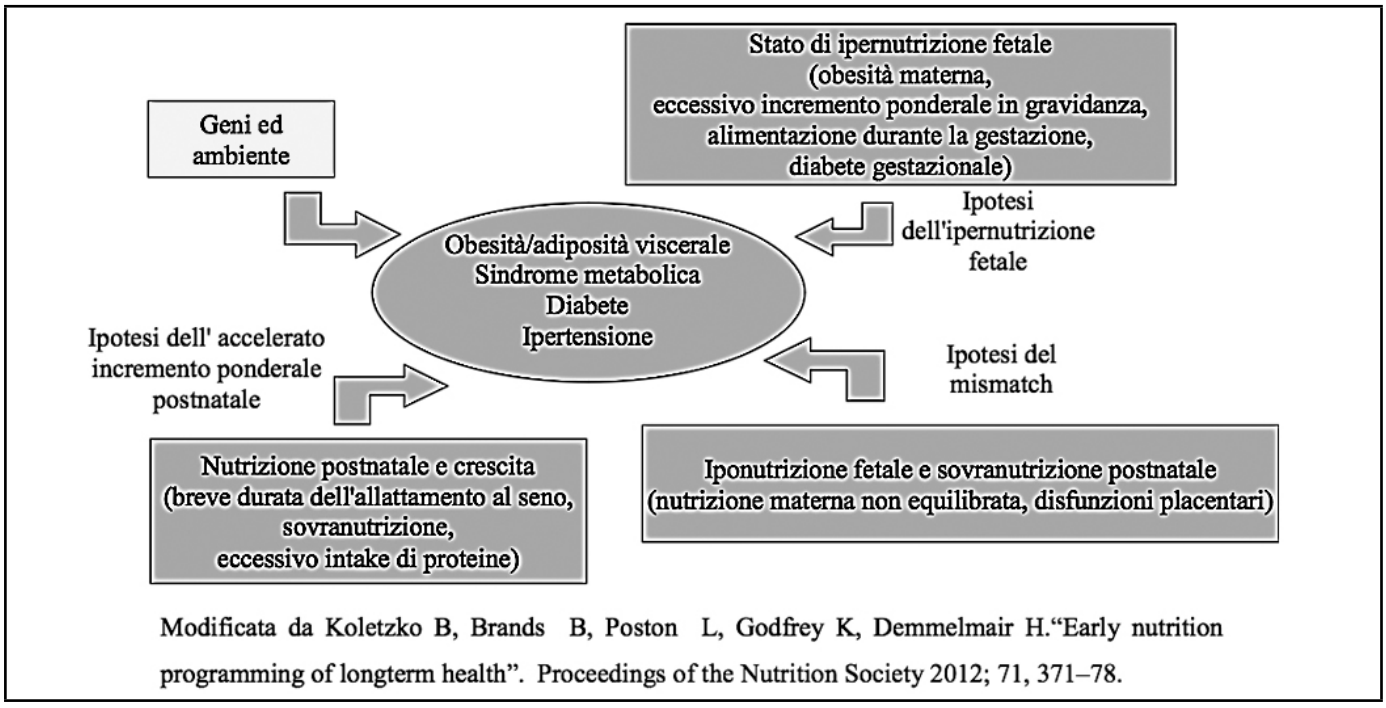
Il precoce inserimento in comunità può costituire un fattore di rischio per patologie allergiche?
L'introduzione precoce in comunità non può essere attualmente considerata fattore di rischio o, al contrario, preventivo per lo sviluppo di allergia. Non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, ritardare o anticipare l'inserimento in comunità rispetto ai bambini non a rischio. **(2B)**

GOOD PRACTICE POINTS

Suggerimenti generali per minimizzare l'esposizione ad agenti inquinanti.

- ridurre drasticamente l'esposizione materno-fetale al traffico veicolare
- ridurre l'esposizione a campi elettromagnetici
- acquistare prodotti biologici
- mangiare pesce pescato in loco e di dimensioni ridotte
- filtrare l'acqua del rubinetto
- utilizzare pentolame in ghisa e acciaio inossidabile anziché in materiali antiaderenti
- Acquistare i prodotti per la cura personale, come shampoo, cosmetici e dentifrici in modo da evitare sostanze schiumogene contenenti triclosan
- evitare smalti per unghie e tinture per capelli scure e controllare altri componenti riportati nella banca dati cancerogeni dell'Istituto Superiore di Sanità (https://w3.iss.it/site/BancaDatiCancerogeni/)

DALLE NUOVE ACQUISIZIONI A UN NUOVO MODELLO INTERPRETATIVO



Modificata da Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H."Early nutrition programming of longterm health". Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71, 371–78.

Alla drammatica diminuzione, in pochi decenni, di tutte le patologie acute da cause esogene (infettive e parassitarie), grazie a miglioramenti nelle condizioni igieniche, potabilizzazione dell'acqua, disponibilità alimentare, immunoprofilassi attiva di masse, antibioticoterapia ecc., ha fatto seguito un'altrettanto rapido e inatteso incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie, neoplastiche: allergie e malattie autoimmuni, obesità e diabete 2 giovanile, cancro, disturbi del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

La chiara impossibilità di spiegare questa drammatica trasformazione epidemiologica sulla base di modifiche improvvise della sequenza del DNA (polimorfismi, mutazioni) ha determinato la messa a punto di modelli interpretativi diversi: ipotesi igienica (1989), ipotesi di Barker (1989), ipotesi infiammatoria ecc.

L'epigenetica e più in generale le nuove omiche (transcrittomica, metagenomica, metabolomica… connettomica) hanno permesso di formulare ipotesi patogenetiche e teorie nuove in grado di meglio spiegare la rapida trasformazione epidemiologica in atto a partire dal Nord del mondo, ma in rapida estensione a tutto il pianeta.

In particolare l'**epigenetica e la teoria delle origini embrio-fetali delle malattie dell'adulto (DOHaD)**, che rappresenta un'estensione della teoria di Barker, in base alla quale le modifiche epigenetiche predittivo-adattative che il genoma embrio-fetale mette in atto in risposta alle sollecitazioni/informazioni sempre nuove provenienti da un ambiente in (troppo) rapida trasformazione, sembrano poter fornire un modello interpretativo abbastanza soddisfacente e universale. In questa luce, i primi mille giorni (dal concepimento al compimento del secondo anno di vita) nei quali il feto prima e il bambino poi definiscono il proprio programma e assetto biologico (tanto a livello molecolare - epigenetico, genomico, ologenomico - quanto a livello cellulare, tessutale, sistemico) assumono un ruolo chiave in ambito biomedico: non solo per una miglior comprensione della transizione epidemiologica, ma anche per la messa a punto di strategie efficaci di prevenzione primaria del danno e di inversione dei trend epidemiologici in atto. In questa prospettiva **il ruolo del pediatra e in particolare del pediatra di famiglia diventa ancora più importante e strategico**, in quanto soltanto il pediatra può seguire con costanza e competenza la triade genitori-bambino nel proprio ambiente familiare e sociale per l'intero periodo dei 1000 giorni, facendo da punto di collegamento tra i vari operatori socio-sanitari coinvolti.

IL MODELLO EPIGENETICO

Key points

Le prime fasi della vita sono un periodo di rapida crescita e sviluppo.
Dal concepimento al compimento del secondo anno di vita (i cosiddetti "primi 1.000 giorni") i diversi organi e tessuti e i principali meccanismi e sistemi di regolazione metabolica e omeostatica dell'intero organismo (sistema psico-neuro-immuno-endocrino) si vanno formando e sviluppando.
Il meccanismo fondamentale di questo sviluppo è la differenziazione cellulare che produce, a partire da un'unica cellula (dotata del patrimonio genetico di base, ereditato dai genitori), oltre duecento tipi cellulari diversi, ognuno dotato e contraddistinto da un genoma (DNA) simile a quello di partenza e da un epigenoma (marcature istoniche e del DNA, network di RNA minori) differente e specifico del tessuto/organo/sistema di appartenenza.
Pertanto, questo periodo offre finestre critiche di opportunità uniche per modellare la salute a lungo termine ed è sempre più chiaro che i principali meccanismi di modulazione positiva o di interferenza negativa su questo complesso sviluppo sono essenzialmente epigenetici.
Il feto ha la ***capacità di rispondere in modo adattivo e predittivo (fetal programming)*** *alle informazioni (in particolare nutrizionali) provenienti dall'ambiente e avvertite dall'organismo in via di sviluppo come potenzialmente non favorevoli* ***(teoria delle origini embrio-fetali delle malattie degli adulti - DOHaD).***

Le cosiddette ***finestre di esposizione*** *rappresentano in pratica i momenti di massima plasticità e sensibilità di cellule, tessuti e organi in via di formazione alle informazioni provenienti dall'ambiente (e in particolare alle noxae patogene).*
Si va sempre più configurando uno scenario in cui le malattie più comuni sono determinate dall'effetto cumulativo di geni il cui effetto singolo conferisce un rischio di malattia molto modesto (anche se rilevante quando associato a molti/moltissimi altri) ma, soprattutto, da ***una programmazione epigenetica di tessuti ed organi imperfetta (disturbata nelle prime fasi della vita).***
Appare evidente come il concetto chiave di fronte a quanto sta accadendo non possa che essere quello di ***prevenzione primaria, intesa come l'insieme delle strategie mirate in particolare alla riduzione dell'esposizione a fattori di rischio durante la vita embrio-fetale e nella primissima infanzia.***

Chi deve fare cosa?
La medicina territoriale. Il ruolo dei consultori. La Pediatria di Famiglia.
In particolare, per quanto concerne i pediatri, queste le possibili aree di intervento:

- *attività di* ***counseling alle famiglie*** *(necessaria una formazione ad hoc);*
- ***lavoro interdisciplinare*** *(con ginecologi, neonatologi, endocrinologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, epidemiologi, igienisti...)* ***coordinato su territorio, ospedali, famiglie;***
- ***adeguamento e miglior utilizzazione dei bilanci di salute.***

Da anni scienziati, nutrizionisti, igienisti, pediatri, neonatologi, neuropsichiatri infantili, psicologi di tutto il mondo e le principali istituzioni politiche e agenzie sociosanitarie nazionali e internazionali ricordano come i **primi mille giorni di vita** (dal concepimento al compimento del secondo anno di vita) rappresentano il periodo chiave per modificare in meglio la salute di milioni di bambini e (come meglio diremo) delle **generazioni future**.
L'impatto di una **nutrizione inadeguata** durante questo periodo-chiave è duraturo e irreversibile, con effetti che vanno oltre la salute fisica e influenzano anche lo sviluppo emotivo e cognitivo del bambino: la programmazione dell'intero organismo e in particolare degli organi e sistemi più plastici (oggi si dovrebbe parlare di *sistema psico-neuro-immuno-endocrino*). A risentire maggiormente di apporti nutrizionali più o meno corretti è l'organo più plastico in assoluto: il cervello. Una adeguata formazione dei circuiti neuronali e la corretta produzione (sul piano quali-quantitativo) di almeno 50 molecole fondamentali per il corretto funzionamento del cervello (*neurotrasmettitori*) sono influenzate dal corretto apporto di nutrienti e micronutrienti al feto e poi bambino nei suoi primi 1.000 giorni.
Ma se nel Sud del pianeta sono essenzialmente la nutrizione insufficiente oltre che sbilanciata e lo stato incerto di salute della madre a determinare questi problemi, nel Nord del mondo, oltre a una nutrizione materna sbilanciata con insufficienza di alcuni micronutrienti, sono il diffondersi di patologie psico-neuro-immuno-endocrine (*in primis* obesità e diabete 2) nei genitori,

situazioni di stress materno fetale persistente e, soprattutto, la presenza di molecole e agenti inquinanti (metalli pesanti, interferenti endocrini) nelle catene alimentari, nell'atmosfera e nei tessuti (osseo e adiposo) delle mamme e persino nei gameti dei genitori a influire negativamente sulla salute dei figli e, potenzialmente, delle generazioni future, rischiando di innescare un pericoloso circolo vizioso.[1]

Una recente *call* del Ministero della salute (Dipartimento Prevenzione) sintetizza in questi termini la tematica: "Le evidenze scientifiche disponibili confermano che i primi 1000 giorni di vita dal concepimento ai due anni sono fondamentali per un adeguato sviluppo fisico e psichico e che molti interventi preventivi e/o curativi realizzati con tempestività in questa primissima finestra temporale portano a risultati di salute positivi a breve, medio e lungo termine per il singolo individuo e per la collettività. Considerato strategico questo periodo di vita per la salute futura, il Ministero della salute intende procedere alla predisposizione del documento di indirizzo su ***"I primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età"***, per focalizzare l'attenzione sui principali fattori di rischio e sulle azioni preventive utili, trasferibili ed efficaci destinate a operatori sanitari, educatori e *care-giver*/genitori".

In questo senso possiamo dire che la SIPPS si è mossa in anticipo, predisponendo il presente documento-base che andrà aggiornato di anno in anno.

La Transizione Epidemiologica del XXI Secolo

Il panorama epidemiologico planetario degli ultimi decenni è radicalmente mutato. Alla drammatica riduzione delle patologie acute ha fatto seguito un altrettanto rilevante incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie, neoplastiche: malattie endocrino-metaboliche ("pandemia" di obesità e *diabesità*)[2] disturbi del neurosviluppo[3] (con particolare riferimento ai disturbi di spettro autistico)[4] e malattie neurodegenerative[5]; patologie immunomediate (allergie, malattie autoimmuni, celiachia)[6]; patologie cardiovascolari; anomalie della sfera genitale e riproduttiva[7]; tumori.[8]

All'incremento quantitativo generale si associa il dato, particolarmente inquietante, della progressiva anticipazione dell'età di insorgenza di molte delle suddette patologie.[9]

Una prima riflessione riguardo a un tale scenario si impone. Una transizione epidemiologica così drammatica che sembra rapidamente e inesorabilmente "globalizzarsi", dal Nord verso il Sud del pianeta, era del tutto inattesa e di difficile interpretazione sulla base dei modelli epidemiologici ed eziopatogenetici tradizionali. Né la genetica medica gene-centrica o comunque DNA-centrica del XX secolo (fino alla I fase di *Progetto Genoma*); né le considerazioni concernenti le mutate abitudini alimentari e gli stili di vita; né le teorie più accreditate messe in campo per spiegare l'incremento di specifiche patologie (*Hygiene Hypothesis, Barker Hypothesis, Ipotesi infiammatoria*) sono sufficienti a spiegare l'intero quadro.[10]

Cosa sappiamo:

1. i primi 1000 giorni di vita sono particolarmente importanti per la salute in ragione della vulnerabilità, immaturità e plasticità epigenetica dell' organismo in via di sviluppo
2. in particolare l'embrione e il feto sono solo parzialmente protetti da agenti e fattori ambientali in grado di perturbarne lo sviluppo e che esistono particolari *finestre* di esposizione a fattori ed agenti potenzialmente dannosi, corrispondenti a specifiche fasi di sviluppo di tessuti e organi (al punto tale che il *timing* di esposizione è più importante della natura stessa degli agenti dannosi e *stressogeni*)
3. è estremamente difficile associare in modo lineare e costante un dato fattore di rischio a uno specifico *outcome* patologico
4. l'impatto sulla salute umana di ambienti particolarmente inquinati e/o di ambiti familiari e sociali caratterizzati da comportamenti, stili e abitudini di vita potenzialmente dannosi è rilevante
5. specifiche patologie (endocrino-metaboliche, immuno-mediate, neuropsichiche) presenti nei genitori e in particolare nella madre nel corso della gravidanza possono avere un impatto notevole e duraturo sulla salute del soggetto
6. specifiche **esposizioni transgenerazionali (a carico dei gameti) possono svolgere un ruolo importante**
7. tutto questo potrebbe svolgere un ruolo importante nell'attuale **transizione epidemiologica in atto e in particolare sull'incremento continuo di patologie croniche, non trasmissibili**:
   - endocrino-metaboliche (epidemie di obesità e diabete 2 giovanile),

- immuno-mediate (allergie, celiachia, diabete 1 ed altre patologie autoimmuni),
- del neurosviluppo, neuropsichiche e neurodegenerative,
- tumorali.

Dobbiamo adesso definire in che modo e in che senso l'epigenetica possa essere utile a chiarire tutto questo ed in particolare a collegare i punti 1-6 al punto 7 dell'elenco.

Alla ricerca di un nuovo modello interpretativo

La ***rivoluzione epigenetica*** ha avuto inizio nei primi anni di questo secolo, quando gli scienziati iniziarono a scoprire che numerosi fattori ambientali - **stress precoce da madre anaffettiva e negligente, abusi subiti nei primi anni di vita, esposizione ad agenti inquinanti o a diete ricche di grassi** - possono indurre o determinare l'aggiunta o la rimozione di specifiche segnature chimiche sul genoma **embrio-fetale** che possono influire significativamente **sull'espressione e sulla programmazione di numerosi geni.**

Quando ci si rese conto, infatti, che **fattori ambientali e nutrizionali possono interferire con lo sviluppo fetale**, determinando **cambiamenti fenotipici complessi** destinati a manifestarsi dopo decenni (o addirittura nelle generazioni successive) ebbe inizio la ricerca delle **specifiche modifiche molecolari** a carico del DNA e delle proteine istoniche che potevano determinare lo sviluppo di tali patologie.

Ci si rese ben presto conto dei limiti intrinseci all'attuale modello *lineare, DNA-centrico o addirittura gene-centrico*, di genoma, inteso come **programma genetico necessario e sufficiente** per la costruzione di un organismo complesso come quello umano. Si dovette, in pratica, cercare **un nuovo modello** nel quale fossero meglio comprese le complesse relazioni tra le "informazioni" sempre nuove e diverse provenienti dall'ambiente e quelle contenute da milioni di anni nel genoma umano e gli effetti che questo "dialogo molecolare" sembrerebbe poter produrre sulle trasformazioni del fenotipo umano (tanto in ambito fisiologico che patologico).

Si è andato così delineando **un modello di genoma *dinamico, sistemico, reattivo* all'ambiente** e in certa misura mutevole, almeno nella sua componente più fluida (epigenoma): un'idea che non poteva non determinare dispute e controversie (ancora non risolte), perché **imponeva un vero e proprio cambio di paradigma nell'ambito della biologia e della genetica molecolare applicate in ambito biomedico**. Mentre infatti sulla base modello tradizionale (quello, per intenderci, di ***Progetto Genoma***) all'origine delle principali **patologie croniche complesse** ci sarebbero mutazioni e polimorfismi del DNA, nel nuovo modello "interattivo/reattivo" (potenzialmente assai più adatto a spiegarne l'incremento incessante) tali patologie sarebbero piuttosto **il prodotto di meccanismi molecolari epigenetici e genomici attivi e appunto sistemici, potenzialmente difensivi e adattativi** ad un'ambiente (*in primis* quello fetale) in continua, rapidissima trasformazione.

Per meglio intendere la **portata rivoluzionaria** di tutto questo è sufficiente sottolineare che si dovette modificare radicalmente:

- sulla base delle continue scoperte nel campo della biologia molecolare[11], la rappresentazione del ***genoma***, sempre più riconosciuto come entità dinamica e relativamente aperta - **in specie nella sua componente epigenetica** (da alcuni autori anche definita in termini di *software* del DNA) - alle *informazioni* provenienti dall'ambiente;
- la concezione stessa di **ambiente**, fino ad allora considerato un'entità abbastanza poco definita e tutto sommato secondaria quale determinante di salute, e finalmente descritto in termini di flusso continuo di segnali e di informazioni in grado di indurre il genoma a modificare la propria espressione e, addirittura, nelle prime fasi della vita, la propria *programmazione*.

Se infatti la sequenza-base del DNA è un'entità relativamente stabile nei millenni, è evidente che trasformazioni collettive epocali del fenotipo umano[12] come quella che la WHO ha definito pandemia di obesità e *diabesità*[13] (e che negli US riguarda ormai 1:3 individui) non possono essere il prodotto di mutazioni del DNA, ma appunto dell'**effetto che le troppo rapide modifiche ambientali, nutrizionali e negli stili di vita hanno avuto sulle componenti più dinamiche del genoma (*epigenoma*) nelle primissime fasi di vita**.

Per quanto concerne l'**ambiente** le principali domande che ci si dovette porre furono le seguenti: in che misura le **migliaia di nuovi agenti chimici di sintesi e/o di scarto** che abbiamo immesso in pochi decenni in atmosfera e catene alimentari possono interferire con il funzionamento, con la stabilità, con la corretta trasmissione del nostro DNA (o del nostro genoma) da una generazione all'altra? Quante tra queste

"nuove" molecole, che non sono il prodotto di una lenta co-evoluzione molecolare, sono state sufficientemente indagate, tanto da poter dimostrare o escludere un loro possibile effetto dannoso sul genoma e quindi sulla salute umana? E, analogamente, per quanto concerne l'introduzione in ambiente di sempre nuove sorgenti di radiazioni non ionizzanti: cosa sappiamo circa la **possibilità che le diverse radiofrequenze** (da sole o in sinergia con altre fonti e forme di inquinamento chimico-fisico) possano interferire con il nostro DNA e/o con le principali *pathways* segnaletiche intra- e intercellulari? E ancora: in che misura i continui e stupefacenti progressi nel campo della genetica, della biologia molecolare e più specificamente dell'epigenetica hanno cambiato il nostro modo di studiare, interpretare, valutare gli effetti che una tale, drammatica trasformazione ambientale potrebbe avere sulla nostra salute e persino sul processo bio-evolutivo in cui siamo inseriti? E per converso: in che misura le trasformazioni epidemiologiche in atto sono state fin qui correttamente analizzate e collegate a quanto andiamo scoprendo (e ci sforziamo di comprendere) in campo molecolare? E soprattutto: in che misura una più adeguata conoscenza dei principali meccanismi patogenetici implicati potrebbe permetterci di intercettare e possibilmente frenare il su accennato incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche che abbiamo definito come Transizione Epidemiologica del XXI secolo?

A questo punto possiamo anche affermare che **l'epigenetica può essere definita e studiata in due modi differenti e complementari**:

- in chiave **riduzionista**, a partire almeno dalla definizione di Robert Holliday[14], come lo studio delle specifiche modifiche molecolari che, senza incidere sulla sequenza-base del DNA, ne modificano l'espressione;
- in chiave **sistemica**, come lo studio delle interazioni reattive, programmatiche e potenzialmente adattative (pro-evolutive) della componente più dinamica del genoma (codice istonico, metilazioni della sequenza, modifiche della cromatina e dei network degli RNA non codificanti) con l'ambiente.[15]

Questa seconda chiave di lettura è quella che meglio ci aiuta a comprendere la capacità (e necessità) del feto di rispondere in modo **adattivo e predittivo** (*fetal programming*)[16] alle informazioni (in particolare nutrizionali)[17] provenienti dall'ambiente e avvertite dall'organismo in via di sviluppo come potenzialmente non favorevoli (teoria delle origini embrio-fetali delle malattie degli adulti - DOHaD).[18]

In questo **modello sistemico, aperto, dinamico**

- il **DNA** rappresenta essenzialmente una banca dati specie-specifica, relativamente stabile nel tempo, da cui ogni organismo in via di sviluppo attinge le informazioni necessarie per adattarsi ad un ambiente in sempre più rapida trasformazione, mentre l'epigenoma costituisce la parte più dinamica, reattiva, mutevole. Alcuni scienziati hanno anche paragonato il DNA all'*hardware* e l'epigenoma al *software*: una terminologia discutibile e impropria, che può comunque aiutarci a comprendere alcuni aspetti del problema;
- l'**ambiente** (inteso come composizione molecolare dell'aria che respiriamo, dell'acqua che beviamo, delle catene alimentari e del cibo che mangiamo, ma anche del microbiota/microbioma endogeno ed esogeno e della gamma complessa di radiazioni ionizzanti e non che ci circonda) ha un ruolo chiave, quale fonte di informazioni, altrettanto importante del DNA, tanto in ambito *filogenetico* che *ontogenetico*: come le informazioni provenienti dall'ambiente hanno indotto e selezionato nei milioni di anni (*filogenesi*) modifiche fondamentali (potenzialmente adattative) tanto nel fenotipo, che nel genoma umano, così le informazioni provenienti dall'ambiente inducono nel corso dell'*ontogenesi* embrio-fetale (attraverso la madre e con il tramite fondamentale della *placenta*) e in misura relativamente e progressivamente minore nel corso dei primi anni di vita modifiche adattative dapprima nel *software* epigenetico e poi nel genoma e nel fenotipo.

In questo contesto il processo chiave è indubbiamente quello della differenziazione cellulare, mediante il quale da un'unica cellula, lo *zigote*, che racchiude in sé il genoma-base, ereditato dai genitori, si vanno via via formando oltre 200 tipi cellulari diversi sul piano morfo-funzionale che proliferando e migrando secondo *pattern* spaziali e cronologici precisi (prodotti della *filogenesi*) definiscono la forma complessiva e i diversi distretti anatomo-funzionali propri di ogni singolo organismo appartenente a una data specie. È estremamente importante sottolineare la natura primariamente ed essenzialmente epigenetica di questo processo sistemico complesso: nel senso che ogni linea cellulare è caratterizzata

da un assetto epigenetico specifico in parte trasmesso da una generazione all'altra, in parte indotto e modulato diversamente, nel singolo individuo, dalle informazioni provenienti dall'ambiente.

Il periodo dell'***ontogenesi*** embrio-fetale rappresenta, quindi, la fase della vita di gran lunga più sensibile alle informazioni provenienti dall'ambiente e in particolare allo stress materno-fetale, agli errori nutrizionali, agli agenti inquinanti, proprio in quanto le cellule in via di differenziazione sono estremamente *plastiche*: sono infatti le diverse marcature epigenetiche a comporre il programma-base per la costruzione del nostro fenotipo individuale (valido per tutta la vita).

Con il termine ***fetal programming*** ci si riferisce, appunto, alla ***capacità*** e ***necessità*** delle cellule embrio-fetali di definire il proprio assetto epigenetico in risposta alle informazioni provenienti dalla madre e, attraverso di essa, dal mondo esterno. Il programma (epi)genetico individuale definitivo si forma quindi nei nove mesi dell'ontogenesi embrio-fetale, in base alle informazioni provenienti dall'ambiente e, come su accennato, in modo adattivo e predittivo.[19]

Tutto questo ha portato alla enunciazione di una teoria che sembra anche poter fornire un quadro di riferimento generale alla *Transizione Epidemiologica* in atto: la teoria delle origini embrio-fetali delle malattie croniche degli adulti (DOHaD)[20] che spiega come, nella primissima fase della vita (in particolare nel corso dell'ontogenesi embrio-fetale: la fase dei processi di differenziazione cellulare e tessutale), le informazioni provenienti dall'ambiente possano indurre modificazioni nello sviluppo dell'organismo che possono avere un impatto di lungo termine sul rischio di salute e di malattia: tanto per l'organismo direttamente interessato, quanto per le generazioni successive.

In questo contesto possiamo anche affermare

- che non esiste modifica stabile del nostro fenotipo, tanto fisiologica che patologica, che non sia indotta dall'ambiente, modulata dall'epigenoma e condizionata dal DNA (nella sua doppia componente codificante e regolatrice)
- che la fase dell'ontogenesi embrio-fetale è quella di gran lunga più importante nella programmazione e definizione del nostro fenotipo e della sua reattività e capacità di adattamento all'ambiente e alle sue modifiche (*fetal programming*), proprio in ragione della massima plasticità epigenetica (*developmental plasticity*) delle cellule in via di differenziazione (nell'ordine: cellule embrionali e fetali, gameti e cellule staminali residenti nei diversi tessuti e deputate al rinnovo di questi);
- che l'intero processo si svolgerà in modo essenzialmente fisiologico nella misura in cui tali informazioni e sollecitazioni provenienti dall'ambiente saranno simili a quelle che per milioni di anni hanno modulato il processo di sviluppo e differenziazione cellulare (*fetal programming*) e in modo potenzialmente disturbato e potenzialmente patogenetico in caso contrario (nel senso che i segnali provenienti dall' ambiente attraverso la madre vengano recepiti come potenzialmente pericolosi/perturbanti dall'organismo in via di sviluppo e, in particolare, dalla componente molecolare sensoriale delle cellule in via di differenziazione);
- che un'altra, importante causa di *mismatch* consiste nel possibile gap tra programmazione epigenetica embrio-fetale (predittiva e potenzialmente adattativa) e composizione biochimico-fisica dell'ambiente e e modalità di alimentazione in epoca post-natale;
- che le cosiddette *finestre di esposizione* rappresentano in pratica i momenti di massima plasticità e sensibilità di cellule tessuti e organi in via di formazione alle informazioni provenienti dall'ambiente (e in particolare alle *noxae patogene*);
- che per alcuni tessuti e popolazioni cellulari, in particolare *linfociti* e *neuroni* (le due linee cellulari deputate più di ogni altra alla acquisizione e stabilizzazione di una memoria individuale, adattativa) la plasticità, tanto epigenetica, che genetica, dura per tutta la vita;
- che, in particolare, il cervello è l'organo di gran lunga più plastico, che più di ogni altro tessuto/organo risponde alle sollecitazioni e informazioni provenienti dall'ambiente modificando continuamente (sotto controllo epigenetico) il proprio *software*, che è definibile essenzialmente in termini di reti neurali (connettoma): come meglio vedremo, molti disturbi del neurosviluppo (compresi i Disturbi di Spettro Autistico) devono essere analizzati e studiati in questo contesto.

Plasticità dello sviluppo cerebrale

Il cervello è di gran lunga l'organo più plastico durante tutta la vita umana. Ma la sua plasticità è veramente stupefacente durante i pri-

mi mille giorni: gli ultimi tre mesi di gravidanza e i primi due-tre anni di vita post-natale sono cruciali per lo sviluppo del *connettoma*, cioè delle reti neurali, che costituiscono, per così dire, il *software* cerebrale e si sviluppano interamente sotto controllo epigenetico (al contrario dell'*hardware*, che è costituito dalle grandi aree cerebrali e dalle principali connessioni tra queste che sono simili in tutti noi, essendo un prodotto della filogenesi e il cui sviluppo è geneticamente programmato e controllato). Le dimensioni del cervello alla nascita sono il 70% di quello adulto, mentre il peso corporeo è solo il 5%. Durante il primo anno di vita, si verifica il 15% della crescita del cervello. Il restante 10% della crescita del cervello si verifica durante gli anni in *età prescolare*.
La DOHaD ha quindi importanti implicazioni per le nostre società e per la politica sanitaria globale e persino per il futuro "evolutivo" della nostra specie. E già da quanto detto fin qui appare evidente come il concetto chiave di fronte a quanto sta accadendo non possa che essere quello di ***prevenzione primaria***, intesa come l'insieme delle strategie mirate in particolare alla **riduzione dell'esposizione a fattori di rischio durante la vita embrio-fetale e nella primissima infanzia.**

Dal Modello alla pratica

Tutto quello che abbiamo detto fin qui, in particolare riguardo alla necessità di un **modello** sistemico (per ciò che concerne le interazioni tra organismo e ambiente in questa prima fase della vita) non ha un significato e un valore puramente teorico, ma è estremamente importante per interpretare correttamente le modalità e gli effetti dell'interazione tra le diverse componenti dell'ambiente e le modifiche programmatiche, fisiologiche e patologiche, proprie degli organismi in via di sviluppo.
Studiare tali modifiche al di fuori di un **modello interattivo**, sistemico e dinamico ci impedirebbe non soltanto di comprendere i meccanismi in atto e le loro conseguenze, ma anche di mettere a punto strategie efficaci di ***prevenzione primaria*** in grado di ridurre l'incremento continuo e l'anticipazione dell'età di insorgenza delle patologie croniche (*Transizione epidemiologica del XX-XXI secolo*).

Cosa si deve intendere per <u>*prevenzione (pre)primaria*</u>
La denuncia del ruolo "*sempre più marginale a cui è stata relegata, particolarmente nel nostro paese, la* ***prevenzione primaria****, nell'ambito di un Sistema e di una "Ideologia" sanitaria sempre più condizionati dai grandi interessi economici e da una prassi medica sempre più commerciale e ipertecnologica, sempre più incentrata su diagnosi, terapia e prevenzione secondaria e sempre meno interessata agli aspetti preventivi e partecipativi della tutela della salute*" è stata uno dei leitmotiv fondamentali della testimonianza morale e scientifica di Tomatis, a lungo direttore dell'Agenzia Europea di Ricerca sul Cancro di Lione, Presidente del Comitato Scientifico Internazionale di ISDE.[21]
Tomatis aveva sempre denunciato con chiarezza i rischi connessi alla sempre più comune prassi di "spacciare" per *prevenzione (secondaria)* la ***diagnosi precoce***, che è e rimane, per definizione, una semplice certificazione di danno avvenuto. Utile, in alcuni casi, ad un più efficace intervento terapeutico, ma certamente non in grado di limitare l'insorgenza e il continuo incremento di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche che, in alcuni casi, stanno raggiungendo frequenze tali da spingere alcuni autori (e in alcuni casi le stesse agenzie sanitarie internazionali) a utilizzare

Box 1. Sinaptogenesi e potatura sinaptica.
Il cervello cresce ad un ritmo sorprendente durante lo sviluppo fetale e infantile. Durante lo sviluppo nel cervello fetale, **250.000 neuroni vengono aggiunti ogni minuto** (ma per la legge stessa dei grandi numeri la gran parte di questi si forma, in realtà, nell'**ultimo mese** dell'ontogenesi fetale!). Alla nascita la gran parte dei neuroni che il cervello potrà mai avere sono presenti. Tuttavia, il cervello continua a crescere per molti anni dopo la nascita, essenzialmente costruendo **connessioni e reti neurali** (fase ***istruttiva***). All'età di 2 anni, il cervello ha raggiunto circa l'80% della dimensione adulta. Alla nascita, ogni neurone nella corteccia cerebrale ha circa **2.500 sinapsi**. In un bimbo di due anni il numero è di circa **15.000 sinapsi per neurone**, una quantità esorbitante, circa due volte quella di un cervello medio adulto. Negli anni successivi (e in particolare durante l'adolescenza), molti collegamenti superflui vengono eliminati attraverso un processo di ***potatura*** sinaptica (*pruning*: fase ***selettiva***). Le connessioni inefficaci o deboli (poco utilizzate) sono "potate" più o meno allo stesso modo in cui un giardiniere poterebbe un albero o un cespuglio, dando alla pianta la forma desiderata (***connettoma***). È questa straordinaria ***plasticità*** dello sviluppo, indotta dalle informazioni provenienti dall'ambiente ed **epigeneticamente** modulata (***programming***) che consente al cervello del bambino di adattarsi al suo ambiente.

definizioni inquietanti come quelle di *epidemia* o *pandemia* di obesità[22] e diabete[23], di autismo[24], di cancro.[25] Alcuni dei maggiori fallimenti in campo sanitario degli ultimi anni, sia in termini economici (spesa sanitaria), che come benefici sanitari (incidenza/mortalità per cause specifiche), sono derivati da inadeguato investimento di risorse per "*screening di massa*" che non hanno portato ai risultati sperati.[26] Altro grande tema, sempre più dibattuto, è quello dell'uso sempre più diffuso e non sempre giustificato dei *test genetici predittivi*. Potremmo sintetizzare il problema ricordando[27] come le analisi della suscettibilità alla maggior parte dei fenotipi complessi appaiano oggi premature per quasi tutte le malattie indagate; come i test predittivi o di suscettibilità, fatte salve alcune rare eccezioni, non trovino al momento alcuna valida applicazione clinica; come si vada sempre più configurando uno scenario in cui le malattie più comuni sono determinate dall'effetto cumulativo di geni il cui effetto singolo conferisce un rischio di malattia molto modesto (anche se rilevante quando associato a molti/moltissimi altri) ma, soprattutto, da una programmazione epigenetica di tessuti ed organi imperfetta (disturbata nelle prime fasi della vita).

Vista la diffusione sempre più capillare (onnipervasiva) degli inquinanti ambientali (si dovrebbe ormai parlare di trasformazione della composizione chimica dell'atmosfera, della biosfera, delle catene alimentari), un'adeguata *analisi del rischio* dovrebbe sempre e necessariamente affiancare l'epidemiologia osservazionale (*analisi del danno*) al fine di consentire adeguate misure preventive non solo per limitare i danni da esposizione negli adulti ma anche (e soprattutto) per evitare l'esposizione embrio-fetale e pediatrica.

Numerose evidenze scientifiche dimostrano, come detto, come il passaggio trans-placentare di inquinanti e la conseguente possibile alterazione delle marcature epigenetiche (programmatiche) in epoca embrio-fetale possano predisporre a patologie ad insorgenza tardiva (in età adulta) o, addirittura, nelle generazioni successive (trasmissione gametica, transgenerazionale del danno).[28]

In particolare le sempre più numerose evidenze scientifiche (epidemiologiche e sperimentali) sugli interferenti endocrini - molecole mimetiche sempre più diffuse, in particolare nelle catene alimentari (pesticidi), nell'aria che respiriamo (metalli pesanti) e negli utensili di uso comune (plastificanti, ritardanti di fiamma) e in grado di interferire negativamente sulla programmazione epigenetica del genoma[29] - dimostrano come l'importanza dell'esposizione materno-fetale e, successivamente, del bambino e dell'adulto ad inquinanti estesamente diffusi sia enormemente e costantemente sottovalutata (anche perché i comuni studi epidemiologici e tossicologici sono raramente in grado di valutare le frequenza e l'entità dei danni correlati alla diffusione sempre più ubiquitaria di queste molecole).[30]

Le strategie urgenti di intervento dovrebbero prevedere azioni sistemiche (politiche di sostenibilità in ambito ambientale, energetico ecc.) e di ambito socio-sanitario.

Suggerimenti generali per minimizzare l'esposizione:

- ridurre drasticamente l'esposizione materno-fetale al traffico veicolare
- ridurre l'esposizione a campi elettromagnetici
- acquistare prodotti biologici
- mangiare pesce pescato in loco e di dimensioni ridotte
- filtrare l'acqua del rubinetto
- utilizzare pentolame in ghisa e acciaio inossidabile anziché in materiali antiaderenti
- acquistare i prodotti per la cura personale, come shampoo, cosmetici e dentifrici in modo da evitare sostanze schiumogene contenenti triclosan
- evitare smalti per unghie e tinture per capelli scure e controllare gli altri prodotti riportati nella banca dati cancerogeni dell'Istituto Superiore di Sanità (https://w3.iss.it/site/BancaDatiCancerogeni/)

Il ruolo del Pediatra

I bambini precocemente esposti a *stress tossico* sono ad alto rischio per una serie di *outcomes* di salute in età adulta, tra cui malattie cardiovascolari, cancro, asma e depressione. L'*American Academy of Pediatrics* ha recentemente chiamato i Pediatri, sulla scorta delle recenti ricerche nel campo della biologia molecolare, della genomica, dell'immunologia, delle neuroscienze, a diventare *leader* per una concreta promozione della salute per tutta la vita, basata su strategie scientificamente fondate.

In questa Consensus forniamo una panoramica aggiornata delle conoscenze scientifiche sullo *stress tossico*; sintetizziamo le conoscenze sullo sviluppo del sistema immuno-neuro-endocrino e spieghiamo in che modo le sue funzioni possano essere disturbate da precoci

interferenze negative e come tali alterazioni possano aumentare la vulnerabilità alle malattie. Il fatto che i primi ambienti di vita abbiano un ruolo fondamentale nella formazione e regolazione dei sistemi biologici rappresenta da un lato un ammonimento a non sottovalutare tali periodi critici nello sviluppo, dall'altro motivo di ottimismo circa le possibilità di intervento. Anche nei casi più estremi, tempestive modifiche ambientali sono in grado di migliorare la salute dei bambini e di evitare patologie future. I pediatri sono in una posizione unica per contribuire al dibattito in corso in tema di salute pubblica e benessere sociale, per chiarire in che modo eventi che sembrano lontani dalla salute dei bambini possano, se affrontati correttamente, contribuire alla risoluzione di alcuni dei più complessi problemi di salute pubblica della nostra generazione. Dobbiamo prendere in considerazione le sfide e le opportunità per la prevenzione dello *stress tossico* nel contesto della pratica pediatrica contemporanea.[31]

In particolare, per quanto concerne i **pediatri**, le possibili aree di intervento sono:

- attività di ***counseling*** alle famiglie (necessaria una **formazione** *ad hoc*);
- lavoro **interdisciplinare** (con ginecologi, neonatologi, endocrinologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, epidemiologi, igienisti) coordinato su territorio, ospedali, famiglie;
- adeguamento e miglior utilizzazione dei **bilanci di salute**, una risorsa ideata per consentire, direttamente sulla famiglia, interventi mirati di educazione sanitaria, volta non solamente ad aumentare il livello di salute del singolo, ma anche all'utilizzo razionale dei servizi sanitari. I bilanci di salute rappresentano lo strumento ideale per il controllo dello sviluppo psicofisico del lattante e del bambino e per la ricerca di fattori di rischio per la individuazione precoce dei soggetti potenzialmente destinati a sviluppare *disturbi del neurosviluppo, malattie endocrino-metaboliche, patologie immunomediate*.
- ***follow-up*** accurato, mirato e costante delle triadi genitori-bambini nei primi 1000 giorni.
- ruolo politico e di ***advocacy*** di medici e operatori socio-sanitari per la riduzione di PM, benzene, metalli pesanti, pesticidi e insetticidi nell'aria che respiriamo, nell'acqua che beviamo, nelle catene alimentari.

Bibliografia

1 Burgio E. Environment and Fetal Programming: the origins of some current "pandemics". J Pediatr Neonat Individual Med. 2015;4 (2):e040237. doi: 10.7363/040237; Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) Gennaio 2013

2 Burgio E. Obesità infantile. Cause genetiche e ambientali Il Pediatra (Aprile 2012); Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 2003;289:76-79

3 Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders Pediatr Res, 65 (2009), pp. 591–598

4 A. Tchaconas, A. Adesman Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update Curr Opin Pediatr, (2013) 25, 130–144

5 Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. (2007); 3(3):186-91.

6 Bach JF The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.N Engl J Med. (2002) 19;347(12):911-20

7 Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):501-5; Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar;20(1):77-90;

8 Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project Eur J Cancer. 2006 Sep;42(13):1961-71.; Kaatsch P Epidemiology of childhood cancer Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):277-85. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003; Burgio E Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi in Progetto Ambiente e Tumori Ed. AIOM (2011) pp. 28-40; Burgio E. Il problema dell'incremento dei tumori infantili. Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale in Progetto Ambiente e Tumori Ed. AIOM (2011) pp. 51-61

9 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. Pediatr. Res. (2004); 56:311–17; Landrigan PJ, Sonawane B, Butler RN, Trasande L, Callan R, Droller D. Early environmental origins of neurodegenerative disease in later life. Environ Health Perspect (2005);113:1230–1233; Burgio E. Il problema dell'incremento dei tumori infantili. Cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale in Progetto Ambiente e Tumori Ed. AIOM (2011) pp. 51-61

10 Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. Capitolo 7 Verso un nuovo "Paradigma": Epigenetica e Rivoluzione Epidemiologica del XX Secolo (PARTE B) CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) (2013) pag 61-67

11 Cfr ad es.: Ecker JR, Bickmore WA, Barroso I, Pritchard JK, Gilad Y, Segal E Genomics: ENCODE explained Nature (2012). 489 (7414): 52–5; Gerstein MB, Kundaje A, Hariharan M, Landt SG, Yan KK, Cheng C, Mu XJ, Khurana E, Rozowsky J et al. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data Nature (2012) 489 (7414): 91–100

12 Wells JCK The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? Dis. Model. Mech. 2012 5:595-607

13 Il termine diabesity/diabesità inteso come tendenza (sempre più diffusa in tutto il mondo) a sviluppare obesità+diabete (e in particolare insulino-resistenza e diabete 2) è ormai invalso nell'uso comune e utilizzato anche nei documenti e nei siti ufficiali delle maggiori istituzioni politico-sanitarie: http://ec.europa.eu/research/health/events-12_en.html

14 Holliday R Epigenetics: an overview. Dev Genet. 1994;15(6):453-7

15 Aguilera O., Fernández A. F., Muñoz A., Fraga M. F. Epigenetics and environment: a complex relationship J. Appl. Phys. (2010) 109: 243–251; Ho DH1, Burggren WW. Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective. J Exp Biol. (2010) 1;213(1):3-16. doi: 10.1242/jeb.019752; Burris H. H., Baccarelli A. A. Environmental epigenetics: from novelty to scientific discipline. J. Appl. Toxicol. (2014) 34: 114–116

16 Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. Public Health Nutr. (2001);4(2B):611-24.

17 Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, Gutierrez JC. Current Thoughts on Maternal Nutrition and Fetal Programming of the Metabolic Syndrome. Journal of Pregnancy. 2013;2013:368461. doi:10.1155/2013/368461.

18 Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms Semin Reprod Med. (2009);27(5):358-68. doi: 10.1055/s-0029-1237424

19 Hochberg Z, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. Endocr Rev. (2011); 32(2):159-224.

20 Gillman MW, Barker D, Bier D, et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Pediatr Res.

2007;61(5 Pt 1):625–629.
21 da Romizi R. Introduzione alla Ia Giornata in Ricordo di Lorenzo Tomatis su "Cancerogenesi ambientale. Il contributo della scienza medica alla risoluzione dei problemi di inquinamento ambientale" - Roma ISS 4 Novembre 2008 http://www.isde.it/chi-siamo/lorenzo-tomatis/
22 James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. Int J Obes (Lond). 2008 Dec;32 Suppl 7:S120-6; Wells JCK The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? Dis. Model. Mech. 2012 5:595-607
23 Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. (1999) Feb;22(2):345-54.
24 Frances A, Batstra L. Why so many epidemics of childhood mental disorder? J Dev Behav Pediatr. 2013;34(4):291-2; Basu S, Parry P. The autism spectrum disorder 'epidemic': Need for biopsychosocial formulation. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(12):1116-8; Bateman C. Autism--mitigating a global epidemic. S Afr Med J. 2013;103(5):276-7
25 http://www.cancer.org/research/infographicgallery/rising-global-cancer-epidemic
26 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2010 Sep 14;341:c4543; Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD004720
27 Vedi: http://www.istud.it/up_media/pw_scienziati/diagnostica_predittiva.pdf
28 Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21:214–222; Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science. 2005; 308:1466–1469.
29 McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. Endocr Rev. (2001);22(3):319-41
30 Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr. Rev. (2009) 30 (4): 293–342.
31 Johmson S., Riley A. et al. The Science of Early Life Toxic Stress for Pediatric Practice and Advocacy. PEDIATRICS Volume 131, Number 2, February 2013

MICROBIOTA INTESTINALE, DISBIOSI E MICROBIOMA

Key Points

A partire dalla nascita, un'enorme moltitudine di batteri colonizza praticamente tutte le superfici del nostro organismo esposte all'ambiente, con distribuzione sito-specifica: cute, cavità orale, apparato respiratorio, tratto urogenitale e soprattutto gastrointestinale.

Il microbiota del canale digerente, prevalentemente concentrato nel colon (microbiota intestinale) è una biomassa di microrganismi (batteri, batteriofagi, virus, funghi e archei) il cui numero sovrasta di 10 volte quello delle cellule eucariote dell'organismo umano.

Il singolo strato di cellule epiteliali intestinali con cui si interfaccia il microbiota rappresenta un dinamico confine fra i contenuti endoluminali e il sottostante sistema immunitario mucosale intestinale (GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue): una sofisticata trincea tra il self e il non-self.

Il microbiota intestinale è un 'organo batterico' metabolicamente e immunologicamente attivo, in grado di condizionare precocemente l'omeostasi glicidica, l'immunità innata e adattativi (imprinting).

Nel corso degli ultimi anni è emerso il ruolo cruciale del cosiddetto sistema endocannabinoide (endocannabinoidi, relativi recettori ed enzimi) sia in ambito fisiologico che patogenetico.

Il sequenziamento del 16S rDNA ha confermato alterazioni quali-quantitative nella composizione del microbiota intestinale (disbiosi) in soggetti nati da parto cesareo, pretermine e sottoposti a terapia antibiotica in epoca perinatale. L'adozione di metodiche metagenomiche ha dimostrato che la disbiosi si associa ad alterazione dei profili lipidici intestinali e metabolici plasmatici.

Diversi lavori scientifici hanno riscontrato associazione tra impiego di antibiotici nella prima infanzia ed incrementato rischio di sviluppare soprappeso/obesità, wheezing/asma e malattie infiammatorie croniche intestinali.

L'uso razionale degli antibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili. ***(2A)***

Numerosi studi clinici e alcune metanalisi, finalizzati a valutare la valenza preventiva dei biomodulatori intestinali (probiotici, prebiotici, sinbiotici e postbiotici) nelle diverse patologie allergiche, sono approdati a conclusioni talvolta discordanti.

Per la Consensus SIPPS sulla Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie "la somministrazione di probiotici non può essere presa in considerazione per la prevenzione di asma, rinite e allergia alimentare considerando l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura. La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza, e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante negli studi disponibili in letteratura. Allo stato attuale delle conoscenze non si può emettere alcuna raccomandazione per i prebiotici".

"*Homo Bacteriens*"

A partire dalla nascita un'enorme moltitudine di batteri colonizza praticamente tutte le superfici del nostro organismo esposte all'ambiente, con distribuzione sito-specifica: cute, cavità orale, apparato respiratorio, tratto urogenitale e soprattutto gastrointestinale.

Il microbiota del canale digerente, prevalentemente concentrato nel colon[8,9] (***microbiota intestinale***) è una biomassa di microrganismi (batteri, batteriofagi, virus, funghi e archei) il cui numero sovrasta di 10 volte quello delle cellule eucariote dell'organismo umano. L'iniziale colonizzazione intestinale costituisce il core di un vero e proprio 'organo microbico' metabolicamente ed immunologicamente attivo. Attraverso un processo sequenziale, la composizione del microbiota intestinale si completa entro i primi 2-3 anni di vita. Le comunità microbiche che lo compongono rappresentano un complesso ecosistema i cui prodotti metabolici, insieme al cospicuo corredo genetico (***microbioma***), interagisce con l'organismo ospite attraverso uno stretto rapporto simbiotico.

Milioni di sequenze geniche codificano per "proteine di segnale" che contribuiscono allo sviluppo del sistema neuro-immuno-endocrino. La composizione batterica è pertanto il risultato del sofisticato *interplay* commensalistico che si stabilisce con l'organismo ospite nell'ambito delle comunità microbiche. Sostanzialmente stabile nel tempo, il microbiota intestinale si modifica a seguito di fattori fisiologici e patologici[10]. Nonostante l'elevata variabilità interindividuale, si ipotizza che vi sia un "nucleo" comune di batteri (*core microbiota*) e dei relativi geni (*core microbioma*) che garantirebbero un set di attività trofiche/metaboliche ("stabilità di funzione").[11]

Allo stato attuale delle conoscenze sono state identificate oltre 1.000 specie batteriche appartenenti a distinte divisioni (*phyla*): Batteroidi (*Bacteroides*), Firmicutes (*lactobacillus, clostridium, enterococcus*), Actinobatteri (bifidobatteri) e Proteobatteri (*Enterobacteriaceae, Escherichia coli*).

Considerando che circa il 70-80% dei microrganismi simbionti non è coltivabile (*culture-independent*), l'avvento delle scienze meta-omiche (*cultivation-free molecular methods*) ha rivoluzionato la 'strumentazione di bordo' utilizzata fino a pochi anni fa per scrutare il complesso ecosistema intestinale umano. Quando le tessere del puzzle saranno completate, potremo consolidare le ipotesi prospettate sul ruolo del microbiota intestinale nella prevenzione o nella patogenesi delle malattie croniche infiammatorie e immuno-mediate.[12]

Per lungo tempo il tratto gastrointestinale umano è stato percepito quale apparato deputato a funzioni esclusivamente digestive. Tale concezione è stata radicalmente integrata nel corso degli ultimi decenni quando è emerso che, grazie alla presenza del microbiota, le sue funzioni comportano processi regolatori con effetti sistemici ad ampio raggio con impatto sulla flogosi locale e sistemica[8], sul metabolismo[13] e anche sul comportamento.[14]

Recenti evidenze attribuiscono alla popolazione microbica intestinale un ruolo determinante nel processo di maturazione e polarizzazione del sistema immunitario[15] in epoche precoci della vita.[20] Tale massa batterica comporta, difatti, un efficace e fisiologico carico antigenico determinante nell'attivare meccanismi regolatori che garantiscono un profilo immunitario non atopico e l'acquisizione della tolleranza orale.[16-18]

Un provvidenziale *challenge*

Il singolo strato di cellule epiteliali intestinali con cui si interfaccia il microbiota rappresenta un dinamico confine fra i contenuti endoluminali e il sottostante sistema immunitario mucosale intestinale (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissues*): una sofisticata trincea tra il *self* e il *non-self*. Il continuo "trialogo" tra ecosistema batterico, enterocita e GALT si traduce in una funzione immunomodulante che consolida la barriera mucosale, vantaggiosa prerogativa anatomo-funzionale finalizzata a regolare il traffico di antigeni e discriminarne il passaggio.

Attraverso un complesso *cross-talk* con l'enterocita ed il GALT, il microbiota invia segnali che ne favoriscono la maturazione post-natale e, in ultima analisi, l'omeostasi immunitaria. L'alterazione di tale processo altamente integrato comporta un patogenetico concatenamento sequenziale: alterata permeabilità, passaggio indiscriminato di contenuto luminale attraverso le giunzioni epiteliali, rottura della tolleranza orale, insorgenza di infiammazione, danno tissutale. Tale disregolazione è coinvolta nella patogenesi di malattie immuno-mediate (allergie, malattie autoimmuni). [20]

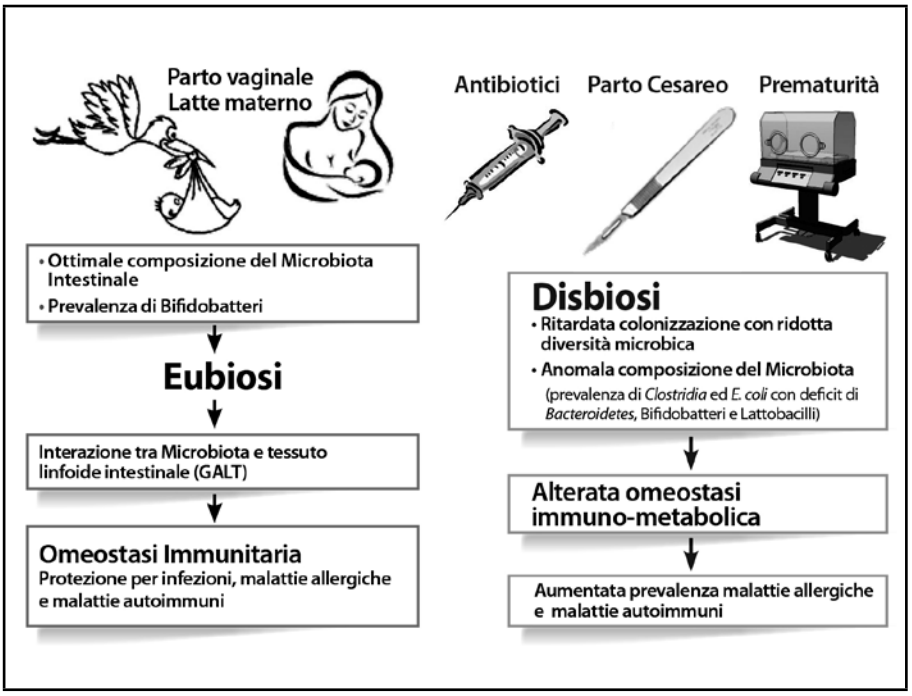
In un individuo sano le risposte immunitarie verso determinati antigeni ambientali sono orientate prevalentemente in senso T helper (Th) 1 mentre nei soggetti con fenotipo allergico domina un *pattern* citochinico di tipo Th2.

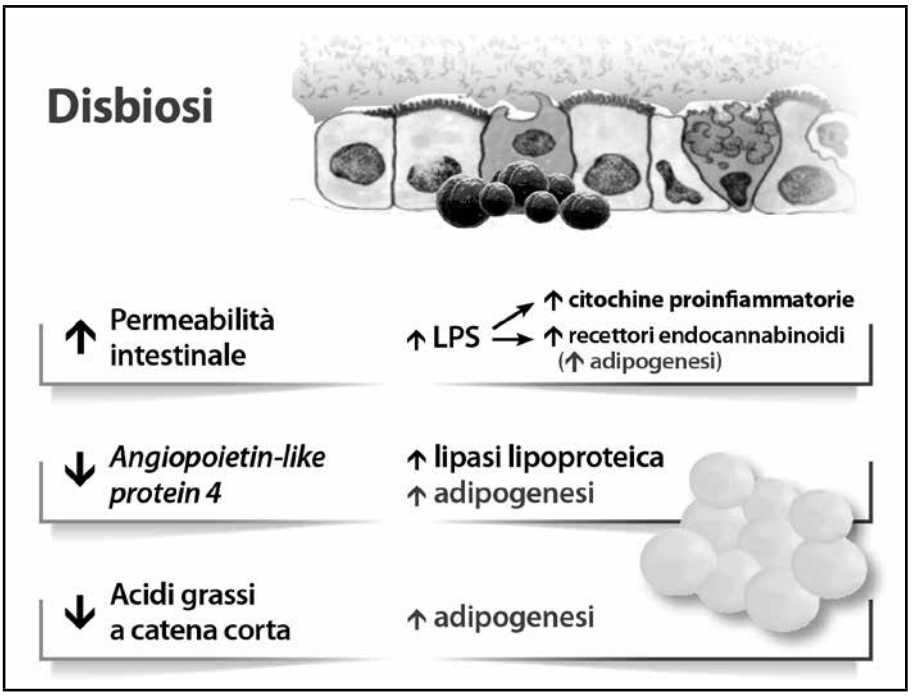
Durante la vita intrauterina il prodotto del concepimento, con un corredo genetico parzialmente ereditato dal padre, rappresenta un non-self antigenico per l'organismo materno e, come tale, potenzialmente a rischio di rigetto (aborto). Tale reazione, fisiologicamente mediata da linfociti Th1, non avviene grazie alla peculiare reattività fetale polarizzata verso risposte immunitarie Th2. Dopo la nascita, però, tale prerogativa risulta inadeguata ad affrontare le infezioni da virus e patogeni unicellulari. Pertanto, a partire dai primi giorni di vita inizia un vantaggioso processo immunitario di conversione (*shift*) che si completa nel corso dei primi anni di vita. Lo stato reattivo Th2 (caratteristico dei soggetti atopici, ma fisiologico nella vita fetale e nella prima infanzia) si traduce progressivamente in una condizione dominata da risposte Th1. Gli individui atopici conservano un sistema immunitario Th2-polarizzato, verosimilmente imputabile ad un inefficace shift e/o al deficit di citochine che lo catalizzano (INF-γ e IL-12).

Secondo la "teoria dell'igiene" (*hygiene hypothesis*), proposta da Strachan nel 1989, la pressione antigenica indotta dagli agenti infettivi risulterebbe determinante nel catalizzare il progressivo processo maturativo di immuno-conversione Th2→Th1.[21]

La rapida espansione epidemiologica di malattie allergiche registrata nei Paesi ad economia post-industriale sarebbe pertanto riconducibile alla riduzione delle infezioni (in particolare quelle a trasmissione orofecale), conseguente alle migliorate condizioni igienico-sanitarie, pratiche vaccinali e uso degli antibiotici. In modo suggestivo, Gerrard definisce la pandemia allergica il prezzo da pagare per essere stati affrancati da infezioni e infestazioni parassitarie durante l'infanzia.

Ma la realtà biologica è decisamente più complessa della paradigmatica dicotomia Th1/Th2 prospettata dall'ipotesi igienica. I vari stimoli antigenici, difatti, non inducono risposte esclusivamente Th1 o Th2. Inoltre, negli stessi contesti sociali in cui si è assistito all'esponenziale incremento di patologie allergiche (Th2-mediate) è stato registrato anche un sensibile aumento nella prevalenza di patologie legate all'over-expression di risposte Th1 (diabete di tipo 1, celiachia e malattie infiammatorie croniche intestinali). L'ipotesi igienica è stata pertanto





integrata dalla "*biodiversity hypothesis*". Nell'ambito della colonizzazione post-natale un microbiota abbondante e diversificato stimolerebbe cellule dendritiche tollerogeniche produttrici di TGF-β e l'espansione dei linfociti T regolatori (Treg) in grado di inibire l'overexpression sia di linfociti Th2 (malattie allergiche) che Th1 (malattie autoimmuni). In questo scenario omeostatico rivestirebbero un ruolo chiave il sofisticato equilibrio tra le varie popolazioni linfocitarie (Th1, Th2, Th17, Treg) e l'espressione delle citochine immunomodulanti (IL-10 e TGF-β).[22-24] Il microbiota intestinale e il suo genoma (microbioma) attiverebbero un *network* regolatore gestito dalle Treg, finalizzato a prevenire risposte polarizzate verso un profilo Th2 (allergie) o Th1 (malattie autoimmuni).[25] Un ruolo decisamente più efficace di quello svolto dalle infezioni (protagonisti della teoria igienica) nell'addestrare un sistema immunitario ancora immaturo.[26-27]

Microbiota intestinale e modalità del parto

Il microbiota intestinale è un 'organo batterico' immunologicamente attivo, in grado di condizionare precocemente l'immunità innata e adattativi (*imprinting*).[28]

Nelle prime epoche della vita la composizione quali-quantitativa del microbiota è sensibilmente condizionata da numerosi fattori:[29-33]

- età gestazionale;
- antibioticoterapia in epoca perinatale;
- modalità del parto (vaginale vs cesareo);
- sede del parto (nosocomiale vs domiciliare);
- tipo di alimentazione (allattamento materno, artificiale o misto, composizione e *timing* dell'alimentazione complementare);
- atopia;
- BMI e incremento ponderale materno durante la gravidanza;
- fattori epigenetici.

In relazione al range ottimale di ricorso al parto cesareo, un recente documento redatto dall'OMS nel 2012 ribadisce le precedenti raccomandazioni pubblicate nel 1985, precisando che valori superiori al 10-15% potrebbero risultare dannosi sia per la mamma che per il neonato. La posizione dell'OMS deriva dall'allarmante incremento del ricorso a tale modalità registrato negli ultimi decenni in Paesi con stile di vita occidentale.[34-36]

In ambito europeo l'Italia detiene il primato. Dal Rapporto realizzato dal Ministero della Salute nel 2013 si evince che il 35,5% dei parti è avvenuto attraverso taglio cesareo, con una sensibile variabilità interregionale che comunque evidenzia un ricorso eccessivo alla via chirurgica.

Oltre a presentare una vantaggiosa diversità di specie, il microbiota dei nati a termine da parto naturale è dominato da generi batterici quali batteroidi (*Bacteroidetes*), bifidobatteri (Actinobatteri), lattobacilli (*Firmicutes*) ed enterobatteri (Proteobatteri), distribuiti con armonico rapporto simbiotico (eubiosi). Il *pattern* microbico di colonizzazione post-natale del neonato partorito con taglio cesareo è invece caratterizzato da sostanziali alterazioni compositive di ordine quali-quantitativo (disbiosi) e di conseguenza funzionali:[37-38]

- ridotta diversità batterica;
- prevalenza di germi potenzialmente patogeni (*Clostridium difficile* ed *Escherichia coli*);
- ridotta concentrazione di commensali benefici (batteroidi, bifidobatteri e lattobacilli);
- alterata omeostasi immuno-metabolica.

L'inadeguata colonizzazione post-natale, indotta da parto cesareo, prematurità, permanenza in ospedale ed esposizione precoce ad antibiotici, risulta determinante nell'alterare la composizione del microbiota, imputata nella patogenesi di alcune malattie immuno-mediate e metaboliche.

Recenti studi hanno correlato alterazioni compositive delle comunità batteriche intestinali con l'esordio di patologie quali obesità[39-43], diabete di tipo 1 e di tipo 2[44-49], patologie cardio-vascolari[50], malattie infiammatorie croniche intestinali[51], asma.[52]

La disbiosi costituisce difatti il *primum movens* di eventi concatenati: ritardo nella maturazione della barriera intestinale (*gut closure*), passaggio di antigeni batterici e alimentari, flogosi locale e disregolazione metabolico-immunitaria.[53]

Disbiosi intestinale e antibiotici

Nei Paesi industrializzati gli antibiotici sono i farmaci più utilizzati in età pediatrica, soprattutto a livello ambulatoriale.[54] Il maggior numero di prescrizioni avviene per il trattamento delle infezioni respiratorie.[55]

Le attuali conoscenze sulla composizione del microbiota intestinale sono state acquisite grazie a tecniche molecolari (coltura-indipendenti) basate sullo studio del gene che codifica per rRNA 16S, considerato un prezioso "orologio molecolare". A livello della sequenza del 16S, difatti, si possono individuare regioni filogeneticamente "conservate" (uguali per tutti i batteri), "semiconservate"

(identiche o molto simili nell'ambito di batteri appartenenti allo stesso *phylum*) e soprattutto "variabili", il cui sequenziamento viene utilizzato per l'identificazione della specie batterica in quanto sensibilmente differenti anche tra batteri imparentati.

Il sequenziamento del 16S rDNA ha confermato alterazioni quali-quantitative nella composizione del microbiota intestinale (disbiosi) indotte da antibiotici mentre l'adozione di metodiche metagenomiche ha dimostrato che la disbiosi si associa ad alterazione dei profili lipidici intestinali e metabolici plasmatici.

Diversi lavori scientifici hanno riscontrato associazione tra impiego di antibiotici nella prima infanzia ed incrementato rischio di sviluppare soprappeso/obesità[56-59], *wheezing*/asma[60] e malattie infiammatorie croniche intestinali.[61]

I risultati della *Danish National Birth Cohort*[62] inducono a doverose riflessioni: bambini nati da donne normopeso ed esposti durante i primi 6 mesi di vita ad antibiotici presentavano all'età di 7 anni un incrementato rischio di sovrappeso. Lo studio non ha comunque considerato le ricadute metaboliche dell'antibiotico-terapia in epoche successive al primo semestre di vita.

Utilizzando la vasta coorte dello studio ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*)[63] Trasande e coll.[64] hanno colmato il gap valutando gli effetti dell'esposizione ad antibiotici durante 3 differenti finestre temporali della prima infanzia (<6 mesi, 6–14 mesi, 15–23 mesi), registrando l'indice di massa corporea in 5 time points (6 settimane, 10 mesi, 20 mesi, 38 mesi e 7 anni). I risultati evidenziano una particolare vulnerabiità del primo semestre, non escludendo dal danno biologico indotto da antibiotici epoche successive della vita.

Nel corso degli ultimi anni è emerso il ruolo cruciale del cosiddetto *sistema endocannabinoide* sia in ambito fisiologico che patogenetico.

La disbiosi indotta da antibiotico-terapia comporterebbe alterata permeabilità intestinale, incremento dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi (LPS, componenti della parete cellulare esterna dei batteri gram-negativi), produzione di citochine proinfiammatorie, persistente flogosi *low-grade*. Tali fattori sono imputati nella modulazione del bilancio energetico e dell'obesità.[65-66] Sistema endocannabinoide e lipopolisaccaridi batterici (endotossine) sono coinvolti nella regolazione della adipogenesi. L'ipertono del sistema eCB che consegue alla *low-grade inflammation* induce adipogenesi[67]. A supporto dell'ipotesi '*metabolic endotoxaemia*' (disbiosi responsabile di infiammazione sistemica e del tessuto adiposo)[68] è stato recentemente dimostrato che soggetti affetti da sindrome metabolica presentano una rimarchevole endotossinemia.[69]

Alla base dell'eccessiva prescrizione di antibiotici in pediatria vi sono vari fattori: frequente difficoltà nell'acquisire una diagnosi microbiologica, pressioni da parte dei genitori, medicina "difensiva" e talvolta scarsa aderenza dei pediatri alle raccomandazioni espresse dalle linee guida.

A fronte di quanto esposto, anche l'uso razionale degli antibiotici rientra nelle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili.

Bibliografia

1. Islam SM, Purnat TD, Phuong NT, et al. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. Global Health. 2014; 10:81.
2. Geneau R, Stuckler D, Stachenko S, et al. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. Lancet. 2010; 376: 1689–1698.
3. World Health Organization: Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Edited by WHO. Geneva, Switzerland: WHO; 2013: 55.
4. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 3-13
5. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 23-30.
6. Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes. 2012; 3: 279-88.
7. Ke X. Presence of multiple independent effects in risk loci of common complex human diseases. Am J Hum Genet. 2012; 91: 185-92.
8. Sekirov I, Russell, Antunes L, et al. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010; 90: 859-904.
9. Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. Gut Microbes. 2011; 2: 99-104.
10. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118: 511-21.
11. Jost T, Lacroix C, Braegger C, et al. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. Curr Microbiol. 2014; 68: 419–27.
12. Yoon SS, Kim EK, Lee WJ. Functional genomic and metagenomic approaches to understanding gut microbiota-animal mutualism. Curr Opin Microbiol. 2015; 24: 38-46.
13. Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. Annu Rev Med. 2011; 62: 361–380.
14. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108: 3047–3052.
15. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006; 7: 688-93.
16. Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. Gastroenterol Hepatol. 2014; 9: 560–9.
17. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol. 2013; 21: 167-73.
18. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? J Oral Microbiol. 2012; 4: 9367.
19. Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. Cell Host Microbe. 2012; 12: 611-22.
20. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. Allergy. 2007; 62: 1223-36.
21. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299: 1259-60.
22. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Kozarov E, et al. Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota

to mucosal tolerance. Front Microbiol. 2015; 5: 781.
23. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-b: the role of T regulatory cells. Immunology. 2006; 117: 433-442.
24. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? Int Immunol. 2009; 21: 1105-11.
25. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. Clin Exp Allergy. 2015; 45: 43-53.
26. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. Adv Exp Med Biol. 2008; 635: 113-34.
27. Russell SL, Finlay BB. The impact of gut microbes in allergic diseases. Curr Opin Gastroenterol. 2012; 28: 563-9.
28. Chung H, Kasper DL. Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. Curr Opin Immunol. 2010; 22: 455-60.
29. Rigon G, Vallone C, Lucantoni V, et al. Maternal factors pre- and during delivery contribute to gut microbiota shaping in newborns. Front Cell Infect Microbiol. 2012; 2: 93.
30. Roger LC, Costabile A, Holland DT, et al. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fedinfants during the first 18 months of life. Microbiology (Reading, Engl). 2010; 156: 3329–41.
31. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 434-40, 440.
32. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br J Nutr. 2010; 104: 83–92.
33. O'Sullivan A, He X, McNiven EM, et al. Early diet impacts infant rhesus gut microbiome, immunity, and metabolism. J Proteome Res. 2013; 12: 2833–45.
34. Souza JP, Gülmezoglu A, Lumbiganon P, et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. BMC Med 2010; 10: 8-71.
35. Lavender T, Hofmeyr GJ, et al. Caesarean section for non-medical reasons at term. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 3: CD004660.
36. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 11971-5.
37. Song SJ, Dominguez-Bello MG, Knight R. How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut. CMAJ. 2013;185: 373–4.
38. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. Gut. 2014; 63: 559-66.
39. Borgo F, Verduci E, Riva A et al. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. Child Obes. 2016 Mar 23.
40. Luoto R, Collado MC, Salminen S, et al. Reshaping the gut microbiota at an early age: functional impact on obesity risk? Ann Nutr Metab. 2013; 63: 17-26.
41. Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. Rev Invest Clin. 2014; 66: 450-9.
42. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. Nutrients. 2015; 7: 2237-60.
43. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444, 1022–1023.
44. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. Lipids Health Dis. 2016 18; 15: 108.
45. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. 2008; 51: 726-35.
46. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. PLoS ONE. 2011; 6, e25792.
47. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS ONE. 2010; 5, e9085.
48. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. Science. 2013; 339, 1084–1088.
49. de Goffau MC, Luopajärvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β-cell autoimmunity and those without. Diabetes. 2013; 62, 1238–1244.
50. Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort. J Am Heart Assoc. 2016 Jun 10; 5(6).
51. Malmborg P, Bahmanyar S, Grahnquist L, et al. Cesarean section and the risk of pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2012; 18: 703-8.
52. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. Clin Exp Allergy 2008; 38: 629–33.
53. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L, et al. Gut microbiota biomodulators: when the stork comes by the scalpel. .Clin Chim Acta. 2015; 451: 88-96.
54. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. Drugs. 2011; 71: 745-55.
55. Chiappini E, Mazzantini R, Miniello VL et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. Paediatr Respir Rev. 2014; 15: 231-6.
56. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. Int J Obes. 2014; 38: 1290-8.
57. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. JAMA Pediatr. 2014; 168: 1063-9.
58. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I et al; ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. Int J Obes. 2014; 38: 1115-9.
59. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. Pediatrics. 2015; 135: 617-26.
60. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Resp J. 2011; 38: 295-302.
61. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut. 2011; 60: 49-54.
62. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre pregnancy weight and early administration of antibiotics. Int J Obes. 2011; 35: 522-9.
63. Headley J, Northstone K. Medication administered to children from 0 to 7.5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 189-95.
64. Trasande L, Blustein J, Liu M et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. Int J Obes. 2013; 37: 16-23.
65. Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. Nutr J. 2016; 15:43.
66. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009; 5: 546-58.
67. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, et al. Endocannabinoids at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 133-43.
68. Burcelin R. Regulation of metabolism: a cross talk between gut microbiota and its human host. Physiology 2012; 27: 300-7.
69. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. Diabetes Care. 2011; 34: 1809-15.

BIOMODULATORI DEL MICROBIOTA INTESTINALE

L'idea di poter 'manipolare' la composizione microbica intestinale deve la paternità scientifica a Ilja Metchnikoff che all'inizio del secolo scorso attribuì effetti vantaggiosi ad alimenti fermentati contenenti batteri lattici vivi.[1] Nonostante l'ingrato oblìo inflitto dal tempo e dagli uomini, le osservazioni del Nobel ucraino sono germogliate sull'albero della Scienza. Dopo aver superato il doveroso passaggio dall'aneddotica popolare all'*Evidence-Based Medicine*, la sua geniale intuizione rappresenta oggigiorno il razionale preventivo e terapeutico dei cosiddetti biomodulatori del microbiota intestinale (Miniello)[2]: probiotici, prebiotici, simbiotici e postbiotici (Tab. 1).

Tabella 1.

Biomodulatori del Microbiota Intestinale
Probiotici: microrganismi vivi che, assunti in quantità adeguata, conferiscono all'organismo ospite effetti benefici
Prebiotici: costituenti di origine alimentare non digeribili che, assunti in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale
Sinbiotici: associazione di Prebiotici e Probiotici
Postbiotici: prodotti batterici o derivati metabolici di microrganismi probiotici con attività biologica per l'ospite

Numerosi studi clinici e alcune metanalisi, finalizzati a valutare la valenza preventiva dei biomodulatori intestinali nelle diverse patologie allergiche, sono approdati a conclusioni talvolta discordanti.[3-17] Le motivazioni di tale conflittualità sono riconducibili all'ampia eterogeneità relativa a ceppi probiotici impiegati, durata del trattamento, protocollo di studio, *outcome* primari e secondari, fenotipo allergico, caratteristiche del paziente (età, condizione atopica). È chiaro che tali variabili rendono difficile un'interpretazione complessiva dei dati.

Sull'adozione dei biomodulatori intestinali nella prevenzione allergica primaria si sono espresse le recenti Linee Guida della WAO (*World Allergy Organization*)[18] e dell'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)[19] nonchè la Consensus SIPPS (Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale).[20] Come titolato nel documento ("Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie"), obiettivo dell'*expert panel* era definire le evidenze relative al reale impatto di interventi preventivi a differenti livelli (ambientale, comportamentale e nutrizionale) sull'incidenza delle allergopatie respiratorie e alimentari in soggetti ad alto rischio di sviluppare allergia IgE-mediata. Le Società scientifiche ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) e AAP (*American Academy of Pediatrics*) definiscono "ad alto rischio" un bambino con un consanguineo di primo grado (genitori, fratelli) affetto da patologia atopica (allergia alimentare, rino-congiuntivite o asma bronchiale).

Sono stati considerati target per un potenziale intervento preventivo con probiotici e prebiotici donne in gravidanza, nutrici e lattanti alimentati al seno (esclusivamente e non).

Per la Consensus SIPPS "*la somministrazione di probiotici non può essere presa in considerazione per la prevenzione di asma, rinite e allergia alimentare considerando l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura. La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza, e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante negli studi disponibili in letteratura. Allo stato attuale delle conoscenze non si può emettere alcuna raccomandazione per i prebiotici*".

Le linee guida GLAD-p (*GuideLines on Atopic Disease - prevention*) sono il risultato di un lavoro congiunto della *World Allergy Organization* e del Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Biostatistica della McMaster University (Ontario, Canada), finalizzato a valutare le prove di efficacia attualmente disponibili sugli effetti preventivi dei probiotici nelle malattie allergiche del lattante (in particolar modo l'eczema/dermatite atopica). Gli estensori si sono posti tre quesiti: 1) opportunità dell'uso di probiotici nelle donne in gravidanza, 2) nelle donne che allattano e 3) nei lattanti sani.

Le GLAD-p hanno vagliato le evidenze con metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*).[21] La raccomandazione 1 del panel WAO suggerisce "di usare i probiotici nelle donne in gravidanza i cui figli sono ad alto rischio di allergie in quanto, considerati tutti gli *outcomes* critici, vi è un netto beneficio derivante principalmente dalla prevenzione dell'eczema (raccomandazione condizionale, qualità delle prove molto bassa)". Tale raccomandazione viene adottata anche per i quesiti 2 e 3 (nutrice e lattante). Traducendo i benefici in cifre, la somministrazione di probiotici nella gestan-

te con feto a rischio allergico riduce la probabilità di sviluppare eczema nel bambino (RR, *risk rate* = 0,72). L'utilizzo durante l'allattamento o nel lattante, a partire dalla nascita, comporta un RR rispettivamente = 0,61 e 0,81.

Sulla valenza preventiva dei prebiotici[22] il panel WAO delle linee guida GLAD-p suggerisce: "*using prebiotic supplementation in not-exclusively breastfed infants and not using prebiotic supplementation in exclusively breastfed infants*". Entrambe le raccomandazioni sono condizionali con qualità delle prove molto bassa. Infine, considerando che non sono stati trovati studi sperimentali o osservazionali sulla supplementazione di prebiotici nella gestante e nella nutrice, le GLAD-p optano per "*not to provide a recommendation about prebiotic supplementation in pregnancy or during breastfeeding, at this time*".

Box 1. Prebiotici

Considerati a lungo come metabolicamente "inerti" per l'ospite, gli inimitabili oligosaccaridi presenti nel latte materno (quasi 200 identificati) rivestono una valenza biologica determinante. È stato ipotizzato che possano agire da *decoy receptors*, trappole molecolari che competono con patogeni microbici sui siti di adesione delle cellule epiteliali intestinali. Tali composti sono in grado di incrementare la quota di bifidobatteri e lattobacilli del microbiota intestinale (azione prebiotica). Inoltre, essendo carboidrati non digeribili, raggiungono inalterati il colon, dove vengono fermentati con produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA, *short-chain fatty acids*) quali butirrico, acetico e propionico. Questi inducono a livello del colon specifici effetti: azione energetica e trofica epiteliale, stimolazione del flusso ematico e regolazione dell'assorbimento di acqua e sodio.

Considerati nutrienti indiretti, gli SCFA risultano determinanti nel metabolismo energetico e nell'espansione del tessuto adiposo, agendo da molecole di segnale (modulatori metabolici).

Recentemente è stato evidenziato il ruolo cruciale degli SCFA nella tolleranza orale e nel mantenimento della barriera mucosale. Legandosi ai recettori GPRs (G *protein–coupled receptors*) degli enterociti, inducono la produzione di interleuchina (IL)-18 che promuove l'integrità della barriera epiteliale (*tight junctions*) e l'omeostasi intestinale.[23]

Gli oligosaccaridi supplementati nei latti formula sono strutturalmente diversi da quelli presenti nel latte umano e pertanto verosimilmente non equivalenti dal punto di vista funzionale.

Vengono utilizzati frutto-oligosaccaridi (FOS) a catena medio-lunga (*long chain*) e trans galatto-oligosaccaridi (GOS) a catena corta (*short chain*), in quantità definite dalla Direttiva Comunitaria 2006/141 (FOS + GOS ≤0.8 g/100 mL).

I risultati di studi sull'efficacia di una miscela di sc-GOS/lcFOS (con rapporto 9:1) in lattanti pretermine e a termine sono favorevoli per quanto riguarda la consistenza delle feci[24] e l'incremento di lattobacilli e bifidobatteri (azione prebiotica).[25-27] I dati sulla frequenza delle evacuazioni non sono clinicamente rilevanti.

Per la prevenzione delle malattie allergiche le evidenze disponibili in letteratura sui prebiotici non consentono di raggiungere conclusioni definitive per raccomandarne la supplementazione. Seppur intriganti, i risultati pubblicati dalla Cochrane[28] sulla possibile riduzione del rischio di dermatite atopica vanno interpretati con cautela, dato che è necessario trattare 25 lattanti per prevenire un singolo caso di dermatite e che alcuni studi soffrono di una percentuale elevata di pazienti persi al *follow-up*. A tal riguardo, il documento EFSA conclude "*On the basis of the data available and in consideration of the modest quality of the available studies, the Panel considers that there is insufficient evidence for beneficial effects on infant health of the non-digestible oligosaccharides that have been tested to date in RCTs when added to infant formulae or follow-on formulae*".[29]

Recentemente è stato condotto un RCT (*Randomized Controlled Trial*) su una popolazione di bambini sani (12-48 mesi) assegnati a ricevere giornalmente, per tre mesi durante la stagione invernale, latte di crescita con matrice fermentata da *Lactobacillus paracasei* CBA L74 o supplementato con placebo (maltodestrine).[30] L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato nel gruppo attivo una minore incidenza (51.8%) di almeno una delle comuni affezioni infettive, rispetto al gruppo placebo (80.3%). Analizzando i dati su bambini che hanno portato a termine lo studio (*per-protocol analysis*), gli Autori hanno riscontrato minore incidenza di infezioni delle alte vie respiratorie (48.2%) e di gastroenterite acuta (13.1%), rispetto ai coetanei che assumevano latte con maltodestrine (rispettivamente 70.5% e 31.1%). I prodotti metabolici derivati dalla fermentazione del lattobacillo (postbiotici) sarebbero in grado di modulare la produzione di alcune citochine: riduzione di IL-12p70 (dotata di proprietà pro-infiammatorie) e incremento di IL-10 (azione immuno-regolatoria).

Bibliografia

1. Metchnikoff E. The prolungation of life. Putman and sons 1908; 1-38.
2. Miniello VL, Colasanto A, Diaferio L, et al. Gut microbiota biomodulators: when the stork comes by the scalpel. .Clin Chim Acta. 2015; 451: 88-96.
3. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo controlled trial. Lancet. 2001; 357: 1076-9.
4. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 119-21.
5. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 1174-80.
6. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 192-8.
7. Huurre A, Laitinen K, Rautava S et al. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 1342-8.
8. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 611-8.
9. Wickens K, Black PN, Stanley TV et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 788-94.
10. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A et al. Double-blind, placebo controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. Pediatrics. 2008; 121: e850-6.
11. Niers L, Martin R, Rijkers G et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). Allergy. 2009; 64: 1349-58.
12. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double blind trial. Br J Dermatol. 2010; 163: 616-23.
13. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH et al. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21: e386-93.
14. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. Allergy. 2011; 66: 509-16.
15. Ou CY, Kuo HC, Wang L et al. Prenatal and postnatal probiotics reduces maternal but not childhood allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy. 2012; 42: 1386-96.
16. Rautava S, Kainonen E, Salminen S et al. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 1355-60.
17. Allen SJ, Jordan S, Storey M et al. Probiotics and atopic eczema: a double blind randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2014; 99: 1014-9.
18. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C et al. World Allergy World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. Organ J. 2015; 8: 1-13.
19. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014; 69: 590-601.
20. Di Mauro G, Bernardini R, Miniello VL et al . Consensus SIPPS 2014. Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie. Uno strumento per la pratica quotidiana. Pediatria Preventiva & Sociale. 2014; 4: 1- 49.
21. Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004; 328:1490.
22. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. World Allergy Organ J. 2016; 9:10.
23. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 984-97.
24. Di Mauro G, Staiano A, Miniello VL et al. Consensus SIPPS 2015. I disordini funzionali gastrointestinali in età prescolare. Pediatria Preventiva & Sociale. 2015;3:262-330.
25. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. Br J Nutr. 2010; 104 Suppl: S1-63.
26. Moro GE, Mosca F, Miniello V et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. Acta Paediatr Suppl. 2003; 91: 77-9.
27. Miniello VL, Moro GE, Armenio L. Prebiotics in infant milk formulas: new perspectives. Acta Paediatr. 2003; 91: S68-76.
28. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 3: CD006474.
29. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal. 2014; 12: 3760.
30. Nocerino R, Paparo L, Terrin G et al. Cow's milk and rice fermented with Lactobacillus paracasei CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. Clin Nutr. 2015.

PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI

Key points

L'inquinamento atmosferico non è solo l'incremento più o meno significativo di alcuni inquinanti che possono favorire infarti, crisi asmatiche e ictus nei soggetti più fragili o predisposti: è soprattutto un vero e proprio mix di gas tossici, metalli pesanti, particolato ultrafine, molecole tossiche persistenti che attraverso le vie aeree raggiungono il sangue, superano tutte le membrane biologiche, compresa la placenta, giungendo al feto e quindi a organi e tessuti particolarmente sensibili perché in via di sviluppo, inducendo il trasferimento di alcune "famiglie" di sequenze mobili deputate alla riformattazione genetica continua/ reattiva di alcuni tessuti , primo fra tutti il SNC. Nei tessuti embrio-fetali in via di formazione, interferiscono con tutti i meccanismi di segnalazione intercellulare e intracellulare comprese le tappe fondamentali dell'espressione genica favorendo le modifiche dell'assetto cromatinico, interferendo con la trascrizione e la traduzione delle sequenze geniche codificanti e con il folding proteico.

Una tale esposizione sempre più massiccia e precoce a molecole e fattori inquinanti determina uno stato di infiammazione sistemica cronica o subacuta di basso-grado che ci accompagna per gran parte della nostra vita e che apre la strada ad aterosclerosi e malattie cardiovascolari e cerebrovascolari connesse; malattie immunomediate come allergie e malattie autoimmuni; patologie endocrino-metaboliche, tra cui obesità e diabete, patologie del neurosviluppo e neurodegenerative, tumori; interferisce con i processi di differenziazione e proliferazione cellulare

- *delle **cellule staminali dei vari tessuti** in soggetti adulti aprendo la strada a processi proliferativi e differenziativi patologici (disreattivi e pro-neoplastici)*
- *delle **cellule embrio-fetali** durante l'intero periodo dello sviluppo ontogenetico, condizionando i processi di differenziazione cellulare e quindi il programming epigenetico*
- *dei **gameti**, con susseguente eredità epigenetica transgenerazionale;*

rende possibile la trasmissione di alcune delle marcature epigenetiche reattive da una generazione all'altra, fenomeno che potrebbe implicare una progressiva amplificazione transgenerazionale del danno.

Tra gli agenti inquinanti più pericolosi, gli interferenti endocrini mimano o interagiscono in vario modo con l'azione di molecole-segnale, ormoni e neurotrasmettitori che modulano la realizzazione del programma genetico ed epigenetico durante l'intero sviluppo embriofetale e possono interferire in concentrazioni minimali.

Fumo

L'esposizione al fumo può iniziare già in età prenatale, attraverso la circolazione feto-placentale, per il fumo materno attivo " di prima mano" o per il fumo materno passivo "di seconda mano" (da alcune meta-analisi emerge l'associazione tra il fumo paterno e la leucemia linfoblastica acuta in generale). Durante l'infanzia e l'adolescenza un soggetto può essere esposto anche al fumo di "terza mano" rappresentato dai residui tossici rilasciati da sigarette spente nell'ambiente.

Nel latte materno è presente una quantità di nicotina superiore al doppio di quella rilevabile nel sangue materno ed è ancora poco noto quando il lattante sviluppi la capacità di metabolizzare completamente la nicotina. Nei figli di madri fumatrici sono stati osservati alterazioni del ritmo sonno-veglia e risvegli precoci immediatamente dopo l'esposizione al fumo, dovuti a effetti stimolanti sull'attività neuronale.

Il fumo in gravidanza è un fattore di rischio importante per basso peso alla nascita (che sembra essere dose-dipendente) e per nascita pretermine, soprattutto in caso di abitudine al fumo nel secondo e nel terzo trimestre. Ha inoltre effetti nocivi anche a lungo termine sulla salute del bambino per l'aumentato rischio di insorgenza di non communicable-diseases come l'obesità, probabilmente per il ridotto apporto di ossigeno legato al consumo di nicotina che determina cambiamenti permanenti nel metabolismo dell'insulina e nella distribuzione del grasso corporeo.

Per il neonato, l'esposizione al fumo ambientale rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, otite media, perforazione timpanica, colesteatoma, perdita dell'udito, ipertrofia adenoidea, faringo-tonsillite, bronchiolite; può compromettere inoltre lo sviluppo cognitivo, riducendo le prestazioni scolastiche, può associarsi a disturbi della memoria e dell'apprendimento nelle epoche successive della

vita, instabilità emozionale, disturbo dell'attenzione, aggressività e comportamenti distruttivi.
Importanti sono anche gli effetti che possono esercitare altri componenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), la cui attività inibitoria sul simporto sodio-iodio presente nelle ghiandole mammarie è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante.
Bambini esposti in epoca pre-natale al fumo materno hanno un rischio aumentato (circa 10%) di sviluppare neoplasie. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare tale associazione.
Figli di madri che fumano durante l'allattamento, inoltre, hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno e perché l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno causa una sovraesposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza. Il fumo materno induce cambiamenti istopatologici nel polmone, nel fegato e nel pancreas mediante l'inibizione dei meccanismi di protezione dal danno ossidativo.
L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni quantitative e qualitative nella composizione del latte materno, in particolare una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA), non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima Δ5-desaturasi.
Elementi critici, infine, riguardano l'utilizzo della sigaretta elettronica per la quantità di nicotina che viene rilasciata, per le potenziali sostanze dannose contenute e per i prodotti derivanti dalla combustione.

Alcool

La raccomandazione all'astensione dall'assunzione di bevande alcoliche in gravidanza è tassativa, a causa dei possibili effetti negativi sia nell' immediato periodo neonatale che a nel lungo termine. L'alcool etilico è un potente agente teratogeno ed una delle principali cause di anomalie congenite e ritardo cognitivo di origine non genetica.
La diagnosi di sindrome alcolica fetale (dismorfismi faciali, ritardo di crescita, anomalie del sistema nervoso centrale ed assunzione di alcool in gravidanza), riconosce meccanismi epigenetici: alterata metilazione del DNA, modificazione di proteine istoniche, disregolazione di molecole di microRNA che interagiscono con l'RNA messaggero e ne regolano l'attività.
Il consumo di alcool in gravidanza aumenta il rischio di parto prematuro, e nei nati prematuri così come nei nati a termine, di complicanze respiratorie, neurologiche, gastroenteriche e cardiocircolatorie, con maggiore incidenza rispetto ai neonati non esposti ad alcool qualsiasi fosse l'entità del consumo materno.
L' esposizione ad etanolo in gravidanza aumenta il rischio di neoplasie in quanto l'etanolo attraversa la barriera placentare e l'acetaldeide e i suoi metaboliti possono esercitare un'attività mutagenica sul feto.
L'American Academy of Pediatrics considera il consumo di alcool compatibile con l'allattamento al seno, ma poiché non è possibile stabilire una soglia di sicurezza, raccomanda di allattare al seno il neonato prima di consumare alcool e di ritardare la successiva poppata di almeno 2-3 ore dall'assunzione. Comunque,il consumo cronico di alcool non è raccomandato durante l'allattamento al seno. Numerosi effetti avversi sono infatti riportati anche per quantità moderate: alterata attività motoria, sonnolenza o insonnia, perdita di peso e diminuita assunzione di latte, ipoglicemia.

Caffè

Durante il periodo della gravidanza è raccomandabile l'assunzione di quantità di caffeina (contenuta anche in tè, cola,cioccolato) in dosi che non superino i 200 mg al giorno per l'aumentato rischio di leucemia acuta, linfoblastica e mieloblastica (dal 22% al 72% in base alla quantità di caffè consumata).
Gli effetti della caffeina si estendono anche al periodo dell'allattamento, raccomandandone un uso occasionale. Il picco di concentrazione del livello di caffeina nel latte materno avviene circa 1-2 ore dopo l'ingestione e a causa dell'immaturità delle vie del metabolismo epatico, l'eliminazione della caffeina nel neonato é sorprendentemente lenta, perciò i neonati possono potenzialmente accumulare concentrazioni tossiche con conseguenti reazioni avverse quali irritabilità e insonnia.

INQUINANTI E INTERFERENTI ENDOCRINI

Inquinamento atmosferico *outdoor* e *indoor*

Cosa si deve intendere per inquinamento atmosferico[1]

Ciò che viene generalmente designato con il termine inquinamento e in particolare quello che denotiamo con il binomio inquinamento atmosferico

- non consiste soltanto in un incremento più o meno significativo di alcuni inquinanti che possono favorire infarti, crisi asmatiche e ictus nei soggetti più fragili o predisposti per motivi costituzionali o di età, ma in un vero e proprio mix di gas tossici, metalli pesanti, particolato ultrafine, molecole tossiche persistenti che penetrano attraverso le vie aeree, raggiungono il sangue, superano tutte le membrane biologiche (compresa la placenta, la barriera emato-cerebrale, le membrane plasmatica e nucleare..), penetrano nel sistema nervoso centrale e nei tessuti embrio-fetali in via di formazione, interferiscono con tutti i meccanismi di segnalazione intercellulare e intracellulare e, di conseguenza, con tutti i principali meccanismi biochimici e molecolari, comprese le tappe fondamentali dell'espressione genica (favorendo le modifiche dell'assetto cromatinico, interferendo con la trascrizione e la traduzione delle sequenze geniche (codificanti) e con il *folding* proteico, inducendo il trasferimento di alcune "famiglie" di sequenze mobili deputate alla ri-formattazione genetica continua/reattiva di alcuni tessuti e in particolare del tessuto cerebrale)
- non si limita a produrre alcune migliaia di morti al giorno (secondo le stesse statistiche della WHO 5-7 milioni di morti prevenibili/anno)[2] ma è uno dei principali determinanti di quello stato di infiammazione sistemica cronica o subacuta di basso-grado che ci accompagna per gran parte della nostra vita e che apre la strada a: aterosclerosi e malattie cardiovascolari e cerebrovascolari connesse; malattie immunomediate come allergie e malattie autoimmuni; patologie endocrino-metaboliche, tra cui obesità e diabete; patologie del neurosviluppo e neurodegenerative; tumori, non per caso tutte patologie in grande aumento (→ *Transizione epidemiologica del XX-XXI secolo*)
- e, soprattutto, interferisce con i processi di differenziazione e proliferazione cellulare che concernono tanto le cellule staminali dei vari tessuti in soggetti adulti (specie in caso di stress o danno tessutale), aprendo la strada a processi proliferativi e differenziativi patologici (disreattivi e pro-neoplastici); *quanto* le cellule embrio-fetali durante l'intero periodo dello sviluppo ontogenetico, condizionando i processi di differenziazione cellulare e quindi il *programming* epigenetico dei diversi tessuti ed organi e dell'intero sistema (per tutta la vita); *quanto*, infine, i gameti, con effetti potenzialmente transgenerazionali, come dimostrano numerosi studi tossicologici ed epidemiologici.

NOTA: L'ultimo rapporto sulla qualità dell'aria pone l'Italia al primo posto in Europa per morti premature con ben 84.400 decessi a causa dei livelli di PM2.5, ossidi di azoto, ozono.[3]

Possiamo riassumere i principali meccanismi patogenetici legati al traffico veicolare in questi termini: quando il particolato ultrafine col suo carico di IPA, molecole diossino-simili, metalli pesanti[4], viene inalato *by-passa* le vie aeree superiori (e quindi tutti i dispositivi fisiologici di difesa: muco, apparato ciliare, enzimi detossificanti)[5] raggiunge gli alveoli[6] dove intasa e paralizza i macrofagi[7], inducendoli a produrre citochine e chemochine proinfiammatorie[8] che innescano uno stato di flogosi locale latente ma progressiva[9] (con stress ossidativo protratto[10], potenzialmente mutageno e pro-cancerogeno[11]) e, mediante il rilascio di altri mediatori chimici, aprono la strada ad uno stato di **flogosi subacuta sistemica**.[12] Successivamente attraversa le pareti alveolari e penetra nel torrente circolatorio dove determina una **endotelite** lentamente progressiva[13], dapprima distrettuale e poi sistemica[14], aprendo la strada a quella che è la vasculite sistemica per eccellenza, l'**aterosclerosi**[15] che, non per caso, diviene patologia sempre più precoce[16] favorendo l'insorgenza di una vera e propria (mio)cardite reattiva[17] e determinando l'insorgenza di trombosi[18], infarti e ictus[19] nella popolazione esposta[20] (e in particolare tra le donne[21] "naturalmente" meno soggette a tali problemi, grazie all'ombrello protettivo estrogenico); penetra in tutti i tessuti e organi nobili e segnatamente nel SNC[22] dove si accumula favorendo l'instaurarsi di stress ossidativo e flogosi lentamente progressive[23] aprendo la strada alle principali patologie neuro-degenerative

croniche (in continua, drammatica espansione in tutto il mondo industrializzato).[24]

Tutti i meccanismi patogenetici sopra elencati sono stati, nel giro di pochi anni, dapprima ipotizzati, poi studiati e confermati in laboratorio su cavie e su linee cellulari umane, infine avvalorati da ampi studi epidemiologici. Tra i più impressionanti, è importante citare quelli condotti da un gruppo di pediatri ed epidemiologi americani e messicani, dapprima su **cani** in città particolarmente inquinate[25], quindi sugli esseri umani e in particolare sui **giovani** ivi residenti[25], che hanno dimostrato un chiaro nesso tra inquinamento ambientale (con particolare riferimento a particolato ultrafine/metalli pesanti), flogosi cronica sistemica e distrettuale a carico delle vie aeree e del SNC, stress ossidativo e attivazione dei su accennati meccanismi patogenetici, incremento di malattia di Alzheimer e di altre patologie neurodegenerative e neoplastiche.

Se già i dati su esposti appaiono allarmanti per quanto rischia di prodursi tra gli adulti della nostra specie, il progressivo aumento di patologie cronico-degenerative, flogistiche e neoplastiche tra le popolazioni più esposte dovrebbe essere valutato come un segnale di allarme per il futuro, oltre che come indice di una drammatica realtà già in atto: il discorso, infatti, si fa più preoccupante per ciò che concerne le generazioni future. E questo non soltanto per l'evidente ragione che un'esposizione sempre più massiccia e precoce a molecole e fattori inquinanti mette seriamente a rischio la salute dei bambini attuali, ma anche e soprattutto in ragione del bioaccumulo progressivo di inquinanti nei tessuti materni; dell'altrettanto ben documentato trasferimento degli stessi e del particolato ultrafine inalato/ingerito dalla madre, attraverso la placenta, al feto[26] e quindi a organi e tessuti particolarmente sensibili perché in via di sviluppo, primo fra tutti il SNC (con susseguenti e ben documentate interferenze sui processi di *neurogenesi, sinaptogenesi, mielinizzazione*)[27]; di possibili alterazioni epigenetiche e genetiche a carico dei gameti e della susseguente eredità *epigenetica transgenerazionale*.[28]

Possiamo ricordare, a questo proposito, come sia stato sperimentalmente dimostrato, non solo su cavie murine ma anche su primati[29], che l'esposizione in utero a particolato ultrafine/metalli pesanti apre la strada a varie patologie neurodegenerative[30] e in particolare alla Malattia di Alzheimer, utilizzata come patologia-sentinella, in ragione del preoccupante incremento "epidemico" degli ultimi decenni[31] e dell'ormai acclarato meccanismo patogenetico: tanto i suddetti studi sperimentali su cavie e primati, quanto gli studi epidemiologici messicani hanno infatti portato importanti contributi alla nostra conoscenza dei complessi meccanismi patogenetici che sono all'origine di questa e di altre patologie neurodegenerative (Morbo di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica) in cui lo stress ossidativo cronico, connesso alla esposizione prolungata a inquinanti ambientali (ancora una volta: particolato ultrafine/*metalli pesanti*) svolge un ruolo di primo piano.[32] Contributi significativi sono giunti in questo campo anche dalle indagini sulla tossicità connessa alla inalazione del particolato ultrafine/nanoparticolato (*nanotossicologia*) e in particolare alla diretta traslocazione del particolato ultrafine attraverso il nervo olfattivo al cervello[33]; alla deposizione di metalli pesanti nelle aree telencefaliche maggiormente implicate nella patogenesi dell'Alzheimer (lobo frontale, ippocampo)[34]; alla successiva attivazione, da parte dei depositi di particolato ultrafine/metalli pesanti, dei meccanismi pro-flogistici connessi alla liberazione locale di ROS (radicali dell'ossigeno)[35] e (per catalisi diretta) del clivaggio enzimatico della β-amiloide e del *folding* proteico, per interferenza con le proteine dello *stress* (HSPs) e attivazione delle *pathways* biochimiche correlate: SAPK-chinasi.[36]

Sempre più numerosi sono, infine, gli studi che dimostrano come l'esposizione cronica ai comuni livelli di inquinamento atmosferico e di particolato fine/ultrafine abbia **effetti particolarmente gravi sul bambino[37] e interferisca negativamente con lo sviluppo del suo apparato respiratorio**.[38] E anche in questo senso è importante ribadire come le attuali modalità di valutazione dell'impatto ambientale e sanitario di fonti di inquinamento, sempre più numerose e diffuse sul territorio, siano insufficienti, a fronte di una condizione di esposizione cronica e progressiva che concerne la quasi totalità dei bambini di un pianeta nel quale anche l'inquinamento si sta globalizzando.

Interferenti endocrini (EDCs).[39]

Tra gli agenti inquinanti più pericolosi devono essere annoverati gli interferenti endocrini: molecole di sintesi sempre più diffuse in ambiente e catene alimentari che possono interferire con l'azione di

ormoni, neurotrasmettitori e molecole segnale che regolano il nostro metabolismo e il funzionamento dei sistemi nervoso, endocrino, immunitario. Sostanze come il bisfenolo A, che è stato utilizzato a lungo come plastificante persino nei biberon e in altri contenitori per alimenti, pesticidi utilizzati in agricoltura e presenti nei cibi, metalli pesanti che si accumulano per anni nei tessuti materni possono in tal modo interferire sullo sviluppo e il funzionamento di organi e apparati. Ma il dato più preoccupante, per quanto concerne tali sostanze è che esse esplicano la loro massima attività nelle primissime fasi dell'ontogenesi embrio-fetale. L'intero sviluppo embriofetale è regolato da molecole segnale, i cosiddetti morfògeni, che modulano la realizzazione del programma genetico ed epigenetico.

Mimando o interagendo in vario modo con l'azione di tali molecole-segnale, gli interferenti endocrini possono interferire su tutte le tappe della differenziazione cellulare e della programmazione epigenetica di organi e tessuti.

Nel 1997 l'*Environmental Protection Agency* (EPA) definì tali sostanze con il termine di interferenti o distruttori endocrini (EDCs-*Endocrine Disruptor Chemicals*): agenti chimici in grado di interferire con la produzione, il rilascio, il trasporto, il metabolismo, il legame, l'azione, l'eliminazione degli ormoni naturali responsabili del mantenimento dell'omeostasi, delle funzioni riproduttive, dello sviluppo e del comportamento[40]. Ben presto si capì che, come gli ormoni sono in grado di agire in concentrazioni minimali (in ragione della specificità del loro meccanismo di attivazione recettoriale), così queste sostanze, presenti ormai in tutti gli ambiti dell'ecosfera, possono, in quantità minime, produrre effetti gravissimi mimando o bloccando l'azione degli ormoni e, più in generale, di decine di molecole segnale.

Tra gli effetti combinati più noti possiamo ricordare le alterazioni nella produzione di testosterone dovute a quantità minime di ftalati diversi[41] e le alterazioni della sfera genitale femminile secondarie alla esposizione a misture di interferenti endocrini dotate di effetto estrogenico (bisfenolo A, genisteina, estradiolo, dietilstilbestrolo) somministrate in dosi insignificanti.[42]

I possibili effetti combinati e sinergici rendono estremamente difficile la valutazione degli effetti tossici complessivi.[43] Ed è importante notare come, mentre i primi studi si erano concentrati sull'identificazione di prodotti chimici in grado di interferire direttamente sui recettori degli steroidi e degli ormoni tiroidei e di danneggiare la sfera sessuale/riproduttiva, gli studi più recenti abbiano messo in rilievo come gli interferenti endocrini possano disturbare tutte le principali *pathways* segnaletiche intercellulari e intracellulari e i circuiti di regolazione omeostatica e metabolica[44]; come alcune di queste molecole possano agire sulle cellule embrio-fetali in via di differenziazione, alterando la programmazione dei tessuti centrali (ipotalamo/asse ipotalamo-ipofisario-surrenalico) e periferici (tessuto adiposo, tessuto muscolare) e causando, in particolare nelle zone caratterizzate da inquinamento persistente, un incremento significativo di patologie complesse e in particolare di obesità e diabete 2; come la "diffusione globale" in ambiente e catene alimentari di "interferenti obesogeni"[55] potrebbe rappresentare la causa più importante delle grandi epidemie di obesità/diabesità che allarmano le maggiori agenzie internazionali.[46]

Ma l'aspetto forse più preoccupante concerne la possibile trasmissione di alcune delle marcature epigenetiche reattive da una generazione all'altra, che potrebbe implicare una progressiva amplificazione transgenerazionale del danno.[47]

E non sono soltanto le "pandemie" di obesità e diabete a rendere questa ipotesi verosimile: in pochi decenni, infatti, quasi tutte le patologie di ambito endocrino-metabolico (compresi i tumori a carico di tiroide, ipofisi, mammella, prostata, testicolo e pancreas)[48] sono notevolmente aumentate, spingendo numerosi ricercatori a indagare circa le cause ambientali (EDCs) di un tale incremento.[49]

Per quanto concerne la sfera genitale e riproduttiva è noto come la concentrazione spermatica nel 1990 risultasse già dimezzata rispetto a cinquant'anni prima[50] e come il numero di bambini con malformazioni genitali (criptorchidismo, ipospadia etc.) sia in grande aumento in tutto il mondo[51] e anche in Italia, in specie nelle aree più inquinate.[52] È proprio il contemporaneo verificarsi di *trend* crescenti in svariate patologie dell'apparato riproduttivo maschile (ipospadie, criptorchidismo e cancro testicolare) e femminile (pubertà precoce[53], irregolarità mestruali[54], sindrome dell'ovaio policistico[55]) a suggerire che all'origine di tutto questo ci sia un'aumentata esposizione a interferenti endocrini.[56,57]

Bibliografia

1 1Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) Gennaio 2013. Cap 8 Inquinamento atmosferico: uno spettro si aggira per le città dell'uomo Pag. 68 – 72

2 Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks. In: World Health Organization G, ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2016.

3 http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2015

4 M.R. Wilson, J.H. Lightbody, K. Donaldson, J. Sales and V. Stone, Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro, Toxicol. Appl. Pharmacol. 184 (2002), pp. 172–179;

5 Rosas Pérez I, Serrano J, Alfaro-Moreno E, Baumgardner D, García-Cuellar C, Martín Del Campo JM, Raga GB, Castillejos M, Colín RD, Osornio Vargas AR.Relations between PM10 composition and cell toxicity: a multivariate and graphical approach. Chemosphere. (2007);67(6):1218-28

6 Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Vanhecke D, Blank F, Ochs M, Gehr P. Interaction of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. (2008); 294(5):L817–29.

7 Renwick L.C., Donaldson K., Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles, Toxicol. Appl. Pharmacol. 172 (2001), pp. 119–127

8 Y.C. Huang, Z. Li, S.D. Harder and J.M. Soukup, Apoptotic and inflammatory effects induced by different particles in human alveolar macrophages, Inhal Toxicol 16 (14) (2004), pp. 863–878

9 Becker S, Mundandhara S, Devlin RB, Madden M. Regulation of cytokine production in human alveolar macrophages and airway epithelial cells in response to ambient air pollution particles: further mechanistic studies. Toxicol Appl Pharmacol. (2005)1;207(2 Suppl):269-75

10 Li N, Xia T, Nel AE. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. Free Radic Biol Med. (2008) 1;44(9):1689-99

11 Lewtas J Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. Mutat Res. (2007);636(1-3):95-133

12 J. Chen, M. Tan, A. Nemmar, W. Song, M. Dong, G. Zhang and Y. Li, Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheal-instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide, Toxicology (2006), 222, pp. 195–201.

13 Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, Gray C, Mui T, Yatera K, Zhang X, Xing L, Li Y, Laher I, Sin DD, Man SF, van Eeden SF. Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. (2008);295(1):L79-85

14 Nurkiewicz TR, Porter DW, Barger M, Millecchia L, Rao KM, Marvar PJ, Hubbs AF, Castranova V, Boegehold MA.Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure. Environ Health Perspect. (2006);114(3):412-9;

15 Yatera K, Hsieh J, Hogg JC, Tranfield E, Suzuki H, Shih CH, Behzad AR, Vincent R, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure promotes recruitment of monocytes into atherosclerotic plaques Am J Physiol Heart Circ Physiol. (2008);294(2):H944-53

16 Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennett BJ, Gong KW, Navab M, Harkema J, Sioutas C, Lusis AJ, Nel AE. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. Circ Res. (2008) 14;102(5):589-96.

17 Totlandsdal AI, Refsnes M, Skomedal T, Osnes JB, Schwarze PE, Låg M. Particle-induced cytokine responses in cardiac cell cultures--the effect of particles versus soluble mediators released by particle-exposed lung cells. Toxicol Sci. (2008);106(1):233-41

18 Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Polidori A, Arhami M, Gillen DL, Kleinman MT, Vaziri ND, Longhurst J, Zaldivar F, Sioutas C. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. Environ Health Perspect. (2008);116(7):898-906

19 Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, Aalto PP, Koskentalo T, Kulmala M, Salomaa V, Pekkanen J. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. Stroke. (2007);38(3):918-22.

20 Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. Clin Sci (Lond). (2008);115(6):175-87.

21 Cfr. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med. (2007)1;356(5):447-58

22 Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W. et al., Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, Inhal Toxicol (2004), 16, 437–445

23 Campbell, M. Oldham, A. Becaria, S.C. Bondy, D. Meacher, C. Sioutas, C. Misra, L.B. Mendez and M.T.A. Kleinman, Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain, Neurotoxicology 26 (2005), 133–140

24 M.L. Block and J.S. Hong, Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism, Prog. Neurobiol. (2005), 76, 77–98;

25 Calderón-Garcidueñas L, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. Toxicol Pathol. (2003);31(5):524-38

26 Calderón-Garcidueñas L, et al. Pediatric respiratory and systemic effects of chronic air pollution exposure: nose, lung, heart, and brain pathology Toxicol Pathol. (2007);35(1):154-62.

27 Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. J Expo Sci Environ Epidemiol. (2007);17(5):426-32

28 Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. Curr Opin Pediatr (2008);20:172–177.

29 Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK Dioxin (TCDD) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult Onset Disease and Sperm Epimutations. PLoS ONE (2012) 7(9): e46249

30 Wu J, Basha MR, Brock B, Cox DP, Cardozo-Pelaez F, McPherson CA, Harry J, Rice DC, Maloney B, Chen D, Lahiri DK, Zawia NH Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD. J Neurosci. (2008) 2;28(1):3-9.

31 Basha MR, Wei W, Bakheet SA, Benitez N, Siddiqi HK, Ge YW, Lahiri DK, Zawia NH. The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and beta-amyloid in the aging brain. J Neurosci. (2005) 26;25(4):823-9.

32 Alzheimer's Association. 2008 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2008 Mar;4(2):110-33

33 Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. Chem Res Toxicol. 2008;21(1):172-88

34 G. Oberdorster, Z. Sharp, V. Atudorei, A. Elder, R. Gelein and W. Kreyling et al., Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, Inhal Toxicol (2004),16 pp. 437–445

35 Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, et al. Neuroinflammation, hyperphosphorilated tau, diffuse amyloid plaques and down regulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults. J Alzheimers Dis. 2012; 28(1):93-107

36 Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank F, Vanhecke D, Ochs M, Gehr P. Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. (2008);294(5):L817-29

37 Adair-Kirk TL, Atkinson JJ, Senior RM.Smoke particulates stress lung cells. Nat Med. 2008 Oct;14(10):1024-5.

38 O'Connor, G.T., Neas, L., Vaughn, B. et al Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2008). 121(5), 1133-1139.

39 Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age N Engl J Med. (2004) 9;351(11):1057-67;

40 Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. Capitolo 13 Il caso degli Interferenti endocrini: una breve storia drammatica CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) (2013) pag 131-137

41 Environmental Protection Agency. Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency,1997

42 Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR, Hotchkiss AK, Gray LE Jr. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. Toxicol Sci. 2008 Sep;105(1):153-65

43 Tinwell H, Ashby J. Sensitivity of the immature rat uterotrophic assay to mixtures of estrogens. Environ Health Perspect. 2004; 112(5):575-82

44 Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. Int J Androl. (2010);33(2):443-62;

45 Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Annu Rev Physiol (2011);73:135–162

46 Grün F, Blumberg B. Endocrine disrupters as obesogens. Mol Cell Endocrinol (2009);304:19–29

47 James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. Int J Obes (Lond).(2008);32 Suppl 7:S120-6

48 Anway MD, Leathers C, Skinner MK. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. Endocrinology 2006;147:5515–5523

49 Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors Environ Health Perspect. 2003 ;111(4):389-94

50 Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens Nat Rev Endocrinol. (2010);6(7):363-70

51 Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet (1993); 341:1392-1395
52 Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maïmoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. Endocr Dev. 2012;22:56-71
53 Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daurès JP, Sultan C. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3155-62;
54 Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 2006, 18(5):487-491; Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F Clinical expression of precocious puberty in girls. Endocr Dev. (2012);22:84-100.
55 Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, Buzi F, Radetti G, Tatò L, Tonini G, De Sanctis C, Perissinotto E Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data Ital Journal Ped. 2012; 38: 38;
56 Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Int J Obes (Lond). (2008);32(7):1035-41
57 Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? Occup Environ Med (2001); 58: 281-288

FUMO, ALCOOL, CAFFÈ

La raccomandazione all'astensione dal fumo (anche passivo) in gravidanza è tassativa, a causa dei potenziali effetti negativi del fumo nel periodo gestazionale e post-gestazionale.
Attenzione particolare va posta alle madri fumatrici fin dal periodo preconcezionale (per l'effetto epigenetico sui gameti), durante la gestazione e l'allattamento.

FUMO

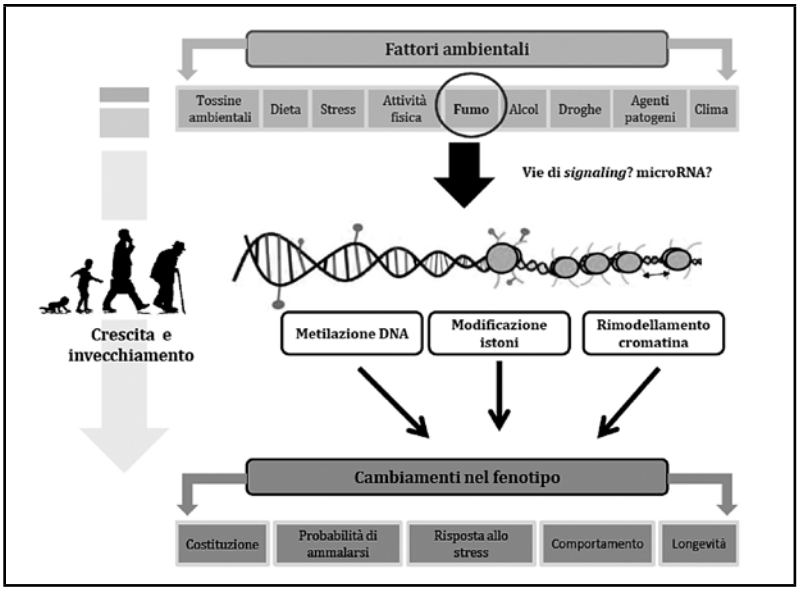
L'abitudine al fumo di tabacco è diffusa a livello mondiale e coinvolge più di 1 miliardo di soggetti; tale numero è destinato a raddoppiare entro il 2025. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tale abitudine causa più di 6 milioni di vittime all'anno e rappresenta un'importante capitolo della spesa sanitaria annua di tutti gli Stati[1]. Il fumo di tabacco è un'abitudine ancora molto diffusa nella popolazione. Anche molte donne in gravidanza sono fumatrici: dati del *European perinatal health report*, pubblicati nel 2008, hanno riportano che più del 10% delle donne fuma durante la gravidanza, nonostante gli effetti negativi sul feto e le conseguenze a lungo termine sulla salute del bambino siano noti da tempo.[2] Le maggiori difficoltà nell'abbandono della sigaretta si riscontrano in quelle donne che vivono con un partner fumatore e nelle donne che hanno più figli; non bisogna poi dimenticare che un ulteriore fattore "inibente" l'abbandono della sigaretta è il ruolo "calmante" ad essa associato.[3]
Il fumo di tabacco è una miscela chimica aerosolica costituita da particelle liquide (idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine, fitosteroli e metalli), denominate "fase particolata", sospese in gas (azoto, ossigeno, ma anche prodotti di combustione quali monossido di carbonio, diossido di carbonio e ossido nitrico) e composti semi-volatili (fenoli, cresoli).[4] La nicotina, un alcaloide prodotto dalle foglie della pianta di tabacco, è il componente fondamentale della sigaretta che, una volta inalato, raggiunge i diversi organi attraverso i vasi sanguigni.[5]
L'esposizione al fumo può iniziare già in età prenatale, attraverso la circolazione feto-placentale, per il fumo materno attivo " di prima mano" (in inglese *First-Hand Smoking* FHS) o per il fumo materno passivo "di seconda mano" (in inglese, *Second-Hand Smoking* SHS).
Durante l'infanzia e l'adolescenza un soggetto può essere esposto anche al fumo di "terza mano" (in inglese, *Third-Hand Smoking* THS), rappresentato dai residui tossici rilasciati da sigarette spente nell'ambiente. Tali residui si depositano su pelle, capelli, vestiti, tappezzeria, oggetti, mobili e possono essere inalati con effetti nocivi per la salute, soprattutto dei bambini.
Il fumo che si libera dalla sigaretta di un fumatore nell'ambiente e viene inalato involontariamente dalle persone che si trovano vicino viene anche definito fumo di tabacco ambientale (in inglese, *Environmental Tobacco smoke*, ETS).
Il fumo consiste in più di 4000 composti chimici, dei quali più di 250 sono stati identificati come cancerogeni o tossici (es, monossido di carbonio, acido cianidrico, butano, arsenico, idrocarburi policiclici aromatici). Il fumo passivo, prodotto dal tabacco che brucia ad alte temperature è più tossico del fumo inalato dal fumatore ed è particolarmente irritante per la mucosa bronchiale. Nella miscela che si genera con l'aria ambientale, infatti, le particelle prodotte dalla combustione presentano dimensioni ridotte e quindi sono più facilmente inalabili.[6]
L'ETS rappresenta il principale inquinante degli ambienti chiusi e contribuisce in modo significativo ad incrementare la morbilità e la mortalità dei soggetti esposti. Particolarmente suscettibili agli effetti nocivi del fumo di tabacco ambientale sono i bambini; durante la respirazione a volume corrente il bambino inala un volume di aria

pro kilogrammo di peso corporeo superiore rispetto all'adulto.
L'abitudine al fumo dei genitori, in particolare quello materno e dell'ambiente domestico, rappresenta la principale fonte di esposizione al fumo passivo, sebbene il bambino possa essere esposto anche nelle scuole, nei ristoranti e più in generale nei luoghi pubblici che frequenta.[7]

Box 2. Fumo di tabacco ed epigenetica

Secondo la teoria del *fetal programming* (dall'inglese, programmazione fetale), un ambiente intrauterino avverso può causare conseguenze negative sulla salute del feto (ridotta crescita fetale intrauterina, nascita pretermine, alterazione della funzionalità polmonare) e del bambino.[8]

La teoria epigenetica fornisce una spiegazione su come fattori ambientali e nutrizionali possano modificare il rischio di molte malattie comuni attraverso cambiamenti nell'espressione genica senza alternare la sequenza di DNA. I principali meccanismi epigenetici di regolazione comprendono: metilazione del DNA, *imprinting*, modificazione degli istoni e regolazione genica mediata da RNA non codificante (microRNA). Tali meccanismi possono verificarsi in ogni momento della vita di un individuo.[9] (Immagine modificata da *Epigenetics: the link between nature and nurture*. Mol Aspects Med 2013; 34: 753-64).[10]



I principali meccanismi epigenetici messi in relazione con l'esposizione al fumo di tabacco in utero riguardano la metilazione del DNA in alcuni geni associati con la restrizione della crescita (e.g. CYP1A1 promoter)[8,9]. Quanto più precocemente questi meccanismi si verificano, tanto maggiori saranno le conseguenze nel breve e nel lungo termine. Recentemente è stato segnalato l'accorciamento dei telomeri fetali come conseguenza dell'esposizione intrauterina al tabacco, a conferma di un effetto diretto del fumo di sigaretta sulla parte terminale del cromosoma composta di DNA altamente ripetuto.[11]

Fumo di tabacco e gravidanza: effetti a breve e lungo termine

È noto che il fumo in gravidanza è un fattore di rischio importante per basso peso alla nascita (LBW, *low birth weight*, ossia neonati con peso alla nascita <2500 g) e per nascita pretermine, soprattutto in caso di abitudine al fumo nel secondo e nel terzo trimestre.[12] L'associazione tra fumo durante la gravidanza e composizione corporea del neonato alla nascita sembra essere dose-dipendente (per ogni pacchetto fumato in gravidanza, infatti, c'è una riduzione della massa grassa di 0.7 g e di 2.1 g di massa magra).[13] I risultati degli studi che hanno analizzato l'effetto del fumo paterno (fumo quindi passivo) in gravidanza sono più conflittuali, anche se nella maggior parte dei casi sembra un forte fattore di rischio per basso peso alla nascita.[14]
Il meccanismo che spiega questa relazione tra basso peso alla nascita e fumo di tabacco risiede nel fatto che il monossido di carbonio ha un' elevata affinità per l'emoglobina e per altre molecole coinvolte nel trasporto dell'ossigeno (mioglobina, citocromo P450, citocromo ossidasi, complesso della catena respiratoria mitocondriale, etc), aumentando, quindi, i livelli di carbossiemoglobina nei vasi ombelicali con conseguente minore rilascio di ossigeno alle cellule del feto e successiva ipossia.[12] Ulteriori meccanismi coinvolti sono l'incremento dell'apoptosi delle cellule placentari (mediante alterazione della funzione della catena respiratoria con incremento dei radicali liberi dell'ossigeno)[15] e

la riduzione della sintesi di acido docosaesaenoico (DHA).[16] L'esposizione prenatale al fumo di sigaretta sembra influire sul DNA mitocondriale e sulla catena respiratoria, anche nel periodo neonatale.[17]
Il fumo di tabacco in gravidanza, inoltre, ha effetti nocivi anche a lungo termine, ossia sulla salute del bambino e sull' aumentato rischio di insorgenza di non communicable-diseases (NCDs).

Diversi studi hanno evidenziato, ad esempio, un **maggiore rischio di obesità** nei figli nati da madri fumatrici durante la gestazione[18,19] e come questo rischio sia strettamente dipendente dalla durata dell'abitudine al fumo materno.[20] È stato ipotizzato che gli effetti del fumo materno in gravidanza[21] potrebbero essere spiegati dall'ipotesi del "fenotipo risparmiatore", secondo cui un feto iponutrito (per il ridotto apporto di ossigeno legato al consumo di nicotina) presenterà dei cambiamenti permanenti nel metabolismo dell'insulina e nella distribuzione del grasso corporeo che favoriscono un'accelerata crescita post-natale.[22] Un'ulteriore spiegazione potrebbe risiedere in una vera e propria alterazione dei meccanismi che regolano l'assunzione e l'utilizzo di energia a livello ipotalamico, oltre che ad una differente attivazione di vie autonomiche e centrali (Ino T. Int J Obes 2008). Un recente studio di Raum et al.[23] ha mostrato che l'esposizione al fumo nei primi 12 mesi aumenta il rischio di sviluppare obesità a 6 anni di vita. Cutler et al.[24] hanno osservato che i bambini che vivono in famiglie con genitori fumatori hanno una probabilità maggiore (circa il doppio) di essere esposti ad alimenti non sicuri, il cui consumo si associa a scarsa attività fisica, scarso sviluppo neuropsicologico e scarso rendimento scolastico.
L'associazione tra **fumo di tabacco (materno ma anche paterno) e ipertensione nel bambino** è invece meno chiara. Alcuni studi riportano un'associazione tra fumo materno in gravidanza e aumentati valori di pressione sistolica o diastolica nel bambino[25,26], altri, invece, non trovano nessuna relazione.[27] I meccanismi che potrebbero essere coinvolti comprendono la disfunzione endoteliale, i cambiamenti nella struttura e nella funzione del rene, oltre che cambiamenti nella composizione corporea (soprattutto, un aumento del tessuto adiposo perivascolare).[28] Nei figli di madri che hanno fumato in gravidanza, sembra essere maggiore anche il rischio di alterazioni del metabolismo gluco-insulinemico e del quadro lipidico: sono riportati un aumentato rischio di diabete mellito di tipo 2[29] e di insulino-resistenza[30], soprattutto in caso di fumo prolungato (oltre i 4-6 mesi di gestazione), e un aumentato rischio di elevato BMI, elevata pressione arteriosa e alterato profilo lipidico.[31]
Il fumo materno durante la gravidanza si associa anche a un **aumentato rischio di respiro sibilante, asma, ipereattività bronchiale e bronchiti nel bambino**. L'esposizione al fumo ambientale riduce in misura variabile (0,5-7%) la capacità polmonare secondo quanto testimoniato da numerosi studi. L'effetto negativo dell'ETS sull'apparato respiratorio sembra essere dose-dipendente.[32] Bambini esposti hanno un maggiore rischio di sviluppare iperreattività bronchiale, respiro sibilante e asma o di presentare un peggioramento della sintomatologia se già affetti. Una revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Jaakkola J et al.[33] ha dimostrato che l'esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di sviluppare respiro sibilante ed asma fino al 20%. Tale rischio è particolarmente rilevante quando l'esposizione si verifica nel periodo post-natale ed è conseguente al fumo materno. Un recente studio longitudinale di corte condotto da Tabuchi et al.[34] ha confermato l'associazione tra esposizione al fumo passivo dei genitori nei primi anni di vita e asma ed evidenziato l'importanza del ruolo del fumo materno: bambini esposti al fumo passivo esclusivamente paterno non hanno un incremento statisticamente significativo di sviluppare asma rispetto ai bambini non esposti a fumo passivo. Quest'osservazione potrebbe essere giustificata dal maggior numero di ore che il bambino trascorre con la madre. Inoltre, l'esposizione al fumo in ambiente domestico chiuso (*indoor*) o aperto (*outdoor*) non si associa ad una differenza statisticamente significativa del rischio di sviluppare la malattia. La meta-analisi condotta da Burke et al.[35] ha mostrato che l'esposizione al fumo in epoca post-natale aumenta l'incidenza di respiro sibilante nei primi 2 anni di vita in misura maggiore rispetto all'esposizione pre-natale; al contrario l'incidenza di asma è maggiore se l'esposizione è intra-uterina. L'esposizione al fumo ambientale rappresenta, inoltre, il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle alte vie respiratorie. In particolare è stata osservata una maggiore incidenza di patologie dell'orecchio medio (otite media, perforazione timpanica, colestea-

toma, perdita dell'udito), ipertrofia adenoidea, faringo-tonsillite, broncopatia. L'ETS incrementa anche il rischio di sviluppare infezioni delle basse vie respiratorie; tale rischio è superiore rispetto a quello determinato dall'esposizione pre-natale, soprattutto per quanto riguarda la bronchiolite.[36]

Oltre alle infezioni respiratorie, la letteratura suggerisce che l'esposizione al fumo passivo determina un generale incremento del rischio patologie infettive, quali enterocolite necrotizzante, meningiti batteriche e AIDS (per trasmissione verticale del virus).

Numerosi studi hanno documentato, inoltre, un'aumentata incidenza di SIDS in lattanti esposti al fumo non solo in epoca pre-natale ma anche post-natale[37] verosimilmente per una compromissione della capacità delle cellule cromaffini adrenomidollari a fronteggiare lo stress ipossico causato dall'azione della nicotina.

Tabella 1 Effetti del fumo di tabacco dei genitori sulla salute dei figli. (a) Effetti dimostrati in vitro e/o in modelli animali. (b) Effetti ipotizzati nell'uomo.

Abitudine al fumo di tabacco dei genitori		
	Effetti sulla salute dei figli	
	A breve termine	A lungo termine
Durante la gravidanza		
Fumo materno	▪Ridotta variabilità della frequenza cardiaca fetale (b) ▪Nascita pretermine (b) ▪Ridotta crescita fetale (b) ▪Basso peso alla nascita (b) ▪Ridotta alveolizzazione (b)	•Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b) •Valori di pressione arteriosa maggiori rispetto alla media (a) (b) •Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b) •Aumentato rischio di sviluppare wheezing, asma, iperreattività bronchiale, alterazione della funzionalità polmonare, bronchiti (b)
Fumo paterno	•Basso peso alla nascita (b)	*Non completamente noti.*
Durante l'allattamento		
Fumo materno	•Aumentato rischio di morte improvvisa del lattante (SIDS) (b) •Alterazioni neuro-comportamentali (b) •Alterazioni del ritmo sonno-veglia (b)	•Aumentato rischio di sovrappeso ed obesità (a) (b) •Alterazione del metabolismo glucidico (a) (b) •Aumentato rischio di pneumopatie allergiche (a) (b)
Ambiente		Aumentata prevalenza di infezioni delle alte basse vie aeree, wheezing e asma (b)

Nelle ultime due decadi studi epidemiologici hanno studiato l'associazione tra esposizione al fumo di seconda mano in epoca pre e post natale e **rischio di sviluppare tumori** in età pediatrica. La recente metanalisi di Boffetta et al.[38], includente più di 30 studi epidemiologici, suggerisce che bambini esposti in epoca pre-natale al fumo materno hanno un rischio aumentato (circa 10%) di sviluppare neoplasie.[39]

Per quanto riguarda il *fumo materno* la maggior parte degli studi caso-controllo condotti negli ultimi 30 anni non mostra un'associazione significativa tra il fumo materno nel periodo precedente al concepimento o durante la gravidanza ed un aumentato rischio di sviluppare leucemia linfoblastica o mieloblastica.[40-60] Per quanto riguarda i tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), gli studi non mostrano un'associazione significativa con il fumo materno in gravidanza.[61] Pochi studi sono disponibili per l'epatoblastoma[62-65] e mostrano un aumentato rischio legato al fumo materno prima del concepimento.

Il fumo paterno prima del concepimento è stato suggerito come fattore di rischio per lo sviluppo di leucemia acuta. Il fumo di sigaretta potrebbe ridurre l'attività antiossidante plasmatica e tissutale e aumentare il danno ossidativo a carico del DNA degli spermatozoi.[66] La maggior parte degli studi (12 su 17) ha mostrato un'associazione positiva significativa tra fumo paterno prima del concepimento e un aumentato rischio di leucemia linfoblastica acuta.[67,68]

Per la leucemia mieloblastica acuta, il fumo paterno prima del concepimento è positivamente associato in 6 studi su 12.

Diverse meta-analisi sono state condotte: quella di Lee del 2009[68] ha mostrato che il rischio di leucemia linfoblastica acuta è associato al fumo paterno in generale, nello specifico al fumo prima ma non dopo il concepimento confermando i risultati dei singoli studi precedenti (in questa meta-analisi non è stato valutato il rischio durante la gravidanza). Un'altra meta-analisi del 2011 che include 18 studi mostra che il fumo paterno prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo è associato ad un aumentato rischio di sviluppare la leucemia linfoblastica acuta.[69] È riportata, inoltre, anche una positiva relazione dose-risposta per l'esposizione al fumo paterno prima della gravidanza e dopo.

I dati di queste meta-analisi rafforzano l'associazione tra il fumo paterno e la leucemia linfoblastica acuta, in generale e in modo particolare nel periodo prima del concepimento, mentre l'esposizione durante la gravidanza e dopo la nascita richiede ulteriori conferme.

Diversi studi su linfomi mostrano un rischio aumentato con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento, tuttavia la maggior parte è basato su campioni numericamente piccoli.[70]

Per quanto riguarda i tumori del cervello e del sistema nervoso centrale, gli studi non mostrano un'associazione con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento.[71,73]

Dati recenti suggeriscono, inoltre, che l'esposizione al fumo passivo nella prima infanzia può compromettere lo **sviluppo cognitivo**, riducendo le prestazioni scolastiche.[74] L'esposizione post-natale, in particolare, sembra associarsi a problemi di interazione sociale, disturbo dell'attenzione, instabilità emozionale, aggressività e comportamenti distruttivi non solo durante l'infanzia ma anche in adolescenza. È stata inoltre osservata un'associazione tra esposizione al fumo di seconda mano e sviluppo di deficit dell'attenzione/iperattività (in inglese, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* ADHD).

È difficile, tuttavia, identificare i meccanismi patogenetici sottostanti e soprattutto distinguere tra gli effetti conseguenti all' esposizione pre-natale e quelli conseguenti all' esposizione post natale al fumo passivo; nella maggior parte dei casi, infatti, le due modalità di esposizione co-esistono nello stesso soggetto. Tra le ipotesi più recenti ed accreditate vi è quella che suggerisce che la frammentazione del sonno con frequenti risvegli notturni, tipica di bambini esposti a SHS, potrebbe spiegare la riduzione del QI di questi ultimi e le conseguenti ridotte prestazioni cognitive e alterazioni comportamentali.[75]

Fumo di tabacco e allattamento al seno

Il fumo di tabacco influenza la durata dell'allattamento al seno, causandone un'interruzione precoce. Tale effetto sembra essere attribuibile a diversi meccanismi, tra i quali la percezione di un senso di inadeguatezza del proprio latte da parte della madre fumatrice e la maggiore suscettibilità dei bambini a sviluppare coliche e pianto inconsolabile, con conseguente necessità di ricercare altre modalità di allattamento. Il fumo materno, inoltre, può causare disordini neuro-comportamentali nel bambino. Tale effetto della nicotina dipende sia dal numero di sigarette *pro die* consumate dalla madre sia dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima sigaretta fumata e l'inizio della poppata.

Nel latte materno è presente una quantità di nicotina superiore al doppio di quella rilevabile nel sangue materno; questo dato è estremamente rilevante se si considera che non è ancora noto quando il lattante sviluppi la capacità di metabolizzare completamente la nicotina.

Nei figli di madri fumatrici è stata osservata una alterazione del ritmo sonno-veglia[76], caratterizzata da una riduzione del sonno non-REM e del sonno REM e da risvegli precoci immediatamente dopo l'esposizione al fumo. La nicotina sembra infatti esercitare effetti stimolanti sull'attività neuronale.

Il fumo di tabacco, infine, si associa a maggior rischio di sviluppare disturbi della memoria e dell'apprendimento nelle epoche successive della vita.

Importanti sono anche gli effetti che possono esercitare altri com-

ponenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), la cui attività inibitoria sul simporto sodio-iodio presente nelle ghiandole mammarie è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante.[77]

Gli effetti dell'esposizione al fumo di tabacco nel primo periodo della vita si osservano anche durante l'adolescenza e la vita adulta. È noto infatti che figli di madri che hanno fumato durante l'allattamento hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno. Un'altra possibile spiegazione è che l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno possa causare una sovra-esposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza.

Diversi studi hanno indagato gli effetti che la nicotina presente nel latte materno è in grado di indurre sulla funzionalità di organi ed apparati e sul ruolo che tale sostanza può rivestire nella patogenesi delle relative malattie in età adulta. Studi recenti condotti su modelli animali hanno dimostrato come il fumo materno induca cambiamenti istopatologici nel polmone, nel fegato e nel pancreas mediante l'inibizione dei meccanismi di protezione dal danno ossidativo.

Per quanto concerne il danno polmonare si precisa che l'effetto irritante esercitato dal fumo, in aggiunta al trasferimento di allergeni attraverso il latte materno, sembra portare all'insorgenza di manifestazioni respiratorie di natura allergica (asma e rinite).

Le organizzazioni internazionali della salute, tuttavia, affermano unanimi che i benefici che l'allattamento al seno può garantire sia alle madri che ai loro bambini superano il rischio dell'esposizione al fumo e l'allattamento al seno rimane la pratica di nutrizione indicata anche per i figli di madri che non smettono di fumare.

L'allattamento al seno rappresenta un efficace mezzo preventivo per lo sviluppo di malattie respiratorie acute. Considerando che un lattante può essere esposto a componenti del fumo di tabacco non solo attraverso il latte materno ma anche attraverso l'esposizione al fumo passivo o per contatto con il fumo di terza mano, ulteriori studi sono necessari per dimostrare gli effetti aggiuntivi della simultanea esposizione a fumo di seconda mano sulla salute dei bambini, anche perché questa esposizione è meno quantificabile. A tal proposito l'*American Academy of Pediatrics*[78] ha riconosciuto che il latte materno e il fumo dei genitori sono meno determinanti per la salute dei bambini rispetto all'alimentazione con formula e al fumo dei genitori.

L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni quantitative e qualitative nella composizione del latte materno. In particolare è stata osservata una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA), non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima Δ5-desaturasi, coinvolto della sintesi di queste sostanze nelle cellule della ghiandola mammaria.[79,80]

Utilizzo della sigaretta elettronica durante la gravidanza

Negli ultimi anni l'utilizzo della sigaretta elettronica è aumentato rapidamente, in particolare tra i giovani e gli adolescenti[81], complice anche il fatto che il suo utilizzo è ritenuto più sicuro rispetto ad una sigaretta tradizionale. Vi sono numerosi problemi, in particolare il rischio di sviluppare dipendenza da nicotina, il possibile passaggio da sigaretta elettronica al fumo di tabacco e infine i possibili effetti collaterali della nicotina che è comunque contenuta nelle sigarette elettroniche.[82,83]

Un altro problema è l'utilizzo della sigaretta elettronica durante la gravidanza data la combinazione della dipendenza da nicotina e dal fatto che è ritenuta sicura[84]: infatti è stato dimostrato che circa il 40% delle donne non sa che la sigaretta elettronica contiene nicotina e sempre il 40% delle donne la reputa meno pericolosa di una sigaretta convenzionale.

Definita anche come "dispositivo di rilascio di nicotina", la sigaretta elettronica è costituita da una batteria e da una resistenza che riscalda una soluzione di nicotina contenuta in un piccolo serbatoio per liberarla vaporizzata. La soluzione di nicotina tipicamente contiene glicole propilenico o glicerina vegetale come veicoli per la nicotina e varie sostanze aromatizzanti. Inoltre, negli ultimi modelli sono disponibili batterie con diversa potenza, per cui maggiore è la potenza della batteria maggiore è la nicotina che viene aspirata da chi ne fa uso.[85] Sul mercato sono stati immessi diversi marchi con un numero molto elevato di fragranze disponibili.

Elementi critici dell'utilizzo della

sigaretta elettronica riguardano la quantità di nicotina rilasciata, le potenziali sostanze dannose contenute in esse e i prodotti derivanti dalla combustione.

Recentemente è stato dimostrato che il rilascio di nicotina dalla sigaretta elettronica dipende dalla concentrazione di nicotina contenuta nel liquido, dalla temperatura raggiunta dalla resistenza e dal volume di aria inspirata. In termini pratici, se vengono utilizzate soluzioni ad elevate concentrazioni di nicotina ed il soggetto inala volumi elevati, la quantità di nicotina inalata sarà elevata. Inoltre, tanto più il consumatore diventa pratico nell'utilizzo della sigaretta elettronica tanto maggiore sarà l'inalazione di volumi elevati ed i livelli di nicotina arriveranno ed essere paragonabili a quelli di una sigaretta normale.[86]

Numerosi studi sull'effetto dell'esposizione prenatale alla nicotina sono stati eseguiti sugli animali che hanno consentito di capire quali fossero gli effetti. In particolare, quelli condotti su modello murino[87,88] hanno sottolineato come l' esposizione prenatale alla nicotina determini una maggiore ramificazione dell' albero bronchiale, con un effetto dose dipendente, grazie all' espressione del recettore colinergico nicotinico α7. Una volta nati, questi topi mostravano una riduzione della funzionalità respiratoria. Tale dato sottolinea come la nicotina stimoli la crescita delle cellule epiteliali e la ramificazione bronchiale generando vie aeree più lunghe, tortuose e strette in cui l'aria fatica maggiormente nel suo passaggio. Studi successivi[89] hanno dimostrato un'aumentata espressione di varie sottoclassi del recettore colinergico nicotinico α7 anche nelle cellule epiteliali, nei fibroblasti e attorno ai vasi delle vie respiratorie di topi sottoposti ad esposizione prenatale di nicotina, giustificando quindi una ridotta compliance respiratoria delle vie aeree. Inoltre, la nicotina è responsabile anche di modificazioni a livello alveolare con semplificazione degli alveoli, conseguente aumento del volume alveolare ma riduzione della superficie di scambio gassoso. Un simile effetto proliferativo è stato osservato anche sugli pneumociti di tipo II e sulle cellule neuroendocrine polmonari con conseguente aumento della produzione del surfattante.[90]

Infine va ricordato che l'esposizione materna alla nicotina in gravidanza aumenta i marcatori di stress ossidativo[91], effetto potenzialmente reversibile con la somministrazione di vitamina C.[92]

Recenti evidenze sottolineano come la maggior parte degli effetti del fumo in gravidanza sulla funzionalità polmonare del bambino sono mediati dalla nicotina, rendendo quindi altamente probabile che l'uso della sigaretta elettronica in gravidanza potrebbe avere lo stesso effetto dannoso delle sigarette convenzionali.[93] È pertanto auspicabile che attraverso specifici interventi educativi sia possibile attuare un'efficace prevenzione degli effetti negativi sui nascituri.

ALCOOL

La raccomandazione all'astensione dall' assunzione di bevande alcoliche in gravidanza è tassativa, a causa dei possibili effetti negativi delle bevande alcoliche sia nell'immediato periodo neonatale che a nel lungo termine.

L'alcool etilico è un potente agente teratogeno ed una delle principali cause di anomalie congenite e ritardo cognitivo di origine non genetica. Che l'abuso di alcool in gravidanza potesse essere dannoso per il feto era noto già in tempi antichi. Si possono trovare riferimenti persino nella Bibbia (Giudici, 13:7: "*Ecco, tu concepirai e partorirai un figlio; ora non bere né vino né bevanda alcolica*") o negli scritti di filosofi greci quali Aristotele, a cui si attribuisce l'osservazione per cui "…*le donne sciocche, ubriache e sventate molto spesso concepiscono bambini simili a loro, cupi e lamentevoli*…".

Il legame tra l'esposizione all'alcool etilico in utero e la presenza di anomalie congenite e disturbi cognitivi non è stato tuttavia unanimemente riconosciuto dal mondo scientifico fino agli anni '60, anni in cui i lavori pubblicati da Lemoine, in Francia, nel 1968[94] e successivamente da Jones e Smith, negli Stati Uniti, nel 1973[95] richiamarono fortemente l'attenzione su quella che è ormai nota come *sindrome alcoolica fetale*, quadro che rientra nel gruppo più ampio dei *disturbi dello spettro alcoolico fetale*.

La diagnosi di **sindrome alcoolica fetale** (*fetal alcohol syndrome*, **FAS**) si pone in presenza di quattro elementi fondamentali: dismorfismi faciali, ritardo di crescita, anomalie del sistema nervoso centrale ed as-

sunzione di alcool in gravidanza da parte della madre.[96,97]

Dismorfismi facciali: labbro superiore sottile, solco naso-labiale allungato e piatto, rima palpebrale corta ed ipoplasia medio-faciale rappresentano il fenotipo caratterizzante degli individui affetti da sindrome feto-alcoolica. Sono state identificate altre anomalie cranio-faciali ricorrenti in soggetti esposti ad alcool etilico in gravidanza che non rientrano nei criteri diagnostici di FAS, quali le pieghe epicantiche, il naso con columella prominente, la radice nasale piatta, la micrognazia, le anomalie delle orecchie, i padiglioni auricolari scarsamente modellati.

Ritardo di crescita: i soggetti affetti da sindrome alcoolica fetale possono essere affetti da ritardo di crescita sia pre- che post-natale, con peso, altezza o BMI ai limiti inferiori per sesso ed età. Ciò è evidente soprattutto nell'infanzia, sembra invece che le disparità in peso ed altezza rispetto ai coetanei sani si attenuino con il raggiungimento dell'età adulta.

Anomalie del sistema nervoso centrale: si può trattare di anomalie strutturali e/o funzionali. Tra le prime rientrano la microcefalia e le anomalie di sviluppo di strutture quali il verme cerebellare, i gangli della base e l'ippocampo. Tra le seconde invece sono compresi disturbi cognitivi (basso quoziente intellettivo, difficoltà nell'apprendimento - soprattutto in aritmetica, ma anche in lettura e scrittura -, disturbi della memoria), disturbi della funzionalità esecutiva e della capacità di astrazione, disturbi motori (scarsa coordinazione, ipotonia), iperattività e disturbi dell'attenzione, difficoltà nelle interazioni e nella socializzazione.

Assunzione di alcool in gravidanza: a seconda delle diverse linee guida si può porre diagnosi di FAS solo in presenza di un'assunzione materna di alcool accertata (mediante appositi questionari o la ricerca di marcatori di origine materna o neonatale) oppure anche in presenza del solo sospetto di abuso alcoolico in gravidanza.

La sindrome alcolica fetale rientra nella più ampia categoria dei 'disturbi dello spettro alcoolico fetale' (*fetal alcohol spectrum disorders*, FASD). Si tratta di condizioni cliniche in cui si possono presentare dismorfismi faciali, anomalie del sistema nervoso centrale e ritardo di crescita, in vari gradi di espressione ed in associazione al consumo di alcool materno in gravidanza.[98-100]

La prevalenza di FASD è varia a seconda della popolazione studiata. Una recente metanalisi[101] ha stimato una prevalenza, a livello globale, di 2,89:1000 per la sindrome alcoolica fetale e complessivamente di 23:1000 per i disturbi dello spettro alcoolico fetale (con una prevalenza maggiore in Sudafrica, Stati Uniti e Canada). Uno studio condotto in Italia tra il 2006 ed il 2008 su bambini in età scolare[102], ha stimato una prevalenza di FAS di 4-12:1000 e di FASD di 23-62:1000.

I disturbi neurologici presenti in individui affetti da FASD possono essere ricondotti ad un danno ubiquitario del sistema nervoso centrale causato dall'alcool etilico, con aumentato danno ossidativo, induzione di apoptosi, diminuite interazioni cellulari, disorganizzazione strutturale, errori nella migrazione neuronale. Il danno dell'alcool riguarda sia, direttamente, i neuroni, che, indirettamente, le cellule gliali che ne influenzano migrazione e plasticità.

I meccanismi epigenetici che contribuiscono al danno da alcool etilico sul sistema nervoso centrale, sono: alterata metilazione del DNA, modificazione di proteine istoniche, disregolazione di molecole di microRNA che interagiscono con l'RNA messaggero e ne regolano l'attività.[103,104] Queste modificazioni epigenetiche compromettono la neurogenesi e lo sviluppo di comunicazioni intercellulari e circuiti neurali. Possono essere modifiche *de novo* oppure trasmesse dalla cellula madre alle cellule figlie; è stato inoltre ipotizzato anche un contributo paterno a questi disturbi, poiché il consumo di alcool prima del concepimento può alterare il *pattern* di metilazione dell'RNA messaggero negli spermatozoi. L'alcool inoltre è causa di ipossia fetale, sia poiché induce ipossia nella madre sia tramite la risposta vasocostrittiva che hanno la placenta ed i vasi ombelicali in presenza di quantità anche ridotte di alcool. All'ipossia fetale sono attribuibili ritardo di crescita intrauterino e danno cellulare sia a livello del sistema nervoso centrale che di tutti gli altri organi che presentano anomalie di sviluppo nei soggetti affetti da FASD.

L'esposizione ad alcool etilico in gravidanza può determinare altre condizioni cliniche che non rientrano nei criteri per la diagnosi di FASD. Tra queste condizioni vanno sottolineati i disturbi del sistema immunitario.[105] Il consumo di alcool in gravidanza aumenta il rischio di parto prematuro, e nei nati prematuri le complicanze infettive hanno una maggiore frequenza. In particolare infezioni e complicanze respiratorie, neurologiche, gastroenteriche e cardiocircolatorie hanno mostrato

una maggiore incidenza rispetto ai neonati non esposti ad alcool. È stato inoltre osservato un maggior rischio infettivo anche nei nati a termine esposti ad alcool durante la gravidanza, qualsiasi fosse l'entità del consumo materno. Studi condotti su animali hanno osservato, in soggetti esposti ad alcool etilico durante la vita fetale, un danno ad alcune proteine del surfattante che riducono la funzionalità di linfociti T, cellule dendritiche e macrofagi alveolari. Inoltre è stata osservata una riduzione del glutatione nello spazio alveolare con conseguente danno ossidativo per i macrofagi. È stata inoltre ipotizzata una compromissione dell'immunità innata ed adattativa legata alla deplezione di zinco osservata in soggetti esposti all'alcool in utero.

All'abuso di alcool in gravidanza si associano inoltre malformazioni cardiache, renali, scheletriche, oculari ed auricolari.

I soggetti affetti da FASD hanno infine una prevalenza aumentata, rispetto alla popolazione generale, di anomalie del sistema nervoso periferico, otite media cronica o ricorrente, disturbi visivi, patologie retiniche, ipoacusia centrale o di conduzione, anomalie vertebrali.

L' esposizione ad etanolo in gravidanza aumenta il rischio di neoplasie in quanto l'etanolo attraversa la barriera placentare e l'acetaldeide e i suoi metaboliti possono esercitare un'attività mutagenica sul feto.[107]

Una meta-analisi condotta su 21 studi caso-controllo[106] ha mostrato un maggiore rischio di sviluppo di leucemia nei bambini che erano stati esposti all' alcool durante la gravidanza. La recente rivalutazione della IARC[108] conferma questa associazione, ma nota la presenza di eterogeneità fra gli studi e l'assenza di una relazione dose-effetto che potrebbe indicare un problema di *recall bias* da parte dei genitori.

Il consumo di alcool è stato valutato in rari studi su tumori cerebrali, neuroblastoma, tumore di Wilms, epatoblastomi, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, che non hanno dato risultati significativi. Sono necessari ulteriori studi con una raccolta più dettagliata del consumo di alcool per confermare questa associazione.

È molto difficile stabilire quale sia, e se esista, una quantità "sicura" di alcool da poter assumere in gravidanza. Un consumo a rischio (ad esempio '*binge drinking*' o eccessivo consumo quotidiano di bevande alcooliche, la cui soglia è peraltro variabile a seconda degli studi) è sicuramente associato ad un aumentato rischio di esiti avversi fetali, mentre non esistono dati chiari ed univoci su un consumo scarso o moderato di bevande alcooliche. La suscettibilità all'alcool è infatti varia, e dipende da fattori genetici, sia materni che fetali, ambientali e nutrizionali, all'età materna ed a patologie concomitanti.

Alcool e allattamento al seno

Se è ben chiaro che il consumo di alcool in gravidanza possa provocare frequenti e gravi danni al feto, il rischio durante l'allattamento al seno non è ben definito.

L'alcool consumato dalla madre passa facilmente nel latte materno in concentrazioni simili a quelle del plasma. Il neonato nelle prime settimane di vita ha però una velocità di detossificazione ridotta del 50% rispetto alla madre.

Sono stati riportati numerosi effetti avversi dell'assunzione di alcool attraverso il latte materno anche per quantità moderate: alterata attività motoria, sonnolenza o insonnia, perdita di peso e diminuita assunzione di latte, rischio di ipoglicemia. Quando i livelli ematici materni di alcool raggiungono i 300 mg/dl, sono stati osservati letargia e sopore.

Il dosaggio di alcool responsabile di gravi danni neuronali e morte in un neonato di 3 kg di peso è stato stimato rispettivamente di 450 mg e 9 g.

L'American Academy of Pediatrics (AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs, Pediatrics 2011) considera il consumo di alcool compatibile con l'allattamento al seno, ma poiché non è possibile stabilire una soglia di sicurezza della concentrazione dell'alcool nel latte materno, raccomanda di allattare al seno il neonato prima di consumare alcool e di ritardare la successiva poppata di almeno 2-3 ore dall'assunzione dell'alcool.

Il consumo elevato e cronico di alcool non è raccomandato durante l'allattamento al seno.[109]

CAFFÈ

Durante il periodo della gravidanza è raccomandabile l'assunzione di quantità di caffeina in dosi che non superino i 200 mg al giorno per gli effetti collaterali cui è esposto il feto. È bene sottolineare che la caffeina è contenuta non solo nel caffè ma anche in altre bevande (tè, cola) e in alcuni alimenti (cioccolato).

Quantità di caffeina
Espresso o moka 40-80 mg per tazzina - Caffè americano 115-120 mg per tazza - Caffè istantaneo 65-100 mg per tazza - Caffè decaffeinato <5 mg per tazzina - Cappuccino 70-80 mg per tazza - Cioccolata 30-40 mg per barretta da 60 gr - Tè 40-50 mg per tazza - Bevande tipo cola 35-50 mg per lattina - Bibite energetiche con caffeina o guaranà 50-100 mg

La caffeina, nonostante il suggerimento di diminuirne il consumo, é largamente usata dalle donne gravide e dalle madri che allattano in particolare attraverso il consumo di bevande che la contengono: caffè, tè e bibite al gusto cola.

Il consumo di caffè in gravidanza è stato associato ad un aumentato rischio di leucemia acuta, con un rischio che va dal 22% al 72% in base alla quantità di caffè consumata. Tale associazione è significativa sia per la leucemia linfoblastica che per quella mieloblastica.[110] Il caffè contiene infatti una grande quantità di caffeina, inibitore della topoisomerasi II (TOPO II), enzima implicato nella trascrizione e replicazione del DNA. Un'eccessiva esposizione ad inibitori della topoisomerasi II in gravidanza potrebbe portare ad anomalie nel feto.

Gli effetti della caffeina si estendono anche al periodo dell'allattamento. Il picco di concentrazione del livello di caffeina nel latte materno avviene circa 1-2 ore dopo l'ingestione. La dose media di caffeina nel latte dopo un abbondante consumo materno (750 mg/die o 6-8 tazze di caffè al giorno) é 0,6-0,8 mg kg^{-1} die^{-1},[111] dosaggio significativamente inferiore a quello utilizzato come stimolante della respirazione nel trattamento delle apnee del neonato prematuro. A causa dell'immaturità delle vie del metabolismo epatico, l'eliminazione della caffeina nel neonato é sorprendentemente lenta; perciò, i neonati allattati al seno con significativa assunzione quotidiana di caffeina attraverso il latte materno, possono potenzialmente accumulare concentrazioni tossiche di caffeina con conseguenti reazioni avverse quali irritabilità e insonnia.

Irritabilità, vomito e insonnia sono stati osservati nei neonati allattati da madre con elevato consumo di caffeina. I dati della letteratura evidenziano concentrazioni molto variabili di caffeina nel latte materno delle donne che la consumano: 47-4000 ng/ml, da cui si stima una dose variabile assunta dal neonato di 7-600 ug/kg/die.

Nessuno studio della letteratura evidenzia però una precisa correlazione attendibile tra la concentrazione della caffeina nel latte materno e la comparsa degli eventi avversi nel neonato.

L'Accademia Americana di Pediatria (AAP) (AAP-*American Academy of Pediatrics Committee on drugs, Pediatrics* 2011) considera la caffeina compatibile con l'allattamento al seno, raccomandandone un uso occasionale e restringendone il consumo a 300 mg/die pari a circa tre tazze di caffè.

Bibliografia

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco. World Health Organization 2011; ISBN 978 92 4 156426 7.
2. "EURO-PERISTAT. European Perinatal Health Report by the EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEOSTAT, 2008" http://www.europeristat.com
3. Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. Drug Alcohol Rev 2010; 29: 81-90.
4. Thienlen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. Exp Toxicol Pathol 2008; 60:141-56.
5. Lisboa PC, de Oliveira E, de Moura EG. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. Front Physiol 2012; 3:437.
6. Pietinalho A, Pelkonen A, Rytilä P. Linkage between smoking and asthma. Allergy. 2009; 64(12):1722-7.
7. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. Eur J Pediatr 2009; 168:897-905.
8. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects in child development. Dev Psychopathol 2012; 24:1377-90.
9. Lee KW, Richmond R, Hu P et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. Environ Health Perspect 2015;123:193-9.
10. Tammen SA, Friso S, Choj SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. Mol Aspects Med 2013; 34(4): 753-64.
11. Salihu HM, Pradhan A, King L et al. Impact of intrauterine tobacco exposure on fetal telomere length. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:205.e1-8.
12. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. Pediatr Neonatol 2014; 55:20-7.
13. Harrod CS, Reynolds RM, Chasan-Taber L, Fingerlin TE, Glueck DH, Brinton JT, Dabelea D. Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: the health start study. J Pediatr 2014; 165:707-12.
14. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93:F351-61.
15. Garrabou G, Hernàndez AS, Catálan García M et al. Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. Addict Biol 2016;21:159-70.
16. Agostoni C, Galli C, Riva E, Colombo C, Giovannini M, Marangoni F. Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mother who smoke. J Pediatr 2005; 147:854-6.
17. Pirini F, Guida E, Lawson F, et al. Nuclear and mitochondrial DNA alterations in newborns with prenatal exposure to cigarette smoke. Int J Environ Res Public Health 2015; 12:1135-55.
18. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and

offspring obesity: meta-analysis. Pediatr Int 2010; 52:94-9 – Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Metrnal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. Int J Obes 2008; 32:201-10.
19. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta analysis. Int J Obes 2008; 32:201-10.
20. Ino T, Shibuya T, Saito K, Inaba Y. Relationship between body mass index of offspring and maternal smoking during pregnancy. Int J Obes 2012: 36:554-8.
21. Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect ob future offspring obesity? Evidence from a prospective cohort study. Am J Epidemiol 2006; 164:317-25.
22. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? Bioessays 2008; 30:156-66.
23. Raum E, Kpper-Nybelen J, Lamerz A, Hebebrand J, Herpertz Dahlmann B, Brenner H. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6. Obesity 2011;19(12):2411–7.
24. Cutler Triggs C, Fryer G, Miyoshi T, Weitzman M. Increased rates and severity of child and adult food insecurity in households with adult smokers. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162(11):1056–62.
25. Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. Obes Res 2005; 13:2012-8
26. Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, de Jong BM, van der Zalm MM, van Putte-Katier N, Kimpen JL, Uiterwaal CS. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. Hypertension 2007; 50:572-8
27. Whincup PH, Cook DG, Papacosta O. Do maternal and intrauterine factors influence blood pressure in childhood? Arch Dis Child 1992; 67:1423-9
28. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. Toxicol Sci 2010; 116:364-74.
29. Motgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. BMJ 2002; 324:26-7.
30. Thiering E, Brüske I, Kratzsch J et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. Int J Hyg Environ Health 2011; 214:361-8.
31. Huang RC, Burke V, Newnham JP et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. Int J Obes 2007; 31:236-44.
32. Pietinalho A, Pelkonen A, Rytilä P. Linkage between smoking and asthma. Allergy. 2009; 64(12):1722-7.
33. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. Am J Public Health 2004; 94:136-40.
34. Tabuchi T, Fujiwara T, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Ozaki K, Kondo N. Maternal and paternal indoor or outdoor smoking and the risk of asthma in their children: A nationwide prospective birth cohort study. Drug and Alcohol Dependence 2015; 147:103–108.
35. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012;129 (4):735–44.
36. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta- analysis. Respir Res 2011;12:5.
37. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. Leg Med (Tokyo) 2013;15(3):115–21.
38. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. Environ Health Perspect. 2000;108:73-82.
39. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, Behavioral, and Cognitive Effects of Prenatal Tobacco and Postnatal Secondhand Smoke Exposure. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2014;44:219-24.
40. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? Int J Epidemiol. 1985;14:555-559.
41. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. Tumori. 1990;76:413-419.
42. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. Am J Epidemiol. 1991;133:123-132.
43. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. Ann Epidemiol. 1995;5:354-359.
44. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. J Natl Cancer Inst. 1996;88:24-31.
45. Ji BT, Shu XO, Linet MS et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. J Natl Cancer Inst. 1997;89:238-244.
46. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. Cancer. 1999;85:1380-1388.
47. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). Br J Cancer. 2001;84:141-146.
48. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Br J Cancer. 2003;88:373-381.
49. Menegaux F, Steffen C, Bellec S et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. Cancer Detect Prev. 2005;29:487-493.
50. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. Am J Epidemiol. 2006;163:1091-1100.
51. Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007;21:293-299.
52. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. Cancer Causes Control. 2008;19:283-295.
53. Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). Cancer Causes Control. 2008;19:1277-1290.
54. Milne E, Greenop KR, Scott RJ et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Am J Epidemiol. 2012;175:43-53.
55. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22:1600-1611.
56. Farioli A, Legittimo P, Mattioli S et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the SETIL case-control study. Cancer Causes Control. 2014;25:683-692.
57. Mattioli S, Farioli A, Legittimo P et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study. PLoS One. 2014;9:e111028.
58. Orsi L, Rudant J, Ajrouche R et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. Cancer Causes Control. 2015;26:1003-1017.
59. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. J Oncol. 2011;2011:854584.
60. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. Environ Health Perspect. 2000;108:73-82.
61. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. J Neurooncol. 2002;57:51-57.
62. Pu CL, Guo CB, Jin XQ et al. [Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2009;17:459-461.
63. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol. 2006;163:818-828.
64. Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. Br J Cancer. 2004;90:1016-1018.
65. Spector LG, Ross JA. Smoking and hepatoblastoma: confounding by birth weight? Br J Cancer. 2003;89:602.
66. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. Mutat Res. 1996;351:199-203.
67. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. Int J Epidemiol. 1999;28:631-639.
68. Lee KM, Ward MH, Han S et al. Paternal smoking,

genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. Leuk Res. 2009;33:250-258.
69. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. J Oncol. 2011;2011:854584.
70. IARC. Personal habits and indoor combustions. [100E]. 2012. Lyon. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
71. Cordier S, Monfort C, Filippini G et al. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. Am J Epidemiol. 2004;159:1109-1116.
72. Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. Int J Cancer. 2002;100:206-213.
73. Plichart M, Menegaux F, Lacour B et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). Eur J Cancer Prev. 2008;17:376-383.
74. Davis e t al. Passive Smoke Exposure and Its Effects on Cognition, Sleep, and Health Outcomes in Overweight and Obese Children. Child Obes 2016;12(2):119-25.
75. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, Behavioral, and Cognitive Effects of Prenatal Tobacco and Postnatal Secondhand Smoke Exposure. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2014;44:219-241.
76. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. Pediatrics 2007; 120:497-502.
77. Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, Garcia TR, Lima Ede F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. Rev Paul Pediatr 2013; 31:392-7.
78. AAP-American Academy of Pediatrics Committee on drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108:776-89.
79. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. Nutrients 2014; 6:1711-1724.
80. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Martysiak-Zurowska D, Krykowski G, Zagierski M, Kaminska B. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. Acta Paediatr 2013; 102:e353-9.
81. Arrazola RA, Neff LJ, Kennedy SM, Holder-Hayes E, Jones CD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco use among middle and high school students: United States, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:1021–1026.
82. Porter L, Duke J, Hennon M, Dekevich D, Crankshaw E, Homsi G, Farrelly M. Electronic cigarette and traditional cigarette use among middle and high school students in Florida, 2011-2014. Plos One. 2015;10:e0124385.
83. Wills TA, Knight R, Williams RJ, Pagano I, Sargent JD. Risk factors for exclusive e-cigarette use and dual e-cigarette use and tobacco use in adolescents. Pediatrics 2015;135:e43–e51.
84. Mark KS, Farquhar B, Chisolm MS, Coleman-Cowger VH, Terplan M. Knowledge, attitudes, and practice of electronic cigarette use among pregnant women. J Addict Med 2015;9:266–272.
85. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, El Hellani A, Baalbaki R, Saliba N, Shihadeh A. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. Nicotine Tob Res 2015;17:150–157.
86. Farsalinos KE, Spyrou A, Stefopoulos C, Tsimopoulou K, Kourkoveli P, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Poulas K, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and na¨ıve users (smokers). Sci Rep 2015;5:11269.
87. Wongtrakool C, Roser-Page S, Rivera HN, Roman J. Nicotine alters lung branching morphogenesis through the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007;293: L611–L618.
88. Wuenschell CW, Zhao J, Tefft JD, Warburton D. Nicotine stimulates branching and expression of SP-A and SP-C mRNAs in embryonic mouse lung culture. Am J Physiol 1998;274:L165–L170.
89. Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. Eur Respir J 2004;23:906–915.
90. Fu XW, Nurse CA, Farragher SM, Cutz E. Expression of functional nicotinic acetylcholine receptors in neuroepithelial bodies of neonatal hamster lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285:L1203–L1212.
91. Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. Eur J Pediatr 2011;170:645–651.
92. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, Bunten C, Leiva M, Gonzales D, Hollister-Smith J, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311:2074–2082.
93. Spindel ER and McEvoy CT. The Role of Nicotine in the Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Development and Childhood Respiratory Disease Implications for Dangers of E-Cigarettes. AJRCCM 2016;193:486-494.
94. Lemoine, P; Harousseau, H; Borteyru, JP; Menuet, JC; Children of Alcoholic Parents - Observed Anomalies: Discussion of 127 Cases. Ouest Med 1968; 8: 476–482
95. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet 1973;302:999-1001.
96. Coles, CD; Gailey, AR; Mulle, JG; Kable, JA; Lynch, ML; Jones, KL; A Comparison Among 5 Methods for the Clinical Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2016; 40 (5): 1000-1009.
97. Cunningham, FG; Leveno, KJ; Bloom, SL; Spong, CY; Dashe, JS; Hoffman, BL; Casey, BM; Sheffield, JS; Williams Obstetrics, 24th edition; McGraw Hill 2014
98. Guida alla diagnosi dello spettro dei disordini feto-alcolici. A cura dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, 2010.
99. Dorrie, N; Focker, M; Freunscht, I; Hebebrand, J; Fetal alcohol spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 2014; 23: 863–875 .
100. Popova, S; Lange, S; Shield, K; Mihic, A; Chudley, AE; Mukherjee, RAS; Bekmuradov, D; Rehm, J; Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 978–87.
101. Roozen, S; Peters, GY; Kok, G; Townend, D; Nijhuis, J; Curfs, L; Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. Alcohol Clin Exp Res, 2016; 40(1):18-32
102. May, PA; Fiorentino, D; Coriale, G; Gossage, JP; Kalberg, WO; Hoyme, HE; Aragòn, AS; Buckley, D; Stellavato, C; Robinson, LK; Jones, KL; Manning, M; Ceccanti, M; Prevalence of Children with Severe Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Communities Near Rome, Italy: New Estimated Rates Are Higher than Previous Estimates. Int. J. Environ. Res. Public Health 2011; 8: 2331-2351
103. Basavarajappa, BS; Subbanna, S; Epigenetic Mechanisms in Developmental Alcohol-Induced Neurobehavioral Deficits. Brain Sci 2016: 6(2)
104. Wilhelm, CJ and Guizzetti, M; Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview from the Glia Perspective. Front Integr Neurosci 2016; 9:65
105. Gauthier TW; Prenatal Alcohol Exposure and the Developing Immune System. Alcohol Research 2015; 37(2): 279-85.
106. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. Cancer Epidemiol. 2015;39 Suppl 1:S67-S74.
107. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:1238-1260.
108. IARC. Personal habits and indoor combustions. [100E]. 2012. Lyon. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
109. Allattamento al seno e uso del latte materno/umano. Position Statement 2015 SIP, SIN, SICuPP, SIGENP e SIMP.
110. Cheng J, Su H, Zhu R et al. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210:151.
111. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione, Ottobre 2014. SICS Editore.

LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI DELLA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA

OBESITÀ

Key points

Una causa emergente di obesità e' presumibilmente il mismatch tra la programmazione embrio-fetale e la nutrizione ipercalorica del "cibo spazzatura" in un ambiente in rapidissimo cambiamento.

Situazioni di stress in gravidanza e nei primi anni di vita del nuovo nato, agendo sul microambiente uterino, possano causare una riprogrammazione epigenetica (fetal programming) a carico dei geni destinati al controllo metabolico-endocrino dell'organismo.

Obesità come condizione endocrino-metabolica francamente patologica, in grado di favorire l'insorgenza di insulino-resistenza-sindrome metabolica-diabete 2, ipertensione, malattie cardio-vascolari e altre patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche.

Il tessuto adiposo dell'obeso è un organo secernente in cui prevale un fenotipo infiammatorio associato a notevole incremento tanto numerico che di volume degli adipociti; infiltrazione massiva di macrofagi attivati; angiogenesi limitata e conseguente ipossia con induzione di un programma fibrotico.

In pochi decenni sono state immesse nell'ambiente migliaia di nuove sostanze (distribuzione ubiquitaria di idrocarburi policiclici aromatici, ftalati, bisfenolo A , tributilina e l' obesogen hypothesis), derivate da processi industriali, resistenti al metabolismo e capaci di concentrarsi nella catena alimentare e in grado di agire da interferenti endocrini.

Gli interferenti endocrini mimando o interferendo con l'azione degli ormoni naturali (estrogeni, androgeni, ormoni tiroidei, ipotalamici e ipofisari) promuovono l'iperplasia degli adipociti, facilitando le pathways dell'adipogenesi, disturbano l'omeostasi lipidica e interferiscono con i meccanismi feedback dell'appetito e della sazietà.

Alcune ricerche suggeriscono una trasmissione da una generazione alla successiva del danno epigenetico e quindi della predisposizione all'obesità.

La prevalenza dell'obesità è in aumento sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo e sta rapidamente diventando un problema di salute pubblica in tutto il mondo da mettere presumibilmente in relazione con la rapidità delle trasformazioni alimentari e degli stili di vita e quindi con il *mismatch* tra la programmazione embrio-fetale e le nuove esigenze poste da un ambiente in rapidissimo cambiamento e, soprattutto, da una nutrizione ipercalorica ricca di grassi e zuccheri ("cibo spazzatura")

Nel 2010, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che più di 700 milioni di persone sono obese e che circa 2 miliardi di persone sono sovrappeso. Anche la prevalenza dell'obesità infantile è in aumento e ciò costituisce un importante fattore di rischio per il futuro. Inoltre, la maggior parte degli individui affetti da obesità presenta svariate comorbidità che si traducono in una condizione endocrino-metabolica francamente patologica, in grado di favorire l'insorgenza di gravi complicanze come insulino-resistenza-sindrome metabolica-diabete 2, ipertensione, malattie cardio-vascolari e di altre patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche. Il *Rand Institute* ha calcolato che l'obesità predispone a tali patologie più di indigenza, fumo o alcool.[1]

Secondo alcuni studi i bambini in sovrappeso avrebbero un rischio 5 volte maggiore di ridotta qualità della vita per problemi di salute: un rischio simile a quello che si osserva nei bambini affetti da cancro[2]. E secondo alcuni autori l'impatto psicologico dell'obesità non è meno devastante delle implicazioni di ambito organico[3].

È ormai ampiamente dimostrato non solo che i bambini obesi sono a rischio di diventare adulti obesi[4], ma anche che l'obesità è il prodotto di una imperfetta programmazione di organi e tessuti nelle prime fasi della vita.

Si è calcolato che oltre il 60% dei bambini che sono in sovrappeso prima della pubertà sarà in sovrappeso in età adulta.

Via via che la ricerca ha trasformato, in particolare nel corso dell'ultimo decennio, la nostra rappresentazione del tessuto adiposo e delle sue mansioni e funzioni, costringendoci a riconoscere in esso il più esteso organo endocrino in grado di secernere decine di molecole-segnale e di ormoni, in risposta alle diverse informazioni e alle esigenze dell'organismo e di contribuire in modo significativo alla regolazione della pressione arteriosa, della secrezione

di altri ormoni e della coagulazione del sangue[5], anche i meccanismi patogenetici fondamentali all'origine di obesità e *diabesità* sono stati rivisitati[6].

I punti chiave della *nuova rappresentazione* possono essere riassunti in questi termini:

(1) il tessuto adiposo svolge importanti funzioni endocrino-metaboliche e immunitarie[7], oltre che di accumulo di energia;

(2) le *adipochine* rilasciate dalle cellule adipose svolgono funzioni utili, a meno che il corpo accumuli troppo grasso, nel qual caso le stesse molecole segnale producono anomalie, contribuendo al progressivo accumulo e alla progressione della malattia[8];

(3) uno stato di *infiammazione cronica sistemica* accompagna l'accumulo di grassi in eccesso[9] ed è coinvolto nella progressione verso insulino-resistenza[10] e diabete 2[11];

(4) la localizzazione anatomica dei depositi di grasso esercita effetti importanti sulla salute: è sempre più evidente che l'incremento di grasso addominale (viscerale) ha effetti diversi e peggiori rispetto all'incremento di grasso sottocutaneo[12];

(5) sembra ormai assodato che il tessuto adiposo dell'obeso è sempre caratterizzato da un incremento tanto delle dimensioni (*ipertrofia*), che *del numero (iperplasia) delle cellule*, a partenza da un cospicuo *pool* di cellule staminali stromali[13] [le cellule multipotenti da cui originano gli adipociti sono cellule staminali mesenchimali (*MSCs: mesenchymal stem cells*)[14] e più precisamente ***periciti***, cellule stromali perivascolari diffuse in tutto l'organismo[15]].

Sembra assodato che un'alimentazione poco corretta possa determinare l'ipertrofia, ma non l'iperplasia (ipercellularità) tipica dell'obesità patologica. Nel soggetto normale infatti gli adipociti genererebbero altri adipociti solo quando la loro capacità di accumulare grassi è completamente esaurita[16] (e tra il numero degli adipociti presenti in una certa sede e le dimensioni degli adipociti stessi ci sarebbe una relazione inversa[17]). Un tessuto adiposo ipercellulare tenderebbe inoltre a captare grassi.

In definitiva nelle obesità patologiche prevale un fenotipo infiammatorio associato a insulino-resistenza sistemica e il tessuto adiposo è caratterizzato da notevole incremento tanto numerico che e di volume degli adipociti; infiltrazione massiva di macrofagi attivati; angiogenesi limitata e conseguente ipossia con induzione di un programma fibrotico[18].

È interessante notare come l'attuale aumento dell'obesità e di altre malattie metaboliche correli con un significativo incremento della produzione e dell'esposizione a sostanze chimiche presenti nell'ambiente.

Secondo le indagini dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, gli apporti nutrizionali della nostra popolazione non sono davvero aumentati, anche se è cambiata la composizione dei macronutrienti. La sedentarietà della popolazione, in particolare nella prima infanzia, forse non è tale da spiegare completamente il fenomeno.

Oggi sempre più spesso la letteratura parla di un'altra possibile spiegazione dell'epidemia: l'epigenetica. Situazioni di stress ambientale dovute a eventi stressanti, quali carenze o eccessi o squilibri nutrizionali, esposizione del feto a stress cronico, esposizione a tossici ambientali, agendo sull'embrione e sull'individuo durante le prime fasi della vita, possono determinare piccole modificazioni della sua genetica, trasmissibili alle generazioni successive. Sono marcature epigenetiche a carico degli istoni e della sequenza stessa del DNA, essenzialmente metilazioni (modifiche più stabili e quindi trasmissibili alla prole), che possono causare silenziamento o attivazione di specifici geni. L'ipotesi è nota con il nome del suo ideatore David Barker, un cardiologo inglese che, partendo da osservazioni epidemiologiche sulla correlazione fra basso peso alla nascita e mortalità per cardiovasculopatia nell'età adulta, ha ipotizzato che situazioni di stress in gravidanza e nei primi anni di vita del nuovo nato, agendo sul microambiente uterino, possano causare una riprogrammazione epigenetica (*fetal programming*) a carico dei geni destinati al controllo metabolico-endocrino dell'organismo, aumentando così la sua predisposizione ad alcune malattie in età adulta, fra cui appunto obesità, sindrome metabolica e diabete mellito II. **È in questo modo che i fattori ambientali modificherebbero lo sviluppo fetale, diventando prioritari rispetto a quelli genetici**. Studi successivi hanno confermato queste prime osservazioni, rafforzando le 2 teorie del *Thrifty phenotype* (*fenotipo risparmiatore*) di Hales e Barker[19] e della *Plasticità perinatale* di Bateson e Barker[20].

Da tali studi sembrerebbe che il feto, che subisce l'ambiente materno, sia capace di rispondere ad esso sviluppando attitudini metaboliche peculiari: la sottonutrizione come la ipernutrizione

correlano secondo una curva ad U con la Sindrome Metabolica[21]. Da studi sull'animale si dimostra che, alterando i comportamenti della madre, si modifica l'attività dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, aumentando il contenuto di grassi nella sua dieta aumenta il peso dei piccoli[22]. La dieta ricca di grassi saturi in gravidanza altera lo sviluppo ipotalamico e l'omeostasi energetica agendo sul meccanismo di regolazione dell'appetito e predispone allo sviluppo della SM[23].

I meccanismi descritti sono vari: alterato sviluppo delle beta cellule[24], sovra espressione di NPY e AgRP da leptino resistenza[25], iperfagia e accelerazione della crescita, riduzione del MC4R[26]. Il sistema melanocortinico ipotalamico dei primati si sviluppa nel 3° trimestre di gravidanza e la dieta ricca di grassi in gravidanza attraverso un'attivazione delle citochine proinfiammatorie ne determinerebbe un'alterazione[27]. Una dieta ricca di grassi in gravidanza spinge il feto a sviluppare lipogenesi epatica e lo predispone a steatoepatite non alcolica[28]. Anche stress psicofisici cronici precoci, determinano nel nascituro una riduzione del trasporto di elettroni nei mitocondri, quindi una minore capacità ossidativa[29] e un'alterazione permanente della massa muscolo-scheletrica[30]. Lo stress cronico, come la somministrazione di glicocorticoidi in gravidanza, altera l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene causando iperfunzione, ipertensione e iperglicemia in futuro[31].

Nel 2006 Grün e Blumberg formularono la "*obesogen hypothesis*", secondo cui la pandemia di obesità sarebbe, almeno in parte, conseguenza della diffusione in ambiente (e soprattutto nelle catene alimentari), di xenobiotici capaci di agire come interferenti endocrini, principalmente sul *fetal programming*: promuovendo l'iperplasia degli adipociti, facilitando le *pathways* dell'adipogenesi, disturbando l'omeostasi lipidica, interferendo con i meccanismi *feedback* dell'appetito e della sazietà.[32]

È un dato di fatto che in pochi decenni sono state immesse in ambiente migliaia di nuove sostanze, derivate da processi industriali, resistenti al metabolismo e capaci di concentrarsi nella catena alimentare e in grado di agire da interferenti endocrini, mimando o interferendo con l'azione degli ormoni naturali (estrogeni, androgeni, ormoni tiroidei, ipotalamici e ipofisari) con vari meccanismi d'azione: legame con i recettori nucleari per gli estrogeni, antagonismo verso il recettore, inibizione delle aromatasi, attivazione degli enzimi legati al citocromo P450, alterazione della formazione di sinapsi neuronali di sedi deputate alla produzione di neurormoni con un ruolo chiave nel bilancio energetico etc.[33]

Per confermare questi fenomeni sull'uomo sono stati predisposti vari studi epidemiologici di vasta portata, come il National Children Study (NCS) avviato in USA su 750 mila donne in età fertile di 105 paesi per studiare circa 100 mila bambini[34] e il Progetto OBELIX, condotto in Europa tra 2009 e 2013 e destinato a valutare il collegamento tra esposizione precoce a interferenti endocrini e sviluppo di obesità più tardi nella vita, mediante un approccio multidisciplinare che collega neonatologia, endocrinologia, tossicologia e chimica analitica e valutazione epidemiologia del rischio[35]. Studi che hanno tra l'altro confermato l'*obesogen hypothesis*, documentando una distribuzione ubiquitaria di questi prodotti nell'ambiente e persino nelle urine e nel plasma di tutte le popolazioni testate.

In oltre venti anni di ricerca sono state identificate molte sostanze in grado di agire da "obesogeni", dapprima in studi sperimentali su animali, in seguito anche nell'uomo: estrogeni come il DES (dietilstilbestrolo) e la genisteina[36], organotine come tributiltina (che stimola l'adipogenesi già a concentrazioni nanomolari e tale stimolo inizia a partire dalle cellule staminali mesenchimali), tributilstagno-TBT, trifenilstagno-TPT[37]; perfluoroctanoati[38]; nonilfenolo; ritardanti di fiamma, plastificanti come ftalati e bisfenolo A[39]; farmaci anti-psicotici e anti depressivi[40]; antidiabetici orali (spesso con azione diretta sul recettore per gli attivatori dei perossisomi -PPAR)[41,42].

Una molecola dotata di attività endocrino-mimetica tra le più studiate e recentemente assurta a grande notorietà, è il bisfenolo A: essenzialmente a causa della sua presenza nei biberon e più in generale nei contenitori di plastica per gli alimenti infantili. Molti studi ne hanno documentato l'attività obesogena[43] e predisponente alla sindrome metabolica[44]; alcuni autori hanno proposto questa molecola come una delle maggiori candidate al ruolo di fattore-chiave nella genesi della pandemia di obesità[45], mentre altri non sembrano altrettanto convinti[46].

Ubiquitari, gli idrocarburi policiclici aromatici sono sostanze chimiche rilasciate dalla benzina, dal carbone o dal catrame e prodotti della combustione di combustibili fossili e di biomasse.

Uno studio su donne gravide du-

rante il secondo trimestre ha dimostrato come l'esposizione prenatale agli idrocarburi policiclici sia associata ad un aumento del peso dei loro figli all'età di 5 anni e 7 anni. Inoltre, l'inquinamento atmosferico di solito presente nelle vicinanze di importanti arterie stradali può contribuire all'obesità in età adolescenziale se l'esposizione si verifica durante lo sviluppo fetale o nei primi anni di vita.

L'esposizione, nel corso del periodo dello sviluppo embrio-fetale, a piccole dosi quotidiane di interferenti endocrini (EDCs) modificherà l'assetto epigenetico delle cellule staminali multipotenti, "polarizzandole", preferenzialmente verso la linea cellulare degli adipociti a scapito del tessuto osseo e si tradurrà in un incremento stabile del *pool* degli adipociti e in una perenne difficoltà nel mantenere una massa corporea entro i limiti della norma[47].

Un dato particolarmente allarmante è quello dei possibili effetti transgenerazionali degli interferenti endocrini, un rischio che ha cominciato a delinearsi dopo che gli studi sperimentali su topine gravide esposte al fungicida *vinclozolina,* hanno documentato la possibile trasmissione transgenerazionale di marcature epigenetiche specifiche a carico dei gameti e i conseguenti effetti negativi - sterilità, alterazioni comportamentali e obesità - per almeno 3 generazioni, nella progenie maschile.[48]

La possibile trasmissione transgenerazionale degli effetti obesogeni e diabetogeni era stata, del resto, dapprima sospettata[49] e poi confermata[50] anche in ambito umano sulla base di studi epidemiologici "rivoluzionari", che avevano dimostrato come un'alimentazione ipercalorica durante la pubertà potesse avere notevoli effetti sulla salute dei discendenti dello stesso sesso, determinando in essi un notevole incremento di rischio per malattie cardiovascolari e diabete. In pratica questi studi hanno dimostrato che il periodo immediatamente precedente il picco di crescita puberale rappresenta un periodo critico nel quale gli eccessi nutrizionali potrebbero indurre nei gameti, a carico di geni fondamentali per la programmazione dei tessuti-chiave in ambito metabolico, le marcature epigenetiche specifiche e trasmissibili da una generazione all'altra.

Bibliografia

1 Sturm R The Effects Of Obesity, Smoking, And Drinking On Medical Problems And Costs Health Aff. (2002) 21, 245

2 Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. Pediatrics. 1998;101:518-525; JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life severely obese children and adolescents. JAMA.2003;289 :1813– 1819; Knight JA Diseases and Disorders Associated with Excess Body Weight Ann Clin Lab Sci (2011) 41:2107-121

3 Jonides L, Buschbacher V, Barlow SE. Management of child and adolescent obesity: psychological, emotional, and behavioral assessment. Pediatrics. 2002;110:215-221

4 Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in relation to overweight in adulthood. Am J Clin Nutr.1999; 70(suppl) :145S– 148S;

5 Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Cardoso MI, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. J Pediatr. (2007);83:S192–S203

6 Stehno-Bittel L. Intricacies of Fat Phys Ther. (2008); 88(11):1265-78

7 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56

8 Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes 2006; 55: 1537-45; Coppack SW Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue Proc Nutr Soc (2001) 60 349 – 356

9 Das UN Is obesity an inflammatory condition? Nutrition (2001) 17 953 – 966; Trayhurn P., Stuart Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition (2004), 92 ,347-355

10 Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Maeda K., et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance Nature (2002);420:333-336; Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance J Clin Invest (2003)112:1821-1830; Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB Nat Med (2005)11:183-190

11 Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity Diabetes Metab. (2008);34(1):2-11

12 Lafontan M., Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? Trends Pharmacol Sci (2003); 24 : 276-283

13 Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. J Clin Invest. (1989);84:1663–1670

14 Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out Nat Rev Mol Cell Biol (2006) 7:885–896

15 Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell (2008). 3:301–313

16 Shillabeer G, Forden JM, Lau DC. Induction of preadipocyte differentiation by mature fat cells in the rat. J Clin Invest (1989).84:381–387

17 Arner E, Westermark PO, Spalding KL, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. Diabetes (2010) 59:105–109

18 Sun K, Kusminski C M, Scherer Ph E Adipose tissue remodeling and obesity J Clin Invest. (2011); 121(6):2094

19 Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull. 2001;60:5-20

20 Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. Nature. 2004; 430:419-21

21 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. Int J Obes (Lond). 2008;32 Suppl 7:S62-71

22 Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, Lane RH. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. J Mol Endocrinol. 2008; 41:91-102

23 Page KC, Malik RE, Ripple JA, Anday EK. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high-fat diet in male offspring. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;297:R1049-57

24 12. Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. Curr Drug Targets. 2007;8:935-41

25 Stofkova A, Skurlova M, Kiss A, Zelezna B, Zorad S, Jurcovicova J. Activation of hypothalamic NPY, AgRP, MC4R, AND IL-6 mRNA levels in young Lewis rats with early-life diet-induced obesity. Endocr Regul. 2009;43:99-106

26 Chen H, Morris MJ. Differential responses of orexigenic neuropeptides to fasting in offspring of obese mothers. Obesity (Silver Spring). 2009;17:1356-62

27 Grayson BE, Levasseur PR, Williams SM, Smith MS, Marks DL, Grove KL. Changes in melanocortin ex-

pression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet. Endocrinology. 2010;151:1622-32
28 McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, Grove KL. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. J Clin Invest. 2009;119:323-35
29 Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, Bateman AC, Clough GF, Poston L, Hanson MA, McConnell JM, Byrne CD. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. Hepatology. 2009;50:1796-808
30 Tong JF, Yan X, Zhu MJ, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M. Maternal obesity downregulates myogenesis and ß-catenin signaling in fetal skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296:E917-24
31 Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. Front Behav Neurosci. 2009;3:19
32 Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. Endocrinology. 2006 Jun;147(6 Suppl):S50-5.
33 Chen JQ, Brown TR, Russo J. Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. Biochim Biophys Acta. 2009;1793:1128-43
34 Landrigan PJ, Trasande L, Thorpe LE, Gwynn C, Lioy PJ, D'Alton ME, Lipkind HS, Swanson J, Wadhwa PD, Clark EB, Rauh VA, Perera FP, Susser E. The National Children's Study: a 21- year prospective study of 100,000 American children. Pediatrics. 2006;118:2173-86
35 Legler J, Hamers T, van Eck van der Sluijs-van de Bor M, Schoeters G, van der Ven L, Eggesbo M, Koppe J, Feinberg M, Trnovec T. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6 Suppl):1933S-1938S. doi: 10.3945/ajcn.110.001669
36 Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN.. Environmental estrogens and obesity. Mol Cell Endocrinol (2009) 304: 84–89; Dang, Z.C., Audinot, V., Papapoulos, S.E., Boutin, J.A., Lowik, C.W., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. J. Biol. Chem. (2003). 278 (2), 962–967
37 Grun, F., Blumberg, B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. Endocrinology (2006) 147 (6 Suppl.), S50–55; Grun, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. Mol. Endocrinol.(2006) 20 (9), 2141–2155
38 Hines EP, White SS, Stanko JP, et al. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. Mol Cell Endocrinol (2009) 304:97–105
39 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, et al. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. Environ Health Perspect (2001) 109:675–680; Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. Mol Cell Endocrinol (2009).304:55–62
40 Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. J Affect Disord (1984) 7:133–138; Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. J Clin Psychiatry (1997) 58(Suppl)10:45–49; Fava M. Weight gain and antidepressants J Clin Psychiatry (2000) 61(Suppl 11):37–41
41 Evans RM, Barish GD, Wang YX. 2004. PPARs and the complex journey to obesity. Nat Med 10:355–361; Tontonoz P, Spiegelman BM. 2008. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. Annu Rev Biochem 77: 289–312
42 Larsen TM, Toubo S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy? Int J Obes Relat Metab Disord (2003) 27:147–161; Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, et al. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. Biochim Biophys Acta (2007) 1771:1065–1081
43 Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. Br J Pharmacol (2004) 141:209–214.; Hugo et al.; Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. Environ Health Perspect (2008).116:1642–1647; Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. Mol Cell Endocrinol (2009).304:55–62
44 Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: implications for the metabolic syndrome. Mol Cell Endocrinol (2009).304:49–54
45 Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. (2008);15(5):403-8; Heindel, J., Vom Saal, F. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity Molecular and cellular endocrinology (2009) 304 (1-2): 90–96
46 Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. Endocrinology (2010) 151:2603–2612
47 Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity Birth Defects Res C Embryo Today. 2011 Mar;93(1):34-50
48 Anway MD, Rekow SS, Skinner MK. Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome. Genomics 2008. 91:30–40
49 Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period Eur J Hum Genet. (2002);10(11):682-8
50 Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjostrom M. (2007) Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. Eur J Hum Genet 15:784–790

TUMORI PEDIATRICI

Key points

*L'incremento significativo di tumori infantili in Europa e soprattutto in Italia ha portato all'attenzione della comunità scientifica il ruolo, certamente sottovalutato, dell'esposizione ad inquinanti ambientali nella genesi dei casi di cancro. (**Convincente)***

L'aumento significativo si registra per tutte le patologie tumorali nel loro insieme ma soprattutto per leucemie non common, linfomi, neuroblastomi, rabdomiosarcomi, tumori cerebrali.

*Lo sviluppo di tumori nei primi anni di vita suggerisce, oltre ai fenomeni fisiopatologici noti, un'origine transplacentare (da esposizione materno-fetale ad agenti pro-cancerogeni) o, si ipotizza, transgenerazionale (epigenetica/gametica). Due i fattori importanti: il possibile lento accumulo di modifiche epigenetiche nei gameti, sia materni che paterni e la particolare sensibilità dell'epigenoma embrio-fetale in fasi peculiari dello sviluppo ontogenetico (finestre di esposizione). (**Convincente)***

*Ci sono evidenze di una trasmissione dalla madre al feto, per via transplacentare, di sostanze inquinanti. (**Convincente)***

*Anche l'esposizione paterna preconcezionale ad inquinanti e pesticidi costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo neoplasie. (**Probabile)***

*Il fumo è la principale causa dell'insorgenza dei tumori. Il fumo passivo è causa del tumore al polmone e di altre neoplasie. Il fumo dei genitori causa epatoblastomi nei bambini esposti e potrebbe aumentare il rischio di sviluppare leucemie. È pertanto evidente che i genitori dovrebbero essere fortemente incoraggiati a interrompere l'abitudine al fumo, proprio per i suoi possibili effetti avversi. **(Convincente A)***

*L'esposizione prenatale ad alcool e caffè aumenta il rischio di neoplasie, in particolare leucemie.(**Probabile**)*

*L'allattamento al seno per almeno 6 mesi è associato ad un minor rischio di sviluppare la leucemia. (**Probabile)***

*L'esposizione prenatale in utero a radiazioni aumenta il rischio di tumori infantili. (**Convincente**)*

*La comprovata importanza dell'esposizione transplacentare impone una riconsiderazione critica della letteratura e un counselling ginecologico e pediatrico attento, al fine di ridurre l'esposizione fetale e infantile a traffico veicolare (benzene, metalli pesanti), pesticidi e insetticidi (anche domestici), solventi, radiazioni ionizzanti e CEM. (**Convincente A)***

L'insorgenza di un tumore maligno nella popolazione pediatrica è un evento raro sebbene costituisca una delle cause di morte più frequenti collocandosi ai primi posti, insieme agli incidenti stradali, alle malformazioni congenite e alla mortalità perinatale. In Europa un bambino su 350 sviluppa un tumore entro il ventesimo anno di età. Negli ultimi decenni l'epidemiologia dei tumori pediatrici ha mostrato un aumento della sopravvivenza, anche se non uniforme per tutte le neoplasie, tanto che la prognosi dei tumori pediatrici del sistema nervoso centrale rimane critica.

Per quanto riguarda l'incidenza in Italia, i dati dei registri tumori evidenziano dei tassi cumulativi nel periodo tra il 2003-2007 tra i più alti in Europa, in generale risulta che 1 bambino su 247 e una bambina su 333 entro il ventesimo anno di età vengano colpiti da un tumore (non tenendo in considerazione i tumori cutanei)[1]. I tassi italiani sono più elevati dei Paesi a confronto sia per il totale dei tumori, come osservato precedentemente, sia per le neoplasie del sistema emolinfopoietico; l'eccesso di rischio è più marcato per i linfomi con un tasso superiore del 40% sia nei bambini sia nelle bambine e dello stesso ordine di grandezza per i sottotipi analizzabili Hodgkin, non-Hodgkin, altri e non specificati.

La valutazione dei trends d'incidenza per i singoli tumori è, in alcuni casi, difficile, a causa dell'"esigua" (in senso epidemiologico e statistico) numerosità assoluta, tuttavia per alcune neoplasie, in alcune regioni d'Italia, l'aumento dell' *annual percent change* (APC) raggiunge la significatività statistica (es. osteosarcoma nel Nord-Est, "aumento" nel Nord-Est "marcato" aumento per il tumori del SNC al Centro).

Nell'età d'interesse della presente Consensus si registra una diminuzione dell'APC delle varie neoplasie, ma nello stesso tempo dobbiamo porre l'attenzione all'aumento dell'APC nell'adolescenza sia per le neoplasie nel loro insieme, sia per alcune forme specifiche (linfomi, tumori del SNC, ecc.).

Per quanto riguarda invece la so-

pravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore nella fascia di età tra 0-14 anni è passata dal 70% del periodo 1988-92 all'82% nel periodo 2003-2008. Il dato più confortante riguarda la sopravvivenza relativa alle leucemie, che nell'arco di soli 20 anni è aumentata da 68% a 82%, segnando un aumento del 15%[2].

Nei bambini il processo eziopatogenetico che porta allo sviluppo di un tumore maligno è necessariamente breve, quindi non è possibile parlare, come per gli adulti, di un *lento accumulo* di lesioni ossidative a carico del DNA e/o di un progressivo indebolimento dei meccanismi di riparazione del DNA e/o di trasformazioni para-fisiologiche (es: ipometilazione diffusa e instabilità epi-genomica) legate all'invecchiamento (*ageing*) dei tessuti[3].

Un altro dato significativo consiste nel fatto che le neoplasie tipiche nel bambino non sono le stesse che nell'adulto: mentre in quest'ultimo a prevalere sono, e di gran lunga, i tumori a partenza dagli epiteli (carcinomi), nei bambini sono assai più frequenti leucemie e linfomi (45% circa), tumori del SNC (22%), tumori di origine connettivale (sarcomi 15%) ed embrionaria (neuroblastoma: 8%).

Un terzo carattere distintivo delle neoplasie infantili consiste nel fatto che in una discreta percentuale dei casi (in particolare per quelli ad insorgenza nel corso del primo anno di età, la fascia d'età che ha registrato il maggior incremento) la loro origine è, in genere, prenatale e potrebbe essere la conseguenza di un'esposizione **transplacentare** ad agenti fisici (X-rays) o biologici (virus) o chimici (xenobiotici).

Qualcuno ipotizza addirittura un'esposizione transgenerazionale (da modifiche epigenetiche o genetiche a carico dei gameti, trasmissibili da una generazione all'altra)[4].

Purtroppo non sempre è possibile, con gli strumenti dell'epidemiologia e della statistica frequentista, avere certezza dei fattori di rischio che hanno causato l'aumento dell'incidenza negli ultimi anni.

Le conoscenze attuali sui fattori di rischio per i tumori pediatrici sono state studiate soprattutto in studi caso-controllo, privilegiati per garantire una numerosità significativa di casi visto la rarità della malattia, in cui l'esposizione del bambino è stata accertata in maniera retrospettiva attraverso interviste ai genitori ed attraverso Revisioni Sistematiche e Metanalisi.

Fumo

Il fumo di tabacco è una delle principali cause dei tumori e l'abitudine al fumo dei genitori è la principale fonte di esposizione dei bambini[3]. L'effetto sul rischio di sviluppare un tumore nei bambini è stato studiato in numerosi studi, per la maggior parte studi caso-controllo. La Monografia dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) del 2012[4] sulla valutazione del rischio cancerogeno per l'uomo ha suggerito, relativamente a fumo passivo e neoplasie pediatriche, che c'è una sufficiente evidenza che il fumo passivo causi epatoblastomi nei bambini esposti e una limitata evidenza che causi le leucemie. Per gli altri tipi di neoplasie si conferma un'eterogeneità dei risultati che non permette di concludere un nesso causale.

Fumo materno. La maggior parte degli studi caso-controllo condotti negli ultimi 30 anni non mostra un'associazione significativa tra il fumo materno nel periodo precedente al concepimento o durante la gravidanza ed un aumentato rischio di sviluppare la leucemia linfoblastica o mieloblastica [5-25]. Per quanto riguarda i tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), gli studi non mostrano un'associazione significativa con il fumo materno in gravidanza [25,26]. Pochi studi sono disponibili per l'epatoblastoma [27-30] e mostrano un aumentato rischio legato al fumo materno prima del concepimento.

Fumo paterno. Il fumo paterno prima del concepimento è stato suggerito come un fattore di rischio per la leucemia acuta. Il fumo di sigaretta potrebbe ridurre l'attività antiossidante plasmatica e tissutale e aumentare il danno ossidativo a carico del DNA degli spermatozoi [31]. La maggior parte degli studi (12 su 17 studi) ha mostrato un'associazione positiva significativa tra fumo paterno prima del concepimento e un aumentato rischio di leucemia linfoblastica acuta [8-21,23,32,33]. Per la leucemia mieloblastica acuta, il fumo paterno prima del concepimento è positivamente associato in 6 [10,15,18,20,22,23] su 12 studi [8-11,13,15-18,20,22,23]. Diverse meta-analisi sono state condotte: una di Lee del 2009 [33] ha mostrato che il rischio di leucemia linfoblastica acuta è associato al fumo paterno in generale, nello specifico al fumo prima ma non dopo il concepimento confermando i risultati dei singoli studi precedenti (in questa meta-analisi non è stato valutato il rischio durante la gravidanza). Un'altra meta-analisi del 2011 che include 18 studi mostra che il fumo paterno prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo è associato ad un aumentato rischio di

sviluppare la leucemia linfoblastica acuta[24]. Inoltre in questa meta-analisi viene riportata anche una positiva relazione dose-risposta per l'esposizione al fumo paterno prima della gravidanza e dopo[24].
I dati di queste meta-analisi rafforzano l'associazione tra il fumo paterno e la leucemia linfoblastica acuta in generale e in modo particolare nel periodo prima del concepimento, mentre l'esposizione durante la gravidanza e dopo la nascita necessita di ulteriori conferme.
Diversi studi su linfomi mostrano un rischio aumentato con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento, ma bisogna tener conto che la maggior parte di questi studi è basato su piccoli campioni e potrebbe avere problemi di bias[4].
Per quanto riguarda i tumori del cervello e del sistema nervoso centrale, gli studi non mostrano un'associazione con il fumo paterno nel periodo precedente al concepimento [8,25,32,34-36].

Esposizione a inquinamento chimico e da polveri

L'esposizione ad inquinanti ambientali nei bambini presenta la problematica, ancora più marcata rispetto alle altre esposizioni, della difficoltà nella misurazione dell'esposizione, infatti, nella maggior parte di questi studi non si è riusciti a misurare in maniera diretta e specifica l'esposizione nei bambini, ma ci è si basati su una serie di indicatori indiretti di esposizione a sostanze specifiche, fra cui quello più utilizzato come possibile fonte di esposizione a cancerogeni è l'occupazione dei genitori (prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo la nascita).
L'esposizione occupazionale dei genitori a solventi e/o vernici è stata studiata soprattutto in relazione a leucemie e linfomi [37,38]. Si è osservato un aumento di rischio più omogeneo per la leucemia mieloide (il tipo meno comune nei bambini) e questo sarebbe coerente con lo stabilito nesso causale fra benzene e leucemie mieloidi nell'adulto[4]. La monografia IARC riporta un'evidenza limitata[4] per l'associazione tra leucemia in età pediatrica ed esposizione a vernici nella madre, sia prima del concepimento che durante la gravidanza. L'associazione tra neoplasie pediatriche del sistema emolinfopoietico e inquinanti ambientali valutata in studi pubblicati dopo il 1998, considerati metodologicamente più idonei, risulta positiva fra linfomi non- Hodgkin ed esposizione a solventi dei genitori[39]. L'associazione tra esposizione a gas di scarico e il rischio di neoplasie pediatriche non è coerente nei vari studi, paradossalmente gli studi più grandi hanno riportato risultati negativi [40]. Recentemente è stato pubblicato uno studio francese (ESCALE) che mostra un'associazione positiva tra esposizione a gas di scarico e leucemie [41]. Due metanalisi hanno inoltre confermato il nesso tra esposizione parentale a benzene (un potente leucemogeno anche nell'adulto) e rischio di leucemia infantile.[40, 41] Infine uno studio sull'esposizione paterna ad idrocarburi mostra un'associazione positiva con il neuroblastoma[42].

Pesticidi

Una meta-analisi condotta su 16 studi epidemiologici che hanno valutato l'associazione tra l'esposizione residenziale durante l'infanzia e i tumori pediatrici evidenzia come il rischio di sviluppare un tumore sia associato al tipo di insetticida utilizzato e al luogo di utilizzo. L'esposizione domestica agli insetticidi durante l'infanzia e non quella esterna è associata significativamente ad un maggior rischio di sviluppare un tumore pediatrico, però dato il piccolo numero di studi inclusi in questa meta-analisi, sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati[43].
Esposizione occupazionale ai pesticidi dei genitori. Mettendo insieme i singoli dati provenienti da 10 studi caso-controllo, si è osservato che l'esposizione occupazionale materna a pesticidi durante la gravidanza è associata ad un aumentato rischio di leucemia mieloblastica nella prole, mentre non c'è un aumento di rischio di leucemia linfoblastica acuta[44]. Questi dati confermano quelli precedentemente pubblicati[9,45-47], riportando inoltre un aumentato rischio di leucemia mieloblastica nella prole per l'utilizzo casalingo di pesticidi da parte della madre durante la gravidanza[18,46].
Per l'esposizione paterna nel periodo vicino al concepimento è stato stimato in 12 studi un aumento del 20% del rischio di leucemia linfoblastica acuta nella prole, mentre il rischio non è significativo per la leucemia mieloblastica in 10 studi[44].
L'esposizione occupazionale del padre, così come l'uso domestico di pesticidi, influenza in modo significativo il rischio di sviluppare un tumore del cervello nella prole[44].

Allattamento al seno

L'allattamento al seno è associato ad un minor rischio di sviluppare la leucemia. Una recente meta-analisi

di 17 studi che confronta il rischio di sviluppare la leucemia in chi ha allattato al seno per 6 o più mesi versus chi non ha mai allattato o ha allattato per un periodo minore mostra una riduzione del 20% del rischio[48]. In una sotto-analisi che confronta l'aver allattato versus non aver mai allattato la diminuzione del rischio è del 9%, sebbene la definizione differisca tra gli studi. Diversi meccanismi biologici possono spiegare il ruolo preventivo dell'allattamento al seno sull'insorgenza delle leucemie, dalla diminuita esposizione ad antigeni esogeni alla protezione nei confronti di infezioni, allo sviluppo di una benefica microflora intestinale e ad una riduzione di sostanze ad azione anti-infiammatoria. Ovviamente studi di più alta qualità sono necessari per chiarire i meccanismi biologici sottostanti all'associazione tra allattamento al seno e minor rischio di leucemie.

Caffè

Una meta-analisi su 7 studi casi-controllo sul potenziale ruolo del consumo di caffè in gravidanza sull'insorgenza della leucemia acuta mette in evidenza un aumentato rischio del 22% per le donne bevitrici di caffè vs coloro che non bevono e del 72% per le forti bevitrici di caffè vs chi ne consuma poco. Inoltre l'associazione è significativa sia per la leucemia linfoblastica che per quella mieloblastica[49]. Sono stati ipotizzati alcuni potenziali meccanismi tramite i quali il consumo di caffè potrebbe aumentare il rischio di sviluppare la leucemia: il caffè contiene una grande quantità di caffeina, che è un inibitore della topoisomerasi II (TOPO II), un importante enzima implicato nella trascrizione e replicazione del DNA; un'eccessiva esposizione ad inibitori della topoisomerasi II in gravidanza potrebbe portare ad anomalie nel feto. Data la limitata numerosità degli studi inclusi nella meta-analisi ed essendo tutti studi caso-controllo, si auspicherebbero i risultati di studi di coorte con una misurazione più accurata dell'esposizione e dei confondenti.

Alcool

Le bevande alcoliche sono riconosciute come cancerogene per l'uomo[50]. L'etanolo assunto dalla donna in gravidanza attraversa la barriera placentare e l'acetaldeide e i suoi metaboliti possono esercitare un'attività mutagenica sul feto. Una meta-analisi condotta su 21 studi caso-controllo[51] ha valutato il ruolo dell'esposizione in utero all'alcool sul rischio di sviluppare la leucemia e ha messo in evidenza un aumentato rischio di sviluppare la leucemia mieloide acuta in associazione al consumo materno di alcool in gravidanza. La recente rivalutazione della IARC[4] conferma questa associazione, ma nota la presenza di eterogeneità fra gli studi e l'assenza di una relazione dose-effetto che potrebbe indicare un problema di recall bias da parte dei genitori.
Il consumo di alcool è stato valutato in rari studi su tumori cerebrali, neuroblastoma, tumore di Wilms, epatoblastomi, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli, che non hanno dato risultati significativi. Sono necessari ulteriori studi con una raccolta più dettagliata del consumo di alcool per confermare questa associazione.

Esposizione a radiazioni ionizzanti

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è causa di leucemie e tumori solidi nei bambini, argomento ampiamente trattato in due monografie della IARC[52,53]. È importante tenere in considerazione che il rapporto tra esposizione e insorgenza di tumori in età pediatrica si manifesta dopo un certo periodo di latenza; gli studi su coorti di bambini irradiati suggeriscono, infatti, che buona parte dell'effetto si verifica quando gli esposti hanno raggiunto l'adolescenza e l'età adulta. Per quanto riguarda l'esposizione prenatale in utero, basandosi soprattutto sulla coorte dei sopravvissuti alla bomba atomica, la IARC[53] conclude che «c'è sostanziale evidenza che suggerisce un'associazione causale fra esposizione a radiazioni di origine diagnostica nel feto e tumori infantili. Tale evidenza indica che l'aumento di rischio dovuto a esposizione a radiazioni in utero comincia nell'infanzia e persiste a lungo nell'età adulta». Questa affermazione è corroborata da studi successivi che hanno trovato rischi elevati in bambini esposti a raggi X in utero nel primo trimestre di gravidanza[54]. Il rischio per tumori di tipo embrionale determinato da esposizione nel primo trimestre era ancora più elevato.
Eccessi di leucemie pediatriche si sono osservate in popolazioni residenti in vicinanza delle centrali nucleari[55].
Diversi studi in vari Paesi (Francia, UK, Finlandia)[56] hanno dato risultati contrastanti, ma erano gravati da numerosità campionaria insufficiente.
Uno dei più validi, è il KIKK study[57] (*Kinderkrebs in der Umgebung von*

KernKraftwerken = Cancro infantile nei dintorni delle centrali nucleari), su 1.592 pazienti di età < 5 anni con cancro (esclusa la leucemia) e 4.735 controlli, commissionato dal governo tedesco e condotto da un team di 12 scienziati (5 epidemiologi, 2 pediatri, 2 statistici, e 3 fisici). Lo studio ha dimostrato un incremento di 2,2 volte per le leucemie e di 1,6 per i tumori solidi (soprattutto di origine embrionale) nei bambini che abitavano entro 5 km dalle centrali nucleari. Nel settembre 2008, anche la *Commission on Radiological Protection* confermava questi risultati. Attualmente, in Italia, le fonti sono esposizione industriale (occupazionale) e terapeutica.

Campi elettrici e magnetici.

I dati "*pooled*" provenienti da tre studi hanno mostrato una mancanza di associazione per il rischio di tumori pediatrici per un esposizione sotto i livelli di 0.3 -0.4 microTesla, mentre il rischio aumenta per esposizioni superiori[58-60]. Gli studi su leucemie e campi elettromagnetici sono inconcludenti e la IARC [53] conclude che c'è un'evidenza limitata che campi magnetici a bassa frequenza causino leucemia, mentre per le altre neoplasie l'evidenza è inadeguata. Occorre osservare, però, che i tempi di esposizione a campi elettromagnetici potrebbero essere stati fin qui di troppo breve durata.

Bisognerebbe far maggior ricorso al Principio di Precauzione, consigliando le mamme in gravidanza e i genitori di ridurre al minimo l'esposizione del feto e del bambino.

Bibliografia

1. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. Epidemiol Prev. 2013;37:1-225.
2. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15:35-47.
3. Leon ME, Peruga A, McNeill A et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. Cancer Epidemiol. 2015;39 Suppl 1:S20-S33.
4. IARC. Personal habits and indoor combustions. [100E]. 2012. Lyon. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
5. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? Int J Epidemiol. 1985;14:555-559.
6. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. Tumori. 1990;76:413-419.
7. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. Am J Epidemiol. 1991;133:123-132.
8. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. Ann Epidemiol. 1995;5:354-359.
9. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. J Natl Cancer Inst. 1996;88:24-31.
10. Ji BT, Shu XO, Linet MS et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. J Natl Cancer Inst. 1997;89:238-244.
11. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. Cancer. 1999;85:1380-1388.
12. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR et al. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). Br J Cancer. 2001;84:141-146.
13. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Br J Cancer. 2003;88:373-381.
14. Menegaux F, Steffen C, Bellec S et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. Cancer Detect Prev. 2005;29:487-493.
15. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. Am J Epidemiol. 2006;163:1091-1100.
16. Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007;21:293-299.
17. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G. Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. Cancer Causes Control. 2008;19:283-295.
18. Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). Cancer Causes Control. 2008;19:1277-1290.
19. Milne E, Greenop KR, Scott RJ et al. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Am J Epidemiol. 2012;175:43-53.
20. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22:1600-1611.
21. Farioli A, Legittimo P, Mattioli S et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the SETIL case-control study. Cancer Causes Control. 2014;25:683-692.
22. Mattioli S, Farioli A, Legittimo P et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study. PLoS One. 2014;9:e111028.
23. Orsi L, Rudant J, Ajrouche R et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. Cancer Causes Control. 2015;26:1003-1017.
24. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. J Oncol. 2011;2011:854584.
25. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. Environ Health Perspect. 2000;108:73-82.
26. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. J Neurooncol. 2002;57:51-57.
27. Pu CL, Guo CB, Jin XQ et al. [Retrospective analysis of maternal and infant birth features of hepatoblastoma patients]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2009;17:459-461.
28. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol. 2006;163:818-828.
29. Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. Br J Cancer. 2004;90:1016-1018.
30. Spector LG, Ross JA. Smoking and hepatoblastoma: confounding by birth weight? Br J Cancer. 2003;89:602.
31. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. Mutat Res. 1996;351:199-203.
32. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. Int J Epidemiol. 1999;28:631-639.
33. Lee KM, Ward MH, Han S et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. Leuk Res. 2009;33:250-258.
34. Cordier S, Monfort C, Filippini G et al. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. Am J Epidemiol. 2004;159:1109-1116.
35. Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M et al. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH

international case-control study. Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. Int J Cancer. 2002;100:206-213.
36. Plichart M, Menegaux F, Lacour B et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). Eur J Cancer Prev. 2008;17:376-383.
37. Reid A, Glass DC, Bailey HD et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. Cancer Causes Control. 2011;22:1575-1585.
38. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. Occup Environ Med. 2013;70:648-655.
39. McNally RJ, Parker L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. Leuk Lymphoma. 2006;47:583-598.
40. Raaschou-Nielsen O, Reynolds P. Air pollution and childhood cancer: a review of the epidemiological literature. Int J Cancer. 2006;118:2920-2929.
41. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L et al. Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). Environ Health Perspect. 2011;119:566-572.
42. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K et al. Neuroblastoma and parental occupation. Cancer Causes Control. 1999;10:539-549.
43. Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. Pediatrics. 2015;136:719-729.
44. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. Int J Cancer. 2014;135:2157-2172.
45. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. Cancer Res. 2001;61:2542-2546.
46. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. Cancer Res. 1989;49:4030-4037.
47. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. Environ Health Perspect. 2013;121:269-275.
48. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. JAMA Pediatr. 2015;169:e151025.
49. Cheng J, Su H, Zhu R et al. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2014;210:151.
50. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. Cancer Epidemiol. 2015;39 Suppl 1:S67-S74.
51. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:1238-1260.
52. IARC. Ionizing radiation. [75]. 2000. Lyon, IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
53. IARC. Radiation. [100D]. 2009. Lyon, IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
54. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:1271-1276.
55. Pisani P, Parodi S, Magnani C. Causes and risk factors for childhood cancer. Epidemiol Prev. 2013;37:234-254.
56. Ghirga G. Cancer in children residing near nuclear power plants: an open question. Ital J Pediatr. 2010; 36: 60.
57. Grosche B.The 'Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken' study: results put into perspective.Radiat Prot Dosimetry. 2008;132(2):198-201.
58. Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. Br J Cancer. 2000;83:692-698.
59. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. Epidemiology. 2000;11:624-634.
60. Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. Br J Cancer. 2010;103:1128-1135.

DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO: DALLA GENETICA ALL'EPIGENETICA

Key points

I disturbi del neurosviluppo ***sono in forte aumento*** *tanto che c'è chi parla di una vera e propria "pandemia silenziosa" (in USA 1:6 bambini ne soffrirebbe e per quanto concerne i disturbi di spettro autistico, si sarebbe passati da una prevalenza di circa 1:1500 bambini a una di 1:150 in trent'anni e da 1:150 a 1:88 negli ultimi cinque). Un incremento analogo per depressione e malattie neurodegenerative.*

Il cervello è l'organo di gran lunga più plastico e sensibile *ai segnali provenienti dall'ambiente e per un periodo particolarmente protratto: tanto a quelli positivi, dei quali ha bisogno per svilupparsi correttamente, quanto a quelli negativi come stress materno fetale persistente ed esposizione prolungata a molecole e agenti neurotossici, in grado di perturbare migrazione e proliferazione neuronale, sinaptogenesi, costruzione delle reti neuronali ecc.*

Studi epidemiologici hanno documentato un collegamento significativo tra esposizione a traffico veicolare (in particolare a particolato fine e ozono) nel III trimestre di gravidanza e aumentato rischio di autismo, esposizione a idrocarburi poliaromatici (sempre da traffico veicolare), riduzione della sostanza bianca cerebrale e ADHD; si hanno dati significativi anche per ftalati, policlorobifenili, PBDE (ritardanti di fiamma),metalli pesanti, insetticidi e pesticidi utilizzati in casa e in giardino.

Importanti sembrano essere gli ***effetti ambientali transgenerazionali per i Disturbi di Spettro Autistico****. In particolare uno studio ha rivelato una significativa associazione tra età avanzata dei nonni e rischio di autismo nei nipoti o anche tra esposizione materna ad abusi nella prima infanzia e rischio di avere un bambino con autismo.*

Marcature epigenetiche precoci*, reattive a stress o a deprivazione affettiva prolungata sono all'origine di queste modifiche caratteriali : in neonati di madri ansiose o depresse si trova ipermetilazione nel DNA del sangue cordonale così pure permane ipermetilazione del DNA nel sangue degli adulti associata al fumo materno in gravidanza.*

Le review e gli studi di coorte pubblicati nell'ultimo decennio suggeriscono come ***principali fattori di rischio prenatali****: lo stile di vita (es. fumo attivo e passivo associato a un più basso sviluppo motorio e cognitivo, consumo di alcool, Body Mass Index - BMI), stress e malnutrizione materna [11]; l'uso di farmaci antidepressivi e ansiolitici da parte della gestante, e il ritardo di crescita intrauterina (Intrauterine Growth Restriction – IUGR).*

L'allattamento materno *si associa a ridotta morbidità e migliore sviluppo cognitivo nel bambino e va consigliato sempre anche se sotto attenta considerazione nei casi in cui c'è la necessità di particolari terapie farmacologiche.*

Il deficit di ferro *in epoca prenatale e postnatale precoce (prima dei 3 anni di vita) si associa a ridotto QI e competenze scolastiche, deficit di attenzione e di memoria, ritardo di sviluppo del linguaggio, delle abilità motorie e alterazioni dello sviluppo socio-emotivo.*

Il sonno *migliora il funzionamento cognitivo del bambino.*

Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra vaccinazioni e sviluppo di disturbi dello spettro autistico né vi è alcun motivo di evitare una vaccinazione per il timore di eventuali convulsioni febbrili*. Nessuna vaccinazione provoca inoltre aumentato rischio di crisi convulsive in apiressia né modifica l'outcome delle encefalopatie epilettiche.*

Di estrema importanza la ***qualità delle esperienze precoci*** *che caratterizzano la prima infanzia per la loro connessione con il benessere e la salute dell'individuo lungo tutto l'arco di vita come ad esempio le relazioni di attaccamento con le figure di accudimento primario, la "nutrizione linguistica", (leggere un libro, conversare, raccontare una storia), il gioco simbolico, i giochi di movimento. Al contrario esperienze traumatiche precoci possono essere fattore di rischio in età adulta per patologie psichiatriche come la depressione maggiore.*

Le relazioni con i pari costituiscono un'importante occasione di crescita e sviluppo, ma nei primi due anni di vita è fondamentale che l'ambiente educativo extrafamiliare presenti caratteristiche in linea con standard qualitativi elevati al fine di promuovere esperienze precoci positive.

Infine un ***eccessivo numero di ore trascorso davanti alla televisione o al computer*** *è stato messo in relazione ad un ridotto senso di autostima e ad un incremento delle difficoltà di gestione a livello del nucleo famigliare, oltre che ad un ridotto autocontrollo nel bambino che apprende meglio e in maniera più efficiente nel mondo "reale" tri-dimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco.*

Le patologie del neurosviluppo e neurodegenerative rappresentano il capitolo più significativo, insieme alle malattie endocrino-metaboliche (*in primis* obesità e diabete 2), di quella che abbiamo definito la ***Transizione epidemiologica del 21° secolo***.

C'è chi parla di una vera e propria "pandemia silenziosa" e ricorda come oggi in USA 1:6 bambini ne soffrirebbe e come per quanto concerne i disturbi di spettro autistico, si sarebbe passati da una prevalenza di circa 1:1500 bambini a una di 1:150 in trent'anni[1] e da 1:150 a 1:88 negli ultimi cinque[1]; che aumenti consimili si sono verificati in altri paesi caratterizzati da analoghe condizioni di vita e ambientali[2]; che tutt'al più un terzo di questo drammatico aumento potrebbe essere spiegato da fattori come la modifica dei criteri diagnostici e un età inferiore al momento della diagnosi[3]. Un incremento analogo e, soprattutto, proiezioni per i prossimi anni altrettanto e più allarmanti per depressione e malattie neurodegenerative (in particolare la malattia di Alzheimer) sono portate a sostegno della tesi generale di un dilagare di patologie a carico del cervello, essenzialmente dovute a meccanismi epigenetici reattivi connessi a un'esposizione sempre più collettiva a fattori di stress molecolare, cellulare, tessutale e sistemico nei primi anni della vita.[4]

Ampi studi caso-controllo su popolazioni esposte a uso agricolo di pesticidi (come lo studio CHARGE condotto in California su donne gravide) hanno documentato correlazione significativa tra esposizione in utero a organofosfati, ma anche a piretroidi e carbammati, tra i quali dobbiamo segnalare, in relazione al suo frequente uso domestico, il *propoxur* (Baygon), e disturbi del neurosviluppo e in particolare a disturbi di spettro autistico[7].

Non mancano neppure ampie metanalisi che mostrano come, se è vero che la più forte evidenza concerne inquinamento atmosferico e pesticidi, dati significativi emergano anche per ftalati[8], policlorobifenili[9], PBDE (ritardanti di fiamma)[10] e, come detto, metalli pesanti, dimostrando interessanti correlazioni tra specifici agenti e fattori neurotossici, finestre di esposizione e specifici effetti dannosi sullo sviluppo neuropsichico.

Anche insetticidi e pesticidi utilizzati in casa e in giardino possono avere effetti neurotossici sia acuti che cronici. Nel giugno 2000, l'Agenzia americana per la Protezione dell'Ambiente (*Environmental Protection Agency*, EPA) ha annunciato il divieto di commercializzare, a partire dal 31 dicembre 2001, il clorpirifos, un insetticida organofosfato per uso residenziale. Nell'ambito di uno studio di coorte prospettico iniziato nel 2003 livelli rilevabili di clorpirifos furono ancora trovati praticamente in tutti campioni di aria *indoor* e nel 60% - 70 % di campioni di sangue raccolti da madri e neonati al momento del parto. Inoltre i livelli ematici materni e quelli dei neonati risultarono fortemente correlati, il che indicava che il pesticida attraversa facilmente e rapidamente la placenta[11].

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. In: MMWR Surveill Summ. 2012;61:1–19
2. Mark F. Blaxill What's going on? The question of time trends in autism. Public Health Rep.(2004); 119(6): 536–551
3. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. Epidemiology. 2009;20(1):84–90
4. Lahiri, D. K.; Maloney, B.; Basha, M. R.; Ge, Y. W.; Zawia, N. H. How and when environmental agents and dietary factors affect the course of Alzheimer's disease: the "LEARn" model (Latent Early Associated Regulation) may explain the triggering of AD. Curr. Alzheimer Res. (2007) 4:219–228
5. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. Environ Health Perspect. (2014); 122(10):1103-9. doi: 10.1289/ehp.1307044
6. Ponsonby AL, Symeonides C, Vuillermin P, Mueller J, Sly PD, Saffery R Epigenetic regulation of neurodevelopmental genes in response to in utero exposure to phthalate plastic chemicals: How can we delineate causal effects? Neurotoxicology. 2016 May 18;55:92-101. doi: 10.1016/j.neuro.2016.05.011
7. Bell MR. Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. Curr Opin Pharmacol. (2014); 19:134-44. doi: 10.1016/j.coph.2014.09.020.
8. Zhang H, Yolton K, Webster GM, Sjödin A, Calafat AM, Dietrich KN, Xu Y, Xie C, Braun JM, Lanphear BP, Chen A. Prenatal PBDE and PCB Exposures and Reading, Cognition, and Externalizing Behavior in Children. Environ Health Perspect. 2016 Jul 6.
9. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. Transl Psychiatry. (2014); 11;4:e360. doi: 10.1038/tp.2014.4.
10. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. Int J Epidemiol. (2014); 43(2):443-64. doi: 10.1093/ije/dyt282.
11. Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns Environ Health Perspect. (2003);

FATTORI DI RISCHIO SULLO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO DEL BAMBINO NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA

In letteratura, molti studi hanno indagato i fattori di rischio pre- e post-natali associati con difficoltà e disturbi neuroevolutivi ad esordio nei primi anni di vita. [1-4] Tra questi, emerge chiaramente come i segni di problemi del neurosviluppo siano in molti casi già individuabili nel primo e nel secondo anno di vita del bambino, come ad esempio accade nel caso dei disturbi dello spettro autistico. [5-6]
Di recente, un interessante studio epidemiologico di Nishimura e colleghi [7] ha seguito longitudinalmente lo sviluppo di una coorte di neonati da 1 a 24 mesi di età, per identificarne sia le possibili traiettorie evolutive disfunzionali, sia i principali fattori di rischio influenti. 952 bambini sono stati valutati per sette volte (1, 4, 6, 10, 14, 18 e 24 mesi), identificando cinque classi di traiettorie neuroevolutive, di cui tre a decorso tipico e due con ritardo.
In particolare, nel caso dei bambini rientranti nel gruppo con "ritardo" (14.1% del totale), caratterizzati da una caduta progressiva delle performance evolutive dopo l'anno di età, i principali fattori di rischio sono risultati il genere maschile, la nascita pretermine e l'età paterna avanzata.
Il gruppo con "grave ritardo" (4% del totale), invece, risulta caratterizzato da uno sviluppo deficitario globale, che emerge fin dalle prime fasi di sviluppo, interessando prima l'area motoria, poi quella del linguaggio, soprattutto di tipo recettivo. In tal caso, come fattori di rischio predittivi di grave ritardo di sviluppo sono stati individuati: il genere maschile, la condizione neonatale di "*small for gestational age*", il basso rapporto placenta-peso alla nascita e il basso livello di educazione materna.
In generale, questa ricerca evidenzia come a distinti *pattern* di sviluppo caratterizzati da ritardo neuroevolutivo possano corrispondere differenti fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici. Ad esempio, gli autori suggeriscono come alterazioni dello sviluppo motorio precoce potrebbero precedere un ritardo del linguaggio a circa 2 anni di età, come già riscontrato in altri studi. [8]
Inoltre, tra i fattori di rischio emerge l'importanza di considerare non solo quelli a matrice biologica, come la scarsa crescita intrauterina, ma anche variabili socio-ambientali, che potrebbero esercitare un'influenza anche nel periodo prenatale.

FATTORI DI RISCHIO IN EPOCA PRENATALE

La letteratura ci fornisce numerose evidenze circa l'importanza dell'ambiente prenatale nell'influenzare lo sviluppo neurocognitivo del bambino. Studi sia clinici che epidemiologici suggeriscono come le esperienze durante la gravidanza, tra cui le abitudini alimentari, la salute fisica e mentale della madre e gli inquinanti ambientali, esercitino effetti significativi sul neurosviluppo del nascituro sia a breve che a lungo termine. [9]
Ciò che emerge in modo costante e oramai ampiamente condiviso sul piano internazionale è l'effetto congiunto e interattivo di determinanti genetici, ambientali e sociali sullo sviluppo infantile. In particolare, le review e gli studi di coorte pubblicati nell'ultimo decennio suggeriscono come principali fattori di rischio prenatali: lo stile di vita (es. fumo attivo e passivo, consumo di alcool, *Body Mass Index* - BMI) [10]; stress e malnutrizione materna [11]; l'uso di farmaci antidepressivi e ansiolitici da parte della gestante [12-13]; e il ritardo di crescita intrauterina (*Intrauterine Growth Restriction* - IUGR) [14].
Tra i fattori associati allo stile di vita materno, il fumo di sigarette/tabacco e il consumo di alcool durante la gravidanza sono quelli maggiormente indagati. La maggior parte delle ricerche mostrano come l'esposizione al tabacco nel periodo prenatale sia significativamente associata a un più basso sviluppo motorio e cognitivo durante l'infanzia [10,15], sebbene non sia ancora chiaro quale trimestre della gravidanza sia cruciale nel determinare tale impatto. Circa il consumo di alcool da basso a moderato durante la gravidanza, i risultati rimangono invece discordanti: alcuni forniscono evidenze del loro effetto negativo sullo sviluppo psicomotorio e comportamentale del bambino [16-18], mentre altri non riportano associazioni significative [19-22].
Gli studi che hanno indagato il BMI materno in fase pre-concezionale in relazione allo sviluppo neurocognitivo indicano che i bambini le cui madri risultavano sottopeso prima della gravidanza mostrano più basse abilità mentali rispetto ai figli di madri normopeso. [10] Al contrario, l'associazione tra sovrappeso materno e neurosviluppo del bambino rimane ancora poco chiara, a causa di risultati discordanti. [23]
In una recente review, Monk e colleghi [11] hanno analizzato gli studi riguardanti il distress psicosociale e la non-sana alimentazione (inadeguato apporto di sostanze nutritive, tra cui proteine, grassi, ferro, zinco e colina) della madre, riportando un impatto

sinergico di tali esperienze prenatali sul neurosviluppo. In particolare, ciascuno di tali fattori è associato a decrementi nelle abilità neurocognitive del bambino, in particolare riguardanti il funzionamento della memoria ippocampo-dipendente. Gli autori evidenziano come, sebbene spesso indagati singolarmente, malnutrizione e distress materno esercitino la loro influenza l'uno sull'altro attraverso l'interazione bidirezionale tra processi biologici alla base della regolazione dei nutrienti e fisiologia dello stress nella madre e nel feto.

Negli ultimi anni vi è una consapevolezza crescente dell'importanza di valutare e trattare tempestivamente i disturbi d'ansia e depressivi in gravidanza. Questo perché la depressione materna *post-partum* non trattata si è oramai evidenziato essere associata ad esiti neuroevolutivi negativi per il bambino (ad es. ritardo dello sviluppo cognitivo e linguistico). Tuttavia, una migliore comprensione dell'importanza del trattamento della depressione materna ha portato a un aumento del tasso di prescrizione di antidepressivi per le donne in gravidanza, arrivando a circa il doppio in meno di un decennio. Di conseguenza, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse scientifico a studiare i possibili effetti di tali farmaci sullo sviluppo fetale e post-natale. Dalle review sul tema [12-13] emerge un quadro ancora incompleto e non unanime: se da un lato alcuni studi indicano una relazione tra esposizione prenatale a farmaci antidepressivi/ansiolitici e un maggior rischio di difficoltà nello sviluppo psicomotorio, dall'altro la maggior parte di questi si fermano ad una valutazione dello sviluppo entro l'anno di età, e pertanto non sufficientemente valida in senso predittivo. Gli autori suggeriscono perciò l'esigenza di ulteriori evidenze empiriche, ottenibili con studi longitudinali a più lungo termine, in grado di differenziare tra effetti del farmaco e quelli del dosaggio.

Infine, dalla recente letteratura emerge come il ritardo di crescita intrauterina (IUGR) esponga il bambino ad un più alto rischio di problemi neuroevolutivi dai 6 mesi ai 3 anni di età. [14] Tra le ricerche prese in esame si evidenziano difficoltà di natura motoria, cognitiva e comunicativa. **Sebbene manchi una revisione sistematica degli studi sugli effetti evolutivi a lungo termine, la ricerca ad oggi indica che questi bambini rimangono a più alto rischio di ritardo nel neurosviluppo durante l'infanzia e l'adolescenza.**

Bibliografia

1. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational- age infants with normal placental function. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:201–06.
2. Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. J Trop Pediatr 2013;59:258–65.
3. Idring S, Magnusson C, Lundberg M et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish popu- lation-based cohort. Int J Epidemiol 2014;43:107–15.
4. Hanscombe KB, Trzaskowski M, Haworth CMA, Davis OSP, Dale PS, Plomin R. Socioeconomic status (SES) and children's intelligence (IQ): in a UK-representative sample: SES moderates the environmen- tal, not genetic, effect on IQ. PLoS One 2012;7:e30320.
5. Bolton PF, Golding J, Emond A, Steer CD. Autism spectrum dis- order and autistic traits in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: precursors and early signs. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012;51:249–11.
6. Lemcke S, Juul S, Parner ET, Lauritsen MB, Thorsen P. Early signs of autism in toddlers: a follow-up study in the Danish National Birth Cohort. J Autism Dev Disord 2013;43:2366–75.
7. Nishimura T, Takei N, Tsuchiya KJ, Asano R, & Mori N. Identification of neurodevelopmental trajectories in infancy and of risk factors affecting deviant development: a longitudinal birth cohort study. International Journal of Epidemiology, 2016, 0:1–11
8. van Batenburg-Eddes T, Henrichs J, Schenk JJ et al. Early infant neuromotor assessment is associated with language and nonver- bal cognitive function in toddlers: the Generation R Study. J Dev Behav Pediatr 2013;34:326–334.
9. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM,... & Nestler EJ (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. Biological Psychiatry, 68, 314–319.
10. Polańska K, Muszyński P, Sobala W, Dziewirska E, Merecz-Kot D, Hanke W. Maternal lifestyle during pregnancy and child psychomotor development — Polish Mother and Child Cohort study. Early Human Dev, 2015; 91: 317–325.
11. Monk, Catherine, Michael K. Georgieff, and Erin A. Osterholm. Research review: maternal prenatal distress and poor nutrition–mutually influencing risk factors affecting infant neurocognitive development. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2013; 54: 115-130.
12. El Marroun H, Hanan T, Verhulst FC, & Tiemeier H. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. European child & adolescent psychiatry 2014; 23: 973-992.
13. Gentile S, & Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. Journal of affective disorders 2011; 128: 1-9.
14. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, & Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. Pediatrics, 2014; peds-2014.
15. Clifford A, Lang L, Chen R. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. Neurotoxicol Teratol 2012;34(6):560–70.
16. Willford J, Leech S, Day N. Moderate prenatal alcohol exposure and cognitive status of children at age 10. Alcohol Clin Exp Res 2006;30(6):1051–9.
17. Howell KK, Lynch ME, Platzman KA, Smith GH, Coles CD. Prenatal alcohol exposure and ability, academic achievement, and school functioning in adolescence: a longitudinal follow-up. J Pediatr Psychol 2006;31(1):116–26.
18. Sayal K, Heron J, Golding J, Emond A. Prenatal alcohol exposure and gender differences in childhood mental health problems: a longitudinal population-based study. Pediatrics 2007;119(2):e426–34.
19. Skogerbø Å, Kesmodel US, Wimberley T, Støvring H, Bertrand J, Landrø NI, et al. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on executive function in 5-year-old children. BJOG 2012;119:1201–10.
20. Alati R, Macleod J, Hickman M, Sayal K, MAY M, Smith GD, et al. Intrauterine exposure to alcohol and tobacco use and childhood IQ: findings from a parental- offspring comparison within the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Pediatr Res 2008;64(6):659–66.
21. Falgreen Eriksen HL, Mortensen EL, Kilburn T, Underbjerg M, Bertrand J, Støvring H, et al. The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children. BJOG 2012;119:1191–200.
22. Kesmodel US, Bertrand J, Støvring H, Skarpness B, Denny CH, Mortensen EL. The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid-pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. BJOG 2012;119: 1180–90.
23. Brion M-J, Zeegers M, Jaddoe V, Verhulst F, Tiemeier H, Lawlor DA, et al. Intrauterine effects of maternal prepregnancy overweight on child cognition and behavior in 2 cohorts. Pediatrics 2010;127(1):202–11.

FATTORI DI RISCHIO IN EPOCA POST-NATALE

Farmaci assunti per patologia cronica dalla madre nutrice

L'allattamento materno si associa a ridotta morbidità e migliore sviluppo cognitivo nel bambino [1,2,3], per cui ove possibile è raccomandato fino all'età di almeno 4-6 mesi [4]. Tuttavia l'aumento delle gravidanze in donne con patologie croniche suscita spesso perplessità riguardanti la prescrizione, durante l'allattamento, di alcuni farmaci essenziali per il trattamento della patologia di base. Molti farmaci vengono escreti nel latte materno, ma solitamente in quantità ridotta (1-2% della dose somministrata alla madre), per cui è raro che causino effetti avversi nel bambino [5].

Il passaggio di farmaci nel latte dipende da molteplici fattori. Una precisa regolazione ormonale crea, nei primi cinque giorni dalla nascita del bambino, giunzioni più lasse tra le cellule alveolari e conseguente passaggio anche di grosse molecole farmacologiche; successivamente inizia il periodo della "galattopoiesi" sotto stimolo dell'ormone prolattina, e il maggiore determinante in questa fase è il volume di latte che il bambino assume. Al termine della lattazione si assiste a una netta riduzione del volume di latte prodotto e le giunzioni intercellulari permettono ancora il passaggio di molecole di grosse dimensioni; in questa fase tuttavia il bambino ha un sistema più maturo, in grado di metabolizzare le sostanze ingerite, per cui le conseguenze sono minime [6]. Indipendentemente dal periodo di lattogenesi, il principale determinante della concentrazione dei farmaci nel latte materno è la concentrazione del farmaco stesso nel plasma (porzione non legata alle proteine). Per tale motivo, allattare il bambino appena prima che la madre assuma la dose del farmaco riduce al minimo la trasmissione, poiché in quel momento la concentrazione plasmatica è minima. Analogamente, è meglio preferire farmaci in monosomministrazione o con intervalli di somministrazione più lunghi per evitare il rischio di accumulo. Altre caratteristiche che aumentano la concentrazione di un dato farmaco nel latte materno, incrementando il cosiddetto "*milk to plasma ratio*" o "M/P ratio", sono [5,6]:

- scarso legame con le proteine plasmatiche
- ridotto volume di distribuzione del farmaco (Vd)
- alta liposolubilità
- basso peso molecolare (<200 Da)
- pKa del farmaco >7.2 (*ion-trapping*).

Un'alta biodisponibilità orale del farmaco inoltre contribuisce ad aumentarne la concentrazione plasmatica nel bambino. L'indice denominato "*Relative Infant Dose*" (RID) permette di standardizzare la dose di farmaco per il peso della madre e del bambino:

$$RID = \frac{\text{Dose. Infant (mg/kg/d)}}{\text{Dose. Mother (mg/kg/d)}}$$

Un valore <10% è accettabile, al contrario un valore >25% può avere un effetto deleterio sul bambino; solo il 3% dei farmaci noti supera tale soglia.

Farmaci antiepilettici

L'esposizione in utero a farmaci antiepilettici è correlata ad aumentato rischio di malformazioni congenite, scarsa crescita intrauterina, complicanze respiratorie perinatali e ritardo psicomotorio nel nascituro [7,8]. Al contrario, diversi studi dimostrano che l'assunzione materna di farmaci antiepilettici durante l'allattamento non influenza lo sviluppo cognitivo del bambino, per cui l'allattamento va in ogni caso incoraggiato [9,10,11,12,13]. Anzi, in alcuni casi esso migliora l'*outcome* cognitivo nei bambini esposti in utero a farmaci antiepilettici, con minore compromissione della motilità fine e della capacità relazionale rispetto ai coetanei allattati artificialmente [11].

La madre deve assumere quindi regolarmente la dose farmacologica consigliata, attenendosi a periodici controlli della concentrazione plasmatica, soprattutto se tale dose era stata aumentata durante la gravidanza. Una scorretta assunzione della terapia materna potrebbe esitare in crisi frequenti e/o deficit cognitivi, per cui è necessario tenere sotto osservazione il bambino ed evitare che emerga un ritardo psicomotorio derivato da cause ambientali.

Fenitoina, acido valproico e carbamazepina presentano un alto tasso di legame alle proteine plasmatiche e bassa penetrazione nel latte materno, per cui sono considerati sicuri. Lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetam e topiramato raggiungono concentrazioni più elevate nel latte materno, ma non sono stati associati a significativi effetti collaterali nel bambino, in quanto vengono prontamente metabolizzati. Maggiore attenzione va posta all'assunzione prolungata di fenobarbital, primidone e benzodiazepine, che possono provocare sedazione e scarsa crescita ponderale. In tale eventualità può essere consigliato l'allattamento misto [9].

Ulteriori studi sono inoltre necessari per testare la sicurezza di una politerapia antiepilettica durante l'allattamento [13].

Farmaci psicotropi

Un'alta incidenza di malattie psichiatriche è stata riscontrata nel periodo post-parto, con possibili effetti negativi sia per la madre che per il bambino [14]. Va valutata quindi attentamente la possibilità di intraprendere o proseguire una terapia idonea anche durante l'allattamento, sebbene gli studi attualmente disponibili non forniscano evidenze certe [15].

Per la maggior parte degli *antidepressivi*, il passaggio nel latte materno è scarso o nullo, e i pochi dati disponibili non mettono in luce un aumentato rischio di eventi avversi a lungo termine. In particolare lo sviluppo cognitivo e motorio nei neonati esposti a sertralina e paroxetina durante l'allattamento appare normale; anche l'utilizzo di duloxetina appare moderatamente sicuro [16]. In alternativa può essere considerato l'utilizzo di fluvoxamina, citalopram e venlafaxina. È invece da scoraggiare l'utilizzo di fluoxetina e norfluoxetina, che hanno una lunga emivita. Scarse evidenze sono disponibili su altri SSRIs, SNRIs e NaSSA [17,18]. Se l'assunzione materna di SSRIs durante l'allattamento migliori i cosiddetti "SRI *related symptoms*" nel neonato, dovuti all'esposizione in utero a farmaci psicotropi, è ancora poco chiaro.

Anche la maggior parte dei farmaci *antipsicotici* di nuova generazione non è associata ad eventi avversi durante l'allattamento [19]; solo in alcuni casi sono riportati effetti transitori e di scarsa rilevanza clinica, come irritabilità ed insonnia. Come prima linea è consigliato l'utilizzo di quetiapina; in alternativa può essere utilizzato il risperidone. Non è raccomandata invece la somministrazione di clozapina, per il maggior M/P ratio e per il rischio di agranulocitosi nel bambino. Non sono disponibili al momento studi che definiscano il rischio a lungo termine dell'esposizione a tali sostanze [20]. Maggiore attenzione va posta alla somministrazione combinata di antipsicotici di prima generazione: se l'assunzione di aloperidolo o clorpromazina in monoterapia non ha mostrato significativi effetti collaterali nel neonato, la somministrazione combinata di entrambi i farmaci è stata associata in alcuni casi a ritardata acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio [20].

Sebbene la terapia con *litio* sia in molti casi controindicata [5], alcuni studi considerano la possibilità del suo utilizzo in monoterapia. Numerosi studi riportano l'assenza di tossicità e di ritardo cognitivo in pazienti allattati al seno per periodi prolungati durante terapia materna con litio. Una particolare attenzione va tuttavia posta ai neonati prematuri, che presentano difficoltà di eliminazione di tale farmaco [21,22].

Anti-emicranici

L'utilizzo durante l'allattamento di antinfiammatori non steroidei come basse dosi di acido acetilsalicilico ed ibuprofene non è legata a seri effetti collaterali a breve e lungo termine, mentre ketoprofene e naprossene vanno somministrati con maggiore precauzione. Nei casi moderati e severi, la somministrazione di sumatriptan è di prima scelta, in quanto raggiunge bassi livelli nel latte materno. Tra i beta-bloccanti, è consigliata l'assunzione di propranololo, mentre l'atenololo è da evitare, per l'alta concentrazione raggiunta nel latte materno e per i possibili effetti collaterali a breve termine, come ipotensione e bradicardia [23]. Nessuno studio evidenzia alterazioni cognitive correlate alla somministrazione di tali farmaci durante l'allattamento.

Patologie demielinizzanti e disease modifying drugs (DMTs)

Pochissime evidenze sono disponibili sugli effetti a lungo termine dell'utilizzo di DMTs durante l'allattamento, vista la loro recente introduzione nella pratica clinica. Benchè il passaggio nel latte materno di glatiramer acetato, IFN, natalizumab e fingolimod sia limitato, tali terapie sono pertanto controindicate [24].

Farmaci che influenzano la funzionalità tiroidea

L'amiodarone e i suoi metaboliti iodati possono raggiungere alti livelli nel latte materno, e l'escrezione continua anche per giorni dopo la sospensione del farmaco. L'allattamento può essere intrapreso, in caso di terapia a breve termine, sotto stretto monitoraggio [25]. In caso di riscontro di ipotiroidismo neonatale, è necessario sospendere l'allattamento ed iniziare tempestivamente una terapia sostitutiva, per evitare alterazioni dello sviluppo cognitivo. Diversi studi evidenziano una correlazione tra esposizione prenatale ad amiodarone e disturbi dell'apprendimento in età scolare [26]; non è chiaro se anche la sola esposizione durante l'allattamento possa determinare un quadro analogo.

Alte dosi di iodio (>150 mcg/die) assunte dalla madre mediante la

dieta o per inappropriato uso di disinfettanti contenenti tale sostanza, possono provocare ipotiroidismo transitorio nel neonato durante l'allattamento [27]. Difficoltà all'alimentazione o ittero protratto possono far sospettare tale quadro, che richiede immediata eliminazione della causa scatenante e, in caso di elevati valori di TSH, di una terapia sostitutiva a breve termine per prevenire alterazioni irreversibili dello sviluppo cognitivo del neonato.

Antidolorifici e antireumatici

Paracetamolo, inibitori non selettivi della ciclossigenasi e celecoxib sono considerati sicuri durante l'allattamento, così come gli steroidi [28]. L'utilizzo di codeina va invece considerato con attenzione per il rischio di depressione del sistema nervoso centrale nel neonato, e andrebbe assunta solo per brevi periodi [29]. Idrossiclorochina e farmaci immunosoppressori come azatioprina, metotrexate, tacrolimus e ciclosporina non sono stati associati ad eventi avversi nel neonato, mentre precauzione è necessaria per l'utilizzo di ciclofosfamide [30]. Anche la colchicina assunta durante l'allattamento non è responsabile di alterazioni a breve e lungo termine nel neonato [31]. Scarse evidenze sono invece disponibili sull'utilizzo di immunoglobuline ed anticorpi monoclonali, che tuttavia per l'alto peso molecolare e la bassa biodisponibilità orale passano in minima quantità nel latte materno.

Altri farmaci

L'utilizzo, durante l'allattamento, di anticoagulanti come warfarin, eparina non frazionata e a basso peso molecolare si è rivelato sicuro; poche informazioni invece sono disponibili sull'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali [32]. Tra i farmaci antipertensivi, enalapril, captopril, nifedipina e propanololo possono essere utilizzati; è necessaria invece precauzione durante l'assunzione di furosemide e atenololo per la maggiore concentrazione raggiunta nel latte materno, ma mancano studi sugli effetti a lungo termine di queste terapie nel neonato [33].

Anche farmaci ipoglicemizzanti orali come metformina e sulfaniluree possono essere considerati sicuri durante l'allattamento, e non sono stati correlati ad alterazioni dello sviluppo cognitivo nel neonato [34, 35].

Take home messages

- **Molti fattori influenzano il passaggio di sostanze farmacologiche nel latte materno; il principale determinante è la concentrazione plasmatica del farmaco stesso. Raramente l'escrezione di farmaci nel latte supera l'1-2% della dose somministrata alla madre (L1).**
- **È necessario valutare attentamente la necessità di iniziare o proseguire una terapia durante l'allattamento, scegliendo farmaci sicuri e monitorando strettamente il neonato (L1).**
- **L'allattamento va incoraggiato anche nelle madri che assumono farmaci antiepilettici e psicotropi, in quanto nella maggior parte dei casi non sono state riscontrate alterazioni cognitive a lungo termine nel bambino (L1). Ulteriori studi sono tuttavia necessari per affermare la sicurezza di una politerapia durante l'allattamento (L2).**
- **Particolare attenzione va indirizzata a farmaci che possono influire sulla funzionalità tiroidea del neonato, come iodio e amiodarone (L2).**

Bibliografia

1) Lee, H., Park, H., Ha, E., Hong, Y. C., Ha, M., Kim, B. N., Lee, B., Lee, S. J., Lee, K. Y., Kim, J. H., Jeong, K. S. & Kim, Y. 2016. Effect of Breastfeeding Duration on Cognitive Development in Infants: 3-Year Follow-up Study. J Korean Med Sci, 31, 579-84.
2) STRAUB, N., GRUNERT, P., NORTHSTONE, K. & EMMETT, P. 2016. Economic impact of breast-feeding-associated improvements of childhood cognitive development, based on data from the ALSPAC. Br J Nutr, 1-6.
3) BINNS, C., LEE, M. & LOW, W. Y. 2016. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. Asia Pac J Public Health, 28, 7-14.
4) SENAT, M. V., SENTILHES, L., BATTUT, A., BENHAMOU, D., BYDLOWSKI, S., CHANTRY, A., DEFFIEUX, X., DIERS, F., DORET, M., DUCROUX-SCHOUWEY, C., FUCHS, F., GASCOIN, G., LEBOT, C., MARCELLIN, L., PLU-BUREAU, G., RACCAH-TEBEKA, B., SIMON, E., BREART, G. & MARPEAU, L. 2016. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 202, 1-8.
5) HOTHAM, N. & HOTHAM, E. 2015. Drugs in breastfeeding. Aust Prescr, 38, 156-9.
6) NEWTON, E. R. & HALE, T. W. 2015. Drugs in Breast Milk. Clin Obstet Gynecol, 58, 868-84.
7) MEADOR, K. J., BAKER, G. A., BROWNING, N., COHEN, M. J., BROMLEY, R. L., CLAYTON-SMITH, J., KALAYJIAN, L. A., KANNER, A., LIPORACE, J. D., PENNELL, P. B., PRIVITERA, M. & LORING, D. W. 2013. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol, 12, 244-52.
8) VEIBY, G., DALTVEIT, A. K., SCHJOLBERG, S., STOLTENBERG, C., OYEN, A. S., VOLLSET, S. E., ENGELSEN, B. A. & GILHUS, N. E. 2013. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. Epilepsia, 54, 1462-72.
9) VEIBY, G., BJORK, M., ENGELSEN, B. A. & GILHUS, N. E. 2015. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. Seizure, 28, 57-65.
10) VAJDA, F. 2014. Epilepsy: Effects of exposure to antiepileptic drugs during development. Nat Rev Neurol. England.
11) MEADOR, K. J. 2014. Breastfeeding and antiepileptic drugs. Jama, 311, 1797-8.
12) HARDEN, C. L. 2014. Beneficial or neutral effect of breastfeeding on cognitive outcomes in children of mothers with epilepsy? JAMA Pediatr. United States.
13) MINTZER, S. 2011. To test our guess that breast is best: anticonvulsants and breastfeeding. Epilepsy Curr, 11, 116-7.
14) BUIST, A. 2001. Treating mental illness in lactating

women. Medscape Womens Health, 6, 3.
15) MCDONAGH, M. S., MATTHEWS, A., PHILLIPI, C., ROMM, J., PETERSON, K., THAKURTA, S. & GUISE, J. M. 2014. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol, 124, 526-34.
16) ANDRADE, C. 2014. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. J Clin Psychiatry, 75, e1423-7.
17) SIE, S. D., WENNINK, J. M., VAN DRIEL, J. J., TE WINKEL, A. G., BOER, K., CASTEELEN, G. & VAN WEISSENBRUCH, M. M. 2012. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 97, F472-6.
18) BELLANTUONO, C., VARGAS, M., MANDARELLI, G., NARDI, B. & MARTINI, M. G. 2015. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. Hum Psychopharmacol, 30, 143-51.
19) UGUZ, F. 2016. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. J Clin Psychopharmacol, 36, 244-52.
20) YOSHIDA, K., SMITH, B., CRAGGS, M. & KUMAR, R. 1998. Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. Psychol Med, 28, 81-91.
21) KHAN, S. J., FERSH, M. E., ERNST, C., KLIPSTEIN, K., ALBERTINI, E. S. & LUSSKIN, S. I. 2016. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. Curr Psychiatry Rep, 18, 13.
22) GRANDJEAN, E. M. & AUBRY, J. M. 2009. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. CNS Drugs, 23, 397-418.
23) DAVANZO, R., BUA, J., PALONI, G. & FACCHINA, G. 2014. Breastfeeding and migraine drugs. Eur J Clin Pharmacol, 70, 1313-24.
24) AMATO, M. P. & PORTACCIO, E. 2015. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. CNS Drugs, 29, 207-20.
25) KHURANA, R., BIN JARDAN, Y. A., WILKIE, J. & BROCKS, D. R. 2014. Breast milk concentrations of amiodarone, desethylamiodarone, and bisoprolol following short-term drug exposure: two case reports. J Clin Pharmacol, 54, 828-31.
26) Bartalena, L., Bogazzi, F., Braverman, L. E. & Martino, E. 2001. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. J Endocrinol Invest, 24, 116-30.
27) Emder, P. J. & Jack, M. M. 2011. Iodine-induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: a common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply. J Paediatr Child Health, 47, 750-2.
28) Flint, J., Panchal, S., Hurrell, A., Van De Venne, M., Gayed, M., Schreiber, K., Arthanari, S., Cunningham, J., Flanders, L., Moore, L., Crossley, A., Purushotham, N., Desai, A., Piper, M., Nisar, M., Khamashta, M., Williams, D., Gordon, C. & Giles, I. 2016. Bsr And Bhpr Guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford).
29) Kelly, L. E., Chaudhry, S. A., Rieder, M. J., T Jong, G., Moretti, M. E., Lausman, A., Ross, C., Berger, H., Carleton, B., Hayden, M. R., Madadi, P. & Koren, G. 2013. A clinical tool for reducing central nervous system depression among neonates exposed to codeine through breast milk. PLoS One, 8, e70073.
30) Gotestam Skorpen, C., Hoeltzenbein, M., Tincani, A., Fischer-Betz, R., Elefant, E., Chambers, C., Da Silva, J., Nelson-Piercy, C., Cetin, I., Costedoat-Chalumeau, N., Dolhain, R., Forger, F., Khamashta, M., Ruiz-Irastorza, G., Zink, A., Vencovsky, J., Cutolo, M., Caeyers, N., Zumbuhl, C. & Ostensen, M. 2016. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis, 75, 795-810.
31) Herscovici, T., Merlob, P., Stahl, B., Laron-Kenet, T. & Klinger, G. 2015. Colchicine use during breastfeeding. Breastfeed Med, 10, 92-5.
32) Fuller, K. P., Turner, G., Polavarapu, S. & Prabulos, A. M. 2013. Guidelines for use of anticoagulation in pregnancy. Clin Lab Med, 33, 343-56.
33) Colaceci, S., Giusti, A., Chapin, E. M., Notarangelo, M., De Angelis, A., Vellone, E. & Alvaro, R. 2015. The Difficulties in Antihypertensive Drug Prescription During Lactation: Is the Information Consistent? Breastfeed Med, 10, 468-73.
34) Glueck, C. J., Salehi, M., Sieve, L. & Wang, P. 2006. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. J Pediatr, 148, 628-632.
35) Glatstein, M. M., Djokanovic, N., Garcia-Bournissen, F., Finkelstein, Y. & Koren, G. 2009. Use of hypoglycemic drugs during lactation. Can Fam Physician, 55, 371-3.

Allattamento al seno e sviluppo cognitivo

L'allattamento al seno è legato a numerosi vantaggi ben noti ed accertati in termini di profilo immunologico e nutrizionale del neonato (riduzione di prevalenza diabete, obesità e infezioni).

Dalle prime osservazioni di Hoefer e Hardy effettuate nel 1929, l'aspetto relativo ad un miglior sviluppo cognitivo è stato oggetto di numerosi studi che hanno osservato la correlazione tra sviluppo psicomotorio e indicatori cognitivi a breve e lungo termine in relazione alla durata e al tipo di allattamento[1] (L1).

I bambini allattatti al seno presentano performance di sviluppo e cognitive superiori ai bambini allattati con formula (si evidenza una differenza di circa 2-3 punti di QI tra i due gruppi, che permangono tali anche nel lungo termine), ma non è ancora del tutto chiarito se il nesso causale sia diretto o correlato ai fattori associati (in particolare demografici e legati allo stato sociale e al profilo cognitivo dei genitori)[2] (L1). In questo ambito infatti sono presenti per lo più studi osservazionali, non essendo etici protocolli clinici randomizzati ed è chiaro che il profilo delle madri che scelgono l'allattamento al seno prolungato è spesso differente per numerosi fattori.

Lo sviluppo cognitivo è il risultato finale di una complessa interazione tra aspetti genetici e ambientali. Una recente revisione della letteratura suggerisce un importante peso dei fattori associati[1] (L1), in particolare del QI materno[3] (L1); le evidenze di migliori performance in ambito cognitivo risultano infatti più deboli e non statisticamente significative se i risultati vengono corretti per le possibili variabili associate[4] (L1).

I potenziali meccanismi alla base di un effetto diretto del latte materno includono la presenza di acidi grassi polinsaturi (PUFA), presenti nel latte materno ma non nel latte vaccino o nelle comuni formule che vengono incorporati nelle membrane cellulari a livello del sistema nervoso centrale e influirebbero sullo sviluppo della corteccia cerebrale[5] (L1). Recenti studi non avrebbero però confermato il beneficio della supplementazione di PUFA in gravidanza sullo sviluppo neurocomportamentale del nascituro[6] (L1).

Un'ipotesi più recente riguarda l'influenza dell'allattamento al seno sul microbiota intestinale, responsabile anche della sintesi di micronutrienti e con importanti influenze sull'asse intestino-cervello[7] (L6).

L'allattamento al seno rinforza in modo importante il legame ma-

dre-bambino e fornisce quindi un substrato per una maggiore presenza di stimoli ambientali, correlati ad un miglior *outcome* cognitivo, è importante considerare la presenza di un ambiente adeguatamente stimolante in particolare se si considerano gli *outcome* a lungo termine[5].
Appare invece più certa l'influenza positiva diretta sullo sviluppo nei neonati prematuri o di basso peso alla nascita, probabilmente legata alla maggiore necessità di supplementazione con PUFA; confermato anche da alcuni studi clinici controllati randomizzati, rari in questo ambito, e dal risultato di metanalisi[2] (L1). In questa popolazione il punteggio di QI rispetto ai neonati allattati con formula è di circa 5 punti (L1).

In conclusione, sebbene ulteriori studi clinici siano necessari a chiarire i meccanismi implicati, l'allattamento al seno è correlato ad un miglior sviluppo cognitivo e comportamentale e va sostenuto e supportato.

Bibliografia

1. Walfisch A, Sermer C, Cressman A, et al. Breast milk and cognitive development—the role of confounders: a systematic review. BMJ Open 2013;3: e003259.
2. Anderson JW, Johnstone B, and Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999;70:525–35.
3. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. BMJ, doi:10.1136/bmj.38978.699583.55 (published 4 October 2006)
4. von Stumm S, Plomin R (2015) Breastfeeding and IQ Growth from Toddlerhood through Adolescence. PLoS ONE 10(9): e0138676
5. Horta BL, Bahl R, Martinez JC, et al Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses. World Health Organization 2007 ISBN 978 92 4 159523 0
6. Lo A, Sienna J, et al. The Effects ofMaternal Supplementation of Polyunsaturated Fatty Acids on Visual, Neurobehavioural, and Developmental Outcomes of the Child: A Systematic Review of the Randomized Trials. Obstetrics and Gynecology International Volume 2012, Article ID 591531, 9 pages doi:10.1155/2012/591531
7. Parletta N. Breastfeeding and child neurodevelopment – a role for gut microbiota? Developmental Medicine & Child Neurology Commentaries. original article by Julvez et al. on pages 148–156

Ruolo del ferro nel neurosviluppo

Il deficit di ferro è una delle principali cause di anemia che interessa circa un quarto della popolazione mondiale, sia nei paesi industrializzati sia nei paesi in via di sviluppo. Il deficit di ferro colpisce tutte le età ma in modo particolare i bambini fra 0 e 5 anni. Il deficit di ferro del bambino può essere secondario a una anemia materna, e questo ha un impatto particolarmente importante sullo sviluppo cerebrale fetale e perinatale.
Alcune aree cerebrali sembrano essere particolarmente vulnerabili al deficit di ferro in epoca pre e perinatale: si tratta dell'ippocampo e delle regioni delle corteccia prefrontale. Insulti in epoca fetale e perinatale possono associarsi a diversi meccanismi patogenetici, che non verranno corretti neanche con integrazione successiva di ferro[1]. (L1)
I meccanismi ad oggi individuati possono agire a vari livelli: a livello metabolico il ferro svolge un ruolo fondamentale nella neurotrasmissione (ad esempio per il sistema monoaminergico), nella mielinizzazione attraverso l'attività enzimatica delle desaturasi che determinano il profilo degli acidi grassi della mielina, e nella differenziazione neuronale in particolar modo nella regione ippocampale. È stato inoltre dimostrato che la carenza di ferro in epoca precoce può determinare un'alterata espressione di geni fondamentali per lo sviluppo dell'ippocampo e per la plasticità sinaptica come il BDNF, che determinano modificazioni epigenetiche che permangono in età adulta e possono correlarsi a perdita del potenziale cognitivo (fino a 10 punti di QI), perdita del potenziale lavorativo, e aumentato rischio psicopatologico in età adulta per depressione, ansia e schizofrenia.[2] (L1)
Diversi studi dimostrano che gli aspetti cognitivi e comportamentali maggiormente colpiti dal deficit di ferro in epoca prenatale e postnatale precoce (prima dei 3 anni di vita) sono: ridotto QI e competenze scolastiche, deficit di attenzione e di memoria, ritardo di sviluppo del linguaggio, delle abilità motorie e alterazioni dello sviluppo socio-emotivo. (L1)
In epoca neonatale gli effetti acuti del deficit di ferro sono la minor capacità di discriminazione, alterazioni temperamentali, di interazione con il caregiver, riflessi neurologici alterati[2].
Le osservazioni su bambini di età maggiori che hanno avuto un deficit di ferro nei primi sei mesi di vita, documentano una discrepanza cognitiva, alterazioni socio-emotive, alterazioni di motricità grossolana e fine a 9 mesi e alterazioni dei patterns di sonno. Da un punto di vista neurofisiologico invece, è stato dimostrato un allungamento delle latenze dei potenziali visivi all'età di quattro anni[2].
Per quanto riguarda le strategie di intervento, una review recente riconosce che il trattamento con ferro può migliorare l'*outcome* di sviluppo nei bambini con anemia sideropenica, ma non ci sono dati certi sull'effetto a lungo termine di questa terapia[3] (L1). Per ridurre il rischio potenziale di anemia sideropenica nel bambino, una strategia di intervento è la supplementazione delle donne durante la gravidanza, che si è dimostrata più efficace rispetto ad

un intervento postnatale[4] (L1).

In linea generale quanto più precoce è la correzione del deficit tanto maggiore è migliore l'*outcome* in termini neuro-evolutivi, sottolineando che esistono delle finestre temporali cruciali per lo sviluppo di alcuni circuiti cerebrali, che non possono venire recuperati con una supplementazione tardiva.

Infine è bene ricordare che non esiste un marker di alterazione del neurosviluppo specifico per il deficit di ferro e che peraltro spesso il deficit di ferro si associa a deficit di altri micronutrienti (ad es. zinco, proteine) che rende difficile determinare l'effetto del singolo deficit sul neurosviluppo.

Non esistono evidenze al momento rispetto al fatto che la supplementazione con ferro in soggetti non anemici possa avere un impatto positivo sullo sviluppo[5] (L1).

Bibliografia

1. Radlowski and Johnson. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. FrontiersinHumanNeurosciencewww.frontiersin.org September2013|Volume7|Article585 |
2. Doom JR and Georgieff. MK. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood. Curr Pediatr Rep. 2014 December 1; 2(4): 291–298.
3. 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 (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001444.
4. Wachs et al. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological researchAnn. N.Y. Acad. Sci. 1308 (2014) 89–106 Issue: Integrating Nutrition and Early Childhood Development Interventions
5. Anjos T. et al, Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. Eur J Nutr (2013) 52:1825–1842

Il sonno e lo sviluppo del bambino nei primi anni di vita

Il sonno è essenziale per la vita umana: esso non è solo un tempo di riposo ma anche uno stato che vede il cervello coinvolto in un'attività molto intensa.

Il primo anno di vita è un periodo cruciale per lo sviluppo sia del cervello che del sonno.

La riduzione della frammentazione del sonno e della durata totale delle ore di sonno quotidiano e il consolidamento del sonno notturno, con la conseguente riduzione del rapporto tra sonno diurno e notturno, sono cambiamenti fondamentali nell'evoluzione del sonno, che avvengono nel corso del primo anno di vita. Intorno alla 52° settimana di età concezionale si assiste inoltre alla comparsa dei fusi del sonno con la loro progressiva sincronizzazione; intorno ai 5 mesi compaiono i complessi K, mentre dai 5-6 mesi di vita il sonno inizia a differenziarsi in stadi 1, 2, 3 NREM e stadio REM[1] (L1).

Studi sperimentali mostrano che in giovani animali deprivati del sonno REM e NREM si ha una perdita della plasticità neuronale (capacità di modificarsi in risposta all'ambiente) con conseguente riduzione del volume cerebrale, riduzione della capacità di apprendimento ed effetti negativi a lungo termine sul comportamento[2,3] (L1).

Durante il sonno REM avviene inoltre la stimolazione endogena, aspetto fondamentale per lo sviluppo neurosensoriale precoce. Essa è caratterizzata dalla presenza di scariche originanti dai neuroni del sistema neurosensoriale che permettono la creazione di connessioni tra organi di senso (come sistemi visivo, uditivo, olfattivo, somestesico) e strutture cerebrali (sistema limbico, ippocampo, ponte, tronco, mesencefalo). In studi animali si è osservato che, interferendo sul sonno REM, si ha uno sviluppo anormale di questi sistemi. Ad esempio, la deprivazione di sonno REM porta ad un sottosviluppo del sistema visivo centrale perché non vengono create le connessioni tra cellule gangliari della retina e nucleo genicolato laterale[4] (L1).

Anche le fisiologiche figure del sonno come i fusi e i complessi K è verosimile abbiano un ruolo nello sviluppo della corteccia cerebrale e nei processi di memoria e apprendimento[1] (L1).

Benché la letteratura suggerisca un'associazione tra sonno e funzionamento diurno dei bambini nei primi tre anni di vita, attualmente non ci sono dati sufficienti a concludere che una relazione causale esista.

La maggior parte degli studi si è concentrata su età più avanzate dimostrando una relazione tra sviluppo cognitivo (funzioni esecutive, performance in compiti complessi e performance scolastiche) e problemi comportamentali e sonno[5] (L1).

È segnalato un rischio di sviluppo di disturbi psichiatrici correlato a disturbi del sonno. In particolare è stata osservata una relazione tra insonnia e ansia e depressione[6] (L1).

Molti degli studi effettuati su neonati o bambini sotto l'anno di età dimostrano come il livello di maturazione del sonno raggiunto, adeguato all'età, correli con il quoziente di sviluppo del bambino[1] (L1).

Si pensa che il sonno migliori il funzionamento cognitivo del bambino attraverso due possibili vie: la maturazione cerebrale e il consolidamento della memoria e il miglioramento della vigilanza diurna e quindi della

predisposizione ad imparare[7] (L2).
Uno studio effettuato su neonati prematuri a basso rischio, ha dimostrato come il pattern di transizione tra le diverse fasi di sonno, indice di maturità cerebrale, correli con lo sviluppo cognitivo valutato a 12 mesi, 24 mesi e 5 anni di età. In particolare, neonati che passano da una fase di sonno calmo ad una fase di veglia calma mostrano un profilo di neurosviluppo più maturo, sono più abili nel regolare le emozioni negative e mostrano un miglior sviluppo cognitivo e simbolico. Migliori risultano anche le funzioni esecutive, funzioni correlate alla maturazione della corteccia prefrontale[8] (L2).
Rispetto alla qualità del sonno, uno studio condotto mediante polisonnografia in bambini di 8 mesi ha mostrato come la presenza di risvegli associati a russamento correli negativamente con i punteggi di sviluppo mentale[9] (L2).
Un altro studio, ha mostrato come lo sviluppo cognitivo di 13 bambini con russamento frequente esordito entro il primo mese di vita e protrattosi fino all'anno, fosse inferiore rispetto a quello di bambini controllo sani non russatori. Non sono state osservate differenze invece per quanto riguarda il linguaggio, l'aspetto motorio e lo sviluppo socio-emotivo[10] (L2).
È verosimile che differenze nei punteggi di valutazione dello sviluppo cognitivo in età precoce aumentino con l'avanzare dell'età[11] (L2).
Rispetto allo sviluppo motorio, gli studi hanno dato risultati contrastanti: alcuni studi non mostrano alcuna correlazione tra patterns di veglia e sonno e disturbi del sonno e sviluppo motorio[12,13,9] (L2), altri hanno mostrato come periodi di sonno aumentati e ridotte transizioni sonno-veglia in prima giornata di vita e aumentata quantità di sonno calmo in seconda giornata di vita siano predittivi di punteggi inferiori alle scale motorie[14,15] (L2).
Infine, studi che hanno correlato sonno e temperamento, hanno mostrato come la presenza nei bambini di frequenti risvegli notturni correli positivamente con una soglia sensitiva più bassa[16] (L2). Inoltre bambini che dormono meno (sia di giorno che di notte) in genere hanno un carattere più difficile[17] (L2) o sono più irritabili[18] (L2), mentre un aumento di sonno correla con un temperamento più facile inteso come maggior accessibilità, ritmicità, adattabilità e minor distraibilità[19] (L2).
Uno studio longitudinale condotto in Norvegia su 32662 bambini ha mostrato una forte associazione tra disturbi del sonno (ridotta durata del sonno e risvegli notturni) a 18 mesi di vita e problemi emozionali e comportamentali a 5 anni. Tale studio tuttavia presenta numerosi limiti tra cui l'utilizzo di interviste e questionari somministrati ai genitori per valutare il sonno al posto di misurazioni dirette; inoltre non è stata effettuata la valutazione della persistenza dei disturbi del sonno a 5 anni. Non vengono inoltre prese in considerazione, in questo studio, le variabili ambientali e genetiche. Dallo studio infine non emerge una relazione di causalità tra disturbi del sonno e disturbi emozionali/comportamentali, essendo possibile che i disturbi emozionali e comportamentali esistessero prima dell'insorgenza dei disturbi del sonno[20] (L2).
In conclusione, gli studi effettuati pur mostrando una relazione tra sonno e neurosviluppo non dimostrano una relazione di causalità tra i due. È verosimile che il sonno nei primi anni di vita abbia un importante ruolo nello sviluppo del bambino vista l'importante attività in cui è coinvolto il cervello proprio durante questo stadio.
Purtroppo molti degli studi effettuati sinora si basano su informazioni riguardanti il sonno dei figli riportate dai genitori piuttosto che su misurazioni dirette; essi inoltre si concentrano su fasce di età più avanzate che non sui primi anni di vita.
Sono inoltre necessari più studi longitudinali che valutino a distanza l'effetto del sonno sullo sviluppo del bambino.

Bibliografia

1. Ednick M, Cohen AP, et al. A Review of the Effects of Sleep During the First Year of Life on Cognitive, Psychomotor, and Temperament Development. Sleep. 2009 Nov 1; 32(11): 1449–1458.
2. Graven S. Sleep and brain development. Clin Perinatol. 2006;33:693–706. REVIEW
3. Maquet P, Smith C, Stickgold R. Sleep and brain plasticity. New York: Oxford University Press; 2003.
4. Frank MG, Stryker MP. The role of sleep in the development of central visual pathways. In: Maquet P, Smith C, Stickgold R, editors. Sleep and brain plasticity. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 87–98.
5. Astill RG1, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJ. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. Psychol Bull. 2012 Nov;138(6):1109-38
6. Pasquale K. Alvaro, Rachel M. Roberts, BA, Jodie K. Harris. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. Sleep 2013;36(7):1059-1068.
7. Omri Weisman, Reuma Magori-Cohen, MA, Yoram Louzoun, Arthur I. Eidelman, and Ruth Feldman Sleep-Wake Transitions in Premature Neonates Predict Early Development. Pediatrics Volume 128, Number 4, October 2011.
8. Sadeh A, Flint-Ofir E, Tirosh T, Tikotzky L. Infant sleep and parental sleep-related cognitions. J Fam Psychol. 2007 Mar;21(1):74-87.
9. Montgomery-Downs HE, Gozal D. Snore-associated sleep fragmentation in infancy: mental development effects and contribution of secondhand cigarette smoke exposure. Pediatrics. 2006;117:e496–e502.
10. A.M. Piteo, K. Lushington, R.M. Roberts, A.J. Martin, T. Nettelbeck, M.J. Kohler, J.D. Parental-reported snoring from the first month of life and cognitive development at 12 months of age Kennedy. Sleep Medicine 12 (2011) 975–980.
11. Feldman R, Eidelman AI. Biological and environmental initial conditions shape the trajectories of cogni-

tive and social-emotional development across the first years of life. Dev Sci. 2009;12(1):194 –200.
12. Scher A. Infant sleep at 10 months of age as a window to cognitive development. Early Hum Dev. 2005;81:289–92.
13. Scher A, Tse L, Hayes VE, Tardif M. Sleep difficulties in infants at risk for developmental delays: a longitudinal study. J Pediatr Psychol. 2008;33:396–405.
14. Freudigman KA, Thoman EB. Infant sleep during the first postnatal day: an opportunity for assessment of vulnerability. Pediatrics. 1993;92:373–79
15. Anders TF, Keener MA, Kraemer H. Sleep-wake state organization, neonatal assessment and development in premature infants during the first year of life II. Sleep. 1985;8:193–206
16. Carey WB. Night waking and temperament in infancy. Behav Pediatr 1974;84:756-8.
17. Weissbluth M. Sleep duration and infant temperament. J Pediatr 1981;99:817-19.
18. Halpern LF, Anders TF, Garcia-Coll C. Infant-temperament: is there a relation to sleep-wake states and maternal nighttime behavior? Infant Behav Dev 1994;17:255-63.
19. Spruyt K, Aitken RJ, So K, Charlton M, Adamson TM, Horne RSC. Relationship between sleep/wake patterns, temperament, and overall development in term infants over the first year of life. Early Hum Dev 2008;84:289-96.
20. Sivertsen B, et al. The coexistence of sleep problems with both emotional (internalizing) and behavioral (externalizing) problems is well established,4 and the importance of sleep for children's emotional regulation hasbeenemphasized.5 Later Emotional and Behavioral Problems Associated With Sleep Problems in Toddlers A Longitudinal Study. JAMA Pediatr. 2015;169(6):575-582.

Presunta relazione tra vaccinazioni e sindrome dello spettro autistico e/o problemi neurologici

Numerose autorevoli pubblicazioni hanno smentito una correlazione tra vaccino MPR ed autismo [1,2,3,4], così come un'assenza di correlazione con l'esposizione precoce ad altri antigeni proteici e polisaccaridici contenuti nei vaccini [5].

Alcune vaccinazioni, in particolare DTPa ed MPR, soprattutto se in associazione al vaccino anti-varicella, possono indurre febbre e quindi eventuali ***convulsioni febbrili*** in soggetti predisposti. Tali convulsioni sono identiche alle classiche convulsioni febbrili, e non implicano un aumentato rischio di sviluppare epilessia. [10,11].

Nessuna vaccinazione provoca un aumentato rischio di ***crisi convulsive in apiressia*** [12]. Una vaccinazione può però essere fattore scatenante l'esordio della sindrome di Dravet in bambini destinati a sviluppare tale patologia, perché portatori della mutazione SCN1A. Non è riportata inoltre correlazione tra vaccinazioni ed esordio di altre encefalopatie epilettiche, come la sindrome di West o la sindrome di Lennoux-Gastaut .

Dopo l'iniezione del vaccino anti-difterite, tetano, pertosse a cellule intere (DTPw) sono stati segnalati episodi di ***ipotonia-iporesponsività***, della durata di alcuni minuti o ore [14]. Con l'introduzione del vaccino acellulare (DTPa), queste reazioni sono rare; i bambini che hanno presentato tale manifestazione dopo la prima dose di vaccino non hanno un rischio aumentato di ricorrenza alla somministrazione delle dosi successive [15]. Inoltre l'ipotonia-iporesponsività non porta a conseguenze neurologiche a lungo termine. Una simile reazione è stata descritta in un caso dopo somministrazione di vaccino antipneumococcico 13-valente [16].

Un rapporto certo esiste tra vaccinazioni e successivo sviluppo di ***patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale***, in modo particolare l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM). Tale condizione è infatti spesso scatenata da un trigger infettivo o vaccinale; in modo particolare sono implicati i vaccini MPR, anti-rabbico e contro l'encefalite giapponese. Tali preparati contengono antigeni neuronali ad alta antigenicità, che per un meccanismo di mimetismo molecolare provocano attivazione della cascata infiammatoria e successivo danno della barriera emato-encefalica. I sintomi possono manifestarsi da alcuni giorni a settimane dopo la somministrazione del vaccino [17,18]. Tra le ***patologie demielinizzanti del sistema nervoso periferico***, una maggiore incidenza di sindrome di Guillan-Barrè sembra essere correlata alla vaccinazione antinfluenzale [20].

Una complicanza più rara ma degna di nota è lo sviluppo di ***atassia cerebellare*** acuta dopo vaccino MPR o MPRV, che si manifesta solitamente in bambini di età inferiore a due anni per un meccanismo di demielinizzazione immunomediata, e si autorisolve senza sequele nel 100% dei casi [21]. Un caso è stato riportato anche in seguito a vaccinazione anti-meningococco C coniugato [22].

Rari casi di ***sordità*** neurosensoriale sono stati riportati post-vaccinazione MPR. Tuttavia la sordità sviluppata in seguito al vaccino è di gran lunga inferiore per frequenza a quella sviluppata in seguito all'infezione da morbillo o parotite, per cui il beneficio del vaccino rimane indiscusso [23].

Take home messages

- **Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra vaccinazioni e sviluppo di disturbi dello spettro autistico (L1).**
- **Non vi è alcun motivo di evitare una vaccinazione per il timore di eventuali convulsioni febbrili (L1). Nessuna vaccinazione provoca inoltre aumentato rischio di crisi convulsive in apiressia né modifica l'outcome delle encefalopatie epilettiche (L2).**
- **Alcune patologie demielinizzanti, come l'ADEM o la sindrome di Guillan-Barrè, possono insorgere in seguito alla somministrazione di un vaccino,**

per un meccanismo riferibile a "mimetismo molecolare" (L1).

– **Episodi di ipotonia-iporesponsività ed atassia cerebellare sono rari effetti collaterali correlati a specifiche vaccinazioni (L3).**

Bibliografia

1) MROZEK-BUDZYN, D., KIELTYKA, A. & MAJEWSKA, R. 2010. Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. Pediatr Infect Dis J, 29, 397-400.
2) MROZEK-BUDZYN, D., KIELTYKA, A., MAJEWSKA, R. & AUGUSTYNIAK, M. 2013. Measles, mumps and rubella (MMR) vaccination has no effect on cognitive development in children - the results of the Polish prospective cohort study. Vaccine, 31, 2551-7.
3) TAYLOR, L. E., SWERDFEGER, A. L. & ESLICK, G. D. 2014. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine, 32, 3623-9.
4) HUTTON, J. 2016. Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal? Front Hum Neurosci, 10, 25.
5) DESTEFANO, F., PRICE, C. S. & WEINTRAUB, E. S. 2013. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. J Pediatr, 163, 561-7.
6) DESTEFANO, F. 2007. Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. Clin Pharmacol Ther, 82, 756-9.
7) MROZEK-BUDZYN, D., MAJEWSKA, R. & KIELTYKA, A. 2015. Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland. Eur J Pediatr, 174, 383-91.
8) GEIER, D. A., HOOKER, B. S., KERN, J. K., KING, P. G., SYKES, L. K. & GEIER, M. R. 2013. A two-phase study evaluating the relationship between Thimerosal-containing vaccine administration and the risk for an autism spectrum disorder diagnosis in the United States. Transl Neurodegener, 2, 25.
9) FISCHBACH, R. L., HARRIS, M. J., BALLAN, M. S., FISCHBACH, G. D. & LINK, B. G. 2016. Is there concordance in attitudes and beliefs between parents and scientists about autism spectrum disorder? Autism, 20, 353-63.
10) SAWYER, M. H., SIMON, G. & BYINGTON, C. 2016. Vaccines and Febrile Seizures: Quantifying the Risk. Pediatrics, 138.
11) MA, S. J., XIONG, Y. Q., JIANG, L. N. & CHEN, Q. 2015. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. Vaccine, 33, 3636-49.
12) LATEEF, T. M., JOHANN-LIANG, R., KAULAS, H., HASAN, R., WILLIAMS, K., CASERTA, V. & NELSON, K. B. 2015. Seizures, encephalopathy, and vaccines: experience in the National Vaccine Injury Compensation Program. J Pediatr, 166, 576-81.
14) DUVERNOY, T. S. & BRAUN, M. M. 2000. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. Pediatrics, 106, E52.
15) GOODWIN, H., NASH, M., GOLD, M., HEATH, T. C. & BURGESS, M. A. 1999. Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. J Paediatr Child Health, 35, 549-52.
16) FOTIS, L., VAZEOU, A., XATZIPSALTI, M. & STAMOYANNOU, L. 2014. Hypotonic hyporesponsive episode and the 13-valent pneumococcal vaccine. Turk J Pediatr, 56, 427-9.
17) KARUSSIS, D. & PETROU, P. 2014. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. Autoimmun Rev, 13, 215-24.
18) TENEMBAUM, S., CHITNIS, T., NESS, J. & HAHN, J. S. 2007. Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology, 68, S23-36.
20) KWONG, J. C., VASA, P. P., CAMPITELLI, M. A., HAWKEN, S., WILSON, K., ROSELLA, L. C., STUKEL, T. A., CROWCROFT, N. S., MCGEER, A. J., ZINMAN, L. & DEEKS, S. L. 2013. Risk of Guillain-Barre syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. Lancet Infect Dis, 13, 769-76.
21) VAN DER MAAS, N. A., BONDT, P. E., DE MELKER, H. & KEMMEREN, J. M. 2009. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. Vaccine, 27, 1970-3.
22) CUTRONEO, P. M., ITALIANO, D., TRIFIRO, G., TORTORELLA, G., RUSSO, A., ISOLA, S., CAPUTI, A. P. & SPINA, E. 2014. Acute cerebellar ataxia following meningococcal group C conjugate vaccination. J Child Neurol, 29, 128-30.
23) ASATRYAN, A., POOL, V., CHEN, R. T., KOHL, K. S., DAVIS, R. L. & ISKANDER, J. K. 2008. Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990--2003. Vaccine, 26, 1166-72.

Ambiente di accudimento ed esperienze precoci: effetti sullo sviluppo neurocognitivo

In un'ottica socio-ecologica della salute, il benessere e lo sviluppo dell'individuo, fin dalla sua nascita, risentono degli effetti cumulativi di fattori individuali, familiari, sociali e comunitari. [1-2]

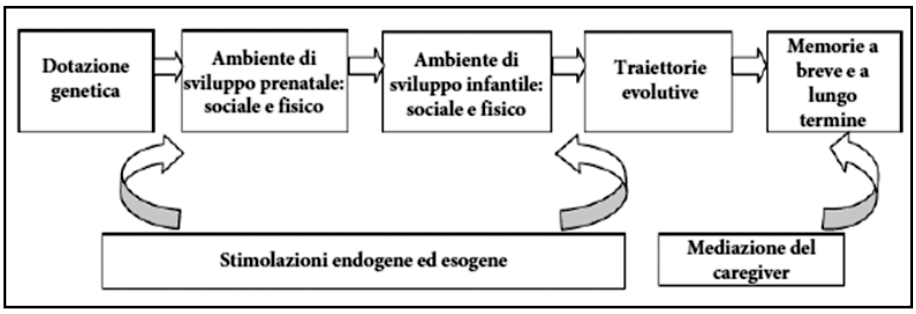
Lo sviluppo cerebrale, infatti, è un processo dinamico dipendente da stimolazioni endogene ed esogene e da un ambiente supportivo. Danni o condizioni deprivanti sul piano sia socio-affettivo sia fisico sono in grado di creare deficit permanenti sul sistema neurosensoriale in via di sviluppo, soprattutto se occorrenti nei primi mesi di vita del bambino[3]. Come si può osservare dallo schema soprastante, infatti, lo sviluppo neurosensoriale del bambino è il risultato dell'influenza di fattori genetici, ambientali, stimolazioni interne ed esterne e relazioni sociali, ma soprattutto della interazione tra questi fattori.[3]

La letteratura scientifica è ormai concorde nel ritenere di estrema importanza la qualità delle esperienze precoci che caratterizzano la prima infanzia, e la loro connessione con il benessere e la salute dell'individuo lungo tutto l'arco di vita. Molte evidenze empiriche mostrano l'influenza di tali esperienze sia sullo sviluppo di molte abilità cognitive, linguistiche e socio-emotive, sia sulla salute fisica, a breve e lungo termine. [4-9]

Prime fra tutti, assumono grande importanza **le relazioni di attaccamento con le figure di accudimento primario**, relazioni che sono definite 'principio attivo per lo sviluppo del cervello' (Knitzer e Gillam 2008).[10]

A partire dal terzo trimestre di gravidanza e durante il primo anno di vita, il cervello subisce una rapida crescita e fin dall'ottava settimana

Fig.1 Sviluppo neurosensoriale nel terzo e quarto trimestre di vita (Figura tratta da Marshall, 2011)[3]



di vita, il neonato sviluppa avanzate capacità sociali ed emotive, alla base di quella che viene definita la *salute mentale infantile*. Secondo la definizione data da Zero to Three, una delle più autorevoli organizzazioni statunitensi di ricerca e promozione dello sviluppo da 0 a 3 anni, la salute mentale infantile è la capacità del bambino di provare, regolare ed esprimere emozioni, che si formano a partire da relazioni di attaccamento sicuro, e di esplorare l'ambiente. [11] Queste capacità costituiscono la pietra angolare di un sano adattamento socio-emotivo, e possono svilupparsi al meglio all'interno di un ambiente di cura supportivo e sensibile che comprende la famiglia, la comunità.

La maggior parte degli apprendimenti si sviluppa nel contesto di socializzazione fin dai primi mesi di vita, tanto che il neonato è programmato per l'odore e il gusto del latte materno e del liquido amniotico, e al tocco e la voce della madre. [3,12] Il bambino è quindi legato alla madre prima ancora di adattarsi ad altri caregivers, ecco perché stabilire un legame sicuro assume un'importanza centrale dal punto di vista evolutivo.[13] Un ambiente positivo è quello che offre al bambino l'opportunità di sperimentare attraverso la mediazione e il supporto di un caregiver responsivo. Questa attività di mediazione degli stimoli da parte dell'adulto conferisce rilevanza e salienza agli eventi, consentendo la memorizzazione delle azioni ad essi rivolte. Sebbene infatti il cervello sia geneticamente predisposto all'elaborazione delle informazioni, il suo sviluppo dipende anche da un ambiente fisico e sociale in grado di proteggere e offrire al bambino occasioni per sperimentare, riconoscere e rispondere agli stimoli esterni.

L'instaurarsi di relazioni di attaccamento positive nella prima infanzia si è visto essere anche un fattore cruciale per lo sviluppo biologico. [9,14] Senza un'adeguata regolazione mediata da un caregiver sensibile, l'esposizione ai fattori di stress estremi nella prima infanzia può avere un ampio raggio di effetti fisiologici, tra cui alterazioni dello sviluppo cerebrale e neuroendocrino, del sistema immunitario, metabolico e cardiovascolare. [7, 15-16] Tali cambiamenti biologici possono essere associati a conseguenze sul piano dello sviluppo infantile, come problemi di obesità, ritardo di crescita, e deficit nello sviluppo cognitivo, socio-emotivo e linguistico. [7,17-18]

Gli studi scientifici sulle **esperienze relazionali nei primi due anni di vita** si sono focalizzati su molti aspetti riguardanti l'interazione tra caregiver e bambino, investigando in particolare sincronia tra i partner sociali [19,20] e la stimolazione sul piano comunicativo [21-23] come fattori influenti sul neurosviluppo. Da recenti revisioni della letteratura, la *sincronia madre-bambino* può essere definita come un adattamento reciproco e dinamico caratterizzato da coinvolgimento reciproco, condivisione affettiva e coordinazione temporale dei comportamenti messi in atto dai partecipanti all'interazione. [19-20, 24-26]. Tale sincronia, presente fin dalla nascita, si rivela essere un ingrediente fondamentale non solo per l'instaurarsi di un attaccamento sicuro, ma anche per lo sviluppo di competenze sia da parte del caregiver (es., capacità di leggere e interpretare correttamente i segnali del neonato, svolgere il ruolo genitoriale) sia da parte del bambino (es., capacità di autoregolazione, competenza socio-emotiva). Gli studi sulla sincronia madre-bambino hanno ampiamente evidenziato l'associazione positiva della stessa con lo sviluppo motorio, cognitivo, e comportamentale del bambino. [20] Questo ha senz'altro una ricaduta per la pratica clinica, laddove è possibile fornire supporto e sostegno alle madri in difficoltà rispetto all'interpretazione e gestione dei segnali del proprio bambino, al fine di migliorarne la qualità dell'interazione.

All'interno di questo quadro relazionale si inseriscono naturalmente anche una serie di stimolazioni affettive, sociali e cognitive, che contribuiscono positivamente allo sviluppo del bambino. Un esempio è dato dall'influenza della "nutrizione linguistica", comprendente tutti gli stimoli basati sull'uso della lingua nel contesto relazionale, come leggere un libro, conversare, raccontare una storia.[22] Una review recentissima sul tema riporta come **la quantità e la qualità del dialogo, dell'interazione e della lettura condivisa con il bambino nei primi anni di vita** siano fortemente associate con lo sviluppo linguistico e cognitivo e con il successo scolastico a medio e lungo termine. [22] Ad esempio, l'attenzione congiunta verso un unico oggetto di interesse e il coinvolgimento sociale del bambino durante una conversazione, e non il mero ascolto passivo di un dialogo, appaiono predire positivamente lo sviluppo comunicativo, facilitando l'apprendimento e la comprensione del linguaggio, anche prima che il bambino sia in grado di produrre parole. Anche la ***lettura ad alta voce*** nei primi due anni di vita si rivela una pratica fondamentale sul piano evolutivo. I bambini coinvolti almeno 10 minuti al giorno in questa attività sono esposti a un minor rischio di

ritardo del linguaggio, presentano abilità linguistiche migliori sul piano espressivo e di comprensione, e maggior ampiezza del vocabolario all'inizio della scuola primaria[22]. Dalla medesima review emerge, tuttavia, che i benefici connessi alla lettura condivisa aumentano nel corso della prima infanzia, parallelamente ai progressi del bambino in tutte i domini evolutivi[22]. Durante i primi anni, infatti, l'acuità visiva diventa sempre più raffinata, sostenendo il riconoscimento di oggetti e colori, che il caregiver può indicare durante la lettura del libro. Allo stesso modo aumentano le abilità fine-motorie, che permettono al bambino di tenere lui stesso il libricino e girarne le pagine, incoraggiando il suo ruolo attivo a tale esperienza. Tale attività, inoltre, favorisce l'ampliamento del vocabolario in espressione, introducendo l'uso di nuove parole. I bambini con un vocabolario ricettivo più grande potrebbero trarre maggior vantaggio della presentazione di queste nuove parole, poiché il significato di parole nuove è spesso vincolato dalla conoscenza di altre. Pertanto, sebbene la lettura condivisa sia importante fin dai primi mesi di vita, il suo effetto positivo aumenterebbe dai 12 mesi in poi, parallelamente alle sempre più avanzate abilità che il bambino acquisisce nel corso del suo sviluppo. [22]

Chiaramente il libro costituisce di per sé uno strumento. Va ricordato, infatti, che nei primi anni di vita è all'interno di un'interazione positiva e ricca sul piano relazionale che la lettura ad alta voce assume maggiore probabilità di influenzare positivamente lo sviluppo infantile.

Infatti, tutte le attività ludiche mediate dall'interazione positiva con l'adulto arricchiscono l'ambiente di apprendimento, favorendo le capacità intellettive del bambino. Esse non rappresentano solo un momento divertente, ma costituiscono una vera e propria palestra in cui si apprendono e migliorano una serie di abilità cruciali dal punto di vista evolutivo. Ad esempio, i **giochi di movimento** sostengono lo sviluppo fisico, aiutando il bambino a scoprire come funziona il corpo e le sue diverse parti; quello intellettivo, favorendo la conversione di piani di azione rivolti a un obiettivo in movimento e sostenendo lo sviluppo di abilità di problem-solving; e comunicativo, poiché il movimento è uno dei primi mezzi con cui il bambino esprime emozioni e pensieri.[27] Inoltre, i giochi che richiedono attivazione fisica forniscono l'opportunità di costruire e consolidare il legame affettivo col bambino e di fargli acquisire maggiore sicurezza di sé e controllo delle proprie azioni.

Accanto all'ambiente familiare, anche quello a contatto con i coetanei, soprattutto al Nido, assume grande importanza per lo sviluppo infantile. Nel gruppo dei "pari", infatti, i bambini hanno età, competenze e ruoli simili tra loro, e questa natura orizzontale delle interazioni li pone davanti alla necessità di imparare modalità relazionali più efficaci e adatte all'ambiente extrafamiliare. Sebbene tali legami si sviluppino maggiormente dai 3 anni in su, già verso il primo anno di età si osservano alcuni comportamenti sociali, come sorrisi, gesti di indicazione, vocalizzi e avvicinamento ai pari, che diventano via via più complessi a mano a mano che il bambino diviene capace di condividere un'attività. [28] Ad esempio, il periodo dai 16-18 mesi a circa 3 anni è caratterizzato da interazioni con i coetanei sempre più socialmente orientate, complementari e coordinate, in cui l'imitazione e il gioco simbolico e di finzione sono tra i comportamenti più frequenti. [29] Molte sono le evidenze scientifiche a sostegno del ruolo delle esperienze sociali positive con pari sul funzionamento cognitivo, emotivo e sociale del bambino, giacché esse forniscono l'occasione di apprendere e mettere in pratica molte abilità interpersonali. [28]

È pur vero, tuttavia, che nei primi due anni di vita la **qualità del servizio educativo** in cui il bambino è inserito diventa essenziale al fine di promuovere il suo sviluppo. Tra gli standard qualitativi proposti, ad esempio, rientrano il rapporto numero di bambini per educatrice e l'ampiezza del gruppo di pari, su cui l'American Academy of Pediatrics e l'American Public Health Association forniscono alcune raccomandazioni, riportate nella tabella sottostante. [30] Tali aspetti qualitativi emergono da evidenze empiriche che mostrano come, accanto a variabili familiari, la frequenza in nidi di alta-qualità e le precoci esperienze positive con i pari si trovano associate a migliori *outcome* evolutivi anche a lungo termine, soprattutto a livello sociale e comportamentale.[31-33]

Standard professionali per i Nidi d'infanzia raccomandati dall'American Academy of Pediatrics e dall'American Public Health Association (tabella tratta da [30])

	Rapporto bambini-educatore	Ampiezza gruppo dei pari
6 mesi- 1 anno ½	3 bambini per 1 educatore	Massimo 6 bambini
1 anno ½ - 2 anni	4 bambini per 1 educatore	Massimo 8 bambini
2 anni - 3 anni	7 bambini per 1 educatore	Massimo 14 bambini

Nel complesso, esperienze precoci positive, come ad esempio la lettura ad alta voce, il racconto di storie, il gioco simbolico, i giochi di movimento, rappresentano tutte attività con un impatto positivo sul neurosviluppo, soprattutto se inserite in un contesto sociale positivo, sia esso formato dal caregiver, dagli educatori e dai pari. Esse incoraggiano l'esplorazione, la sperimentazione, il pensiero creativo, le abilità di problem solving, e le capacità socio-emotive, gettando importanti fondamenta per l'adattamento negli anni successivi.

Bibliografia

1. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and Strategies to Promote Social Equality in Health. Stockholm: Institute of Future Studies, 1991.
2. McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, et al. An ecological perspective on health promotion programs. Health Educ Q 1988;15:351e77.
3. Marshall, J. (2011). Infant neurosensory development: considerations for infant child care. Early Childhood Education Journal, 39(3), 175-181.
4. Hertzman, C. (1999). The biological embedding of early experience and its effects on health in adulthood. Annals of the New York Academy of Sciences, 896(1), 85-95.
5. Anderson, L. M., Shinn, C., Fullilove, M. T., Scrimshaw, S. C., Fielding, J. E., Normand, J., & Task Force on Community Preventive Services. (2003). The effectiveness of early childhood development programs: A systematic review. American journal of preventive medicine, 24(3), 32-46.
6. Tanner, Jeffery; Candland, Tara Lynn; Odden, Whitney Swan. 2015. Later impacts of early childhood interventions : a systematic review. IEG working paper; no. 2015/3. Washington, D.C. : World Bank Group. http://documents.worldbank.org/curated/en/2015/04/24418906/impacts-interventions-during-early-childhood-later-outcomes-systematic-review
7. Simpson, T. E., Condon, E., Price, R. M., Finch, B. K., Sadler, L. S., & Ordway, M. R. (2016). Demystifying Infant Mental Health: What the Primary Care Provider Needs to Know. Journal of Pediatric Health Care, 30(1), 38-48.
8. Friedman, E. M., Karlamangla, A. S., Gruenewald, T. L., Koretz, B., & Seeman, T. E. (2015). Early life adversity and adult biological risk profiles. Psychosomatic Medicine, 77, 176-185.
9. Shonkoff, J. P., Garner, A. S., Siegel, B. S., Dobbins, M. I., Earls, M. F., McGuinn, L.,. Wegner, L. M. (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. Pediatrics, 129, e232-e246.
10. Knitzer, J., & Gilliam, W. S. (2008). Giving infants and toddlers and head start: Getting policies in sync with knowledge. Infants & Young Children, 21(1), 18–29.
11. Zero to Three Infant Mental Health Task Force Steering Committee. (2001). Definition of infant mental health. Washington, DC: National Center for Clinical Infant Programs.
12. Ebbeck, M., & Yim, H. Y. B. (2009). Rethinking attachment: Fostering positive relationships between infants, toddlers and their primary caregivers. Early Child Development and Care, 179(7), 899–909.
13. Hostinar, C. E., Sullivan, R. M., & Gunnar, M. R. (2014). Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: A review of animal models and human studies across development. Psychological Bulletin, 140, 256-282.
14. Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experi- ences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. Physiology and Behavior, 106, 29-39.
15. Johnson, S. B., Riley, A. W., Granger, D. A., & Riis, J. (2013). The sci- ence of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. Pediatrics, 131, 319-327.
16. Wilson, S. M., & Sato, A. F. (2014). Stress and paediatric obesity: What we know and where to go. Stress and Health, 30, 91-102.
17. Garner, A. S. (2013). Home visiting and the biology of toxic stress: Opportunities to address early childhood adversity. Pediatrics, 132, S65-S73.
18. Baker, B., & McGrath, J. M. (2011). Maternal-infant synchrony: An integrated review of the literature. Neonatal, Paediatric & Child Health Nursing, 14(3), 2.
19. Leclère, C., Viaux, S., Avril, M., Achard, C., Chetouani, M., Missonnier, S., & Cohen, D. (2014). Why Synchrony Matters during Mother-Child Interactions: A Systematic Review. PLoS ONE, 9(12), e113571. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0113571
20. Gervain, J. (2015). Plasticity in early language acquisition: the effects of prenatal and early childhood experience. Current opinion in neurobiology, 35, 13-20.
21. Zauche, L. H., Thul, T. A., Mahoney, A. E. D., & Stapel-Wax, J. L. (2016). Influence of language nutrition on children's language and cognitive development: An integrated review. Early Childhood Research Quarterly, 36, 318-333.
22. Friedmann, N., & Rusou, D. (2015). Critical period for first language: the crucial role of language input during the first year of life. Current opinion in neurobiology, 35, 27-34.
23. Fewldman R. Parent-infant synchrony and the construction of shared timing; physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. J Child Psychol Psychiatry. 2007 Mar–Apr;48(3– 4):329–54.
24. Harrist A, Waugh R. Dyadic synchrony: Its structure and function in children's development. Developmental Review. 2002;22:555–92.
25. Shin H, Park YJ, Ryu H, Seomun GA. Maternal sensitivity: a concept analysis. J Adv Nurs. 2008 Nov;64(3):304–14.
26. Zero To Three (2004). On the move. The power of movement in your child's first three years. https://www.zerotothree.org/resources/316-on-the-move-the-power-of-movement-in-your-child-s-first-three-years
27. Rubin, K. H., Bukowski, W., & Parker, J. G. (2006). Peer interactions, relationships, and groups. In N. Eisenberg & W. Damon, & R.M. Lerner (Eds.), Handbook of child psychology: Vol. 3. Social, emotional, and personality development (6th ed., pp. 571–645). New York: Wiley.
28. Eckerman, C. O., & Peterman, K. (2001). Peers and infant social/communicative development. In G. Bremner & A. Fogel (Eds.), Blackwell handbook of infant development (pp. 326–350). Malden, MA: Black- well Publishers.
29. NICHD Early Child Care Research Network. (2006). The NICHD Study of Early Child Care and Youth Development: Findings for Children up to Age 4 1/2 Years. URL: https://www. nichd. nih. gov/publications/pubs/documents/seccyd_06. Pdf
30. Babchishin, L. K., Weegar, K., & Romano, E. (2013). Early child care effects on later behavioral outcomes using a Canadian nation-wide sample. Journal of Educational and Developmental Psychology, 3(2), 15.
31. National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network (2008), Social Competence with Peers in Third Grade: Associations with Earlier Peer Experiences in Childcare. Social Development, 17: 419–453. doi: 10.1111/j.1467-9507.2007.00446.x
32. Vandell, D. L., Burchinal, M., Vandergrift, N., Belsky, J., Steinberg, L., & NICHD Early Child Care Research Network. (2010). Do effects of early child care extend to age 15 years? Results from the NICHD study of early child care and youth development. Child Development, 81, 737-756. http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01431.x

Maltrattamenti, abusi e alterazioni dello sviluppo neurocognitivo nel bambino

Esperienze traumatiche precoci, subite in età infantile, possono essere un significativo fattore di rischio per il successivo sviluppo, in età adulta, di patologie psichiatriche come la depressione maggiore [1]. Altri studi testimoniano come maltrattamenti o incurie subiti in giovane età possano portare allo sviluppo di compromissione cognitiva, con alterazioni nella sfera dell'apprendimento e della memoria [2]. Con l'ausilio dell'imaging funzionale è stato infatti dimostrato che in questi soggetti profondi cambiamenti avvengono in aree coinvolte nel controllo cognitivo, nei processi socio-emozionali, nelle funzioni autonomiche e nella regolazione

del ciclo sonno-veglia [3]; in particolare aree prefrontali, ippocampo ed amigdala risultano essere attivati in modo anomalo, mentre sono evidenti alterazioni nei circuiti di regolazione dello stress [4,5]. Un recente studio mette in luce come anche il riconoscimento di espressioni facciali ed emozioni sia compromesso nei soggetti che sono stati vittima in età infantile di abusi, maltrattamenti o incurie [6].

In età scolastica, bambini vittime di trascuratezza sono più inclini a presentare ansietà, eccessivo attaccamento, bassa autostima e labilità emotiva (fenotipo ADHD), oltre che un ridotto quoziente intellettivo [7].

BIBLIOGRAFIA

1) Vares, E. A., Salum, G. A., Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., Souza, L. H., Borges Rde, P. & Fleck, M. P. 2015. Childhood trauma and dimensions of depression: a specific association with the cognitive domain. Rev Bras Psiquiatr, 38, 127-34.
2) Wang, L., Yang, L., Yu, L., Song, M., Zhao, X., Gao, Y., Han, K., An, C., Xu, S. & Wang, X. 2016. Childhood physical neglect promotes development of mild cognitive impairment in old age - A case-control study. Psychiatry Res, 242, 13-18.
3) Insana, S. P., Banihashemi, L., Herringa, R. J., Kolko, D. J. & Germain, A. 2016. Childhood maltreatment is associated with altered frontolimbic neurobiological activity during wakefulness in adulthood. Dev Psychopathol, 28, 551-64.
4) Hentze, C., Walter, H., Schramm, E., Drost, S., Schoepf, D., Fangmeier, T., Mattern, M., Normann, C., Zobel, I. & Schnell, K. 2016. Functional Correlates of childhood maltreatment and symptom severity during affective theory of mind tasks in chronic depression. Psychiatry Res, 250, 1-11.
5) Thomason, M. E. & Marusak, H. A. 2016. Toward understanding the impact of trauma on the early developing human brain. Neuroscience.
6) Ardizzi, M., Martini, F., Umilta, M. A., Evangelista, V., Ravera, R. & Gallese, V. 2015. Impact of Childhood Maltreatment on the Recognition of Facial Expressions of Emotions. PLoS One, 10, e0141732.
7) Maguire, S. A., Williams, B., Naughton, A. M., Cowley, L. E., Tempest, V., Mann, M. K., Teague, M. & Kemp, A. M. 2015. A systematic review of the emotional, behavioural and cognitive features exhibited by school-aged children experiencing neglect or emotional abuse. Child Care Health Dev, 41, 641-53.

Esposizione precoce a strumenti multimediali (TV, videogiochi, cellulari, tablet)

Il tempo trascorso dai bambini di fronte allo schermo di un dispositivo multimediale sta crescendo enormemente negli ultimi anni, nonostante le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics sull'evitare tale esposizione per i bambini al di sotto dei 2 anni.[1] Rispetto a dieci anni fa, infatti, i bambini hanno maggiore accesso a media come televisione, computer, video game, tablets e smartphone, facilitato anche dalla maggiore presenza di tali strumenti all'interno delle famiglie. [1] Da recenti ricerche condotte negli USA circa il 68% dei bambini con meno di 2 anni utilizza quotidianamente uno di questi dispositivi, mediamente per circa un'ora al giorno, tempo che si raddoppia se si considerano i bambini tra i 2 e i 4 anni. [2-3]L'eccessivo numero di ore trascorso davanti alla televisione o al computer è stato messo in relazione ad un ridotto senso di autostima e ad un incremento delle difficoltà di gestione a livello del nucleo famigliare [10], oltre che ad un ridotto autocontrollo nel bambino[11]. Ad oggi le ricerche sulla relazione tra uso di dispositivi tecnologici ed effetti sullo sviluppo hanno riguardato principalmente bambini al di sopra dei 3 anni, e soprattutto in età scolare. La letteratura sulla prima infanzia, invece, è ancora scarsa, fatta eccezione per alcuni recenti studi.[4-6] La review più recente sul tema ha evidenziato alcuni fattori correlati all'utilizzo degli schermi multimediali in bambini con meno di 3 anni di età. [7] In particolare, si è visto come il tempo di esposizione allo schermo di dispositivi tecnologici risulta maggiore nei casi in cui vi è bassa stimolazione cognitiva e coinvolgimento genitoriale. Vi sono evidenze di un impatto negativo del tempo trascorso davanti alla TV sullo sviluppo cognitivo e linguistico in bambini al di sotto dei 2 anni. [4,8-9] Guardare la televisione per un periodo di tempo eccessivo può avere effetti sullo sviluppo, contribuendo potenzialmente a scarse abilità verbali e di memoria, difficoltà emotive, e problemi di attenzione.[8-10] Oltre al linguaggio, anche lo sviluppo cognitivo e motorio potrebbero risentire negativamente del tempo trascorso davanti alla televisione.

Nel complesso si può dire che le esperienze bi-dimensionali (2D) offerte dello schermo multimediale, sia esso TV, computer o smartphone, non forniscono di per sé occasioni di apprendimento costruttivo sul piano mentale e motorio, né sono caratterizzati dall'interazione sociale propria del mondo reale. La ricerca, sebbene ancora limitata per questa fascia d'età, è chiara nell'indicare come i bambini apprendano meglio e in maniera più efficiente nel mondo "reale" tri-dimensionale (3D), a contatto con genitori, adulti di riferimento e compagni di gioco.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics (2013). Children, adolescents, and the media. Pediatrics, 132(5), 958–961. http://dx.doi.org/10.1542/peds. 2013-2656.
2. Common Sense Media. (2011). Zero to eight: Children's media use in America. Available from http://www.commonsense.org/research.
3. Rideout V, Vanderwater E, Wartella E: Zero to Six: Electronic Media in the Lives of Infants, Toddlers and Preschoolers. Vol 2003. Menlo Park: The Henry J. Kaiser Family Foundation; 2003.
4. Lin, L. Y., Cherng, R. J., Chen, Y. J., Chen, Y. J., & Yang, H. M. (2015). Effects of television exposure on developmental skills among young children. Infant behavior and development, 38, 20-26.
5. Lauricella, A. R., Wartella, E., & Rideout, V. J. (2015). Young children's screen time: The complex role of parent and child factors. Journal of Applied Developmental Psychology, 36, 11-17.

6. Hoyos Cillero I, Jago R: Systematic review of correlates of screen-viewing among young children. Prev Med 2010, 51(1):3–10.
7. Duch, H., Fisher, E. M., Ensari, I., & Harrington, A. (2013). Screen time use in children under 3 years old: a systematic review of correlates. International journal of behavioral nutrition and physical activity, 10(1),1.
8. Chonchaiya, W., & Pruksananonda, C. (2008). Television viewing associates with delayed language development. Acta Paediatrica: 97., 977–982.
9. Zimmerman, F. J., Christakis, D. A., & Meltzoff, A. N. (2007). Associations between media viewing and language development in children under age two years. Journal of Pediatrics: 151., 364–368.
10. HINKLEY, T., VERBESTEL, V., AHRENS, W., LISSNER, L., MOLNAR, D., MORENO, L. A., PIGEOT, I., POHLABELN, H., REISCH, L. A., RUSSO, P., VEIDEBAUM, T., TORNARITIS, M., WILLIAMS, G., DE HENAUW, S. & DE BOURDEAUDHUIJ, I. 2014. Early childhood electronic media use as a predictor of poorer well-being: a prospective cohort study. JAMA Pediatr, 168, 485-92.
11. INOUE, S., YORIFUJI, T., KATO, T., SANADA, S., DOI, H. & KAWACHI, I. 2016. Children's Media Use and Self-Regulation Behavior: Longitudinal Associations in a Nationwide Japanese Study. Matern Child Health J.

LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE

Key points

I disordini atopici costituiscono un problema di salute in progressivo incremento e si ritiene che siano determinati da una alterata espressione immunitaria stimolata da fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica, tra questi i fattori psicosociali.

Lo stress materno durante la gravidanza può alterare lo sviluppo della competenza immunologica nel feto, così come la risposta ormonale ed immunologica nella vita postnatale, determinando un rischio per lo sviluppo dei disordini atopici.

La terapia antibiotica precoce e inappropriata potrebbe essere un fattore che influenza la regolazione della risposta immunitaria e che la correlazione con lo sviluppo successivo di allergia può esistere, ma deve ancora essere meglio precisata. Pertanto la terapia antibiotica nei primi anni di vita dovrebbe essere utilizzata con maggiore prudenza.

Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale "benefico", veicolando sostanze ad azione immunomodulatoria ed antiinfiammatoria ma i dati in letteratura sono controversi, pur tuttavia un allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali ed immunologici.

Interventi preventivi come l'utilizzo di latti parzialmente o estesamente idrolizzati per la prevenzione delle allergie non sono oggi raccomandabili alla luce di recenti valutazioni.

L'aumento della prevalenza di malattia atopica nei paesi industrializzati negli ultimi decenni è stata messa in relazione ai cambiamenti delle abitudini nutrizionali ed in particolare al consumo di grassi ed allo squilibrio ω-3 / ω-6, data la comune e competitiva via enzimatica, un aumento dell'assunzione di ω-3 nella dieta è stato associato ad una diminuzione degli effetti pro-infiammatori dell'acido arachidonico a più livelli. Comunque non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione di acidi grassi polinsaturi della serie ω3 e di vitamine e minerali sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle malattie allergiche, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento, né se somministrati al bambino.

Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né di incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

Infine, i risultati degli studi con supplementazione con probiotici non sono stati in grado di dimostrare un effetto significativo, se non un modesto effetto limitato alla prevenzione dell'eczema anche se mancano dati circa la dose, il tipo e la durata della somministrazione e comunque prevedono un trattamento che inizi durante la gravidanza e continui in epoca neonatale alla madre che allatta e al neonato stesso, al contrario non vi sarebbe effetto protettivo.

L'eziologia delle malattie allergiche è multifattoriale comprendendo, oltre agli aspetti genetici, anche stili di vita e dieta moderni, ambiente indoor e outdoor.

Si raccomanda di evitare di fumare in gravidanza e di esporre al fumo passivo i bambini.

Ridurre la quantità di esposizione agli allergeni degli acari il più possibile, la cosiddetta profilassi ambientale è dose-dipendente:

ridurre il livello di umidità relativa

in casa, mantenendola attorno al 50%,federe coprimaterasso e copricuscino in tessuto dimostrato antiacaro, eliminare moquette, tappeti, tende, pelouche,aspirare periodicamente con aspirapolvere che sia in grado di rimuovere l'allergene (filtro HEPA).
Per quanto attiene agli animali domestici, la possibile riduzione del rischio non è tale da giustificare la decisione di tenere un animale domestico proprio per evitare la sensibilizzazione allergica né vi sono al momento evidenze conclusive che valga la pena allontanare comunque un animale domestico già presente in casa.
L'ingresso precoce in comunità, che espone il bambino a maggior rischio di infezioni nei primi anni di vita, hanno ottenuto risultati non sempre convincenti.
La rinite allergica nell'adolescenza ed in età adulta può essere predetta da una precoce sensibilizzazione, dalla dermatite atopica nei primi tre anni e dalla presenza della malattia nei genitori. Nessuno degli altri fattori, socioeconomico, ambientale, stili di vita, gravidanza e mese di nascita possono essere adottati come target per la prevenzione.

STRESS ED ATOPIA

I disordini atopici, asma, rinocongiuntivite, allergia alimentare e dermatite, costituiscono un problema di salute in progressivo incremento[1] e si ritiene che siano determinati da una alterata espressione immunitaria stimolata da fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica. Molti fattori ambientali e dell'ospite possono intervenire nel processo che altera la risposta immunitaria e tra questi i fattori psicosociali[2]. Pincus-Knackstedt e Sanchez[3-4] hanno ipotizzato un numero di percorsi con cui lo stress materno durante la gravidanza può alterare lo sviluppo della competenza immunologica nel feto, così come la risposta ormonale ed immunologica nella vita postnatale, determinando un rischio per lo sviluppo dei disordini atopici.
Alcuni dati della letteratura evidenziavano come eventi determinanti stress (lutti, abusi, problemi quotidiani, stress lavorativi) ed emozioni negative (distress, demoralizzazione, ansietà e sintomi di depressione) vissuti dalla madre durante la gravidanza potessero aumentare la probabilità di disordini atopici (ipersensibilità, atopia, allergia e disordini immunologici) e disordini specifici (dermatite, rinite, asma, congiuntivite, eczema, aumento delle IgE e wheezing) nella prole [5-6].
Una recente revisione sistematica suggerisce una relazione tra lo stress materno durante la gravidanza e disturbi atopici nel bambino. Tuttavia, gli studi esistenti sono di qualità diverse. Le ampie definizioni di esposizioni spesso di stress auto-riportati implica un rischio sostanziale di bias e risultati falsi-positivi. [7]

Bibliografia

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: amajor global health concern. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:39–41.
2. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med1998;338:171–179.
3. Pincus-Knackstedt MK, Joachim RA, Blois SM, Douglas AJ, Orsal AS, Klapp BF et al. Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airwayinflammation. J Immunol 2006; 177:8484–8492.
4. Sanchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. Dev Psychopathol 2001; 13:419–449.
5. Isabel R. V. Hartwig, MSc,a Peter D. Sly, MD,b Louis A. Schmidt, PhD,c Ryan J. van Lieshout, MD, PhD,d John Bienenstock, MD,e Patrick G. Holt, PhD,f and Petra C. Arck, MDa Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. (J Allergy Clin Immunol 2014;134:160-9.
6. Larsen AD1, Schlünssen V, Christensen BH, Bonde JP, Obel C, Thulstrup AM, Hannerz
7. H, Hougaard KS. Exposure to psychosocial job strain during pregnancy and odds of asthma
8. and atopic dermatitis among 7-year old children - a prospective cohort study. Scand J Work
9. Environ Health 2014 Nov;40(6):639-48
10. Andersson NAW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard SK, Kolstad HA, Schl€unssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. Allergy 2016; 71: 15–26.

ESPOSIZIONE PRECOCE A BATTERI, TERAPIA ANTIBIOTICA E RISCHIO DI PATOLOGIA RESPIRATORIA.

La mucosa delle vie respiratorie è costantemente esposta ad un ambiente complesso, inclusi microrganismi, allergeni ed agenti inquinanti. A seconda della composizione dell'"esposoma", tipi specifici di cellule del sistema immunitario vengono attivate e lasciano una loro "impronta" fatta di citochine e chemochine nella mucosa delle vie respiratorie.[1,2,3] La competenza immunitaria del neonato si forma proprio grazie all' esposizione all' esposoma [4]; inoltre la capacità di montare una risposta immunitaria bilanciata è fondamentale per mantenere delle vie aeree sane, mentre se la risposta è squilibrata in senso Th1 o Th2 i mediatori rilasciati generano uno stato infiammatorio persistente [5,6].
A tal proposito è stato dimostrato che la colonizzazione delle prime vie respiratorie in neonati sani con *Moraxella catarrhalis* ed *Haemophi-*

lus influenzae, induce una risposta infiammatoria mista di tipo Th1, Th2 e Th17. Tale risposta immunitaria recluta ed attiva sia gli eosinofili che i neutrofili contrastando con la necessità di una risposta Th1 necessaria per l'eradicazione di questi batteri. In questo modo si genera una risposta infiammatoria cronica che pone le basi per lo sviluppo futuro di asma [7]. Nello stesso studio, la colonizzazione con *Streptococcus pneumoniae* determina un risposta citochinica molto debole ostacolando quindi la capacità del bambino di eradicare l'infezione da questo batterio e determinando evasione immunologica. Infine la colonizzazione di *Staphylococcus aureus* causa una risposta di tipo neutrofilo, senza aumentare il rischio di sviluppare asma durante l'infanzia. Pertanto la colonizzazione delle vie respiratorie di neonati asintomatici con batteri patogeni induce una stimolazione della risposta immunitaria specie specifica a livello mucoso, indicando quindi che patogeni come M. catarrhalis, H. influenzae e S. pneumoniae non sono solo degli "spettatori".

Anche l'esposizione ad antibiotici durante i primi anni di vita influenza il rischio di sviluppare patologie a carico dell'apparato respiratorio. Bambini esposti ad antibiotici nei primi due anni di vita hanno un rischio quasi raddoppiato di sviluppare asma all' età di sette anni e mezzo [8], con un rischio che è dose dipendente ed arriva ad essere di quasi tre volte maggiore per coloro che sono esposti a quattro o più cicli di antibioticoterapia. Un possibile meccanismo che spiega l'esposizione ad antibiotici in epoca precoce e il successivo sviluppo di asma risiede nel fatto che l'esposizione a microrganismi stimola lo sviluppo di una risposta immunitaria di tipo Th1, sopprimendo invece la risposta Th2.

In conclusione

La terapia antibiotica precoce e inappropriata, quindi, potrebbe essere un fattore che influenza la regolazione della risposta immunitaria; la correlazione con lo sviluppo successivo di allergia può esistere, ma deve ancora essere meglio precisata.

Pertanto la terapia antibiotica nei primi anni di vita dovrebbe essere utilizzata con maggiore prudenza.

Bibliografia

1. Lappalainen MHJ, Hyvärinen A, Hirvonen M-R, Rintala H, Roivainen J, Renz H, Pfefferle PI, Nevalainen A, Roponen M, Pekkanen J, et al. High indoor microbial levels are associated with reduced Th1 cytokine secretion capacity in infancy. Int Arch Allergy Immunol 2012; 159:194–203. 2.
2. Chromy BA, Fodor IK, Montgomery NK, Luciw PA, McCutchenMaloney SL. Cluster analysis of host cytokine responses to biodefense pathogens in a whole blood ex vivo exposure model (WEEM). BMC Microbiol 2012;12:79. 3.
3. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. Chest 011;139:640–647
4. Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:125–132.
5. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? J Allergy Clin Immunol 2003;111:471–478. 6.
6. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. Lancet 1999;354:SII12–SII15.
7. Følsgaard NV, Schjørring S, Chawes BL, Rasmussen MA, Krogfelt KA, Brix S, Bisgaard H. Pathogenic bacteria colonizing the airways in asymptomatic neonates stimulates topical inflammatory mediator release. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:589-95.
8. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:762-71.

EFFICACIA PREVENTIVA DELL'ALLATTAMENTO AL SENO SULLE PATOLOGIE ALLERGICHE

L'allattamento al seno è stato associato a diversi effetti benefici per la salute della mamma e del bambino ed è quindi raccomandato per tutti i lattanti (1). Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso diversi meccanismi, quali la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale "benefico" e veicolando sostanze ad azione immunomodulatoria ed antiinfiammatoria (es LCPUFA n-3) (2). L'associazione allattamento al seno e prevenzione della patologia allergica è stata frequentemente studiata e spesso dibattuta negli ultimi 70 anni. In generale ci sono studi che mostrano un effetto protettivo, altri nessun effetto ed altri ancora un effetto predisponente. Nonostante il fatto che in letteratura ci siano dati contrastanti e controversi, questo non deve significare che l'allattamento al seno non abbia effetti significativi. Infatti bisognerebbe piuttosto riflettere sull'inadeguatezza metodologica nello studiare l'associazione allattamento al seno e prevenzione della patologia allergica e dalla complessità di tale interazione. Primo di tutti l'impossibilità di includere nelle revisioni sistematiche e meta-analisi studi randomizzati in doppio cieco. Secondo, la maggior parte di studi presenti sono di tipo retrospettivo, terzo bisogna considerare l'inconsistenza derivante da definizioni imprecise riguardanti l'allattamento al

seno (3), in particolare molti studi non differenziano tra allattamento al seno esclusivo e non. Spesso anche la terminologia utilizzata per definire l'*outcome* allergico è utilizzata in maniera non corretta (wheezing e asma). Infine studiare l'associazione allattamento al seno e prevenzione allergica può risultare complesso anche per la presenza di polimorfismi genetici delle desaturasi (fatty acid desaturase, FADS) dalla cui attività enzimatica dipende la produzione degli acidi grassi a lunga catena (LCPUFA), che possono modulare tale associazione in quanto fattori influenzanti i livelli di LCPUFA nel latte materno (4).

Nel 1988 Kramer ha proposto 12 criteri che gli studi volti a valutare l'associazione allattamento al seno e malattia atopica dovrebbero soddisfare; di questi essere prospettici, con una sufficiente durata di allattamento al seno esclusivo, con specifiche definizioni dell'*outcome* allergico da valutare, con valutazione degli effetti sulla popolazione a rischio, di adeguata potenza statistica (5). Tuttavia attualmente nessuno studio in letteratura soddisfa tali criteri per cui tale associazione rimane controversa.

Effetto sulla rinite allergica

Una meta-analisi di studi prospettici ha mostrato un effetto protettivo dell'allattamento al seno esclusivo per almeno 3 mesi vicino alla significatività statistica nella popolazione generale (odds ratio =0.74, intervallo di confidenza al 95%, =0.54-1.01), ma non in bambini con familiarità per malattia atopica (odds ratio =0.87, intervallo di confidenza al 95%, =0.48-1.58) (6). Successivamente sono stati condotti altri studi ma solo 1 studio risulta essere di tipo prospettico e la riduzione del rischio è stata osservata a 3 anni di vita nella popolazione pediatrica afro-americana a rischio (odds ratio =0.8, intervallo di confidenza al 95%, = 0.6-0.9) (7).

Effetto su wheezing e asma

L'allattamento al seno esclusivo per 3-4 mesi di vita sembra essere associato alla riduzione di episodi di wheezing derivante da infezioni delle vie aeree superiori prima dei 4 anni (8). Episodi di wheezing dopo i 6 anni di vita è più probabile che possano rappresentare sintomi di asma allergico; tuttavia in questo caso i risultati degli studi sull'effetto protettivo dell'allattamento al seno sono controversi (8).

Due meta-analisi di studi prospettici hanno riportato risultati controversi riguardo alla reale significatività statistica dell'effetto protettivo dell'allattamento al seno esclusivo per almeno 3 mesi sul rischio di asma in età pediatrica in soggetti a rischio atopico (9,10). Alcuni studi suggeriscono che l'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi aumenta l'incidenza di asma dopo i 14 anni in soggetti a rischio atopico (8). Recentemente è stato osservato che la prevalenza di asma a 10 anni di vita è risultata essere ridotta solo in bambini allattati al seno esclusivamente per almeno 3 mesi, portatori almeno di un allele minore dei polimorfismi FADS (4). Bambini omozigoti per l'allele maggiore non hanno mostrato nessun effetto benefico dell'allattamento al seno esclusivo (4).

Effetto sull'allergia alimentare

Per quanto riguarda la prevenzione dell'allergia alimentare, non c'è sufficiente evidenza scientifica per trarre conclusioni definitive circa i benefici dell'allattamento al seno per la prevenzione delle allergie alimentari in lattanti a rischio atopico (11,12,13).

Una revisione sistematica ha concluso che l'allattamento al seno potrebbe avere un effetto protettivo in particolare in bambini a rischio (14). Un trial clinico randomizzato prospettico condotto su bambini nati pretermine ha mostrato una minor incidenza cumulativa di allergia alle proteine del latte vaccino (non allergia alimentare in generale), soprattutto riguardo l'eczema come manifestazione allergica, a 18 mesi dopo il termine, in bambini a rischio alimentati con latte materno proveniente dalla banca del latte umano $\geq$4 mesi rispetto alla formula per pretermine e per nati a termine (15). Successivamente in una più recente revisione sistematica (13) sono stati identificati due studi di coorte che hanno mostrato, nella popolazione a rischio per atopia, o nessun effetto benefico (16) o al contrario che l'allattamento esclusivo può essere associato ad un aumentato rischio allergico (17). In tale studio è stato osservato che l'allattamento al seno esclusivamente per 5 mesi o più è risultato maggiormente associato a sensibilizzazione all'uovo ad 1 anno (17), senza tuttavia includere nessun dato sull'allergia alimentare.

Effetto sulla dermatite atopica

In una meta-analisi l'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi è risultato essere associato ad una riduzione di incidenza di dermatite atopica rispetto alla formula (18). Tuttavia in una successiva revisione sistematica e meta-analisi non è stato evidenziato alcun effetto avendo eliminato dall'analisi uno studio considerato controverso (19).

Box 1. Definizioni di modalità di allattamento nel lattante.

Allattamento al seno esclusivo: richiede che il lattante assuma latte materno (includendo anche il latte spremuto), permette l'assunzione di soluzioni reidratanti orali, gocce o sciroppi (vitamine, minerali, medicinali) e non permette l'assunzione di altro (3).

Allattamento al seno predominante: richiede che il lattante assuma latte materno (includendo anche il latte spremuto) come fonte predominante di nutrimento, permette l'assunzione di acqua e bevande a base di acqua, soluzioni reidratanti orali, gocce o sciroppi (vitamine, minerali, medicinali) e non permette l'assunzione di altro (3).

Formula per lattante: alimento in grado di soddisfare da solo i fabbisogni nutrizionali dei primi 6 mesi di vita (Direttiva 2006/141/CE, recepita con DM 9 aprile 2009 n.82).

Formula di proseguimento: alimento costituente il principale elemento liquido della dieta del lattante, in fase di diversificazione, dopo il 6° mese di vita (Direttiva 2006/141/CE, recepita con DM 9 aprile 2009 n.82).

In conclusione

Nonostante i dati in letteratura siano controversi, anche se non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia atopica, un allattamento al seno esclusivo per 4-6 mesi dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali ed immunologici. (1A)

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012;129:e827-e841.
2. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. IMAJ 2012;14:57-61.
3. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: World Health Organization, 2008, Available from: http://whqlibdoc. who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf
4. Standl M, Sausenthaler S, Lattka E, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE, von Berg A, Berdel D, Krämer U, Schaaf B, Lehmann I, Herbarth O, Klopp N, Koletzko B, Heinrich J; GINIplus and LISAplus Study Group. FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISAplus studies. Allergy 2012;67:83-90.
5. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and golden jubilee of controversy. J Pediatr 1988;112:181-90.
6. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. Acta Paediatr. 2002;91:275-9.
7. Codispoti CD Levin L, LeMasters GK, Ryan P, Reponen T, Villareal M, Burkle J, Stanforth S, Lockey JE, Khurana Hershey GK, Bernstein DI. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1054-60.
8. Fleischer DM, Sperger JM, Assa'ad AH, et al Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. J Allergy Clin Immunol: in practice. 2013;1:29-36.
9. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 2001;139:261-6.
10. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evid Rep Technol Assess. 2007;153:1-186.
11. NIAID-Sponsored Expert Panel1, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAD-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6 Suppl):S1-58.
12. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014;69:590-601
13. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014;69:581-9.
14. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Høst A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. Allergy 2003;58:833-43.
15. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development 480 of allergic or atopic disease: randomized prospective study. BMJ 1990;300:837-840.
16. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol 1999;104:457-61.
17. Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. Int J Hyg Environ Health 2000;203:17-21.
18. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Acad Dermatol 2001;45:520-7.
19. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Br J Dermatol 2009;161:373-83.

LATTI ESTESAMENTE E PARZIALMENTE IDROLISATI (EHF- PHF - HA)

È noto che l'esposizione agli allergeni nelle prime fasi della vita, in gravidanza e nella prima infanzia, costituisce un fattore critico per lo sviluppo di allergia o tolleranza.

La ricerca scientifica ha quindi, tra l'altro, focalizzato l'attenzione sulla dieta del bambino, sia perché comporta una precoce esposizione ad allergeni, sia perché può essere facilmente modificata.

Le misure preventive sperimentate per le allergie, particolarmente quelle alimentari, hanno incluso l'allontanamento dell'allergene nella madre durante la gravidanza e/o l'allattamento, l'allattamento materno esclusivo per un periodo più o meno prolungato e l'evitamento

dei potenziali allergeni, inclusi gli antigeni alimentari o ambientali, nel primo anno di vita e oltre.
Essendo l'allergia una reazione specifica ad una proteina normalmente innocua (allergene), i latti parzialmente idrolisati o ipoallergenici e quelli estesamente idrolisati sono stati formulati modificando le proteine allergeniche del latte allo scopo di prevenire la sensibilizzazione.
Questi latti possono derivare principalmente da proteine animali del latte vaccino (proteine sieriche o caseina) o da proteine vegetali, riso e soia. Tali latti sono prodotti mediante processi di digestione enzimatica parziale o estensiva che possono rompere le proteine native in peptidi di diverse dimensioni[1].
Le formule di latte adattato (cows' milk formula - CMF) contengono proteine intere del latte vaccino, le cui dimensioni vanno da 14 kD (α-lattalbumina) a 67 kD (albumina sierica)[2].
Non c'è accordo nel definire una formula parzialmente idrolisata rispetto alle eHFs, in base alle dimensioni dei peptidi.
Convenzionalmente, per le aziende produttrici, le eHFs contengono solo peptidi di dimensioni ≤ 3 kD, mentre gli HA contengono solo peptidi di dimensioni ≤ 5 kD.
In realtà sia negli HA, sia nelle eHFs il range di dimensioni può essere ampio: gli HA possono contenere anche il 18% di peptidi >6 kD, mentre le eHFs contengono fino al 5% di peptidi >3.5 kD[3]. Il range di dimensioni correlato alla capacità antigenica di un peptide è 10-70 kD (particolarmente 10-40 kD)[4].

Precedenti raccomandazioni

Per quanto riguarda le allergie alimentari, sia le linee guida NIAID 2010 che quelle EAACI 2014 raccomandano le formule di idrolisati nei bambini a rischio in sostituzione del latte adattato (Forza della raccomandazione B).
Nelle NIAID 2010 è specificato che il costo e la disponibilità devono essere considerati come fattori proibitivi.
Le linee guida per l'asma BTS/SIGN 2014 e GINA 2015 non raccomandano le formule idrolisate tra le misure preventive, riportando un effetto protettivo del solo allattamento materno.
Le linee guida ARIA 2013 per la rinite non hanno raccomandazioni relative alla prevenzione.
Per la dermatite atopica, le SIGN 2011, pur citando le limitate evidenze a favore dell'effetto protettivo delle eHFs rispetto al latte adattato, non riportano alcuna raccomandazione specifica sull'uso delle eHFs rispetto alle CMFs, mentre sconsigliano espressamente di preferire le eHFs al latte materno.
Anche le LG dell'AAD 2014 considerano le evidenze scientifiche insufficienti per raccomandare specifici interventi preventivi, dietetici o di altro tipo, per la prevenzione primaria della DA.

Analisi della letteratura

Sono state incluse 4 revisioni sistematiche (RS)[12,13,14,23] pubblicate dal 2009 al 2016.
In più è stata considerata la revisione delle evidenze scientifiche dell'US Food and Drug Administration (FDA) del 2012 per l'indicazione qualificata sulla salute (qualified health claim) sul ruolo del Whey-protein Partially Hydrolyzed Formula (W-pHF) nel ridurre il rischio di dermatite atopica[15].
I pochissimi studi randomizzati, con esito clinicamente rilevante (diagnosi di allergia alimentare confermata con TPO) e condotti su *bambini a rischio,* hanno dato risultati contrastanti.
Contrastanti sono anche i dati riportati nelle revisioni sistematiche.
In ogni caso, le attuali evidenze non dimostrano alcun effetto preventivo sullo sviluppo di **allergie alimentari** nei bambini che assumono latti HA.
Un solo studio ha dimostrato un minor rischio di sviluppare, specificamente, **allergia alle proteine del latte vaccino (APLV)**, ma è stato condotto solo su 67 bambini.
Per quanto riguarda le **altre patologie allergiche**, la valutazione dell'**incidenza complessiva** non ha dimostrato alcun effetto preventivo, né nella prima infanzia, né nelle età successive.
Pochi studi sono stati condotti **su rinite e asma,** che mediamente non hanno dimostrato un effetto preventivo.
Gran parte delle raccomandazioni sulla prevenzione delle allergie con le formule idrolisate fanno riferimento allo studio GINI[16], un trial controllato randomizzato su 2252 bambini reclutati dal 1995 al 1998 e seguiti per 15 anni.
Lo studio dimostra un effetto preventivo solo della formula estensivamente idrolisata di caseina sull'incidenza di **dermatite atopica,** ma con un NNT >10.
Il **confronto tra formule parzialmente e quelle estensivamente idrolisate**, sia rispetto alla prevenzione delle allergie alimentari in toto che della APLV, è apparentemente a favore delle seconde, ma il valore del NNT, per le eHF, è pari a 14 (per le allergie alimentari in toto) e 25 (per l'APLV): ciò rende il risulta-

to molto impreciso e difficilmente trasferibile nella pratica.
NNT: Number Needed to Treat = 14 (occorre trattare 14 bambini affinchè in uno solo ci sia un'efficace prevenzione delle allergie).
Per completezza riportiamo che tutti gli studi negano un effetto preventivo dei **latti di soia**.[14,20]

Sicurezza
Ben documentati sono il maggior costo delle formule alternative, circa il doppio di quelle CMFs, e la minore palatabilità.[9,10,21,22]
Non sono dimostrati effetti negativi sulla crescita, né per gli HA (Szajewska 2001 e Picaud 2001), né per le eHFs (Szajewska 2001).

In conclusione
Dopo un'attenta analisi delle evidenze, la valutazione di efficacia e sicurezza di questi interventi preventivi, che, da sottolineare, in quanto tali si effettuano su bambini sani, non ne giustificano quindi la raccomandazione (1D)

Bibliografia

1. Muraro A, Dreborg S, Halken S et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. Pediatr. Allergy Immunol. 15(2), 103–111(2004).
2. Oldæus G, Björkstén B, Einarsson R et al. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. Pediatr. Allergy. Immunol. 2(4), 156–164(1991).
3. Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. Pediatr. Allergy Immunol. 5(3), 189–190(1994).
4. Aas K. What makes an allergen an allergen. Allergy 33(1), 3–14(1978).
5. Joshua A. Boyce, Amal Assa'ad, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel.Jaci Vol 126, 6
6. A Muraro, S Halken, SH Arshad, K Beyer, AEJ Dubois et al. EAACI Food Allergy and Allergy 69 (2014) 590–601 2014
7. Progetto ARIA - Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma www.progetto-aria.it
8. G lobal Initiative for Asthma (GINA) Guidelines and Resources; www.respiratoryguidelines.ca.
9. British Guideline on the Management of Asthma - SIGN sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/
10. Management of atopic eczema in primary care - SIGN sign.ac.uk/guidelines/fulltext/125/index.html
11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis.J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):338-51
12. Osborn DA, Sinn JKH. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Review) 2009 The Cochrane Collaboration
13. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases.Curr Med Res Opin. 2010 Feb;26(2):423-37
14. De Silva D. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014
15. Chung CS, Yamini S, Trumbo PR. FDA's health claim review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis.Pediatrics. 2012 Aug;130(2):e408-14
16. von Berg A1, Filipiak-Pittroff B1. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. Allergy. 2016 Feb;71(2):210-9.
17. Kuo HC, Liu CA, Ou CY et al. Partial Protein-Hydrolyzed Infant Formula Decreased Food Sensitization but Not Allergic Diseases in a Prospective Birth Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:310-7.
18. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2011;128:360-5.

ALIMENTI FUNZIONALI

Gli acidi grassi sono gli ingredienti costitutivi di quasi tutti i lipidi complessi e dei grassi vegetali e animali. L'assenza o la presenza di doppi legami permette di distinguere gli acidi grassi in saturi ed insaturi (mono e polinsaturi). I saturi ed i monoinsaturi sono deputati a fini prevalentemente energetici, mentre i polinsaturi (PUFA, *poly-unsaturated fatty acids*) ed i polinsaturi derivati a lunga catena, con 20 o più atomi di carbonio (LCPUFA o LCP), svolgono funzioni strutturali e metaboliche. Di particolare valenza biologica risultano i PUFA α-linolenico (ALA, C18:3 ω-3) e linoleico (LA, C18:2 ω-6), definiti *essenziali* in quanto il nostro organismo non è in grado di sintetizzarli e deve pertanto introdurli preformati con gli alimenti.
L'aumento della prevalenza di malattia atopica nei paesi industrializzati negli ultimi decenni è stata messa in relazione ai cambiamenti delle abitudini nutrizionali ed in particolare al consumo di grassi.
Secondo tale ipotesi l'aumentata assunzione di acido linoleico, con il conseguente aumento della sintesi di acido arachidonico, porterebbe ad una maggior formazione di PGE2, di cui l'acido arachidonico è precursore. Le PGE2, potenti attivatori dei linfociti Th2, porterebbero ad una riduzione dei livelli IFN-γ e ad un aumento dell'IL-4 in grado di stimolare una risposta dei linfociti B con produzione di IgE, con predisposizione ad uno stato di sensibilizzazione allergica. Data la comune e competitiva via enzimatica, un aumento dell'assunzione di ω-3 nella dieta è stato associato ad una diminuzione degli effetti pro-infiammatori dell'acido arachidonico a più livelli: riduzione della produzione di eicosanoidi e della risposta Th2.
La popolazione oggetto degli interventi preventivi sono le donne in gravidanza e in allattamento madri di bambini con un consanguineo di 1° grado affetto da atopia, bambini a rischio di allergia, secondo la definizione riportata, che assumono supplementazioni di alimenti funzionali.

Precedenti raccomandazioni
Le linee guida NIAID 2010 ed EAACI 2013 (Allergie Alimentari), le BTS/SIGN e GINA 2012 (Asma), le ARIA 2013 (Rinite) e le SIGN 2011 (Dermatite Atopica) non raccomandano la supplementazione di ω-3 tra

le misure preventive per l'inconsistenza dei risultati degli studi condotti.[1-2-3-4-5-6]

Analisi delle evidenze scientifiche

È stata inclusa una revisione sistematica (RS)[7] pubblicata nel 2014 e 3 studi successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica della RS[8-9].

La RS di De Silva include quella di Anandan del 2009[10] e riporta dati contrastanti, risultando, per gli ω3 come per gli ω6, sia un'efficacia preventiva, sia un aumento del rischio di sviluppare asma, rinite e dermatite atopica.

Le conclusioni, in ogni caso, sono che non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva degli acidi grassi polinsaturi sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle altre patologie atopiche, né se somministrati al bambino, nè se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento[7].

Gli studi della Palmer[8] e di D'Vaz[11] sono trials controllati randomizzati che valutano l'efficacia preventiva della somministrazione di olio di pesce, rispettivamente nella donna in gravidanza (dalla 21° settimana al parto) e nei bambini a rischio. Sono gravati da alcuni importanti errori metodologici (diagnosi non confermate con test gold standard, durata del follow-up limitata ai primi 12 mesi di vita, perdita al follow-up >20% per D'Vaz). I risultati, considerandone gli inevitabili limiti di validità, non evidenziano differenze statisticamente significative rispetto ai controlli.

Anche l'assunzione di **vitamine e minerali (Vit. A, E, C, Mg, Zn, Ca, P, con esclusione ai fini di questo capitolo dei dati sulla vit. D trattata in apposita sezione)** è stata oggetto di numerosi studi, ma questi sono spesso gravati da debolezze metodologiche, a cominciare dalla difficoltà di una corretta quantificazione delle assunzioni giornaliere dei diversi alimenti.

È difficile, quindi, valutare anche l'eventuale relazione con lo sviluppo di patologie allergiche.

I risultati degli studi sono, anche per questi alimenti, contrastanti.

Conclusioni

Non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione di acidi grassi polinsaturi della serie ω3 e di vitamine e minerali sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle malattie allergiche, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento, né se somministrati al bambino. (1A)

Bibliografia

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6 Suppl):S1-58.
2. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014;69:590-601.
3. British Guidelines on the Management of Asthma - SIGN; sign.ac.uk.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines and Resources; www.respiratoryguidelines.ca.
5. Progetto ARIA - Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma; www.progetto-aria.it.
6. Management of atopic eczema in primary care - SIGN; sign.ac.uk.
7. De Silva D, Geromi M, Halken S et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Primary prevention of food allergy in children and adults:systematic review. Allergy 2014;69:581-9.
8. Saadeh D, Salameh P, Baldi I, Raherison C. Diet and Allergic Diseases among Population Aged 0 to 18 Years: Myth or Reality? Nutrients 2013;5:3399-423.
9. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. BMJ 2012;344:e184.
10. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. Allergy 2009;64:840-48.
11. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA et al. Postnatal Fish Oil Supplementation in High-Risk Infants to Preve

ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE E PREVENZIONE DELLE ALLERGIE

L'American Academy of Pediatrics raccomanda l'introduzione di "complementary foods" non prima dei 4 mesi compiuti e comunque l'allattamento al seno esclusivo fino a 6 mesi dovrebbe essere indicato (1). L'Organizzazione Mondiale della Salute raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita (2).

In passato una precoce esposizione ad alimenti solidi (prima dei 4 mesi di vita compiuti) è stata associata allo sviluppo della patologia allergica, soprattutto nella manifestazione di eczema. Oggigiorno si sta osservando un cambiamento di tale paradigma. Infatti il concetto di induzione di tolleranza orale si sta diffondendo con l'intento di studiare se l'introduzione di "complementary foods" dopo almeno 4 mesi di allattamento al seno esclusivo possa portare ad una riduzione della prevalenza di allergia alimentare.

Nessun effetto dell'introduzione ritardata di cibi solidi sulla prevalenza di allergia alimentare è stato osservato da molti studi di coorte quali GINI study (3), LISA study (4), KOALA study (5). Quindi la strategia di ritardare l'introduzione di cibi solidi oltre i 6 mesi non sembra conferire benefici protettivi (due studi di coorte di bassa qualità) (6,7).

Introduzione di cibi potenzialmente allergizzanti (latte vaccino, uova, pesce, frutta secca).

Due trial clinici randomizzati, ca-

so-controllo, hanno evidenziato che la precoce esposizione alle proteine del latte vaccino nei primissimi giorni di vita non è risultata associata ad un aumentato rischio di allergia alimentare (8-10). Tuttavia in uno degli studi (8,9) i criteri diagnostici per allergia alimentare non erano documentati dal challenge, mentre nell'altro (10) i sintomi riportati non erano specifici e dati sull'allergia alimentare non sono stati riportati. In un altro trial randomizzato (11) ed in uno studio di coorte (12) è stato dimostrato un aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino in caso di assunzione di tali proteine nei primi giorni, soprattutto in bambini a rischio atopico. Per quanto riguarda l'introduzione dell'uovo, uno studio osservazionale ha evidenziato un maggior rischio di allergia in caso di introduzione più tardiva (>9 mesi), anche dopo correzione per fattori di confondimento (13).

Negli ultimi anni sono stati condotti studi clinici randomizzati, al fine di dare una risposta conclusiva sull'efficacia preventiva e la sicurezza della precoce somministrazione di alimenti allergizzanti (14,15,16).

Purtroppo si tratta di studi gravati da importanti problemi metodologici.

Nello studio della Prescott del 2013 (precoce esposizione all'uovo) (14) la numerosità campionaria finale corrisponde a meno della metà rispetto a quella calcolata a priori (87 vs 206). Questo a causa dell'impossibilità (finanziaria) di arruolare nuovi pazienti.

La differenza sull'incidenza di allergia all'uovo e sullo SCORAD di dermatite atopica tra il gruppo che introduceva l'uovo a 4 mesi ed il gruppo controllo non è statisticamente significativa, ma questo risultato potrebbe essere inficiato proprio dalla bassa numerosità finale.

Lo studio LEAP (precoce esposizione alle arachidi) (15) è condotto su pazienti considerati a rischio perché affetti da dermatite atopica e/o allergia all'uovo. Sono tuttavia esclusi coloro che presentavano uno SPT per arachide >4 mm, teoricamente più a rischio, ed il timing d'introduzione considerato "precoce" è compreso tra 4 e 11 mesi.

L'ultimo studio, EAT study, (precoce esposizione, al 3° mese, di 6 alimenti allergizzanti) (16), è gravato da una serie di bias tra cui i più importanti sono la bassissima compliance all'intervento (meno del 40%) ed un protocollo che non consente la corretta registrazione di tutti i casi di allergia. Per questi motivi non possiamo considerarne attendibili i risultati.

Per quanto riguarda l'introduzione di pesce ed uovo, le attuali raccomandazioni nutrizionali a livello internazionale (17,18) nella popolazione generale sono quelle di non ritardarne l'introduzione (dopo i 9 mesi) ma di promuoverne attivamente l'assunzione entro breve tempo dall'introduzione di cibi solidi, preferibilmente mentre il bambino è allattato al seno. Questo dovrebbe essere un aspetto rilevante da sottolineare alla luce non solo dal punto di vista allergologico ma anche da quello nutrizionale (19). Infatti l'introduzione di tali alimenti, insieme all'allattamento al seno può aiutare a mantenere il profilo dei nutrienti assunti più benefico, in quanto associati in un apporto minore di proteine, maggior apporto di LCPUFA in particolare DHA rispetto all'assunzione di sola carne e formaggio (19).

BOX 2. Definizione di "complementary food".

"Complementary food": tutti gli alimenti liquidi, semisolidi e solidi diversi dal latte materno e dai suoi sostituti.
(World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: World Health Organization, 2008, Available from: http://whqlibdoc. who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf)

In conclusione, le evidenze scientifiche non permettono di fare specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione di "complementary foods" in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico (20,21,22). (1A)

Bibliografia

1. Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012;129:598-601.
2. World Health Organization. Breastfeeding. Available from: http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/
3. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grübl A, Berdel D, Reinhardt D, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI-Group. GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. J Pediatr 2007; 151: 352-8.
4. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Kraemer U, Herbarth O, Behrendt H, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. Pediatrics 2008; 121: e44-52.
5. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA

Birth Cohort Study. Pediatrics 2008; 122: e115-22.
6. Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. Prospective 5-year follow-up of high-600 risk infants with six months exclusive breast-feeding and solid food elimination. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:26-28.
7. Poysa L, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Atopy in childhood and diet in infancy. A nine-year follow-up study. I. Clinical manifestations. Allergy Proc 1991;12:107-111.
8. de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief 617 neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. Arch Dis Child 2002;86:365-369.
9. de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JGP, de Groot CJ. 619 Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. Arch Dis Child 1998;79:126-130.
10. Lindfors ATB, Danielsson L, Enocksson E, Johansson SGO, Westin S. Allergic symptoms up to 4-6 years in children given cow milk neonatally. A prospective study. Allergy 1992;47:207-211.
11. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää A-L, Kultunen P, Lope L, Renlund M, Silvola M, Sahvilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol 1999;104:457-461.
12. Høst A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Acta Paediatr Scand 1988;77:663-670.
13. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, Tey D, Slaa M, Thiele L, Miles L, Anderson D, Tan T, Dang TD, Hill DJ, Lowe AJ, Matheson MC, Ponsonby AL, Tang ML, Dharmage SC, Allen KJ. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:807-13.
14. Palmer DJ, Metcalf J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West Ce et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2013; Aug;132(2):387-92
15. Du Toit G, Sayre PH, Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. N Engl J Med. 2016 Apr 14;374(15):1435-43
16. Perkin MR, Logan K Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. N Engl J Med. 2016 May 5;374(18):1733-43.
17. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:99-110.
18. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. EFSA J 2009;7:1423
19. Agostoni C, Laicini E. Early exposure to allergens: a new window of opportunity for non-communicable disease prevention in complementary feeding? Int J Food Sci Nutr 2014;65:1-2
20. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAD-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6 Suppl):S1-58.
21. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014;69:590-601
22. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014;69:581-9.

I PROBIOTICI ED IL LORO UTILIZZO NELLA PREVENZIONE DELLE ALLERGIE

Nella prevenzione delle malattie allergiche in generale, i risultati degli studi con supplementazione con probiotici non sono stati in grado di dimostrare un effetto significativo, se non un modesto effetto limitato alla prevenzione dell'eczema. Anche in questo caso i risultati ottenuti nei singoli studi appaiono scarsamente comparabili con conclusioni a volte discordanti. Ciò sembra attribuibile in primo luogo alle numerose variabili in grado di influenzare la risposta clinica in vivo. Più in dettaglio tali variabili, nel caso della prevenzione della dermatite atopica nel lattante, sono legate a condizioni proprie dell'ospite quali: fattori genetici (soggetti a rischio allergico o popolazione generale), tipo di parto (cesareo o spontaneo), alimentazione al seno o con latte di formula, patologie concomitanti quali allergia alle proteine del latte vaccino, infezioni intestinali, utilizzo di antibiotici. Altre e non meno importanti variabili sono legate al tipo di probiotico, alle dosi utilizzate, all'epoca ed alla durata dei trattamenti ma soprattutto alla scelta dello specifico ceppo da utilizzare singolarmente o in associazione a specie e/o ceppi differenti.

Infine vanno rimarcati i fattori ambientali quali le condizioni sociali e l'ambiente di vita urbano o rurale e le abitudini alientari che sembrano condizionare il microbioma intestinale.

I risultati che offre la letteratura sull'effetto protettivo sono generalmente limitati all'incidenza di malattia allergica entro i 2 anni di vita del paziente. I dati positivi della letteratura (su eczema) prevedono un trattamento che inizi durante la gravidanza e continui in epoca neonatale alla madre che allatta e al neonato stesso. L'età di intervento quindi va dalla gravidanza ai primi sei mesi di vita.

<u>Allergia alimentare, eczema, asma e malattie allergiche</u>

Iniziamo col dire che non ci sono prove a sostegno che l'uso di probiotici possa prevenire le allergie alimentari. Questa affermazione è ben supportata dall'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) che nel 2014, ha concluso ciò sulla base dei risultati di una revisione sistematica (data della ricerca: settembre 2012)[1].

L'eczema è la patologia più studiata in cui l'utilizzo dei probiotici in prevenzione è presente con numerosi RCT e revisioni sistematiche. La ricerca è stata orientata soprattutto sull'azione preventiva dei probiotici sulla comparsa dell'eczema mediante la loro somministrazione, per periodi di tempo variabili nei diversi studi, nelle donne in gravidanza,

nelle donne durante l'allattamento al seno, e nei lattanti sani. Le revisioni sistematiche hanno incluso trial clinici (RCT) che avevano come ***outcome*** principale la prevenzione dell'eczema effettuata sia con singoli ceppi di probiotici che con l'associazione di più ceppi[2].

Seppure la letteratura sia estremamente ricca, le più recenti revisioni sistematiche e/o metaanalisi arrivano a considerare come attendibili non più di 30 RCT. Tra queste review quella di Panduru[3] ha incluso 16 RCT, di cui dieci Europei, due Asiatici e uno della Nuova Zelanda, comprendenti 3495 soggetti. Un solo studio prevedeva il trattamento solo in epoca prenatale, quattro in epoca post natale e undici in entrambe. Otto studi prevedevano l'utilizzo di un solo ceppo mentre in otto veniva utilizzata l'associazione di due o più ceppi. Gli autori concludono che i probiotici hanno un effetto protettivo sia nella popolazione generale (OR = 0,66 95% IC= 0,57-0,77, p=<0,001), che in quella con rischio allergico (OR= 0,53, 95% IC= 0,34-0,83 P=0,005) quando la somministrazione avviene contemporaneamente in epoca pre- che post-natale. Al contrario non vi è un effetto protettivo dei probiotici contro l'eczema quando somministrati esclusivamente in periodo post-natale. Dall'analisi per sottogruppi non vengono riportate differenze significative tra trattamento con singoli ceppi o associazione degli stessi.

Anche la meta-analisi di Zuccotti G. e al. [2] comprendente 17 studi per un totale di 4755 bambini, ha confermato come i neonati trattati con probiotici sia in epoca pre-natale che post-natale avevano un RR significativamente più basso per l'eczema rispetto ai controlli (RR= 0.78; 95% IC= 0,69-0,89, p = 0,0003). Anche nel caso della review di Zuccotti per una maggiore comparabilità dei dati si procedeva ad una stratificazione degli stessi in sottogruppi che indicavano una maggiore efficacia nell'utilizzo di miscele di probiotici (RR 0,54; IC 95%: 0,43-0,68, p <0,01). Gli autori hanno anche valutato il rischio di asma, wheezing e broncospasmo e altre infezioni del tratto respiratorio non trovando però alcuna differenza significativa. Ciò detto per la prevenzione di asma (RR= 0,99; IC 95%= 0,77-1,27, P = 0.95), dispnea (RR =1,02; 95% IC= 0,89-1,17, p = 0,76) o rinocongiuntivite (RR 0.91; 95% CI= 0,67-1,23, p = 0,53).

Infine la revisione sistematica di studi randomizzati effettuata da Cuello-Garcia et. al pubblicata su *JACI*[4] nel 2015 mostra l'effetto dei probiotici quando somministrati a donne in gravidanza, a donne durante l'allattamento e/o infanti. Gli autori concludono che i probiotici riducono il rischio di eczema quando usati nelle donne durante l'ultimo trimestre di gravidanza (RR= 0.71; 95% IC= 0,60-0,84) o quando usati durante l'allattamento (RR= 0.57; 95% IC= 0,47-0,69) o quando somministrati ai neonati (RR= 0,80; 95% IC= 0,68-0,94). Tuttavia le prove di efficacia sono ancora limitate e per questo si richiedono ulteriori studi; dalla revisione non emergono prove a sostegno circa la prevenzione di altre forme allergiche. Sulle indicazioni date da questo studio si sono basate le linee guida della World Allergy Organization (WAO)[5] pubblicate nel 2015 che sostengono l'utilizzo di probiotici nei casi sopra affrontati per ridurre il rischio di eczema, tuttavia non si può sostenere il loro uso routinario in quanto mancano dati circa la dose, il tipo e la durata della somministrazione. Nei diversi studi venivano considerati ben 12 probiotici diversi. Tra tutti emerge che il Lactobacillus Rhamnosus GG riduce il rischio di eczema a 12 e a 24 mesi di vita ma la differenza tra il Lactobacillus Rhamnosus GG e il gruppo di controllo non era statisticamente significativa. Attendiamo quindi ulteriori studi chiarificatori. [6,7]

È auspicabile che gli studi futuri siano progettati ed effettuati in modo da ridurre al minimo la variabilità dei dati in relazione a scelta della popolazione da trattare, scelta dei ceppi di probiotici utilizzati singolarmente o in associazione, epoca e durata del trattamento.

Allo stesso modo sarebbe utile un'analisi del rapporto costo/beneficio in relazione alla scelta dell'utilizzo dei probiotici in prevenzione in una popolazione selezionata per rischio allergico o nella popolazione generale.

Bibliografia

1. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. Allergy. 2014 Feb;69(2):159-67.
2. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2015 Nov;70(11):1356-71.
3. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Feb;29(2):232-42.
4. Cuello-Garcia CA, Broz˙ek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic
5. review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2015;136(4):952-61.
6. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization. McMaster University
7. Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ J 2015;8(1):4.
8. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? Arch Dis Child. 2016 Apr;101(4):398-403.
9. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al.; in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. J Allergy Clin Immunol 2015;135(1):3-13.

L'AMBIENTE DOMESTICO

Nelle ultime tre decadi molti sono stati gli aspetti presi in considerazione come potenziali fattori di prevenzione delle malattie allergiche: dall'ipotesi igienica con tutte le sue possibili opzioni, alla prevenzione ambientale, per finire, negli ultimi anni, ad approcci di tipo interventistico con l'uso di probiotici/prebiotici/simbiotici o altre sostanze funzionali (es. DHA). Le evidenze portate in un primo momento a favore dell'ipotesi igienistica erano costituite dalla osservazione di una ridotta frequenza di allergie nei bambini che vivono in paesi a basse condizioni igienico-sanitarie e minore educazione sanitaria (associata, fra l'altro, a un'incrementata incidenza nei soggetti immigrati da tali Paesi nei Paesi occidentali) o in bambini che abbiano contratto la tubercolosi o il morbillo, dalla correlazione inversa fra rischio di sviluppare allergia e livello culturale familiare, vaccinazione contro il morbillo o condizioni che favoriscano le infezioni quali l'elevato numero di fratelli e la precoce età all'ingresso in comunita.[1]

Negli ultimi anni l'ipotesi igienica si è focalizzata sull' "ipotesi microbioma" intesa come caratteristiche globali dell'ambiente domestico, degli interventi medici e dei comportamenti igienici. Si tratta quindi di capire come si forma il microbioma ed in che modo possa dare effetti positivi o negativi sullo sviluppo della malattia allergica. Uno studio recente in tal senso [2] è stato quello che ha valutato la prevalenza di allergia nella popolazione Amish americana. Come è noto gli Amish sono una comunità religiosa nata in Svizzera nel cinquecento e stabilitasi negli Stati Uniti d'America dal settecento e vivono in comunità rurali (in media 7 figli) senza televisione ed elettricità con limitato utilizzo dei farmaci, in particolare degli antibiotici. Lo studio ha rilevato una bassa prevalenza di malattie allergiche nella popolazione Amish se rapportata alla popolazione rurale svizzera ed in misura ancora maggiore se rapportata alla popolazione non rurale svizzera. Lo studio, pertanto, confermerebbe la bassa prevalenza di allergia nelle epoche passate. La non grande numerosità del campione, le variabili possibili (vita all'aperto, esposizione precoce ad agenti microbici, lo scarso uso di farmaci e la numerosità dei componenti della famiglia) lasciano aperte numerose possibilità su quale sia il fattore determinante e rappresenta un aspetto intrigante.

Sullo stesso filone di ricerca uno studio recentissimo ha rafforzato l'ipotesi del microbioma.[3]

Nuove acquisizioni sulle endotossine[4] vengono anche da recenti acquisizioni di un enzima, denominato A20, prodotto dalle cellule dell'epitelio bronchiale dei topi su stimolazione nasale di endotossine o polvere di fattoria. I topi A20 + sviluppano un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di asma al contrario di quelli A20-. Probabilmente più di un meccanismo [5] può contribuire agli effetti protettivi sulle malattie allergiche: la polvere della fattoria potrebbe aumentare la funzione epiteliale di barriera che potrebbe a sua volta contribuire alla difesa dai virus ed evitare la sensibilizzazione allergenica. Alternativamente la protezione su entrambi i versanti (virale ed allergico) potrebbe essere mediata dal microbioma intestinale[6].

Ma i fattori protettivi o favorenti le malattie allergiche e l'asma in particolare comprendono anche aspetti legati allo sviluppo del feto ed il peso alla nascita. Recenti studi hanno anche evidenziato come un basso peso alla nascita una più breve età gestazionale, uno scarso accrescimento infantile siano indipendentemente associati ad alterazioni della funzionalità polmonare. Pertanto caratteristiche precoci legate alla crescita potrebbero compromettere in modo persistente la funzionalità polmonare e contribuire così al rischio di malattie respiratorie ostruttive nelle epoche successive.[7] Un altro aspetto, già emerso in passato, è quello della associazione tra la stagione di nascita e lo sviluppo di diverse malattie immuno-mediate[8].

In conclusione l'eziologia delle malattie allergiche è multifattoriale comprendendo, oltre agli aspetti genetici, anche stili di vita e dieta moderni, ambiente inteso globalmente, sia indoor che outdoor. Malgrado le conoscenze siano sicuramente aumentate negli ultimi anni molto lavoro deve ancora essere fatto per capire quali siano le strategie percorribili per effettivamente ridurre l'impatto di queste malattie. (2D)

Bibliografia

1. Brooks C. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:70-7.
2. Holbreich M, Genuneit J, Weber J, Braun-Fahrlander C, Waser M, von Mutius E. Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1671
3. Gozdz J, Holbreich M, Metwali N, Thorne PS,Sperling AI, Martinez F, Ober C, von Mutius E, Vercelli D. Amish and Hutterite Environmental Farm Products Have Opposite Effects onexperimental Models of Asthma. Ann Am Thorac Soc Vol 13, Supplement 1, pp S98–S99, Mar 2016
4. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells.

Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, Gras D, Deswarte K, Ege MJ, Madeira FB, Beyaert R, van Loo G, Bracher F, von Mutius E, Chanez P, Lambrecht BN, Hamma H - Science semptember 2015 • Vol 349 Issue 6252
5. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life – von Mutius E. Jaci 2016; 137:680-9
6. Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, et al. House dust exposure mediates gut microbiome lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A2014;111:805-10.
7. Early growth characterists and the risk ofreduced lung function and asthma: a meta-analysis of 25000 children. Den Dekker HT, Sonnenschein van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. Jaci 2016;137:1026-35.
8. Season of birth shapes neonatal immune function – Thysen AH, Rasmussen MA, Kreiner-Moller E, Larsen JM,Folsgard NV,Bonnelykke K, Stokholm J,Bisgaard H,Brix S. Jaci 2016; 137:1238-46.

IL RUOLO DEL FUMO DI SIGARETTA

Evitare di fumare in gravidanza e di esporre al fumo passivo (di seconda o terza mano)[1] i bambini ha diversi e ben noti benefici sulla salute, sia della madre che del neonato e dei bambini in generale, incluso quello di ridurre il rischio di sviluppo di allergie. Dovrebbe pertanto essere fortemente raccomandato. [2,3,4,5]

Bibliografia

1. C.I. Vardavas, C. Hohmann, E. Patelarou et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. Eur Respir J. 2016 Mar 10 [Epub ahead of print]
2. Kristina Rueter, Aveni Haynes, Susan L. Prescott1. Developing Primary Intervention Strategies to Prevent Allergic Disease. Curr Allergy Asthma Rep (2015) 15: 40
3. D. E. Campbell1, R. J. Boyle, C. A. Thornton and S. L. Prescott.Mechanisms of allergic disease – environmental and genetic determinants for the development of allergy. Clinical & Experimental Allergy, 2015 (45) 844–858.
4. La Grutta S, Rossi GA; SIMRI. I danni dell'esposizione al fumo di sigaretta: fisiopatogenesi, implicazioni cliniche, strategie di intervento in Pediatria.
5. G. Banderali, A. Martelli, M. Landi, E. Verduci. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. J Transl Med (2015) 13:327.

IL RUOLO DEGLI ALLERGENI INDOOR (ACARI DELLA POLVERE) NELLA PREVENZIONE

L'intervento precoce (primi sei mesi): la prevenzione primaria della sensibilizzazione IgE mediata agli allergeni indoor richiede l'evitare in maniera continua e stretta l'esposizione all'allergene il più a lungo possibile specie nelle prime epoche di vita. Mentre una prevenzione assolutamente efficace è stata osservata in regioni con clima secco ed in alta montagna (quota superiore a 1500 msl) dove l'acaro ad esempio non sopravvive, è difficile eliminare completamente l'esposizione agli allergeni nelle case di zone dove gli acari sono prevalenti [1]. Bisogna però sempre ricordare che vi è una correlazione dimostrata tra quantità di esposizione allergenica e grado di rischio per sensibilizzazione[2]. Perciò la quantità di esposizione agli allergeni degli acari va sempre ridotta il più possibile[3].

La prevenzione primaria nei primi 2 anni di vita:

Anche se in un ambiente domestico l'esposizione fosse evitata completamente, l'esposizione intermittente agli allergeni in altri ambienti dove il bambino vive durante la giornata (casa dei nonni, asilo nido, ecc.) o durante spostamenti può portare comunque alla sensibilizzazione allergica[4,5]. Di conseguenza molti tentativi di prevenzione primaria contro allergeni indoor ed acari possono risultare non efficaci.

La prevenzione secondaria nei primi due anni di vita

L'obiettivo della **prevenzione secondaria** è di diminuire il rischio di sviluppare asma e rinite in bambini già sensibilizzati agli acari, di solito durante i primi anni di vita[6]. Diversi studi longitudinali hanno dimostrato che l'evitare l'esposizione allergenica, la cosiddetta profilassi ambientale, riduce il rischio di sviluppare la malattia in maniera dose-dipendente, particolarmente se questo è associato ad una serie di manovre di profilassi[6]. Inoltre il rapporto tra esposizione allergenica e sviluppo di malattia sembra essere influenzato da altri fattori favorenti come il contatto con altri allergeni, con irritanti ed inquinanti, quali fumo di sigaretta, muffe[7].

La prevenzione agli allergeni indoor dopo i primi anni di vita

Molti studi hanno dimostrato l'importanza della profilassi ambientale nei bambini allergici con patologia allergica già sviluppata; ancora una volta è l'approccio globale che rende più efficace l'intervento, specie se tiene conto dell'effetto di altri fattori che vanno ridotti o eliminati. Evitare l'esposizione ad alti livelli di allergeni degli acari nel soggetto con malattia allergica costituisce un intervento di **prevenzione terziaria** che porta ad una diminuzione dell'incidenza delle riesacerbazioni di asma e rinite, ad un netto miglioramento dei sintomi, diminuzione dell'iperreattività bronchiale ed a un minor uso dei farmaci[8].

Box 2. Raccomandazioni di intervento per ridurre l'esposizione agli allergeni dell'acaro

- ridurre il livello di umidità relativa in casa, mantenendola attorno al 50%. Utilizzare igrometri ed, eventualmente, usare un deumidificatore;
- utilizzare federe coprimaterasso e copricuscino in tessuto dimostrato antiacaro;
- eliminare le fonti/reservoir dell'allergene come moquette, tappeti, tende, pelouche;
- aspirare periodicamente con aspirapolvere che sia in grado di rimuovere l'allergene (filtro HEPA);
- un approccio multifaceted che comprenda tutte le misure precedenti e probabilmente più efficace e quindi raccomandato;
- misure fisiche di eliminazione degli acari (lavaggio ad alte temperature, >60 °C, congelamento, essiccazione) sono teoricamente efficaci e possono essere consigliate. Mancano però trial clinici che ne dimostrino l'efficacia;
- l'uso degli acaricidi non è raccomandato (efficacia limitata e possibile tossicità).

Tab.1 Evidenze di raccomandazione per misure antiacaro

Intervento su	Tipo di intervento	Livello di raccomandazione
Fattori facilitanti	Igrometro	Forte
	Deumidificatore	Forte
	Condizionatore d'aria centralizzato	Nessuna
Sorgente allergenica	Lavaggio	Forte
	Acaricidi	Non raccomandati
	Congelamento	Nessuna
Reservoir	Aspirapolveri a filtro HEPA	Forte
	Federe coprimaterasso	Forte
	Federe copricuscino	Forte
	Kit di valutazione quantitativa	Debole
	Agenti denaturanti	Non raccomandati

Bibliografia

1. Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:45-51.
2. Peat JK, Tovey E, Toelle BG et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:141- 6.
3. Committee on the Assessment of Asthma and Indoor Air. Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
4. Custovic A, Simpson BM, Simpson A et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. J Allergy Clin Immunol 2000;105:252-8.
5. Simpson A, Simpson B, Custovic A et al. Household characteristics and mite allergen levels in Manchester, UK. Clin Exp Allergy 2002;32:1413-9.
6. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. Thorax 2012;67:1046-51.
7. Cho SI, Ramachandran G, Grengs J et al. Longitudinal evaluation of allergen and culturable fungal concentrations in inner-city households. J Occup Environ Hyg 2008;5:107-18.
8. Jay Portnoy. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:465-507.

IL RUOLO DEGLI ALLERGENI DI ANIMALI A PELO NELLA PREVENZIONE

Per gli animali domestici ci sono molti dati contrastanti sul fatto che una esposizione precoce e continua (specie nei primi 3 mesi di vita) agli allergeni possa avere un effetto protettivo in alcuni individui in termini di prevenzione della sensibilizzazione (**prevenzione primaria**)[1]. Le evidenze sulla prevenzione primaria sono però largamente osservazionali, e i risultati influenzati dal fatto che le famiglie dove sono presenti degli atopici meno frequentemente hanno un animale domestico. Una recente review di studi longitudinali dal 2000 al 2009 ha concluso che la relazione tra esposizione e risposta clinica è contraddittoria. Gli studi di coorte esaminati sembrano indicare che l'esposizione al cane durante l'infanzia determina una protezione dallo sviluppo di sensibilizzazione al cane stesso[2]. Vi è insomma un'evidenza che il primo anno di vita rappresenta un periodo critico dove l'esposizione a cane o a gatto possa influenzare la sensibilizzazione a questi animali[3]. Sebbene l'esposizione ad elevati livelli di allergene possa ridurre il rischio di sviluppare una sensibilizzazione, la possibile riduzione del rischio non è tale da giustificare la decisione di tenere un animale domestico proprio per evitare la sensibilizzazione allergica.

Dall'altro punto di vista non vi sono al momento neanche evidenze conclusive che valga la pena allontanare comunque un animale domestico già presente in casa; potrebbe anzi essere più utile la sua presenza in

termini di effetto sulla prevenzione primaria[1].

Anche una recente pubblicazione, frutto della coorte MAS, conferma la non influenza in termini di prevenzione degli animali domestici nell'ambiente[4].

Box 4. Raccomandazioni di intervento per ridurre l'esposizione agli allergeni degli animali domestici.

- per la prevenzione primaria sebbene vi sia qualche indicazione di beneficio, tenere apposta un animale in casa per favorirla non è giustificabile.
- l'esposizione va ridotta drasticamente nel soggetto allergico con o senza patologia per evitare insorgenza di asma o peggioramento dei sintomi.
- la mancata esposizione è il metodo migliore per affrontare l'allergia alle forfore animali. Rimuovere il cane o il gatto determina un miglioramento dei sintomi.
- se questo non è possibile e l'animale vive in casa è consigliata una serie di misure che possono essere utili come rimuovere i reservoir, tenere l'animale fuori dalla stanza da letto, aspirare con filtro HEPA, migliorare la ventilazione generale, usare coprimaterasso e copricuscino antiallergici (pori di 6 µm o meno).
- l'uso di agenti chimici denaturanti non è raccomandato (efficacia limitata e possibile tossicita')
- il lavaggio settimanale dell'animale puo' far diminuire l'allergene nell'ambiente; tale manovra pero' non ha un'efficacia clinica dimostrata e l'effetto è transitorio.
- non vi sono studi a dimostrazione della ipoallergenicita' di una particolare razza.

Bibliografia

1. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter-furry animals. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:223.e1-15.
2. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy: a systematic review. Int J Hyg Environ Health 2010;213:1-31.
3. Wegienka G, Johnson CC, Havstad S et al. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. Clin Exp Allergy 2011;41:979-86.
4. Linus B. Grabenhenrich,Thomas Keil, Andreas Reich et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. J Allergy Clin Immunol 2015;136:932-40

PRECOCE INGRESSO IN COMUNITÀ E PREVENZIONE DELLE MALATTIE ALLERGICHE

Lo stile di vita sul modello occidentale è tuttora imputato come uno dei fattori responsabili dell'incremento vorticoso delle allergie, respiratorie ed alimentari, nelle ultime decadi.

L'ipotesi igienistica, strettamente correlata e consequenziale ad un certo stile di vita, ipotizzava, fra le altre considerazioni, un'associazione causale tra ridotta frequenza di infezioni, legata alle migliori condizioni igieniche, all'uso di antibiotici e al largo impiego delle vaccinazioni e l'aumento di patologie allergiche[1].

Sulla stessa linea, numerose sono state le prime osservazioni che riguardavano il fattore dell'ordine di genitura come inversamente correlato alle allergie. Si diceva che tanto più un bambino aveva fratelli più grandi, tanto più era inevitabilmente esposto ad una serie di contagi intra famigliari che indirizzavano il suo sistema immunitario lungo la via maestra di tipo Th1. La via cioè contro cui il sistema immunitario deve assolutamente funzionare: la difesa contro i microrganismi patogeni con cui veniamo a contatto. Laddove non c'era questa situazione, come avveniva ad esempio nell'unicogenito, le vaccinazioni, le terapie antibiotiche e la ritardata socializzazione avrebbero potuto non orientare nella giusta direzione il sistema immunitario indirizzandolo verso una via anomala e sbagliata di tipo Th2[2].

Cioè verso le allergie. È noto infatti come uno sbilanciamento della risposta linfocitaria T helper ai comuni antigeni ambientali, in soggetti geneticamente predisposti, rivesta un ruolo determinante nella patogenesi delle malattie atopiche. Ma l'ipotesi igienistica è, da sola, del tutto insufficiente per spiegare l'incremento delle allergie[3]. L'associazione causale fra ridotta frequenza di infezioni e incremento di patologie allergiche non è stata confermata in studi ampi e rigorosi. Al contrario è dimostrato che le infezioni, almeno in alcuni fenotipi di bambini, possono favorire lo sviluppo di allergia.

Ad esempio il *wheezing* é un problema comune nel bambino in età prescolare ed è di norma caratterizzato, in questa fascia di età, da episodi di broncostenosi indotta da infezione virale, specie da Rhinovirus ma non solo. Studi di popolazione hanno dimostrato che circa un terzo dei bambini ha, nei primi tre anni di vita, almeno un episodio di *wheezing*, arrivando a un 50% di prevalenza entro i sei anni. Il fenomeno è spesso transitorio e si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi precocemente, fra i tre e i sei anni di vita anche in relazione al graduale decremento degli episodi infettivi di comunità e al contemporaneo sviluppo di un maggior calibro delle vie aeree[4]. Talvolta si risolve più tardivamente, attorno agli 11-13 anni, ma è raro che così avvenga. In un gruppo di soggetti tende invece a persistere nell'età adulta, associandosi a sensibilizzazione allergica e ad asma.

Nonostante l'applicazione di questi pattern di respiro sibilante abbiano

migliorato la conoscenza della fisiopatologia del fenomeno, di fatto l'analisi di tali dati rimane di limitata utilità pratica per il clinico nel momento in cui vede il bambino, in quanto questi modelli possono essere applicati ai singoli soggetti solo retrospettivamente.

La *European Respiratory Society*[5] ha quindi pubblicato una definizione dei fenotipi di asma basati sui diversi aspetti temporali del respiro sibilante distinguendo un *episodic (viral) wheezing* e un *multipletrigger wheezing*. Nel primo caso si fa riferimento a quel gruppo di bambini che ha un *wheezing* intermittente con intervalli liberi da sintomi tra gli episodi acuti. Questo fenotipo è più comune nei bambini in età prescolare ed è spesso associato a infezioni virali del tratto respiratorio.

Nell'altro caso, i bambini con *multiple-trigger wheeze*, invece, presentano frequenti esacerbazioni e manifestano sintomi anche tra gli episodi acuti. In questi casi i fattori scatenanti possano essere il fumo di sigaretta, l'esposizione ad allergeni, la nebbia, il pianto, il riso e l'esercizio fisico.

In molti studi l'ipotesi igienistica è stata testata in relazione a diverse specifiche infezioni. Forse solo alcuni tipi di infezioni, più quelle gastrointestinali rispetto a quelle respiratorie, potrebbero giocare un ruolo protettivo nei confronti delle allergie ma anche questa ipotesi, se pure limitativa, non ha poi trovato conferme.

Anche gli studi che hanno considerato l'ingresso precoce in comunità, che espone il bambino a maggior rischio di infezioni nei primi anni di vita, hanno ottenuto risultati non sempre convincenti.

Andare all'asilo non sembra proteggere dallo sviluppo di patologie allergiche. La socializzazione precoce comporta un elevato numero di infezioni ed alcuni Autori hanno riscontrato una più bassa incidenza di patologie allergiche nei bambini ammessi precocemente all'asilo nido. Tuttavia, anche in questo caso, quando le casistiche sono state ampliate in studi ampi e rigorosi tali risultati non sono stati confermati, ma, anzi, contraddetti. Inoltre in un recente ampio lavoro su 4000 bambini di età inferiore all'anno è stato dimostrato che la predisposizione genetica all'allergia aumenta il rischio di patologia infettiva. Infatti, nel primo anno di vita, fra i bambini con fratelli maggiori o che frequentavano l'asilo nido, il numero di infezioni era significativamente maggiore nei bambini con entrambi i genitori allergici rispetto a chi non presentava questa forte familiarità per allergia. McKeever su oltre 25000 bambini inglesi delle West Midlands, ha dimostrato che non c'è legame fra prevalenza di infezioni del bambino, prevalenza di infezioni nei fratelli del bambino, od uso di antibiotici nel bambino, e sviluppo di patologie allergiche dopo i 2 anni di vita[6].

In maniera opposta a quanto sostenuto nell'ipotesi igienistica numerosi studi hanno invece dimostrato che le infezioni possono favorire lo sviluppo di allergia. Specialmente alcuni virus respiratori possono essere i promotori di un processo che conduce alla sensibilizzazione e, in un secondo tempo, all'allergia respiratoria. Alcune indicazioni sembrano anche correlare il con il numero di eventi infettivi.

L'ipotesi igienistica, da sola, non può essere ragionevolmente accettata perché nessuno dei presupposti su cui si basa è stato confermato. Pertanto possiamo concludere che l'introduzione precoce in comunità non può essere attualmente considerata fattore di rischio o, al contrario, preventivo per lo sviluppo di allergia. Non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, ritardare o anticipare l'inserimento in comunità rispetto ai bambini non a rischio.

Un recente studio[7], frutto della numerosa coorte MAS finalizzato a valutare quali potevano essere i fattori predittivi e quindi preventivi per lo sviluppo della rinite allergica, ci offre lo spunto per una **conclusione generale di questo capitolo**: **la rinite allergica nell'adolescenza ed in età adulta può essere predetta da una precoce sensibilizzazione, dalla dermatite atopica nei primi tre anni e dalla presenza della malattia nei genitori. Nessuno degli altri fattori, socioeconomico, ambientale, stili di vita, gravidanza e mese di nascita possono essere adottati come target per la prevenzione.**

Bibliografia

1 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-60.

2 Holt PG. Atopic versus infectious disease in childhood. A question of balance? Pediatr Allergy Immunol 1997;8:53-8.

3 Brooks C. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:70-7.

4 Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. Lancet 2014;383:1593-604.

5 Brand PLP. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an e evidence-based approach. Eur Res J 2008;32:1096-110.

6 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, Hubbard R.Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. J Allergy Clin Immunol. 2002;10:43-50.

7 Linus B. Grabenhenrich,Thomas Keil, Andreas Reich et al. Prediction and prevention of allergic hinitis: A birth cohort study of 20 years. J Allergy Clin Immunol 2015;136:932-40

I DETERMINANTI DI SALUTE NEI PRIMI 1000 GIORNI
ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO

Key points

La salute preconcezionale è unanimemente considerata come un elemento fondamentale della promozione della salute materna e dell'infanzia.

Da tempo è noto infatti che alcuni interventi di prevenzione di uno o più esiti avversi della riproduzione devono essere realizzati prima del concepimento. Basti pensare alla supplementazione con acido folico, alla vaccinazione anti-rosolia, alla valutazione di condizioni croniche come diabete, epilessia, iperfenilalaninemia, alla consulenza genetica. Negli ultimi anni anche gli stili di vita non salutari come il fumo, l'uso di bevande alcoliche, di sostanze psicoattive, un'alimentazione scorretta e scarso esercizio fisico con conseguente sovrappeso e obesità sono stati chiamati in causa come fattori di rischio per uno o più esiti avversi della riproduzione.

Oltre a ciò numerosi fattori di rischio per gli esiti avversi della riproduzione sono anche fattori di rischio per patologie dell'età adulta nei genitori. Nello stesso tempo gli effetti negativi di tali fattori di rischio sullo sviluppo fetale, in termini di programmazione fetale delle malattie dell'adulto, pongono le basi per l'insorgenza di patologie come il diabete o l'ipertensione.

Lo stato di salute ottimale in epoca preconcezionale si ottiene con la "cura preconcezionale", cioè con quella serie d'interventi attivati prima del concepimento e che hanno lo scopo di identificare e modificare i fattori di rischio (nutrizionali, comportamentali, biomedici e sociali) che condizionano la salute della donna ed il buon esito della sua gravidanza.

Punti su cui intervenire per potere migliorare l'esito della gravidanza

Nutrizione
Uso di tabacco, alcool e altre sostanze
Farmaci e radiazioni
Malattie croniche
Storia familiare e rischio genetico
Salute mentale
Aspetti sociali
Rischi ambientali.

L'età dei genitori

L'età della donna gioca un ruolo fondamentale sulla capacità riproduttiva. La fertilità femminile è infatti massima tra i 20 e i 30 anni, poi decresce, rapidamente dopo i 35 anni, per essere vicina allo zero già diversi anni prima della menopausa.

Il dato biologico trova riscontro nella progressiva riduzione del patrimonio follicolare e nell'aumento di ovociti con alterazioni cromosomiche. Il patrimonio follicolare viene definito durante la vita embrio-fetale e successivamente va incontro ad un progressivo esaurimento senza essere in grado di rigenerarsi.

In generale, per le donne, intorno ai 30 anni si assiste ad un incremento del rischio di infertilità, aborto spontaneo, gravidanza ectopica, trisomia 21, con effetti evidenti soprattutto oltre i 35 anni. Per prematurità e natimortalità l'incremento inizia intorno ai 35 anni, evidenziandosi in maniera pronunciata sopra i 40 anni.

La spermatogenesi avviene nei tubuli seminiferi a partire dalla pubertà e continua tutta la vita, anche se diminuisce in età avanzata. Nell'uomo l'invecchiamento non si associa ad un crollo della secrezione ormonale gonadica, ma ad un graduale declino, che inizia a partire dal giovane adulto. Soprattutto dalla sesta decade di vita in poi, a livello testicolare si osservano le principali alterazioni della fisiologia dell'asse riproduttivo.

Con l'incremento dell'età paterna il numero degli spermatozoi, la loro motilità e la loro qualità diminuiscono, aumentando la possibilità dell'infertilità di coppia. Aumentano inoltre anche le probabilità di aborto spontaneo e di complicanze della gravidanza. In particolare, a differenza dell'età materna, quella paterna sembra giocare un ruolo importante ma meno pronunciato e i suoi effetti sull'infertilità e gli esiti avversi della gravidanza si rendono evidenti oltre i 50 anni.

Informare di come l'età dei genitori influisce sulla fertilità, l'andamento della gravidanza e la salute del bambino consente alla coppia di prendere decisioni consapevoli sulla futura gravidanza.

Acido Folico

Vitamina B9 o acido pteroilglutammico, è una vitamina idrosolubile del gruppo B.

I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi, nella sintesi del DNA e dell'RNA (sintesi di purine e pirimidine) e, insieme alla vitamina B12, nelle reazioni di metilazione di acidi nucleici, proteine e lipidi.

La carenza di folati è uno dei deficit vitaminici più comuni e può essere conseguente ad inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento/metabolismo o assunzione di farmaci. Ciò determina una difettosa sintesi di DNA nelle cellule che si dividono.

Nei paesi sviluppati il deficit nutrizio-

nale di folati si incontra soprattutto in gruppi specifici, come ad esempio anziani, soggetti che assumono diete insufficienti o incongrue.

Le richieste di folati aumentano inoltre in condizioni ad elevato turnover cellulare, come in alcune forme di anemia o di affezioni dermatologiche. Questo può verificarsi anche in gravidanza, in allattamento o in caso di prematurità, condizioni legate da un lato ad una rapida crescita e sviluppo di tessuti, dall'altro alla presenza di riserve non completate e di un aumentato fabbisogno, tipici del neonato pretermine.

Prescrivere una dose giornaliera di 400 mcg (0,4 mg) di acido folico (vitamina B9) a tutte le donne in età fertile che cominciano a pensare ad una gravidanza o non ne escludono la possibilità poiché non applicano misure anticoncezionali.

A donne che hanno avuto in precedenza un nato affetto da difetto del tubo neurale, sono affette da spina bifida, da diabete, sono in trattamento con farmaci antiepilettici, va prescritto un dosaggio di 4-5 mg/die.

*L'assunzione di acido folico deve essere continuata per tutto il primo trimestre di gravidanza. (**1A)***

Farmaci

Il periodo di maggior suscettibilità alle malformazioni è quello dell'embriogenesi, epoca in cui la donna molto spesso non sa ancora di aspettare un bambino. Questo rende necessario un atteggiamento di prudenza da parte del medico, che deve porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura.

I farmaci possono causare malformazioni congenite (MC) se somministrati nel corso del primo trimestre: particolarmente a rischio è il periodo compreso tra la terza e l'undicesima settimana di gestazione, per il verificarsi della fase di differenziazione e proliferazione embrionale ad alta suscettibilità ad agenti esterni.

Nel corso del secondo e del terzo trimestre i farmaci possono alterare la crescita e lo sviluppo fuzionale del feto e/o avere effetti tossici sui tessuti fetali.

*Nel periodo immediatamente precedente al parto o durante il travaglio possono avere effetti indesiderati sul parto o sul neonato immediatamente dopo la nascita. **(L1)***

Nel caso di donne con malattie croniche che programmino una gravidanza o non utilizzino metodi di contraccezione sicuri è opportuno valutare le terapie in atto, scegliendo i farmaci a minor rischio teratogeno e riducendo per quanto possibile la posologia a dosi efficaci rispetto alla patologia, prima dell'inizio della gravidanza.

I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.

I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non è possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.

*Un uso giudizioso dei farmaci è parte integrante delle informazioni e raccomandazioni che compongono i passi essenziali di una consulenza preconcezionale **(GPP).***

Storia clinica

Deve essere raccolta un'anamnesi accurata relativa ad eventuali patologie croniche, terapie, pregressi interventi chirurgici (es. chirurgia bariatrica).

BMI

La definizione di obesità durante la gravidanza varia secondo gli autori e comprende donne il cui peso varia tra il 110% e il 120% del loro peso ideale o che pesano più di 91 kg o che hanno un BMI ≥30.

Complicanze gravidiche dell'obesità

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI ≥ 30) comporta un aumentato rischio di

Infertilità

Aborto spontaneo

Diabete gestazionale e ipertensione arteriosa in gravidanza

Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del feto (a breve termine)

Nascita prematura

Basso peso alla nascita

Macrosomia

Distocia ed emorragie

Anomalie congenite

Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del bambino (a lungo termine)

Obesità

Iperinsulinemia e sindrome metabolica

Basso tasso di allattamento al seno

Rischio di asma in età infantile e adolescenziale

Alterazioni del comportamento

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in condizioni di sovrappeso/obesità (BMI ≥ 25) che sottopeso (BMI <18.5), anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni personalizzate prima dell'inizio della gravidanza, dovendo seguire una dieta a basso contenuto di carboidrati e con apporto di proteine e grassi di origine vegetale (45% di carboidrati (complessi e a basso indice glicemico), 20% di proteine e 35% di lipidi (come raccomandato dai LARN del 2014).

Inquinanti. Alcool. Fumo. Caffè

Si rimanda ai capitoli precedenti

Il concepimento e le prime tappe dello sviluppo embrionale sono essenziali per il nostro benessere e per quello delle future generazioni. Nei primi giorni dopo il concepimento si verifica la riprogrammazione epigenetica, lo sviluppo della placenta, la formazione degli organi.
In tempi recenti si sono delineate infatti nuove conoscenze sul ruolo della riprogrammazione dell'epigenoma, sia nei gameti prima del concepimento che nella fase di reimpianto dell'embrione, che aprono nuove strade per la comprensione dell'insorgenza di molte patologie e la loro prevenzione.
Tutto ciò sottolinea non solo l'importanza di promuovere lo stato di salute dei futuri genitori, per programmare la salute dei propri figli ma anche la necessità di anticipare queste valutazioni ben prima del concepimento, considerando che la prima visita ostetrica, anche quando effettuata precocemente, è comunque successiva alle principali tappe di sviluppo embrionale. Oltre a ciò determinanti quali l'età materna al parto, contribuiscono a delineare una popolazione preconcezionale dove le condizioni croniche e l'utilizzo di trattamenti sono in aumento, a fronte di un persistente calo della natalità.
La cura preconcezionale deve essere una parte essenziale delle cure primarie e preventive per tutte le donne in età riproduttiva, soprattutto se si considera che più della metà delle gravidanze s'instaurano senza una reale programmazione. È auspicabile che la paziente in collaborazione con il proprio medico crei un piano riproduttivo che può essere rivalutato, se necessario, ad ogni visita. Come parte del piano, le donne dovrebbero essere sensibilizzate sulla possibilità di una contraccezione che si adegui alle necessità della coppia.
Gli obiettivi della cura preconcezionale sono:

- Identificare i rischi potenziali per la madre e per il feto;
- Educare la madre circa questi rischi e le opzioni di intervento, analizzandone le alternative riproduttive;
- Attivare gli interventi per fornire il migliore risultato materno-fetale possibile. Gli interventi comprendono le consulenze, la stabilizzazione di eventuali stati patologici, l'invio agli specialisti.

Nel 2015 l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)[1] ha riaffermato i punti su cui intervenire per potere migliorare l'esito della gravidanza. Precedentemente l'OMS aveva identificato le linee di intervento[2] (Tab.1)

L'ETÀ DEI GENITORI

Età materna

L'età della donna gioca un ruolo fondamentale sulla capacità riproduttiva. La fertilità femminile è infatti massima tra i 20 e i 30 anni, poi decresce, rapidamente dopo i 35 anni, per essere vicina allo zero già diversi anni prima della menopausa.
Il dato biologico trova riscontro nella progressiva riduzione del patrimonio follicolare e nell'aumento di ovociti con alterazioni cromosomiche. Il patrimonio follicolare viene definito durante la vita embrio-fetale e successivamente va incontro ad un progressivo esaurimento senza essere in grado di rigenerarsi. Si parla anche di riserva ovarica proprio per definire il numero di follicoli presenti nelle ovaie di una donna in un momento definito. Con il trascorrere degli anni questa riserva ovarica si riduce, mentre aumenta la percentuale di ovociti che presentano alterazioni cromosomiche.
L'invecchiamento riproduttivo non interessa però solo l'ovaio. L'utero va incontro ad un deterioramento funzionale che riguarda sia lo sviluppo deciduale che la capacità di interazione con l'embrione e l'attività del miometrio. Con il tempo inoltre si assiste ad un incremento di condizioni patologiche quali endometriosi[1], fibromi, miomi[2] e polipi endometriali[3], che contribuiscono alla riduzione della fertilità.
L'età materna può condizionare dunque la capacità riproduttiva, il decorso della gravidanza, la salute della mamma e del bambino[4-8].
L'effetto dell'età materna sull'infertilità e gli esiti avversi della gravidanza è stato valutato e approfondito nel corso degli anni e ad oggi risulta ben documentato.[9-16]
In generale, per le donne, intorno ai 30 anni si assiste ad un incremento del rischio di infertilità, aborto spontaneo, gravidanza ectopica, trisomia 21, con effetti evidenti soprattutto oltre i 35 anni. Per prematurità e natimortalità l'incremento inizia intorno ai 35 anni, evidenziandosi in maniera pronunciata sopra i 40 anni[11].

Età paterna

La spermatogenesi avviene nei tubuli seminiferi a partire dalla pubertà e continua tutta la vita, anche se diminuisce in età avanzata. Nell'uomo l'invecchiamento non si associa ad un crollo della secrezione ormonale gonadica, ma ad un graduale declino, che inizia a partire dal giovane adulto. Soprattutto dalla sesta decade di vita in poi, a livello

Tabella 1. Linee d'intervento in periodo preconcezionale

Nutrizione	- Informazione, educazione e counseling; - Supplementazione di acido folico e iodizzazione del sale; - Screening per anemia e diabete; - Monitoraggio dello stato nutrizionale; - Supplementazione con cibi ricchi di nutrienti; - Management del diabete, incluso il counseling preconcezionale; - Promozione dell'esercizio fisico.
Storia familiare e rischio genetico	- Raccolta completa della storia familiare per identificare i fattori di rischio di malattie genetiche; - Test di screening nazionali per le popolazioni a rischio; - Trattamento appropriato delle condizioni genetiche.
Uso di tabacco ed altre sostanze	- Screening delle donne e ragazze per l'uso del tabacco. Fornire brevi consigli sulle modalità di interruzione del fumo; - Notizie sugli effetti del fumo passivo nelle donne in gravidanza e nei bambini; - Screening delle donne e ragazze anche per l'assunzione di alcool. Fornire consigli per indurre l'interruzione dell'assunzione di alcool ed indirizzare la pazienti a rischio in Centri specializzati; - Notizie sugli effetti dell'alcool nelle donne in età fertile ed in gravidanza.
Comportamenti ad alto rischio	- Screening per l'abuso di sostanze; - Fornire interventi e trattamenti rapidi quando necessario; - Fornire assistenza familiare nel post-partum e nell'intervallo tra le gravidanze.
Rischi ambientali	- Informazioni e linee di condotta sui pericoli ambientali; - Protezione verso l'esposizione non necessaria a radiazioni in ambienti lavorativi, contesti medici ed ambientali; - Evitare l'uso non necessario di pesticidi, fornendo le metodologie alternative; - Protezione dall'esposizione al piombo; - Informare le donne in età riproduttiva circa i livelli di metil-mercurio contenuto nei pesci.
Aspetti di salute mentale	- Valutazione dei problemi psicosociali; - Offrire counseling psicosociali ed educazionali prima e durante la gravidanza; - Trattamento e management delle depressione in donne che programmano la gravidanza; - Migliorare l'accesso alle attività educazionali alle donne in età fertile.
Aspetti sociali	- Prevenzione della violenza interpersonale mediante: - Promozione della salute; - Promozione della educazione che mira a considerare l'equità di genere, i diritti umani e le relazioni sessuali; - Riconoscimento dei segni di violenza contro le donne; - Fornire servizi di supporto psicosociale alle vittime della violenza; - Attenzione verso gli individui con abuso dell'assunzione di alcool; - Prevenzione delle gravidanze non desiderate, ravvicinate o in età adolescenziale; - Scolarizzazione delle ragazze; - Educazione sessuale appropriata all'età dei ragazzi; - Educazione delle donne e delle coppie circa i pericoli alla madre ed al bambino dell'intervallo breve tra le nascite.
Immunizzazione	- Vaccinazione contro la rosolia; - Vaccinazioni contro il tetano e la difterite; - Vaccinazioni contro l'Epatite B; - Vaccinazione contro varicella e morbillo.

OMS, modificata[2]

testicolare si osservano le principali alterazioni della fisiologia dell'asse riproduttivo, con una progressiva riduzione del numero di cellule di Leydig.

Con l'incremento dell'età paterna il numero degli spermatozoi, la loro motilità e la loro qualità diminuiscono, aumentando la possibilità dell'infertilità di coppia. Aumentano inoltre anche le probabilità di aborto spontaneo e di complicanze della gravidanza. In particolare, a differenza dell'età materna, quella paterna sembra giocare un ruolo importante ma meno pronunciato e i suoi effetti sull'infertilità e gli esiti avversi della gravidanza si rendono evidenti oltre i 50 anni[11].

Una serie di studi suggeriscono, infine, che l'età paterna avanzata aumenti le probabilità di avere problemi di salute nei figli, sia in epoca neonatale che successivamente[17-19].

In Italia

Il Piano Nazionale per la Fertilità, prodotto dal Ministero della Salute nel 2015[20] dedica un focus all'invecchiamento riproduttivo[21-27], considerando che "negli ultimi tre decenni nel mondo occidentale ha preso piede un fenomeno che rischia di avere importanti risvolti sulla natalità: la programmazione delle nascite ad un'età nettamente più avanzata rispetto al passato. Questo sembra particolarmente evidente in Italia, dove l'età media della donna alla prima gravidanza si è spostata dai 23-25 anni del 1970 agli attuali 31,4 (l'età del partner maschile è in media 3 anni maggiore). Rilevante risulta inoltre il numero di coppie che desiderano un figlio addirittura dopo i 35 anni".

Il secondo rapporto sulla salute perinatale in Europa "Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010"[28] ha mostrato come l'aumento dell'età materna al parto sia un fenomeno particolarmente evidente in Italia, dove la percentuale di madri con età $\geq$35 anni è arrivata al 34,7% nel 2010, collocando il nostro Paese al primo posto in Europa. Per il 2013 il report relativo ai dati CEDAP prodotto dal Ministero della Salute, ha confermato per le italiane una percentuale di oltre il 60% dei parti nella classe di età 30-39 anni[29].

Per il 2015, il Report ISTAT sugli indicatori demografici riporta 488mila nascite, 15mila in meno rispetto al 2014 e nuovo minimo storico dall'Unità d'Italia. In particolare se consideriamo le sole cittadine italiane, queste danno mediamente vita a 1,28 figli (contro 1,29 del 2014) e hanno un'età media, alla nascita dei loro figli, di 32,2 anni[30].

La bassa propensione di fecondità continua dunque ad accompagnarsi alla scelta di rinviare sempre più in là il momento in cui avere figli[31].

Conclusioni

L'età dei genitori influisce sulla fertilità, l'andamento della gravidanza e la salute del bambino. Le coppie che programmano la gravidanza entro i 30 anni di età riducono il rischio di infertilità e di esiti avversi della gravidanza.

Bibliografia

1. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. Am J Epidemiol 2010, 172:237-43.
2. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcome. Minerva Ginecol 2010, 62: 225-36.
3. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol 2009, 33: 102-08.
4. Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008, 37:733-47.
5. Regione Emilia Romagna. Giunta Regionale - Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali. La nascita in Emilia-Romagna. 7° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) - Anno 2009. http://www.regione.emilia-romagna.it/sas/cedap/pubblicazioni.htm
6. Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale del Sistema Informativo. Ufficio di Direzione Statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2009. www.salute.gov.it
7. Senatore S, Donati S, Andreozzi S (Ed). Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/6).
8. Hecht CA, Hook EB. Rates of Down syndrome at live-birth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. Am J Med Genet 1996, 62:376-85.
9. Balasch J, Gratacos E. Delayed Childbearing: Effects on Fertility and the Outcome of Pregnancy. Fetal Diagn Ther 2011, 29: 263-73.
10. Gill SK, Broussard C, Devine O, Fisk Green R, Rasmussen SA, Reefhuis J, and the National Birth Defects Prevention Study. Association between Maternal Age and Birth Defects of Unknown Etiology - United States, 1997-2007. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012, 94:1010-18.
11. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. Hum Reprod Update 2012, 18:29-43.
12. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill S, Mills T, Khashan AS. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. PLoS ONE 2013, 8:1-9.
13. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. Fertil Steril 2015, 103: 1136-43.
14. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, Samueloff A, Elstein D. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. Arch Gynecol Obstet 2015, 291:793-8.
15. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P et al, for The Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group with The Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. Lancet 2016, 387:587-603.
16. Tearne JE. Older maternal age and child behavioural and cognitive outcomes: a review of the literature. Fertil Steril 2015, 103:1381-91.
17. Malaspina D, Gilman C, Kranz TM. Paternal age and mental health of offspring. Fertil Steril 2015, 103:1392-6.
18. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril 2015, 103:1402-6.
19. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. Reprod Biol Endocrinol 2015, 13:35.
20. Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Fer-

tilità. "Difendi la tua fertilità, prepara una culla nel tuo futuro. 2015.
21. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B. ESHRE Capri Workshop Group. Fertilità and ageing. Hum Reprod Update 2005, 11: 261-76.
22. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93:2737-45.
23. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Springer, 2010.
24. WHO 2010. Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Fifth Edition, Geneva, Switzerland.
25. Lenzi A. Guida allo Studio dell'Andrologia. Società Editrice Universo 2012.
26. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing overy and uterus: new biological insights. Hum Reprod Update 2013, 19:67-83.
27. Nieschlag E, Lenzi A. The conventional management of male infertility. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 123:S31-5.
28. EURO-PERISTAT Project's. European Perinatal Health Report: Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010: https://www.tno.nl/downloads/european_perinatal_health_report_2010.pdf
29. Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale del Sistema Informativo. Ufficio di Direzione Statistica. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2013. www.salute.gov.it
30. www.istat.it
31. Kocourkova J, Burcin B, Kucera T. Demographic relevancy of increased use of assisted reproduction in European countries. Reproductive Health 2014, 11:37

ACIDO FOLICO

Il target della supplementazione con acido folico è la donna in età fertile[1]

È noto infatti che le malformazioni congenite (MC) si sviluppano durante il periodo di formazione degli organi (periodo dell'organogenesi che comprende le prime 8 settimane di sviluppo embrionale, calcolate dal giorno del concepimento, ovvero le prime 10 settimane di gestazione, calcolate dalla data dell'ultima mestruazione). In particolare anencefalia e spina bifida si verificano entro il 28° giorno dal concepimento. Per questo è indispensabile che un maggior apporto di acido folico (AF) sia disponibile all'embrione sin dal momento del concepimento, nelle primissime settimane dell'organogenesi, e fino alla fine del primo trimestre.

Sulla base di queste considerazioni, in presenza di percentuali di gravidanze programmate non giudicate accettabili, la scelta più ragionevole per assicurare una corretta supplementazione a tutte le donne di qualsiasi condizione sociale e con qualsiasi tipo di controllo della fertilità è quella di prescrivere l'AF a tutte le donne in età fertile (Figura 1). Tale opzione equivale alla prolungata assunzione di AF a dosaggi simili o inferiori tramite alimenti fortificati.

Nello specifico della realtà italiana, una recente indagine condotta in sette ospedali italiani, ha rilevato che la percentuale di nati da gravidanza programmata, valutata con tre domande come proposto da Morin[3], è del 64,5% (con range tra 52% a Benevento e 76,3% a Genova)[4].

Il livello di folatemia al momento del concepimento è importante

L'assunzione adeguata di folati viene valutata attraverso il dosaggio della folatemia eritocitaria, per lo stato globale, e della folatemia plasmatica, espressione di una situazione più limitata nel tempo.

Una serie di studi ha dimostrato che quanto più la folatemia eritrocitaria preconcezionale è alta, tanto più è basso il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) e che il tempo necessario a raggiungere il valore di folatemia ottimale per la più ampia riduzione del rischio, cioè 1400 nmol/L, è funzione della folatemia di base (Figure 2,3).

Figura 1

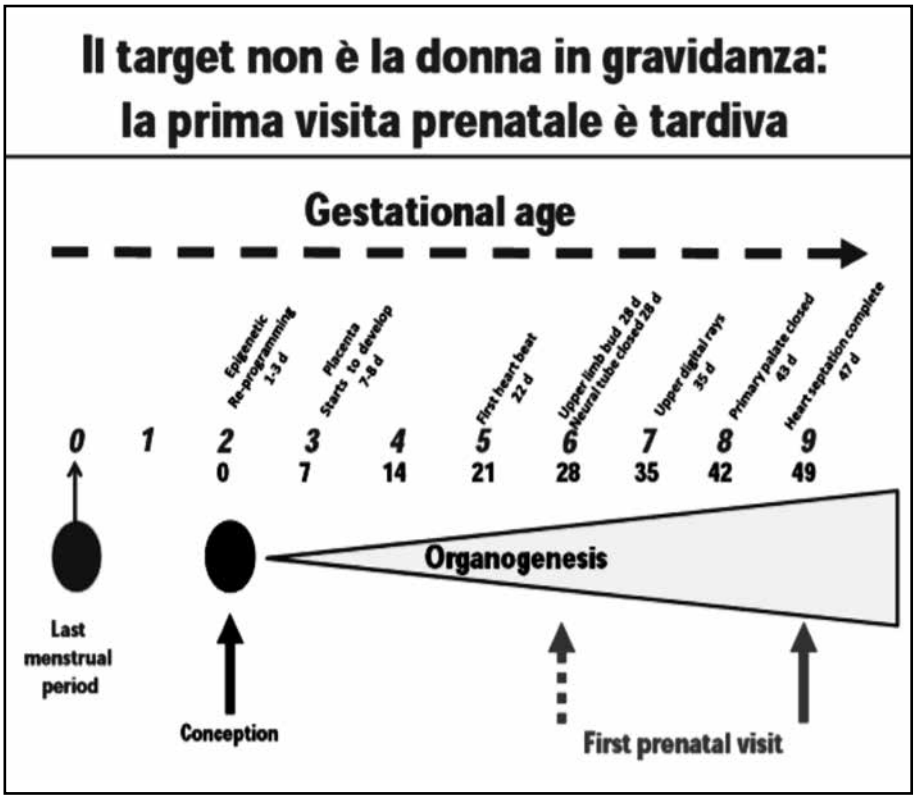
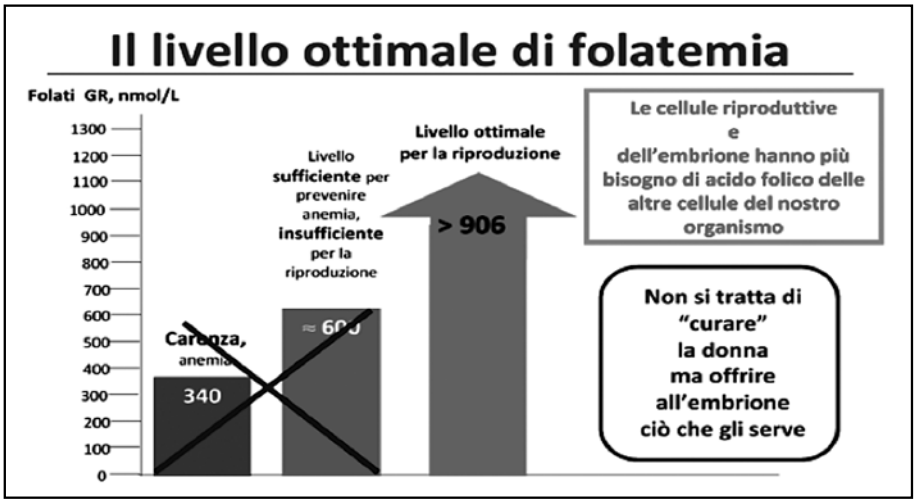


Figura 2



La Figura 2 illustra il livello ottimale di folatemia eritrocitaria per la riproduzione, distinguendo:
- gli stati carenziali, associati ad anemia,
- l'insufficienza, associata ad un maggior rischio di DTN nella prole.

Figura 3[5]

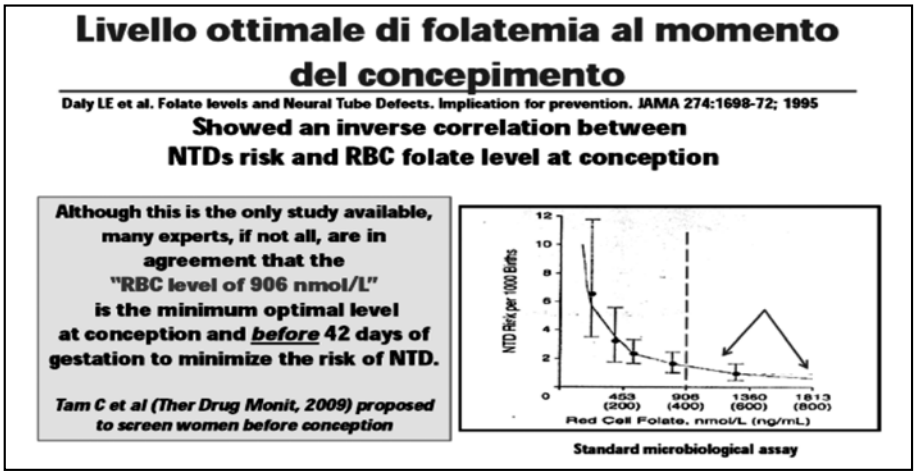
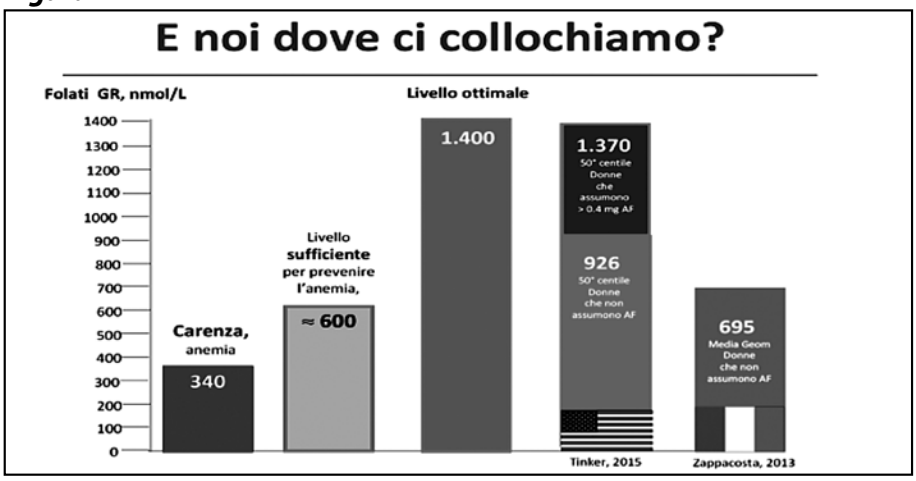


Figura 4[6-7]



Non sono noti i valori di folatemia nelle donne italiane all'inizio della gravidanza. Dobbiamo pertanto fare riferimento alla folatemia nelle donne in generale, possibilmente in età fertile. Uno studio condotto su donne donatrici di sangue in Molise, in linea con altri studi condotti in Italia, ha indicato una folatemia eritrocitaria nelle donne di 15-44 anni di 366 nmol/L[7]. Considerando che tale valore è stato ottenuto con metodo immunologico, l'equivalente valore ottenuto con metodo microbiologico risulterebbe di 695 nmol/L[8-9].

Questo valore è del tutto simile a quello di 686 nmol/L osservato negli Stati Uniti nel 1988-1994 nelle donne di 15-44 anni prima dell'introduzione della fortificazione degli alimenti[10]. Negli Stati Uniti negli anni 1999-2011, cioè dopo l'introduzione della fortificazione, la folatemia media è salita a 1060 nmol/L[11].

È interessante notare che la folatemia media nelle donne statunitensi in età fertile varia in funzione dell'assunzione o meno di supplementi contenenti AF: ad esempio, la folatemia media è di 926 nmol/L nelle donne che non assumono supplementi e di 1370 nmol/L in quelle che assumono 0,4 mg o più al giorno di AF[6].

Che cos'è l'acido folico

L'AF, vitamina B9 o acido pteroilglutammico, è una vitamina idrosolubile del gruppo B. È un prodotto sintetico che non si trova in natura ed è il principale composto utilizzato nei prodotti multivitaminici e nella fortificazione di farine e cereali.

I folati identificano alcune sostanze (derivati poliglutammici, folati ridotti e tetraidrofolati (THF)) presen-

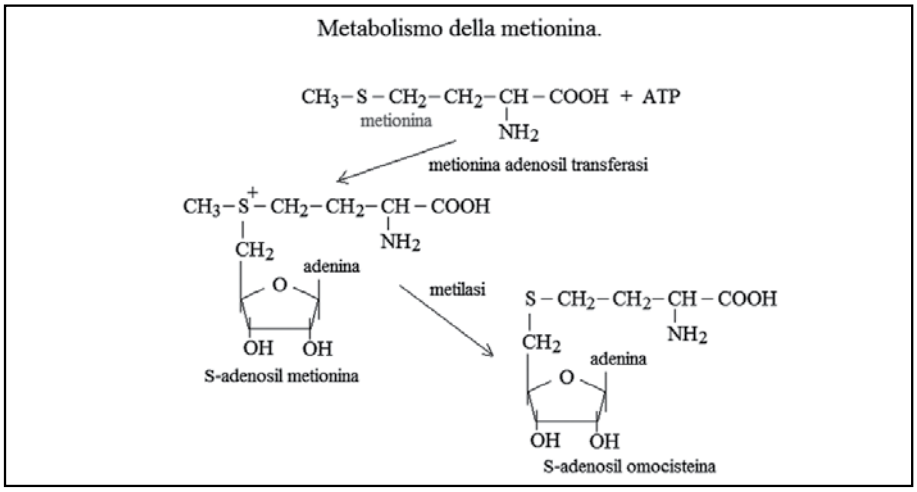
ti negli alimenti che contengono l'acido pteroilglutammico.
I folati sono presenti in un'ampia varietà di alimenti, in quantità variabile per 100 g di alimento:
- elevata (100-300 mcg) nelle verdure a foglia larga verde scuro (asparagi, broccoli, carciofi, cavoli), nel fegato, nel rene;
- intermedia (44-99 mcg) nelle verdure (biete, rape rosse, spinaci), nei legumi (ceci, fagioli), nella frutta fresca (arance, kiwi, mandarini), nella frutta secca (mandorle, noci), nei formaggi (gorgonzola, parmigiano, taleggio), nelle uova. Il pane ha un contenuto moderato (20-39 mcg) di folati.

Tra gli anni '80 e '90 sono stati condotti una serie di studi in vivo per valutare la biodisponibilità e la bioefficacia dei folati presenti naturalmente negli alimenti, confrontandola con quella dell'AF sintetico da supplementi e con quella degli alimenti fortificati. Sulla base di queste valutazioni, l'Institute of Medicine degli Stati Uniti ha elaborato il concetto di "folati equivalenti", per i quali valgono queste equazioni:

- 1 mcg di folati da fonti alimentari = 1 mcg di folati equivalenti
- 1 mcg di AF aggiunto come fortificante negli alimenti = 1,7 mcg di folati equivalenti
- 1 mcg di AF da supplementi = 2 mcg di folati equivalenti.

Negli ultimi anni il concetto di folati equivalenti è oggetto di discussione[12].
Il 5-metil-THF è la forma con la maggiore attività biologica ed è la molecola nella quale deve essere trasformato l'AF per svolgere la sua funzione biologica nell'organismo (Figura 4).
L'acido folinico (5-formil-THF) è un immediato precursore del 5,10-metilene-THF. La somministrazione orale di acido folinico aggira le tappe di deconiugazione e riduzione necessarie per l'attivazione dell'AF.

Figura 4. Ciclo metabolico della metionina



A che cosa servono i folati?
I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi, nella sintesi del DNA e dell'RNA (sintesi di purine e pirimidine) e, insieme alla vitamina B12, nelle reazioni di metilazione di acidi nucleici, proteine e lipidi. I folati assumono una funzione coenzimatica dopo essere stati ridotti ad acido tetraidrofolico.
Di particolare interesse è la relazione tra folati e metabolismo dell'omocisteina/metionina (Figura 4). L'omocisteina è un amminoacido solforato generato dall'idrolisi dell's-adenosil-metionina nel ciclo metabolico della metionina, un amminoacido assunto normalmente con il cibo e derivante soprattutto dalle proteine animali. L'omocisteina non viene utilizzata nella normale sintesi proteica e viene metabolizzata attraverso due vie metaboliche: la transulfurazione per produrre cistationina e la rimetilazione per produrre metionina. La transulfurazione consiste nella condensazione dell'omocisteina con la serina mediata dall'enzima cistationina-beta-sintasi (CBS), il cui cofattore è il piridossal-fosfato (vitamina B6). La rimetilazione a metionina è un meccanismo più complesso che necessita dell'enzima metionina-sintasi (MTR), della cobalamina (vitamina B12) come cofattore e del 5-metil-THF come donatore di gruppi metili; infine, la metionina sintasi-reduttasi (MTRR) mantiene l'enzima MTR nella sua forma attiva. La metionina viene successivamente attivata ad s-adenosil-metionina, un intermedio cruciale perché donatore universale di gruppi metilici nelle reazioni di metilazione cellulare, in particolare di DNA, RNA e proteine[13].
Nel ciclo dei folati, il donatore di metili 5-metilTHF origina dal 5,10-metileneTHF mediante l'enzima metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), vitamina B2 dipendente. Dopo la rimetilazione dell'omocisteina a metionina, il THF viene nuovamente convertito in 5,10-metileneTHF durante la conversione della serina in glicina. L'enzima MTHFR ha un ruolo chiave nella regolazione del pool di folati in quanto, grazie

ad una cinetica sensibile ad una serie di fattori di regolazione, regola l'equilibrio tra il ciclo di omocisteina/metionina e sintesi di purine e pirimidine[14].

Molto probabilmente alcuni embrioni hanno un fabbisogno maggiore di AF per poter sviluppare regolarmente alcune strutture, e tale necessità è determinata geneticamente. Nel tempo si è sviluppato un crescente interesse della ricerca per i geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo dei folati, allo scopo di identificare eventuali mutazioni che ne alterano il funzionamento. Il gene più studiato fino ad oggi è il gene MTHFR, localizzato sul cromosoma 1 (1p36.3), che codifica per l'enzima 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi. Sono stati descritti due polimorfismi di questo gene che rendono l'enzima meno efficiente in vitro: C677T e A1298C. Il polimorfismo C677T è più frequente sia in omozigosi (TT) sia in eterozigosi (TC) tra i soggetti con spina bifida[15-16].

Nel nostro Paese il polimorfismo MTHFR C677T, trasmesso come tratto autosomico recessivo, è presente allo stato omozigote nel 5-15% dei soggetti, ed è caratterizzato dalla termolabilità, ovvero una minore attività biologica che comporta una maggiore sensibilità a carenze di folati, anche di lieve entità. In Italia tale polimorfismo è più frequente che in altre popolazioni e il genotipo omozigote mutato (TT) ha una prevalenza variabile, con gradiente nord-sud, del 15-25%[17].

Dalla complessità della via metabolica con il gran numero di enzimi e cofattori coinvolti, si può facilmente comprendere come difetti di singoli geni dei vari enzimi, la carenza di certi nutrienti o la combinazione di questi possano causare deficit di folati e/o incrementi di omocisteina. Alcuni studi suggeriscono una interazione tra genotipi alterati, tra genotipo materno e del figlio affetto, e tra genotipo alterato e bassi livelli di folatemia o deficit di vitamina B12, segnalando il ruolo di un complesso multifattoriale di fattori di rischio genetici e ambientali.

Stati carenziali

La carenza di folati è uno dei deficit vitaminici più comuni e può essere conseguente ad inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento/metabolismo o assunzione di farmaci. Ciò determina una difettosa sintesi di DNA nelle cellule che si dividono. L'anomalia biochimica si traduce a livello cellulare in una disparità tra sintesi degli acidi ribonucleici e dell'emoglobina, che procede regolarmente, e sintesi del DNA, che è rallentata. Le cellule, che presentano pertanto una maturazione citoplasmatica normale e una nucleare alterata, assumono un aspetto megaloblastico e per la loro fragilità vanno spesso incontro a lisi intramidollare.

Nei paesi sviluppati il deficit nutrizionale di folati si incontra soprattutto in gruppi specifici, come ad esempio anziani, soggetti che assumono diete insufficienti o incongrue. Disturbi gastrici, come la gastrite atrofica, e dell'intestino tenue, come la celiachia o la malattia di Crohn, possono determinare un deficit di folati come risultato di un malassorbimento. Le richieste di folati aumentano inoltre in condizioni ad elevato turnover cellulare, come in alcune forme di anemia o di affezioni dermatologiche. Questo può verificarsi anche in gravidanza, in allattamento o in caso di prematurità,

Box. Prove di efficacia

Le prove di efficacia prodotte a favore della riduzione del rischio di MC riguardano l'AF sintetico.

Difetti del Tubo Neurale (DTN)

Negli anni '80 furono prodotti i primi studi osservazionali sull'efficacia dell'AF nella prevenzione primaria dei DTN. Gli studi erano concentrati sul rischio di ricorrenza (un nato con DTN dopo un precedente nato con DTN), piuttosto che sul rischio della prima occorrenza, per riuscire a ottenere un maggior numero di casi da analizzare con un minor numero di donne da studiare.

Per i DTN le prove di efficacia più robuste e convincenti, apparse in letteratura negli anni '90, sono state:

lo studio randomizzato promosso dal Medical Research Council e condotto in Europa (soprattutto Inghilterra e Ungheria) a partire dagli anni '80, che ha indicato una riduzione del 72% (RR=0,28 IC95% 0,12-0,71) del rischio di ricorrenza di DTN nelle donne che iniziavano ad assumere 4 mg di AF in epoca preconcezionale[18];

lo studio randomizzato svolto in Ungheria alla fine degli anni '80 che ha dimostrato una riduzione del rischio di occorrenza di DTN nelle donne che iniziavano ad assumere un multivitaminico contenente 0,8 mg di AF in epoca preconcezionale (6 casi di DTN vs 0 casi, p=0,029)[19];

lo studio di intervento su un'ampia popolazione condotto in due zone della Cina nel quale alle donne che programmavano la gravidanza veniva consigliato di assumere una compressa al giorno contenente 0,4 mg di AF. Nel Nord, a prevalenza elevata di DTN (4,8 per 1.000) si è osservata una riduzione dell'85% (RR=0,15 IC95% 0,06-0,38) dei DTN e nel Sud, a prevalenza bassa (1,0 per 1.000), è stata osservata una riduzione del 40% (RR=0,60 IC95% 0,36-1,02)[20];

gli studi di confronto della prevalenza di DTN prima e dopo la fortificazione obbligatoria condotti in numerosi paesi tra cui Canada[21], Stati Uniti[22], Costa Rica[23], Cile[24] e Sud Africa[25] (Figura 8).

Figura 5: Efficacia della fortificazione nel ridurre la prevalenza di DTN[21-29]

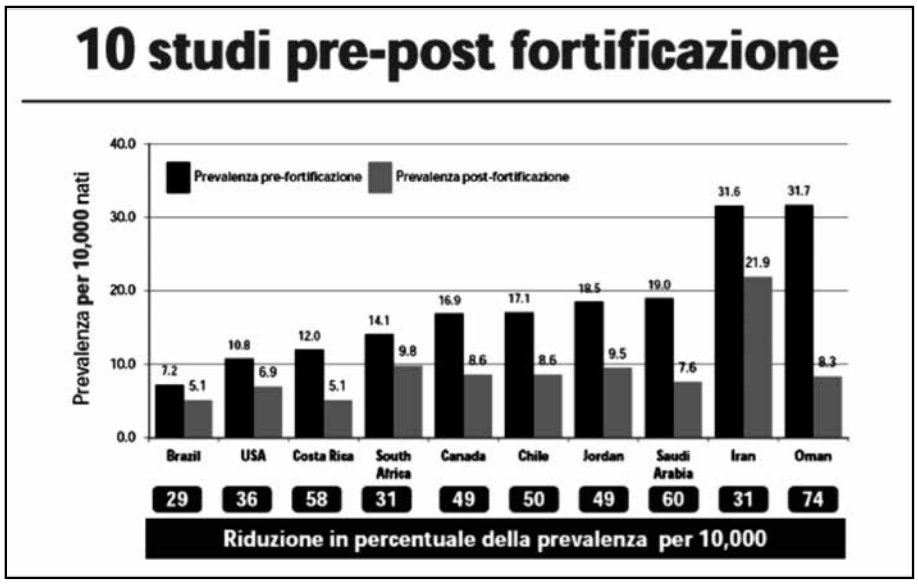
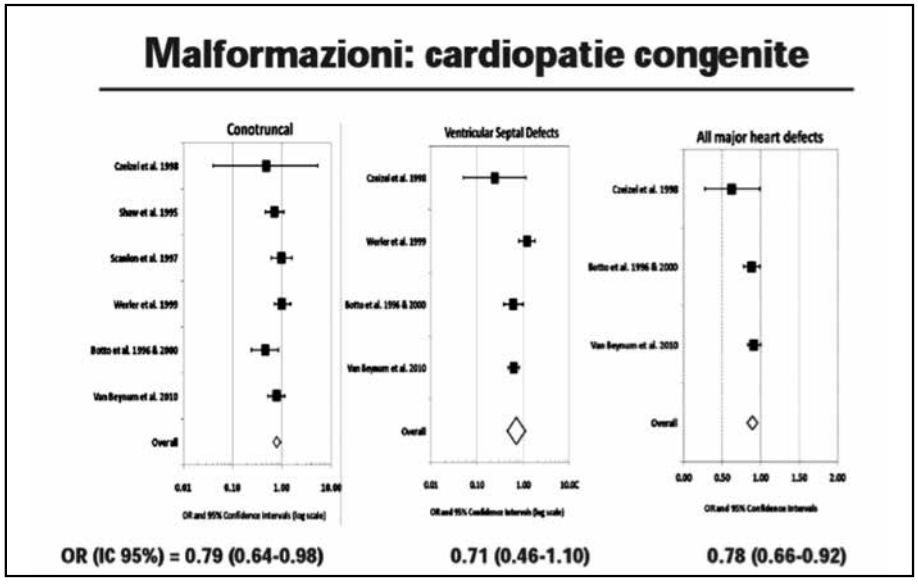


Figura 6. Efficacia della supplementazione di acido folico nella riduzione del rischio di malformazioni cardiache



condizioni legate da un lato ad una rapida crescita e sviluppo di tessuti, dall'altro alla presenza di riserve non completate e di un aumentato fabbisogno, tipici del neonato pretermine.

Sono stati inoltre segnalati stati carenziali di AF, in seguito a trattamento con farmaci di varia natura: chemioterapici antiblastici come il metotrexate, anticonvulsivanti come difenilidantoina e carbamazepina, contraccettivi orali, chemioterapici antitubercolari.

Nel 2010 una revisione sistematica[30], che ha valutato cinque RCT relativi a 6105 donne (1949 con un precedente nato affetto da DTN e 4156 con anamnesi ostetrica negativa per DTN) ha confermato che la supplementazione quotidiana con AF, da solo o insieme ad altre vitamine e minerali, è in grado di prevenire sia l'occorrenza di DTN (RR=0,28, 95% IC= 0,15-0,52) che la ricorrenza (RR=0,32, 95% IC= 0,17-0,60). L'aggiornamento del 2015[31], relativo a 7391 donne, ha mostrato un RR di 0,31 (95% IC= 0,17-0,58) per l'occorrenza e un RR di 0,34 (95% IC= 0,18-0,64) per la ricorrenza.

Altre malformazioni congenite

In anni recenti sono emerse alcune indicazioni di efficacia della supplementazione anche per altre MC. In questo ambito le evidenze sono meno robuste e l'effetto più debole. Sia un randomized clinical trial (RCT)[19] che uno studio caso-controllo[32] suggeriscono che la supplementazione con AF, più altre vitamine, in epoca periconcezionale possa ridurre il rischio di tutte le malformazioni nel loro insieme. In questi due studi è stata osservata una riduzione di tutte le malformazioni, esclusi i DTN, rispettivamente del 47%[33] e del 16%[32]. Si sottolinea che il RCT ungherese è stato effettuato con 0,8 mg/die di AF e il caso-controllo americano con una dose media di 0,4 mg/die.

Gli studi che riguardano specifiche MC sono stati sintetizzati in due revisioni sistematiche con metanalisi[34-35] che suggeriscono una riduzione del rischio di:

- alcune cardiopatie congenite quali difetti interventricolari, tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, intorno al 22% (Figura 6);
- labio±palatoschisi: riduzione del 22%;
- palatoschisi: dati contrastanti nelle varie metanalisi;
- difetti del tratto urinario, intorno al 40%, con ampio intervallo di confidenza;
- difetti degli arti, intorno al 50%, con ampio intervallo di confidenza;

Recenti metanalisi confermano la relazione positiva tra supplemen-

tazione con AF e la riduzione del rischio di cardiopatie congenite[36] e labio±palatoschisi[37].

Peso neonatale

In merito all'effetto della supplementazione con AF, due recenti metanalisi hanno suggerito un lieve aumento del peso neonatale[38-39].In particolare Lassi e collaboratori[39] hanno individuato un effetto positivo sul peso medio alla nascita (mean difference 135,75 95% CI 47,85-223,68).

Tumori infantili

Le valutazioni pre-post fortificazione negli Stati Uniti e in Canada, supportano una riduzione del tumore di Wilms, del neuroblastoma, tumori neuro ectodermici ed ependimomi[40-42].

In particolare uno studio condotto in Canada nel periodo postfortificazione ha osservato un'incidenza di neuroblastoma di 6,2 per 100.000, più bassa del 60% rispetto al periodo prefortificazione[40].

Una revisione sistematica di studi caso-controllo condotti in Canada, Stati Uniti e Australia ha mostrato, per i nati da donne che avevano assunto multivitaminici + AF nel periodo periconcezionale una riduzione del rischio di leucemia, tumori cerebrali e neuroblastoma rispettivamente del 39%, 27%, 47%[43]. Nello specifico l'assunzione prenatale di multivitaminici contenenti AF è stata associata ad un effetto protettivo nei confronti di leucemia con un OR = 0,61 (95% IC= 0,50-0,74), dei tumori cerebrali con un OR =0,73 (95% IC= 0,60-0,88) e del neuroblastoma con un OR = 0,53 (95% IC= 0,42-0,68)[43-44].

Altri esiti oggetto di interesse

In merito all'effetto protettivo dell'AF su alcune complicanze della gravidanza e altre patologie infantili, una serie di studi sperimentali e clinici hanno suggerito come l'omocisteina possa rivestire un ruolo importante nell'insorgenza di alcune complicanze della gravidanza: aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia, distacco di placenta. È possibile, in alcuni casi, ipotizzare un meccanismo patogenetico comune mediato dall'incremento di omocisteina che, attraverso la presenza di un danno vascolare, con effetti nel distretto placentare, possa compromettere l'esito della gravidanza.

Prematurità

La valutazione della frequenza di prematurità nel periodo postfortificazione negli Stati Uniti ha indicato una frequenza del 7,7%, 4% in meno (p <0,05) di quella prefortificazione[45].

Due recenti metanalisi[38-39] non hanno evidenziato effetti della supplementazione con AF sulla lunghezza della gestazione. In particolare Lassi e collaboratori[39] hanno individuato un RR = 1,01 (95% IC= 0,73-1,38).

A differenza di quanto emerso dai RCT, i risultati prodotti da recenti studi osservazionali suggeriscono un lieve effetto positivo sulla prematurità, indicando la necessità di approfondire il ruolo della supplementazione con AF prima del concepimento e nel corso della gravidanza[46]. In particolare tre studi, due su ampie coorti nazionali in Danimarca e Norvegia e uno di correlazione con la folatemia sierica, suggeriscono una lieve riduzione del rischio (Figura 7).

Autismo

Uno studio di coorte norvegese[47] e uno studio californiano[48] suggeriscono la possibilità di una riduzione sensibile. Una recente revisione delle evidenze disponibili[49] ha mostrato come il ruolo giocato dai folati materni nello sviluppo dell'autismo debba ancora essere dimostrato, segnalando la necessità di approfondire ulteriormente questa ipotesi.

Ritardo del linguaggio

Uno studio di coorte norvegese[50] suggerisce la possibilità di una riduzione sensibile.

Figura 7. Breve sintesi studi recenti sulla prematurità

Catov et al. Periconceptional multivitamin use risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. Am J Clin Nutr. 2011 Sep;94(3):906-12

Il rischio di parto pretermine, in una coorte di 35 897 donne Danesi, risulta ridotto del 16% (IC 5-27%) in donne con BMI normale e che avevano assunto MV con acido folico nel periodo periconcezionale.

Bodnar LM et al.: Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Clin Nutr. 2010 Oct;92(4):864-71.

Il rischio di parto pretermine spontaneo risulta 80% inferior in donne che a circa 10 sett di gestazione hanno una folatemia sierica intorno a 18 nmol/ml (3/98-3%) in confronto a donne che hanno concentrazioni inferiori (24/175-14%).

Bukowski R et al.: Preconceptional folate supplementation and the risk od spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med. 2009 May 5;6(5):e1000061

Il rischio di parto pretermine spontaneo nelle donne che avevano assunto una supplementazione con acido folico per almeno un anno prima del concepimento risultava ridotto (70% per PT sotto le 28 sett., 50% per PT 28-32 sett.).

La fortificazione

Per assicurare a tutte le donne in età fertile un sufficiente livello di folatemia al momento del concepimento in molti paesi, oltre alla raccomandazione relativa alla supplementazione, è stata scelta la politica della fortificazione obbligatoria con AF degli alimenti più comunemente consumati (Figura 8). I programmi di fortificazione hanno l'obiettivo di assicurare a tutte le donne in età fertile un apporto maggiore di AF, sia a quelle che non programmano la gravidanza, sia a quelle che pur programmandola non utilizzano tale vitamina.

A partire dagli anni '90 in paesi come gli Stati Uniti e il Canada, successivamente in Cile, Costa Rica, Sud Africa, Australia, una piccola quantità di AF sintetico viene addizionata ad alcune farine di uso comune, determinando così un aumento del consumo di AF in tutti i gruppi di popolazione.

Negli Stati Uniti l'obiettivo è stato quello di incrementare l'assunzione giornaliera media di AF di 0,1 mg/die, in Canada e in Cile di almeno 0,2 mg/die. Questo significa che donne, uomini, bambini, anziani, ad esempio negli Stati Uniti e in Canada, dalla fine degli anni '90 assumono una quantità aggiuntiva (tra i 200 e i 400 mcg) di AF ogni giorno.

Oltre alla fortificazione obbligatoria, la proporzione di donne che assumono una supplementazione a base di 400 mcg di AF è del 30-40% negli Stati Uniti e intorno al 60% in Canada. La folatemia nelle donne in età fertile è aumentata e raggiunge, mediamente, i livelli ottimali minimi (Figura 9).

Figura 8. Paesi in cui è in atto la fortificazione obbligatoria degli alimenti più comuni[51]

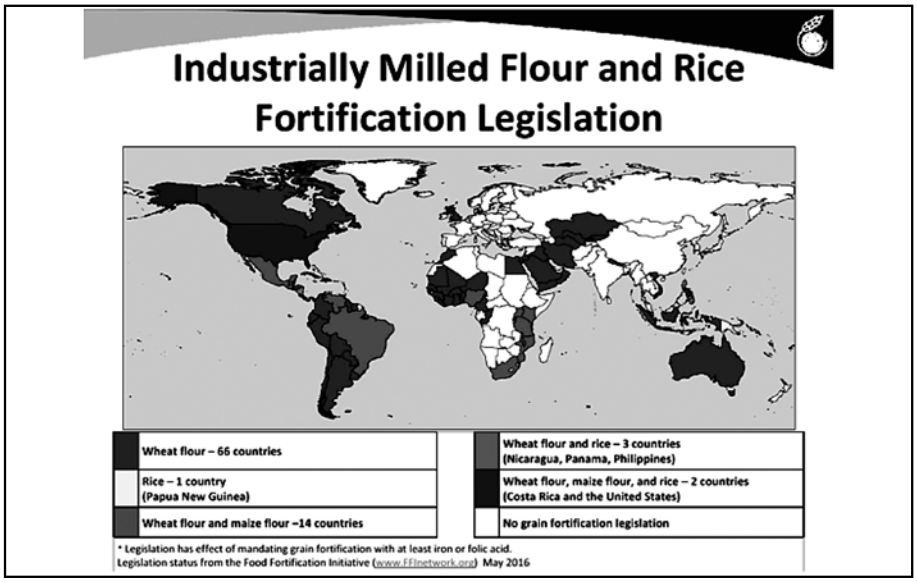
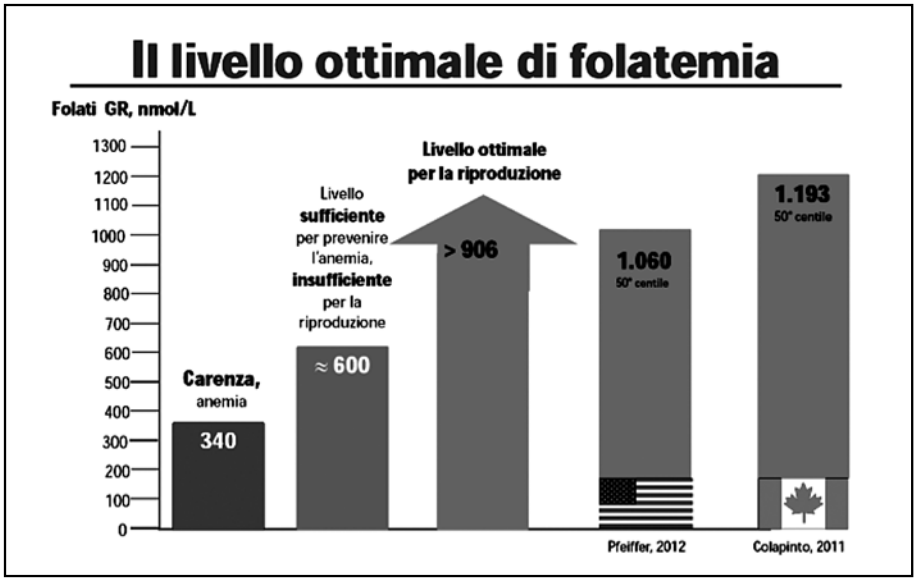


Figura 9.



Strategie di intervento

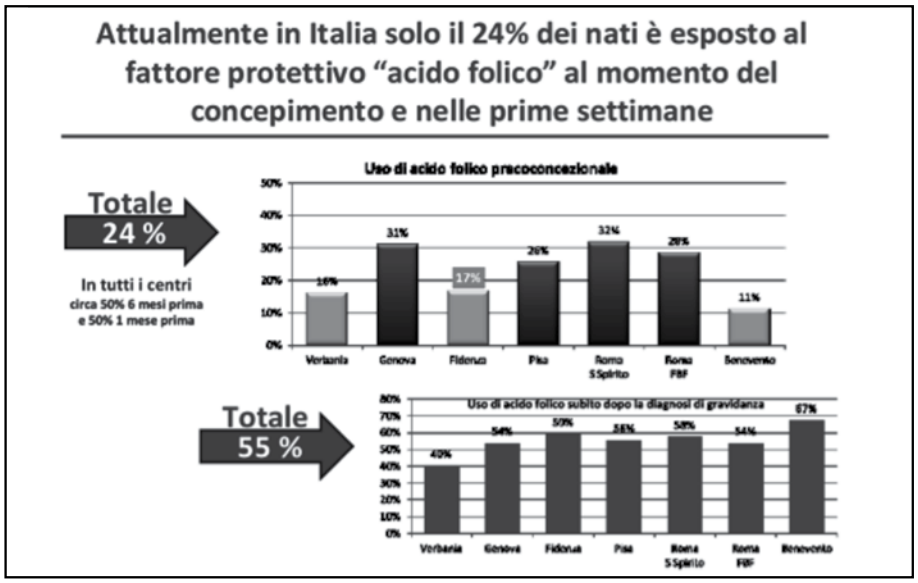
In generale le strategie di prevenzione adottate in quasi tutte le nazioni[53,54,51] sono di due tipi:

fortificazione degli alimenti di uso comune nella popolazione target per assicurare a tutte le donne in età fertile, che programmano o meno la gravidanza, un apporto aggiuntivo di 0,2-0,4 mg/die di AF, accompagnata o meno dalla raccomandazione di aumentare l'assunzione di AF nel periodo preconcezionale (es. Stati Uniti, Canada, Cile, Australia);

raccomandazione alle donne di aumentare l'assunzione di AF nel periodo preconcezionale (Europa, Italia compresa).

Mentre il primo tipo di strategia ha dimostrato un chiaro successo, con riduzione della frequenza di DTN variabile tra il 30% e il 70% in funzione della frequenza prefortificazione, quella fondata unicamente sulla raccomandazione della supplementazione si è dimostrata inefficace, a causa della bassa pre-

Figura 10. Percentuale di regolare assunzione di acido folico in Italia



valenza d'uso della supplementazione preconcezionale. Infatti dati EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) per 11.353 casi di DTN non associati ad anomalie cromosomiche, provenienti da 28 registri relativi a 12,5 milioni di nati tra il 1991 e il 2011 mostrano una prevalenza di DTN nel periodo considerato di 9,1 per 10.000 nati, con una prevalenza totale per il 2011 simile a quella del 1991. In assenza di un programma di fortificazione obbligatoria, nonostante le raccomandazioni a sostegno della supplementazione e la fortificazione volontaria, le conclusioni della rilevazione parlano di fallimento dell'Europa nell'implementare una strategia preventiva efficace[55].

In Italia

L'assunto errato è che gli italiani assumano, con la normale alimentazione, una quantità di folati maggiore di altre popolazioni grazie alla dieta mediterranea.

Dati recenti, relativi ad uno studio di popolazione condotto tra il 2008 e il 2012 su 189.923 donne residenti nel Lazio, confermano come solo il 19% delle donne abbia assunto l'AF in maniera appropriata: 0,4 mg/die da prima del concepimento alla fine del primo trimestre di gravidanza[56]. Una recente indagine condotta in sette ospedali italiani ha indicato che la percentuale di nati da gravidanza programmata era del 64,5%, e l'assunzione di AF nella popolazione valutata, del 23,5%[4] (Figura 10).

In Italia l'AF 0,4 mg è fornito gratuitamente dal SSN su prescrizione medica. La confezione da 120 compresse per confezione è gratuita in alcune regioni, in altre è richiesto il pagamento di un ticket, in genere di due euro.

Conclusioni

Tutte le donne che programmano una gravidanza o che non applicano misure anticoncezionali dovrebbero assumere ogni giorno acido folico.

Bibliografia

1. CDC. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep 1992, 41: 1-7.
2. Jensen TK, Slama R, Ducot B, Suominen J, Cawood EH, Andersen AG, Eustache F, Irvine S, Auger S, Jouannet P, Vierula M, Jorgensen N, Toppari J, Skakkebaek NE, Keiding N, Spira A. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. Human Reproduction 2001, 16: 2697-2704.
3. Morin P, Payette H, Moos MK, St-Cyr-Tribble D, Niyonsenga T, De Wals P. Measuring the intensity of pregnancy planning effort. Paediatr Perinat Epidemiol 2003; 17: 97-105.
4. Mastroiacovo P, Nilsen RM, Leoncini E, et al. Prevalence of maternal preconception risk factors: an Italian multicenter survey. Ital J Pediatr 2014, 40: 91.
5. Tam C, McKenna K, Goh YI, Klieger-Grossman C, O'Connor DL, Einarson A, Koren G. Periconceptional folic acid supplementation: a new indication for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 2009, 31: 319-26.
6. Tinker SC, Hamner HC, Qi YP, Crider KS. U.S. women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations, National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2015; 103: 517-26.
7. Zappacosta B, Persichilli S, Iacoviello L et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in an Italian blood donor population. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 23: 473-80.
8. Owen WE, Roberts WL. Comparison of five automated serum and whole blood folate assays. Am J Clin Pathol 2003; 120: 121-6.
9. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary. Am J Clin Nutr 2011; 94: 303S-312S.
10. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, Bailey RL, Berry RJ, Zhang M, Yetley EA, Rader JI, Sempos CT, Johnson CL. Estimation of Trends in Serum and RBC Folate in the U.S. Population from Pre- to Post-fortification Using Assay-Adjusted Data from the NHANES 1988-2010. J Nutr 2012, 142: 886-893.
11. Mastroiacovo P, Addis A. Folic acid: a public-health challenge. Lancet 2006; 367: 2057.
12. http://www.epicentro.iss.it/problemi/folico/Biodisponibilità.asp
13. Scala I, Bortolus R, Mastroiacovo P. Acido folico che cosa è, a che cosa serve. Prospettive in Pediatria 2008, 38: 152-61.
14. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. Kidney Int Suppl 2001, 78: S221-9.
15. Yang Y, Chen J, Wang B, Ding C, Liu H. Association between MTHFR C677T Polymorphism and Neural Tube Defect Risks: A Comprehensive Evaluation in Three Groups of NTD Patients, Mothers, and Fathers. Birth Defects Research (Part A) 2015, 103: 488-500.
16. de Franchis R, Buoninconti A, Mandato C, Pepe A, Sperandeo MP, Del Gado R, Capra V, Salvaggio E, Andria G, Mastroiacovo P. The C677T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. J Med Genet 1998, 35: 1009-1013.
17. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G, Bianca S, Ettore G, Tenconi R, Bellato S, Scala I, Mutchinick OM, López MA, de Walle H, Hofstra R, Joutchenko L, Kavteladze L, Bermejo E, Martínez-Frías ML, Gallagher M, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Andria G, Botto LD. Geographical and ethnic variation of

the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. J Med Genet 2003, 40: 619-25
18. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. Lancet 1991, 338: 131-7.
19. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992, 327: 1832-5.
20. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LC, Gindler J, Hong S, Correa A, for the China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. N Engl J Med 1999, 341: 1485-90.
21. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. N Engl J Med 2007, 357: 135-42.
22. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, Meyer R, Canfield MA, Mulinare J; for the National Birth Defects Prevention Network. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008 May 15.
23. Chen LT and Rivera MA. The Costa Rica Experience: Reduction of NTDS following food fortification programs. Nutrition Reviews 2004 62: S40-3.
24. López-Camelo JS, Orioli IM, da Graça Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, Canessa A, Wettig E, Fontannaz AM, Mellado C, Castilla EE. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. Am J Med Genet A. 2005, 135: 120-5.
25. Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008, 82: 211-6.
26. Safdar OY, Al-Dabbagh AA, Abuelieneen WA, Kari JA. Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005). Saudi Med J 2007, 28: 1227-9.
27. Alasfoor D, Elsayed MK, Mohammed AJ. Spina bifida and birth outcome before and after fortification of flour with iron and folic acid in Oman. East Mediterr Health J 2010, 16: 533-8.
28. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. Public Health Nutrition 2012, 16: 901-11.
29. Pacheco Santos LM, Reyes Lecca RC, Cortez-Escalante JJ, Niskier Sanchez M, Rodrigues HG. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. Bull World Health Organ 2016, 94: 22-29.
30. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP: Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art.No.: CD007950. DOI:10.1002/14651858.CD007950.pub2.
31. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev 2015. Issue 12.Art.No.: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
32. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. Am J Med Genet 2004, 125: 12-21
33. Czeizel AE, Dudas I, Metneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. Arch Gynecol Obstet 1994, 255: 131-9.
34. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal Multivitamin Supplementation and Rates of Congenital Anomalies: A Meta-Analysis. J Obstet Gynaecol Can 2006, 28: 680-9.
35. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007, 79: 8-15.
36. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies. Sci Rep 5, 8506; DOI:10.1038/srep08506 (2015).
37. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, Oladugba B, Mossey PA. Folic Acid Supplementation Use and the MTHFR C677T Polymorphism in Orofacial Clefts Etiology: An Individual Participant Data Pooled-Analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2013, 97: doi:10.1002/bdra.23133.
38. Fekete K, Berti C, Trovato M, Lohner S, Dullemeijer C, Souverein OW, Cetin I, Decsi T: Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. Nutr J 2012; 11:75.
39. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA: Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3:CD006896.
40. French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, Greenberg M, Koren G. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. Clin Pharmacol Ther. 2003, 74: 288-94.
41. Grupp SG, Greenberg ML, Ray JG, Busto U, Lanctôt KL, Nulman I, Koren G: Pediatric cancer rates after universal folic acid fluor fortification in Ontario. J Clin Pharmacol 2011, 51: 60-65.
42. Linabery AM, Johnson KJ, Ross JA: Childhood Cancer Incidence Trends in Association With US Folic Acid Fortification (1986-2008). Pediatrics 2012, 129: 1125-1133.
43. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2007, 81: 685-91.
44. Milne E, Greenop KR, Bower C, Miller M, van Bockxmeer FM, Scott RJ, de Klerk NH, Ashton LJ, Gottardo NG, Armstrong BK for the Aus-CBT Consortium: Maternal Use of Folic Acid and Other Supplements and Risk of Childhood Brain Tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012, 21: 1933-1941.
45. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. Public Health Rep 2004, 119: 170-3.
46. Mantovani E, Filippini F, Bortolus R, Franchi M. Folic Acid Supplementation and Preterm Birth: Results from Observational Studies. BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 481914, 8 pages, 2014. doi:10.1155/2014/481914.
47. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, Lie KK, Lipkin WI, Magnus P, Reichborn-Kjennerud T, Schjølberg S, Davey Smith G, Øyen AS, Susser E, Stoltenberg C: Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. JAMA 2013, 309: 570-577.
48. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. Autism 2016, 20: 710-8.
49. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. Br J Nutr 2015, 114: 663-72.
50. Roth C, Magnus P, Schjolberg S, Stoltenberg C, Suren P, McKeagle IW, Davey Smith G, Reichborn-Kjennerud T, Susser E: Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. JAMA 2011, 306: 1566-1573.
51. http://www.ffinetwork.org/global_progress/index.php visited 23 June 2016
52. Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS. Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. CMAJ 2011, 183: E100- E106.
53. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. European Journal of Clinical Nutrition 2016, 70: 143-54.
54. Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. Public Health Nutrition 2015, 19: 176-89.
55. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. BMJ 2015;351: h5949 doi:10.1136/bmj h5949.
56. http://www.epicentro.iss.it/temi/materno/FarmaciGravidanza.asp

FARMACI

Quando ha senso porsi il problema della prescrizione dei farmaci in rapporto alla gravidanza?

Il periodo di maggior suscettibilità alle malformazioni è quello dell'embriogenesi, epoca in cui la donna molto spesso non sa ancora di aspettare un bambino (Figura 1). Questo rende necessario un atteg-

giamento di prudenza da parte del medico, che deve porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura.

Il rischio da farmaci

I farmaci possono avere effetti dannosi sul prodotto del concepimento in qualsiasi periodo della gestazione.

Teratogenicità

La teratogenesi è definita come un anomalo sviluppo degli organi o dei tessuti fetali, sia sul piano strutturale che funzionale, determinato o favorito da un agente esterno allo sviluppo embrio-fetale.

I farmaci possono causare malformazioni congenite (MC) se somministrati nel corso del primo trimestre: particolarmente a rischio è il periodo compreso tra la terza e l'undicesima settimana di gestazione, per il verificarsi della fase di differenziazione e proliferazione embrionale ad alta suscettibilità ad agenti esterni[1-5].

Fetotossicità

Nel corso del secondo e del terzo trimestre i farmaci possono:

- alterare la crescita e lo sviluppo funzionale del feto
- avere effetti tossici sui tessuti fetali.

Nel periodo immediatamente precedente al parto o durante il travaglio possono avere:

- effetti indesiderati sul parto o sul neonato immediatamente dopo la nascita.

In merito ai possibili meccanismi coinvolti nell'effetto teratogeno associato all'uso di farmaci, in anni recenti una revisione prodotta da van Gelder e collaboratori[7] ha identificato una serie di effetti riconducibili a classi di farmaci definite (Figura 2).

Figura 1. Periodi di suscettibilità alle malformazioni

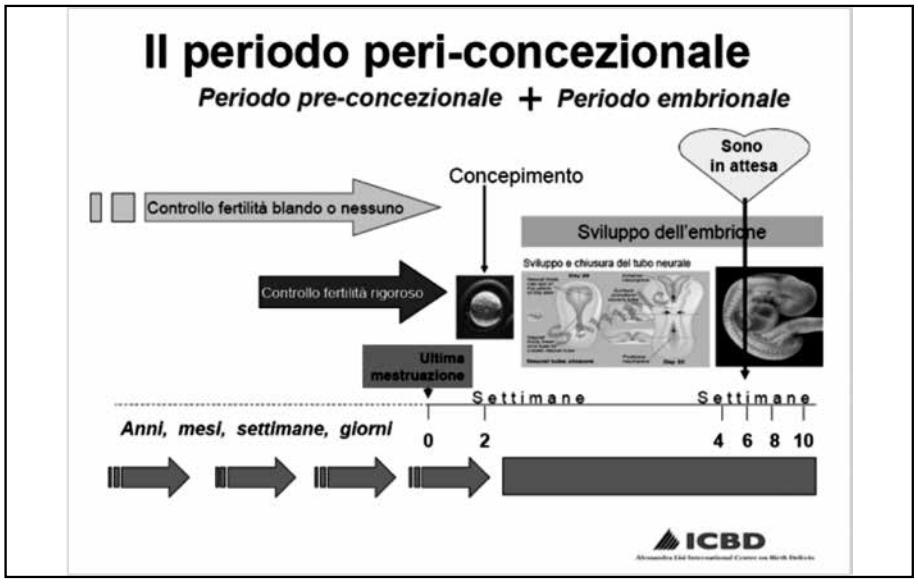


Figura 2. Meccanismi teratologici dei farmaci

- **Antagonismo dei folati**	Farmaci anti-epilettici
- **Distruzione delle cellule della cresta neurale**	Acido retinoico
- ***Disruption* endocrina**	Dietilstilbestrolo
- **Stress ossidativo**	Talidomide, fenitoina, acido valproico
- ***Disruption* vascolare**	Misoprostolo, ergotamina
Teratogenesi mediata da specifici recettori o enzimi	
ACE e recettori angiotensina II	
OH-metilglutarilCoA reduttasi	
Cicloossigenasi I	
Recettori N-metil-D-aspartato	
Recettori e trasportatori della 5-OH-triptamina	
Recettori acido Gamma-Aminobutirrico	
Anidrasi cationica	

I farmaci teratogeni

La maggior parte dei teratogeni noti è stata identificata grazie all'attenzione di singoli clinici che hanno segnalato uno o più casi di possibile associazione tra sostanza e anomalie congenite (case-report) in seguito per lo più confermata da studi o analisi epidemiologiche ad hoc (caso-controllo o coorte) (Tabella 1).

La fetotossicità

Attualmente, in merito agli esiti dell'esposizione in utero ad agenti esterni, non soltanto malformazioni congenite ma anche morte dell'embrione, ritardo di sviluppo nonché deficit funzionale di organi e sistemi, si parla più in generale di tossicità dello sviluppo. L'attenzione dunque non è più focalizzata solo sul periodo organogenetico ma su tutta la gravidanza perché, se l'organogenesi è il momento a maggiore rischio per le alterazioni morfologiche, tutto l'arco della gravidanza lo è per alterazioni di tipo funzionale.

Tabella 1. Farmaci che possono causare un'alterazione permanente dello sviluppo strutturale o funzionale (adattata da: AAVV Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco - Ministero della Salute, Roma 2005[8])

SOSTANZA	PERIODO CRITICO	**EFFETTO**	RISCHIO ASSOLUTO
ACE e Angiotensina 2 inibitori	**2-3° trimestre** **26° sett-termine**	Displasia renale tubulare, oligoidramnios, IUGR, insufficienza renale, ipoplasia polmonare, scarso sviluppo delle ossa craniche	**1-5%**
Acido valproico	**1° trimestre**	Spina bifida entro 6° settimana	**1-2%**
Alcaloidi segale cornuta ad alte dosi	**1° trimestre**	Difetti da ipovascolarizzazione	**Non valutabile**
Aminoglicosidi*	**3° trimestre**	Danni al nervo vestibolare ed acustico	**8-10%** **(dose dipendente)**
Aminoglutetimide	**2-3° trimestre**	Mascolinizzazione feti di sesso femminile	**Non valutabile**
Amiodarone	**10 sett-termine**	Ipotiroidismo neonatale	**Non valutabile**
Antiepilettici, tutti	**1° trimestre**	Sindrome dismorfica da FAE	**<5%**
Antiepilettici, tutti	**1° trimestre**	Difetti congeniti nel loro insieme	**6-9%**
Antiepilettici, tutti	**Tutta la gravidanza**	Alterazioni sviluppo psico-motorio	**Non valutabile**
Antiepilettici, tutti (PB-PHT)	**1° trimestre**	Cardiopatie	**2-3%**
Antiepilettici, tutti (PB-PHT)	**1° trimestre**	Schisi orali	**1%**
Antineoplastici	**1° trimestre**	Difetti variabili: SNC, craniofacciali, arti	**Circa 10%^**
Benzodiazepine a dosaggi elevati e/o prolungati	**Tutta la gravidanza**	Specifica sindrome, probabili lievi difetti dello sviluppo psico-motorio anche a dosi terapeutiche	**Non valutabile** **(dose dipendente)**
Busulfano	**1° trimestre**	Difetti variabili: palato, occhio, rene, ecc	**15%^**
Carbamazepina	**1° trimestre**	Spina bifida	**0,5%**
Chinina	**1° trimestre**	Alterazioni funzione uditiva	**Non valutabile** **(dose dipendente)**
Ciclofosfamide	**1° trimestre**	Difetti spesso multipli: occhio, palato, arti	**33%^**
Clorambucile	**1° trimestre**	Difetti variabili: più spesso renali	**66%^**
Cumarinici	**1° trimestre (max 42-63gg)** **2-3° trimestre**	Embriopatia cumarinica 1° trimestre Difetti del SNC	**5-10%** **Non valutabile**
Danazolo	**Tutta la gravidanza** **max 8°-13° sett**	Virilizzazione feti di sesso femminile	**Variabile** **5-50%**
FANS	**34° sett-termine**	Chiusura dotto di Botallo	**Non valutabile**
Fluconazolo e itraconazolo dosaggi elevati	**1° trimestre**	Embriopatia simil Antley-Bixler	**Non valutabile** **(dose dipendente)**
Litio	**1° trimestre**	Cardiopatie Anomalia di Ebstein e difetti tricuspide	**3%** **<1%**
Mercaptopurina	**1° trimestre**	Difetti aspecifici	**4%^**
Metimazolo	**1° trimestre** **2-3° trimestre**	Embriopatia da metimazolo Alterazioni funzionalità tiroidea	**Non valutabile** **Non valutabile**
Metotrexate e Aminopterina	**1° trimestre** **max 42-56gg**	Difetti multipli, craniofacciali Sindrome da aminopterina	**1,0-1,5%^**
Minoxidil	**2-3° trimestre**	Ipertricosi (cardiopatie?)	**Non valutabile**
Misoprostolo	**1° trimestre**	Difetti dovuti a ipovascolarizzazione embrio-fetale (sindrome di Moebius, ipo-agenesie arti)	**1 su 5.000****
Paroxetina	**1° trimestre**	Difetti cardiaci settali	**Basso < 1%**
Penicillamina	**1° trimestre**	Cutis laxa	**3%**
Progestinici ad azione androgena	**1° trimestre (max 56-70gg)**	Virilizzazione feti di sesso femminile	**Variabile (<1-18%)**
Retinoidi per uso sistemico	**Preconcezionale-** **fine 1° trimestre**	Embriopatia da retinoidi	**25%**
Steroidi	**1° trimestre**	Schisi orali	**0,5%**
Sulfametossazolo + trimetoprim	**1° trimestre**	DTN, schisi orali, cardiopatie	**1-2%**
Tetracicline	**2-3° trimestre**	Alterazioni colorazione denti decidui	**Non valutabile**
Vincristina	**1° trimestre**	Difetti variabili	**10%^**
Vitamina A a dosi elevate (>30.000 UI/die)	**1° trimestre**	Difetti di derivazione dalla migrazione delle cellule della cresta neurale (cardiopatie, craniofacciali)	**Non valutabile**

*in particolare streptomicine e kanamicina, rischio più basso per gentamicina e tobramicina; PB fenobarbital; PHT fenitoina, ^stima del rischio basata su case report, possibile sovrastima; **stima del rischio orientativa

La prescrizione nella donna in età fertile

Nella prescrizione in età fertile ci troviamo di fronte a due condizioni principali: la prescrizione relativa a malattie croniche e quella a patologie acute. Per quanto riguarda le malattie croniche è necessario tener presente che il progressivo aumento dell'età materna associato alla gravidanza fa sì che si osservi un maggior numero di soggetti affetti da patologie che rendono necessarie terapie a lungo termine, come nel caso dell'ipertensione o delle malattie reumatiche. D'altra parte alcune condizioni ritenute in passato incompatibili con la gravidanza, sono state oggetto di importanti miglioramenti dal punto di vista terapeutico negli ultimi anni. Nel caso di donne con malattie croniche che programmino una gravidanza o non utilizzino metodi di contraccezione sicuri è opportuno valutare le terapie in atto, scegliendo i farmaci a minor rischio teratogeno e riducendo per quanto possibile la posologia a dosi efficaci rispetto alla patologia, prima dell'inizio della gravidanza (Figura 3).[9]

Nel caso una donna con malattia cronica programmi o inizi una gravidanza, si renderà necessario definire un progetto comune tra specialista, ostetrico e medico di medicina generale, avvalendosi eventualmente della consulenza di un Servizio di Informazione Teratologica. Il progetto EUROmediCAT[10] ha sperimentato l'integrazione di registri tradizionali per la segnalazione delle anomalie congenite con altri database sanitari esistenti, per sviluppare e valutare un sistema di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza. Nell'ambito del progetto è stata anche analizzata l'esposizione a quattro specifiche classi di farmaci: antidepressivi serotoninergici (SSRI), antiepilettici, antidiabetici e antiasmatici. Nello specifico per gli antiepilettici emergono notevoli differenze di uso tra i vari paesi, anche se per tutti risulta una riduzione di utilizzo durante la gravidanza rispetto ai sei mesi precedenti. La percentuale di prescrizioni interrotte durante la gravidanza, anziché prima della gravidanza, e le basse percentuali di prescrizione di acido folico durante il periodo periconcezionale, suggeriscono una quota elevata di gravidanze non programmate e/o un'assistenza preconcezionale, comprensiva della scelta ottimale del farmaco, non ancora adeguata per molte donne[11-12].

In generale, sia in presenza di patologie croniche che acute, è importante tener presente che alcuni farmaci sono sul mercato da anni mentre altri sono stati commercializzati in tempi più recenti: trovare la posologia minima che garantisca l'efficacia del trattamento più conosciuto e studiato rappresenta il principio guida in entrambe le condizioni[13] (Tabella 2).

Figura 3. Effetto teratologico dei farmaci anti-epilettici

Epilessia, farmaci anti-epilettici e malformazioni
Conoscenze più robuste

- Il rischio di malformazioni più gravi (frequenza 2-3%) è all'incirca **2-3 volte superiore** a quello osservato nella popolazione generale (o controlli).
- Le malformazioni con un rischio relativo più elevato sono: **spina bifida, schisi orali, ipospadia, cardiopatie**.
- Il **rischio assoluto di malformazioni è maggiore** per:
  - politerapie (17%)
  - terapie a dosaggio giornaliero più elevato (carbamazepina > 1.000 mcg; fenobarbital > 150 mcg; lamotrigina > 300 mcg)
  - valproato (5-11%), in particolare a dosaggio elevato (> 700 – 1.500 mcg), in particolare a spina bifida (RR ≈ 20, rischio assoluto 1-2 %)
- Il rischio di malformazioni è **inferiore** per:
  - monoterapie,
  - lamotrigina,
  - terapie a dosaggio giornaliero più basso (monitoraggio ematico essenziale!).

Tabella 2. Principi per una corretta prescrizione dei farmaci alle donne in età fertile e/o in gravidanza

- Valutare la documentazione delle prove di efficacia a sostegno della terapia che si intende instaurare
- Porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura
- La scelta del farmaco sia orientata, per quanto possibile in termini di efficacia terapeutica, su farmaci introdotti sul mercato da più tempo
- Garantire, a parità di effetti fetali, la terapia più efficace e appropriata per la patologia materna
- Evitare, se possibile, la prescrizione di farmaci per patologie minori la cui storia naturale non preveda tassativamente l'assunzione degli stessi
- Prescrivere nell'ambito della classe terapeutica i farmaci che sono stati introdotti sul mercato da più tempo
- Si dovrebbe consigliare alle donne in gravidanza di astenersi dall'assumere prodotti "alternativi"

I farmaci di scelta

In generale possiamo dire che definire un farmaco sicuro è scientificamente impossibile, questo è un principio universale che vale in ogni ambito. Il rischio di un effetto collaterale esiste per definizione e non può essere escluso nel singolo caso.

Quando si valuta il bilancio benefici/rischi, la prevedibilità dei vantaggi non può che essere documentata secondo criteri di Evidence Based Medicine e non attraverso un giudizio soggettivo, più o meno consolidato da una lunga prassi.

Quali sono i farmaci che possono essere prescritti in gravidanza con il minor rischio prevedibile per lo sviluppo embrio-fetale? La risposta non può essere basata su evidenze robuste: per suggerire che un farmaco è dunque di scelta, preferibile ad altri, non rimane che mettere insieme conoscenze epidemiologiche formali e non (ad esempio la conoscenza di un uso molto diffuso in gravidanza senza che siano mai stati segnalati effetti collaterali), farmacologiche (ad esempio conoscenza dell'assorbimento o del meccanismo d'azione) e affidarsi a un giudizio soggettivo condiviso tra esperti (Tabella 3).

Tabella 3. Farmaci che possono essere considerati compatibili con la programmazione della gravidanza e con la gravidanza in corso.
Adattata da Briggs GG et al, 2008[14].

Analgesici	Acetaminofene
	Fenacetina
	Naloxone
Antibiotici	Ampicillina - amoxicillina e derivati
	Cefalosporine
	Clindamicina
	Cloramfenicolo
	Fosfomicina
	Lincomicina
	Loracarbef
	Moxalactam
	Penicillina e derivati
	Spiramicina
	Vancomicina
Anticoagulanti	Eparina e derivati
Antiemetici	Diciclomina
	Metoclopramide
Antilipemici	Colesevelam
	Colestipol
	Colestiramina
Antimalarici	Meflochina
Antinfettivi	Clavunalato
	Clorexidine
	Sulbactam
Antipertensivi	Metildopa
	Verapamil
Antistaminici	Ciclizina
	Clemastina
	Clorfeniramina
	Difenidramina
	Dimenidrinato
	Doxilamina
	Meclizina
	Prometazina
	Terfenadina
	Triprolidina
Antitubercolari	Etambutolo
	Rifampicina
Antivirali	Aciclovir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Valaciclovir
Broncoolmonari	Albuterolo
	Cromolin sodico
	Destrometorfano
	Guaifenesina
	Metaproterenolo
	Oxtrifillina
	Teofillina
Diuretici	Acetazolamide
	Clortalidone
Farmaci per uso topico	Tutti
Gastrointestinali	Casantranolo
	Cimetidina
	Docusate sodico
	Magnesio solfato
	Mesalamina
	Olio minerale
	Olsalazina
	Ranitidina
	Senna
	Simeticone
	Sucralfate
	Ursodiol
Ormoni	Lipressina
	Tiroide essiccata , levotiroxina ed altri tiroidei
	Vasopressina
Tranquillanti	Clorpromazina
	Droperidolo
	Proclorperazina
	Valeriana
Trombolitici	Alteplase
	Streptochinasi
Miscellanea	Bromocriptina
	Caffeina
	Chinidina
	Cloruro di ammonio
	Deferoxamina
	Digitale
	Insulina
	Metenamina
	Metoxalene
	Nicotina sostituto
	Permetrina
	Ritodrina
	Succinilcolina
	Aspirina basse dosi

Esposizione paterna a farmaci

Sempre più, in tema di rischio teratogeno, dobbiamo considerare che all'esposizione materna si as-

socia una crescente preoccupazione legata alla possibilità che anche l'esposizione paterna a farmaci e a sostanze ambientali possa riflettersi negativamente sul prodotto del concepimento causando difetti congeniti, forme neoplastiche infantili e infertilità[15-17].

Le modalità attraverso cui gli effetti possono esprimersi nei nati sono riconducibili a meccanismi diversi. Un motivo di particolare preoccupazione è stato sollevato dalla possibilità che trattamenti chemioterapici e radianti possano risultare, nei pazienti in cui avviene il ripristino della fertilità, in alterazioni genetiche dei gameti maschili capaci di ripercuotersi negativamente nei nati. In assenza ad oggi di evidenze conclusive, la miglior opzione in pazienti che devono sottoporsi a terapie antitumorali resta la crioconservazione degli spermatozoi prima dell'inizio del trattamento.

La consulenza preconcezionale

Un uso giudizioso dei farmaci è parte integrante delle informazioni e raccomandazioni che compongono i passi essenziali di una consulenza preconcezionale[18] rivolta a tutte le coppie/donne in età fertile, in particolare a quelle aperte alla procreazione, e ancor più a coloro che programmano attivamente la gravidanza: in un'ottica preventiva e in linea teorica infatti qualsiasi farmaco non necessario è gravato da un bilancio rischio/beneficio sfavorevole. È quindi doveroso da parte di ogni medico disincentivare qualsiasi comportamento nei propri pazienti che porti a un uso abitudinario del farmaco o il ricorso all'autoprescrizione[19]. Ricordiamo come nel nostro Paese circa il 60% delle gravidanze siano programmate: in questo caso diventa importante acquisire informazioni sui trattamenti in atto, sull'abitudine della donna all'autoprescrizione, anche di prodotti della medicina non convenzionale, e su eventuali farmaci assunti abitualmente dal partner, nonché fornire indicazioni sulle modalità più sicure di assunzione di farmaci rispetto, ad esempio, al ciclo mestruale. Se un farmaco d'altra parte è conosciuto o sospettato come teratogeno, ma considerato indispensabile, la gravidanza andrà evitata, meglio con una contraccezione sicura, sarà opportuno eseguire un test di gravidanza prima e durante il trattamento, e in ogni caso sarà importante che la gravidanza venga diagnosticata il più precocemente possibile[20].

Il principale obiettivo della consulenza alle donne in gravidanza, o a quelle che la programmano e sono in trattamento con farmaci, relativa ai possibili effetti teratogeni e tossici legati all'assunzione, consiste nel presentare una stima accurata e aggiornata del rischio. Come conseguenza della limitata disponibilità di conoscenze sul rischio teratogeno dei farmaci, per rispondere alla richiesta di informazioni sono sorti in diversi paesi servizi di consulenza, Teratology Information Services (TIS) in cui operano èquipes multidisciplinari in grado di accedere a tutte le fonti rilevanti di dati. A questi servizi, che operano prevalentemente sul modello domanda/risposta su richiesta telefonica, possono in genere rivolgersi sia i professionisti che le donne[21-23]. Esiste anche una rete europea di TIS, l'European Network Teratology Information Services (ENTIS). In Italia, i servizi ai quali è possibile rivolgersi sono indicati in Tabella 4.

Tabella 4. Teratology Information Services (TIS)

Centro antiveleni degli Ospedali Riuniti di Bergamo, tel 800883300, attivo 24 ore su 24
Filo Rosso presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale San Paolo di Milano, tel 02/8910207, attivo martedì ore 9.30 16.00, venerdì ore 9.30 12.30
Servizio di Informazione Teratologica. CEPIG (Centro per l'informazione genetica), Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, tel 049/8213513, attivo lunedì-venerdì ore 8.00 13.00
Telefono Rosso del Policlinico Universitario Gemelli di Roma, tel 06/3050077, attivo lunedì, mercoledì, venerdì ore 9.00 13.00, martedì e giovedì ore 14.30 18.30
Centro Tossicologia Perinatale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, tel 055/7946731, attivo lunedì-venerdì ore 9.00 20.00

Conclusioni e Raccomandazioni

Le donne in età fertile, in particolare se pensano ad una gravidanza, devono essere incoraggiate a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco. Il principio guida è: uso giudizioso dei farmaci.

Solo una trentina di farmaci sono stati dimostrati potenzialmente teratogeni nell'uomo.

I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.

I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non è possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.

Le donne con malattia cronica (es. epilessia, asma, ipertensione,

diabete, depressione, malattie reumatiche) devono essere incoraggiate a pianificare la gravidanza, allo scopo di gestire in modo ottimale la malattia e il relativo trattamento in vista del concepimento.

Bibliografia

1. Goodner DM. Teratology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 1975, 18: 245-63
2. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Money DM, Boucher M, Gruslin A, Mackinnon CJ, Paquet C, van Schalkwyk J, Cohen HR, Steben M, Wong T, Yudin MH, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. J Obstet Gynecol Can 2007, 29: 911-26.
3. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. Clin Obstet Gynecol 2008, 5: 106-18.
4. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. Obstet Gynecol 2009, 113: 166-88.
5. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. Obstet Gynecol 2009, 113: 417-32.
6. Smith DW. Recognizable Patterns of Human Malformations, IV ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
7. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update 2010, 16:378-94.
8. AAVV. Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco - Ministero della Salute, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Roma, 2005.
9. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of Congenital Malformations in Offspring Exposed to Valproic Acid in Utero: A Systematic Review and Cumulative Meta-analysis. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2015, 98: 417-41.
10. www.euromedicat.eu
11. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C et al. Drug prescribing before and during pregnancy in South West France: a retrospective study. Drug Saf 2011, 34: 595-64.
12. Pierini A, Coi A, Gini R, Bortolus R. Farmacovigilanza e salute riproduttiva: il contributo italiano ai risultati del progetto EUROmediCAT. Focus 2016, 92: 9-10.
13. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Academic Press, NY 2015.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 8° Ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2008.
15. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. Teratology 1999, 60: 161-72.
16. De Santis M, Cesari E, Cavaliere A, Ligato MS, Nobili E, Visconti D, Caruso A. Paternal exposure and counselling: experience of a Teratology Information Service. Reprod Toxicol 2008, 26: 42-6.
17. Lee CY, Jin C, Mata AM, Tanaka T, Einarson A, Koren G. A pilot study of paternal drug exposure: the Motherisk experience. Reprod Toxicol 2010, 29:353-60.
18. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, Lu MC, James A, Shellhaas CS, Hallstrom LH, Solomon BD, Feero WG, Menard MK, Prasad MR. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol 2008, S: 310-27.
19. Das BP, Joshi M, Pant CR. An overview of over the counter drugs in pregnancy and lactation. Kathmandu Univ Med J. 2006, 4: 545-51.
20. Mastroiacovo P, Bortolus R, Parazzini F, Addis A. Farmaci in età fertile e in gravidanza. In: a cura di Bolis G: "Manuale di Ginecologia e Ostetricia". Ed. EdiSES, Napoli, 2011.
21. Sanz E, Gòmez-Lòpez T, Martinez-Quintas MJ. Perception of teratogenic risk of common medicines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001, 95: 127-31.
22. Koren G, Bologa G, Long D et al. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1989, 160:1190-4.
23. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. Teratology 1990, 41: 657-61.

STORIA CLINICA

Diabete mellito

Negli Stati Uniti, il diabete mellito colpisce quasi il 10% delle donne in età fertile e circa l'1% delle gravidanze sono complicate dal diabete pregestazionale [4,5].

In Italia, i dati ISTAT riportano un aumento della prevalenza del diabete mellito che dal 3.9% del 2001 ha raggiunto il 4.8% nel 2014. Nelle donne in età fertile, la prevalenza del diabete mellito varia in base alla fascia d'età (0.3% a 18-19 anni, 0.1 % a 20-24 anni, 0.6 % a 25-34 anni e 1.2 % a 35-44 anni) [6]. I dati sul diabete gestazionale (GDM), seguendo i criteri di Carpenter e Coustan, indicano una prevalenza pari al 7% circa delle gravidanze; tale dato rappresenta verosimilmente una sovrastima perché nella gran parte degli studi lo screening è rivolto a donne con più fattori di rischio per GDM, piuttosto che ad una popolazione non selezionata [7, 8].

La consulenza preconcezionale nei casi di diabete mellito ha dimostrato una riduzione delle complicanze in tutti i periodi della gravidanza, con una riduzione significativa del parto prematuro <30 settimane (17% vs 0%), del parto pretermine <37 settimane (41% vs 29%), della macrosomia (40% vs 15%), della restrizione della crescita fetale (8,7% vs 1,8%) e della preeclampsia (9,6% vs 0%) [9-11].

Il glucosio è teratogeno ad alti livelli e l'incidenza delle malformazioni fetali è strettamente correlata al controllo glicemico durante il primo trimestre di gravidanza.

Ipertensione

L'ipertensione cronica interessa circa il 3% delle donne in età fertile ed in gravidanza è associata ad una maggiore incidenza di parto pretermine, distacco di placenta, preeclampsia e morte intrauterina del feto. Le donne con ipertensione cronica sono a rischio di peggioramento dello stato ipertensivo e di danno d'organo ad esso correlato. Il 25% delle donne gravide con ipertensione cronica sviluppa la preeclampsia [(14,15)]. L'inquadramento clinico della gravida prevede una valutazione dello stato della retina, della funzione renale e della cinetica ventricolare [16].

Patologie della tiroide

L'ipotiroidismo interessa il 2,5% delle donne in età riproduttiva [17].

L'ipotiroidismo nella forma clinica e subclinica, è associato ad un aumento del rischio di parto prematuro, basso peso alla nascita, distacco di placenta e morte fetale.

È indispensabile ottenere uno stato eutiroideo prima dell'inizio della gestazione [18].

Asma

L'asma non controllata espone la gravidanza a rischio d'ipossia neonatale, restrizione della crescita fetale, parto prematuro, basso peso alla nascita e morte perinatale.
È indispensabile ottimizzare il controllo farmacologico dell'asma e sostenere la cessazione del fumo e l'attenzione ai pericoli del fumo passivo[19].

Epilessia

Il 90% delle donne con epilessia ha un buon esito della gravidanza, purtuttavia è riportata una incidenza maggiore di complicanze perinatali come il parto prematuro, la pre-eclamspia e la mortalità fetale e materna [20].
Donne con episodi di convulsioni e che assumono farmaci antiepilettici dovrebbero ricevere informazioni sui rischi teratogeni legati ai farmaci, sugli esiti materno-fetali della gravidanza e sulla necessità della supplementazione con acido folico a dosi adeguate. I farmaci antiepilettici teratogeni in particolare l'acido valproico, devono essere sostituiti con farmaci alternativi (vedi sezione "Farmaci" del presente documento).

Malattie cardiache

Le gravidanze delle donne con cardiopatie congenite o croniche hanno un rischio superiore rispetto alla popolazione generale di prematurità (21%) e di restrizione della crescita intrauterina (8%)[21].
In periodo preconcezionale, le donne dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione generale e counseling, da parte di un cardiologo esperto in simili problematiche, in modo da potere programmare la gravidanza nella miglior condizione clinica possibile.
La valutazione cardiologica deve includere una storia dettagliata, informazioni sui precedenti interventi (chirurgici o percutanei), esame fisico completo, E.C.G., ecocardiografie e valutazioni funzionali con test da sforzo.

Lupus eritematoso sistemico (LES)

Le donne con LES hanno un rischio da due a quattro volte superiore di complicanze ostetriche.
La complicanza più frequente è il parto pretermine (15-50%), seguita dalla preeclampsia (16-30%) e dalla restrizione della crescita fetale (10-30%).
Idealmente, le donne con LES dovrebbero pianificare la loro gravidanza durante un periodo di quiescenza di almeno sei mesi. La valutazione preconcezionale deve mirare alla valutazione del rischio ostetrico aggiuntivo determinato dallo stato della malattia ed alla modificazione della terapia con farmaci non pericolosi per il feto[22,23].

Trombofilia

Gli effetti della trombofilia in gravidanza dipendono dal tipo di fattore coinvolto. In presenza di trombofilia acquisita come Sindrome da Ac antifosfolipidi, deficit di AT III, proteina C o proteina S, iperomocisteinemia o di fattori congeniti (fattore II protrombina o fattore V Leiden), vi può essere un aumento di rischio di infarti placentari, preeclampsia, abortività ricorrente, restrizione della crescita fetale, stroke fetale e morte fetale.

Malattie ereditarie

La consulenza genetica è richiesta per le donne con storia positiva per malattie ereditarie. Durante la consulenza genetica è valutato il rischio di malattia genetica nel feto, le opzioni riguardanti la diagnosi prenatale, la storia naturale della malattia e le alternative riproduttive.

Chirurgia bariatrica

Molte donne si sottopongono alla chirurgia bariatrica in età di riproduzione. A differenza di quanto ritenuto in passato, studi osservazionali hanno dimostrato che non esiste correlazione tra intervallo chirurgia-gravidanza e complicanze neonatali. È opportuno ricordare, però, che queste pazienti sono a rischio di deficit nutrizionali specialmente per quanto riguarda le vitamine A, D, E, K, C, B_1, B_6, B_{12}, Acido Folico e Ferro. Generalmente è consigliata la supplementazione di almeno due multivitaminici/die oltre l'assunzione supplementare di ferro (65 mg), acido folico (400 mcg), vitamina D (400-800 UI) e vitamina B_{12} (350 mcg). È opportuno verificare il deficit dei nutrienti prima della gravidanza con una valutazione completa delle cellule del sangue [27,28].

Salute mentale e problematiche psicosociali

Le malattie psichiatriche dovrebbero essere identificate e trattate adeguatamente perché una gravidanza iniziata quando la patologia non è bene compensata può comportare varie conseguenze come denutrizione, abuso di sostanze o alterazioni delle relazioni madre-figlio.
Lo stress psicosociale, la salute mentale e le problematiche economiche dovrebbero essere identifi-

cate, per intraprendere interventi di correzione. È importante ricercare segni di violenza intima del partner, deficit di supporti sociali ed ostacoli alle cure prenatali.

Una cura preconcezionale ottimale è raggiunta se alla prima visita prenatale si osservano i seguenti punti[30].

- Gravidanza programmata;
- Supplementazione di acido folico iniziata prima del concepimento;
- BMI compreso tra 18 e 25;
- Assenza di uso di tabacco;
- Ottimale controllo glicemico;
- Teratogeni non utilizzati;
- Assenza di malattie sessualmente trasmesse;
- Assenza di depressione non controllata;
- Prima visita prenatale effettuata entro le 12 settimane di gestazione.

Raccomandazioni cliniche	Evidenza[31-39]
Chiedere alla donna in età riproduttiva dei programmi di gravidanza e fornire una consulenza personalizzata	C
Prescrivere l'acido folico fin da prima del concepimento	A
Valutare l'indice di massa corporea (BMI) ed indicare le strategie per raggiungere il peso ideale prima del concepimento	C
Avvertire la donna con diabete mellito dell'importanza del controllo glicemico preconcezionale. Curare la donna per ottenere il livello adeguato di HbA1, per ridurre il rischio di anomalie congenite	A
Verificare l'assunzione dei medicamenti, per identificare i teratogeni e sostituirli con farmaci più sicuri	C
Ricercare le malattie sessualmente trasmesse	C
Verificare lo stato immunologico per epatite, varicella, rosolia, influenza, morbillo, parotite	C

Bibliografia

1. ACOG. The importance of Preconception Care in the Continuum of women's Health Care. Number 313, 2005, Reaffirmed 2015.
2. WHO. Preconception care: maximizing the gains for maternal and child health.
3. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/consensus_preconception_care/en/
4. Leuzzi RA, Scoles KS. Preconception counseling for the primary care physician. Med Clin North Am 1996; 80:337.
5. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6 suppl 2):S310-S327.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8): 2543-2565.
7. http://www.epicentro.iss.it/igea/diabete/prevalenza.asp#ISTAT.
8. Di Cianni G, Volpe L, Casadidio I, et al. Universal screening and intensive metabolic management of gestational diabetes: cost-effectiveness in Italy. Acta Diabetol 2002;39:69-73
9. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of diabetes in pregnancy. A review of italian data. Diab Nutr Metab 2004;17:358-367
10. DunneFP,BrydonP,SmithT,etal. Preconception diabetes care in insulin-dependent diabetes mellitus. QJM1999;92:175.
11. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2010 Oct 14;10:63.
12. García-Patterson A, Corcoy R, Rigla M, et al. Does preconceptional counselling in diabetic women influence perinatal outcome? Ann Ist Super Sanita 1997;33(3):333e6.
13. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986 Aug;155(2):293e7.
14. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6 suppl 2):S310-S327.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Clinical Excellence. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London, England: RCOG Press; 2008.)
16. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. Obstet Gynecol. 2000;96(5 pt 2):849-860.
17. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):S1-S22.)
18. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6 suppl 2):S310-S327.)
19. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (Oxf). 1991;35(1):41-46.
20. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8): 2543-2565.
21. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(2):90-96.
22. S MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. JAMA Neurol 2015; 72:981.
23. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. Circulation 2006; 113:517
24. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. Lupus 2008; 17:416.
25. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27:435.
26. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. N Engl J Med 2000; 342:424.
27. Siega-Riz AM, Siega-Riz AM, Laraia B. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes. Matern Child Health J. 2006;10(5 suppl):S153-S156)
28. Gardiner PM, Nelson L, Shellhaas CS, et al. The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6 suppl 2):S345-S356
29. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. Nutrition. 2010;26(11-12):1031-1037.
30. Landsberger EJ, Gurewitsch ED. Reproductive implications of bariatric surgery: pre- and postoperative considerations for extremely obese women of childbearing age. Curr Diab Rep. 2007;7(4):281-288.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant women. London, England: RCOG Press; 2008
32. Frayne DJ, Verbiest S, Chelmow D, et al. Health Care System Measures to Advance Preconception Wellness: Consensus Recommendations of the Clinical Workgroup of the National Preconception Health and Health Care Initiative. Obstet Gynecol 2016; 127:863.
33. Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al.; CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care. Recommendations to improve preconception health and health care in United States. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-6):1-23.
34. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6 suppl 2): S280-S289.
35. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant women. London, England: RCOG Press; 2008.
36. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Pericon-

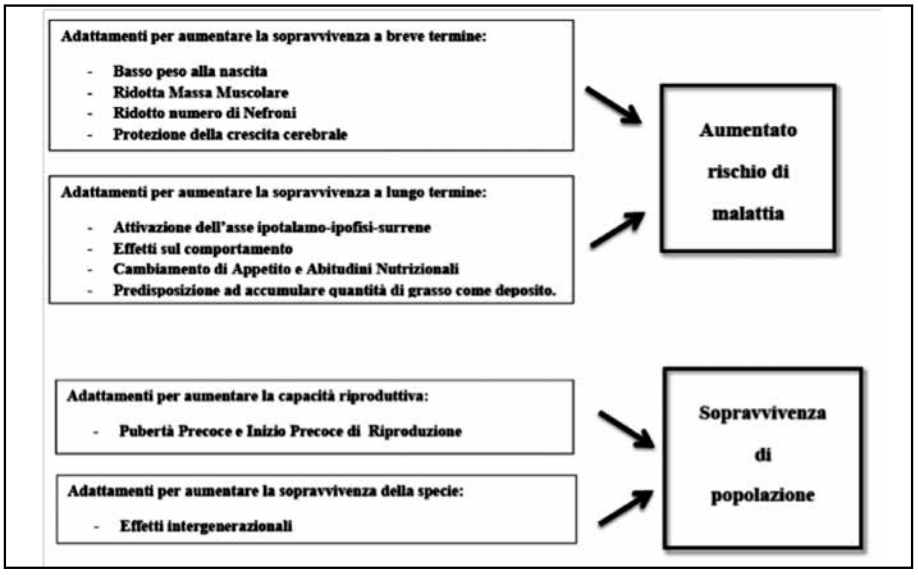
ceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001056.
37. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet. 1991; 338 (8760): 131–137.
38. Siega-Riz AM, Siega-Riz AM, Laraia B. The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes. Matern Child Health J. 2006;10(5 suppl):S153-S156.
39. Cragan JD, Friedman JM, Holmes LB, Uhl K, Green NS, Riley L. Ensuring the safe and effective use of medications during pregnancy: planning and prevention through preconception care. Matern Child Health J. 2006;10(5 suppl):S129-S135.
40. Coonrod DV, Jack BW, Stubblefield PG, et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. Am J ObstetGynecol. 2008;199(6 suppl 2):S296-S309.

BMI PRE-GRAVIDANZA

L'aumento di peso in gravidanza è necessario per sostenere feto, placenta e liquido amniotico ma anche per fare fronte all'aumento di alcuni tessuti materni (espansione del volume ematico e dei liquidi extracellulari, ghiandole uterine e mammarie e i depositi di grasso materni). Tuttavia un eccesso ponderale prima della gravidanza o durante la stessa espone sia la donna sia il bambino ad aumentato rischio d' insorgenza di patologie cardiovascolari e di complicanze legate al parto.

L'importanza del controllo del peso materno prima della gravidanza è sottolineata anche dal concetto dell'origine della salute e delle malattie secondo cui precoci esposizioni ambientali sembrano essere in grado di influenzare a breve termine la programmazione del sistema cardiovascolare, neuroendocrino e metabolico, e a lungo termine sono in grado di predisporre all'insorgenza di patologie non trasmissibili (Figura 1).

Figura 1. Programmazione fetale precoce e rischio di malattie future. L' esposizione precoce ad un ambiente sfavorevole determina cambiamenti che si possono manifestare nel breve e nel lungo periodo, in grado entrambi di determinare l'insorgenza di patologie. Tratto e adattato da Williams TC[1]



Il problema dell'obesità interessa numerosi Paesi. In Canada il numero di soggetti sovrappeso o obesi è aumentata nel corso degli anni: nel 1978 era del 34%, nel 1992 40%, nel 2004 53% [2]. In Italia i dati raccolti dall' Istituto superiore di Sanità tra il 2011 e il 2014 riportano che nella popolazione tra i 18 e i 69 anni il 42% è in eccesso ponderale (sovrappeso e obesità) [http://www.epicentro.iss.it/problemi/obesita/pdf/Obesity day Ott 2015.pdf]. La prevalenza dell'obesità tra le donne in età fertile, in particolare tra i 20 e i 39 anni negli Stati Uniti è del 31,8% e aumenta al 58,5% se si considerano sia le donne sovrappeso che obese [3].

La definizione di obesità durante la gravidanza varia secondo gli autori e comprende donne il cui peso varia tra il 110% e il 120% del loro peso ideale o che pesano più di 91 kg o che hanno un BMI ≥ 30 **(**Tabella 1**)** [Obesity in Pregnancy 2015].

La valutazione della composizione corporea e in particolare lo studio della distribuzione della massa magra e della massa grassa del nostro corpo è pratica molto im-

Tabella 1. Categorie di BMI e associato rischio di sviluppare malattia[6].

BMI	Valori	Rischio di sviluppare problemi di salute.
Sottopeso	**<18.5**	**Aumentato**
Normopeso	**18.5 a 24.9**	**Minimo**
Sovrappeso	**25.0 a 29.9**	**Aumentato**
Obesità di Classe I	**30.0 a 34.9**	**Elevato**
Obesità di Classe II	**35.0 a 39.9**	**Molto elevato**
Obesità di Classe III	**≥40.0**	**Estremamente elevato**

portante che permette di valutare la crescita armonica del nostro organismo [4]. Il BMI (Body Mass Index) o indice di massa corporea è il rapporto tra il peso e l'altezza di un individuo [peso (in kg)/altezza^2 (in metri)]. È considerato come un metodo rappresentativo dell'entità di grasso corporeo in eccesso, semplice e di facile esecuzione. Peraltro va detto che è una misurazione molto valida a livello di popolazione, ma che presenta dei limiti per la valutazione individuale [5]. Tuttavia esistono altri diversi metodi per studiare la distribuzione del grasso corporeo come la misura delle pliche cutanee per il tessuto adiposo sottocutaneo, la circonferenza addominale, il rapporto tra la circonferenza della vita e dei fianchi per il tessuto adiposo viscerale, o tecniche più raffinate come la densitometria, l'ecografia o la risonanza magnetica.

Nella Figura 2 è riportato il grado di obesità in base ai valori di BMI e uno schema che può essere utilizzato per il calcolo del BMI.

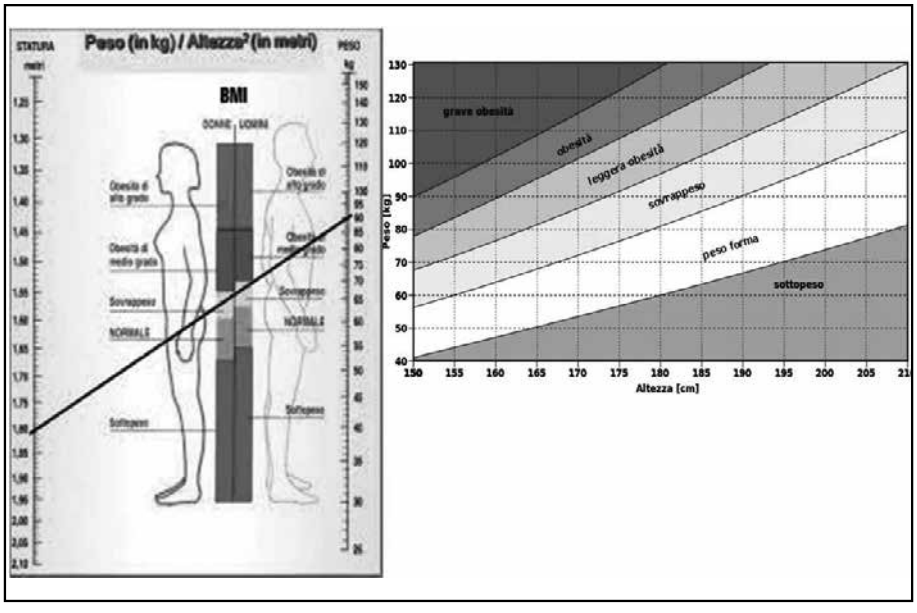
Secondo i diversi valori di BMI, le donne in età fertile possono essere suddivise in sei categorie, ognuna delle quali correla con il rischio di sviluppare problemi di salute.

La donna dovrebbe iniziare una gravidanza avendo un peso il più adeguato possibile. Nel corso di visite di controllo le donne non in gravidanza devono essere informate sul loro BMI e per le donne a rischio è necessario valutare le abitudini alimentari e l'abitudine all'esercizio fisico [7]. È stato infatti dimostrato che tanto più il BMI pre-gravidico è elevato tanto più bassa sarà la qualità della dieta seguita da queste donne (misurata con un questionario "Healthy eating Index-2000") [8].

Sottopeso

Il peso preconcezionale con BMI <18.5 è associato a parto pretermine e basso peso alla nascita.

Figura 2. BMI o IMC (indice di massa corporea) è il rapporto tra peso e altezza di un individuo. È utilizzato come indicatore del peso forma.



Obesità

L' obesità materna è legata a complicanze durante la gravidanza ma anche del bambino.

Complicanze gravidiche dell'obesità.

Fertilità e concepimento. Il tessuto adiposo gioca un ruolo importante nel metabolismo degli ormoni sessuali attraverso la produzione, accumulo e rilascio di ormoni ed enzimi, come l'aromatasi, l'adiponectina, la leptina, oltre che citochine. In particolare la produzione di estrogeni è correlata con la presenza e distribuzione di tessuto adiposo. L'obesità è stata associata ad aumentato rischio di infertilità, in particolare in donne con obesità centrale. Infatti, paragonate con donne con BMI <25, le donne in sovrappeso hanno un tasso di fecondazione (ovvero probabilità di concepimento durante uno specifico ciclo) di 0.72, le donne obese di 0.60, e le donne estremamente obese di 0.48 [9].

L'obesità inoltre è causa significativa di infertilità anovulatoria [10], di sindrome dell'ovaio policistico ovvero disordine endocrinologico caratterizzato da incremento del volume delle ovaie con multiple cisti ovariche e cicli mestruali irregolari, ed è stata correlata con un basso tasso di successo di ottenere una gravidanza anche attraverso la fecondazione assistita [11].

Aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo è aumentato nelle donne obese. È stato dimostrato che donne obese (BMI ≥30) hanno un rischio 1.2 volte più alto di avere un aborto spontaneo e 3.5 volte di avere aborti ricorrenti [12].

Diabete gestazionale e ipertensio-

ne arteriosa in gravidanza. Durante la gravidanza si instaurano molti cambiamenti metabolici per assicurare al feto che si sta sviluppando un'aumentata disponibilità di energia, nutrienti e ossigeno. Nelle donne obese, in cui sono già presenti alterazioni del metabolismo del glucosio e dei lipidi, l'ulteriore aggiustamento metabolico indotto dai cambiamenti ormonali aumenta il rischio diabete gestazionale, ipertensione e pre-eclampsia. Maggiore è il grado di obesità materna, più elevato è il rischio di sviluppare tali complicanze. Inoltre, l'eccessivo incremento ponderale in gravidanza comporta un aumentato rischio di ipoglicemia fetale (come conseguenza di iperglicemia e ipertrigliceridemia materni), un basso indice di Apgar, convulsioni e policitemia [13].

Studi recenti suggeriscono che donne che iniziano una gravidanza con BMI elevato hanno un rischio 6 volte più elevato di sviluppare ipertensione in gravidanza rispetto a coloro che iniziano una gravidanza con BMI nella norma. La probabilità di sviluppare pre-eclampsia è del 10% per donne con obesità di grado I (BMI ≥30), 12.8% per donne con obesità di grado II (BMI ≥35) e del 16.8% per donne con obesità di grado III (BMI ≥40) [14]. Ipertensione e pre-eclampsia sono a loro volta fattori di rischio per parto pre-termine: in particolare una meta-analisi condotta su più di 2 milioni di soggetti ha sottolineato come il rischio di parto pretermine era più elevato del 60% nelle donne con obesità di grado I, ma era più che raddoppiato tra donne con obesità di grado II [15]. Il meccanismo sottostante in grado di spiegare questa relazione tra nascita pretermine e obesità pre-gravidica include un aumentato rischio materno di ipertensione e diabete gestazionale con aumentato rischio di insulino-resistenza, incremento del distress fetale e necessità di parto pretermine. Secondariamente, l'obesità aumenta lo stato infiammatorio che può predisporre al rischio di parto prematuro [16].

Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del feto (a breve termine)

Obesità, nascita prematura e mortalità infantile

Recenti studi hanno riportato un'associazione tra obesità materna, incremento di peso durante la gravidanza e rischio di nascita pretermine [17]. A sua volta la nascita prematura aumenta il rischio di basso peso neonatale, ed entrambi questi fattori aumentano il rischio di mortalità infantile [18]. Una meta-analisi ha sottolineato come ogni aumento di 5 punti del BMI determina un incremento del 21% di morte fetale, con un rischio che aumementa tanto più velocemente con l' aumentare dei livelli di BMI [19].

In particolare uno studio condotto da *Masho et al.* [20] sottolinea come la prevalenza delle nascite pretermine sia direttamente correlata con il BMI pregravidico e con l' entità dell' incremento ponderale in gravidanza, come evidenziato in figura 3. Tra le donne in gravidanza sottopeso e normopeso, il tasso di nascita prematura diminuisce con l' incrementare del peso durante la gravidanza. Dall' altro lato, in donne sovrappeso il tasso di nascite premature, causato da rottura precoce delle membrane, mostrava un andamento a forma di J, incrementando con l' aumentare del peso in gravidanza. Similmente, tra le donne obese le nascite pretermine erano più elevate sia in coloro che avevano avuto un elevato incremento ponderale ma anche tra coloro il cui incremento ponderale in gravidanza era stato basso (<7kg). L' obesità comporta infatti uno stato pro-infiammatorio e predispone ad un maggiore rischio di infezioni. Inoltre, l' obesità è associata ad un' alterata funzione dell' asse ipotalamo-ipofisi- surrene, ed è noto che elevati livelli di ormoni quali il *corticotropin releasing hormone (CRH)* possano essere responsabili di rottura prematura delle membrane, parto pretermine, eclampsia e ipertensione gravidica [21,22].

Obesità materna e peso neonatale

L' obesità materna aumenta il rischio di partorire bambini grandi per età gestazionale rispetto a bambini nati da madri non obese. *Shummers et al* [23) hanno riportato come donne con BMI normale partoriscono bambini con un peso medio di 3.391 gr, rispetto a donne obese con BMI di I, II e III grado che partoriscono bambini con peso rispettivamente di 3.548 gr, 3.572 gr, 3.591 gr rispettivamente.

Macrosomia o un peso alla nascita compreso tra 4.000 gr e 4.500 gr si presenta da due a tre volte più spesso in donne che sono obese prima della gravidanza [Schummers 2015]. Analogamente, donne obese hanno un rischio aumentato da due a tre volte di partorire un bambino grande per età gestazionale [Schummers 2015].

L' elevato peso alla nascita pone un immediato rischio durante il parto: la distocia di spalla.

Il rischio di diabete aumenta di due volte in donne obese rispetto a donne normopeso, ed aumenta di otto volte in donne con obesità severa. Donne obese hanno anche un rischio raddoppiato di partorire bambini con peso maggiore di 4.000 gr [24,25].
Il 3% delle donne obese inoltre può partorire bambini di basso peso alla nascita. Tale rischio è aumentato di due volte per donne con obesità di grado I e II mentre per le donne con obesità di grado III tale rischio aumenta di 3 volte [26]. Tale basso peso neonatale è causato dalla nascita pretermine spesso legata a complicanze della gravidanza come l'ipertensione e la pre-eclampsia. Alcuni autori suggeriscono come donne obese abbiano un rischio di partorire bambini piccoli per età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age) a causa di alterazioni nello sviluppo e nella vascolarizzazione placentare con basso afflusso di nutrienti al feto [27].

Obesità materna e anomalie congenite

Bambini nati da madri obese hanno un rischio più elevato di sviluppare anomalie congenite rispetto ai figli di donne normopeso. L'obesità preconcezionale raddoppia il rischio di difetti del tubo neurale (in particolare spina bifida), aumenta dal 30% al 40% la probabilità di anomalie cardiache congenite, displasia dell' anca [28]. Altre anomalie di sviluppo includono atresia anorettale, ipospadia, onfalocele, idrocefalo e labio-palato schisi. Un possibile meccanismo in grado di spiegare la maggiore frequenza di anomalie congenite potrebbe risiedere nel ruolo dell' iperglicemia secondaria ad un diabete poco controllato, oppure nella presenza di insulino resistenza. Inoltre è stato dimostrato che donne obese hanno livelli più bassi di folati rispetto a donne con BMI ≤25 con aumentato rischio di sviluppare difetti del tubo neurale [29].

Effetti dell'obesità materna sullo stato di salute del bambino (a lungo termine)

L'obesità materna aumenta di 2-4 volte il rischio che il bambino sviluppi a sua volta obesità. L'obesità e l'iperglicemia materne, infatti, espongono il feto ad aumentato rischio di iperinsulinemia e a maggiori depositi di tessuto adiposo, con un aumentato rischio di sviluppare *"sindrome metabolica" (obesità, dislipidemia, alterata tolleranza glucidica e ipertensione)*. Infatti, bambini nati grandi per età gestazionale, da madri diabetiche o da madri obese hanno un rischio raddoppiato di sviluppare sindrome metabolica [30] e obesità durante l' infanzia [31].
Uno studio condotto da *Linares et al* [32], ha dimostrato come elevati valori di BMI pre-gravidico sono direttamente correlati con un precoce "Adiposity Rebound" (definito come l'età in cui il BMI inizia ad aumentare, dopo aver raggiunto il punto più basso [33]) indipendentemente dallo stato nutrizionale del bambino all' età di 6 anni. Ciò sta a significare che il periodo della gravidanza in cui il feto trae i nutrienti dalla madre rappresenta una finestra "critica" entro la quale è possibile intervenire, per ovviare all' insorgenza di quelle patologie che sono state raggruppate entro il termine di *sindrome metabolica*.
Inoltre, è stata dimostrata un'associazione tra obesità materna e basso tasso di allattamento al seno. Infatti, l'obesità materna rischia di ritardare l'inizio dell'allattamento, di limitarne la durata e di ridurre la produzione di latte. Infatti *Castillo et al* [34] recentemente ha dimostrato che figli di madri obese hanno una probabilità maggiore di non essere allattati al seno dopo il terzo mese di vita rispetto a figli di madri normopeso. Svariate ipotesi possono spiegare questa relazione: 1) donne obese possono avere una montata lattea più tardiva rispetto a donne normopeso e una ridotta secrezione di prolattina in risposta alla suzione; 2) il tessuto adiposo abbondante può fungere da riserva di ormoni steroidei con livelli di progesterone più elevati; 3) donne obese più spesso hanno un seno grande portando a difficoltà pratiche e meccaniche; 4) complicanze materne post parto (complicanze ostetriche, taglio cesareo, patologie metaboliche, diabete e sindrome dell' ovaio policistico) possono ritardare o compromettere l' allattamento; 5) fattori psicologici concomitanti possono ostacolare l' allattamento al seno (insoddisfazione della propria immagine corporea, depressione post-partum, scarsa confidenza sulla quantità di latte necessaria per il neonato). Nello stesso studio è stata riportata una ridotta durata dell'allattamento al seno anche per donne obese e fumatrici; la nicotina infatti aumenta la secrezione di dopamina a livello ipotalamico, riducendo i livelli di prolattina.
Uno studio scandinavo ha sottolineato come l'obesità materna aumenti anche il rischio di asma in età infantile e adolescenziale [35]. Un eccessivo incremento ponderale materno infatti potrebbe alterare lo sviluppo del feto. Infatti, alti valori di BMI si associano ad un aumento dei

livelli di leptina, ormone che a sua volta è coinvolto sia nella regolazione della funzione immunitaria ma anche nello sviluppo del polmone fetale.

Infine, l'obesità materna è stata collegata anche con aumentato rischio di sviluppare alterazioni del comportamento nel bambino come sindrome da deficit di attenzione e iperattività e ritardo di sviluppo comportamentale [36] e deficit cognitivi con il raggiungimento di livelli accademici più bassi rispetto ai figli di madri non obese [37].

Quali interventi?

Tutte le donne in età fertile dovrebbero essere incoraggiate ad adottare uno stile di vita sano. Interventi mirati al cambiamento dello stile di vita comportano interventi multifattoriali tra cui interventi con modifiche alla dieta, all' attività fisica e cambiamenti comportamentali. Ad esempio, stabilire degli obiettivi, quotidiani o settimanali, per l'attività fisica con l'utilizzo di un contapassi oppure diari quotidiani sono spesso utilizzati per aiutare cambiamenti di stile di vita [14]. Anche modifiche nello stile alimentare e dell'attività fisica sono consigliati per raggiungere un peso ideale prima della gravidanza. In particolare per un adulto sovrappeso un nutrizionista dovrebbe collaborare con il singolo individuo per il raggiungimento di obiettivi prefissati e raggiungibili: circa 1 kg a settimana, oppure una riduzione fino a circa il 10% del peso di partenza, o in caso di presenza di fattori di rischio (ipertensione, iperlipidemia e iperglicemia) una riduzione dal 3% al 5% rispetto al peso corporeo totale [38].

Valutazione iniziale

La determinazione del BMI è il primo passo iniziale per il trattamento dell' obesità in quanto identifica se un paziente è in sovrappeso o obeso. Infatti soggetti con BMI ≥25.0-29.9 (sovrappeso) o ≥30 (obesi) dovrebbero essere indirizzati a ricevere un trattamento. Altre rilevazioni importanti includono la circonferenza addominale, misurazione della pressione arteriosa, assetto lipidico, glicemia dovrebbero essere indagati per valutare il rischio cardiovascolare [Jensen 2014]. Una volta individuato un soggetto in sovrappeso o obeso, questo deve essere seguito da un nutrizionista per iniziare una terapia nutrizionale. La valutazione dietologica non deve includere solamente l'anamnesi alimentare ma anche la storia sociale inclusa la situazione domiciliare, lo stato socio economico e le motivazioni per il trattamento del peso. Nella storia personale del paziente deve essere inclusa anche l'abitudine all' esercizio fisico utile per stimare il fabbisogno energetico. Inoltre, se disponibile la misurazione della calorimetria indiretta, il medico nutrizionista dovrebbe ottenere la misurazione del metabolismo basale per determinare il fabbisogno energetico. Questo parametro andrebbe moltiplicato per un fattore ottenuto in base al livello di attività fisica:

- Vita sedentaria moltiplicare per un fattore compreso tra 1.0 e 1.4;
- Bassa attività moltiplicare per un fattore compreso tra 1.4 e 1.6;
- Attività moderata moltiplicare per un fattore compreso tra 1.6 e 1.9;
- Attività fisica intensa: moltiplicare per un fattore compreso tra 1.9 e 2.5.

Infine, fondamentale prima di intraprendere un percorso è la valutazione della motivazione al cambiamento, valutazione della disponibilità al cambiamento e della auto efficacia nel riuscire a perdere peso e nel saperlo mantenere.[38]

Interventi dietetici

Il trattamento dell'obesità richiede di raggiungere un bilancio energetico negativo. In particolare ogni soggetto dovrebbe ricevere una dieta personalizzata che tenga conto delle preferenze alimentari del paziente per raggiungere e mantenere un'adeguatezza nutrizionale e ridurre l'introduzione calorica, basandosi su questi principi fondamentali:

- Per le donne sono raccomandati 1.200-1.500 Kcal/die;
- Per gli uomini 1.500-1.800 Kcal/die con una riduzione dell' apporto energetico da 500 a 750 Kcal/die[38]

I pazienti dovrebbero essere seguiti anche nel periodo del mantenimento del peso, con modificazioni della dieta che deve essere anche in questa fase personalizzata rispettando sempre la necessità di una ridotta quota calorica che assicuri però gli adeguati nutrienti.

In conclusione

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI ≥30) influisce innanzitutto sulla fertilità.

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in condizioni di sovrappeso/obesità (BMI ≥25) che sottopeso (BMI <18.5) anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni perso-

nalizzate prima dell'inizio della gravidanza, dovendo seguire una dieta a basso contenuto di carboidrati e con apporto di proteine e grassi di origine vegetale (45% di carboidrati (complessi e a basso indice glicemico), 20% di proteine e 35% di lipidi (come raccomandato dai LARN del 2014).

Bibliografia

1. WilliamsTC, Drake AJ. What a general paediatrician needs to know about early life programming. Arch Dis Child 2015;100:1058-1063.
2. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy. No. 239, February 2010 [2010, 110(2):167-173].
3. Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):e112-26.
4. Pietrobelli A, Heymsfield SB. Establishing body composition in obesity. J Endocrinol Invest 2002;25:884-92.
5. Heymsfield SB, Heo M, Thomas D, Pietrobelli A. Scaling of body compositionto height: relevance to height-normalized indexes. Am J Clin Nutr 2011; 93:736-40.
6. Statistics Canada. Adult obesity in Canada: measured height and weight. 2005. Available at: http://aboutmen.ca/application/www.aboutmen.ca/asset/upload/tiny_mce/page/link/Adult-Obesity-in-Canada.pdf.
7. Handbook for physical activity guide to healthy active living. Ottawa: Health Canada; 1998. Available at: http://www.eatwellbeactive.gc.ca. Accessed December 1, 2009.
8. Shin D, Won Lee K and Song Wo. Pre-pregnancy weight status is associayted with diet quality and nutritional biomarjkers during pregnancy. Nutrients 2016,8,162.
9. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1533-1540.
10. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An Internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. Hum Reprod. 2010;25:253-264.
11. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod. 2008;23:324-328.
12. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. Hum Reprod 2004;19:1644–6.
13. Linne Y, Dye L, Barkeling B, Rossner S. Long term weight development in women: a 15-year follow up of the effects of pregnancy. Obes Res 2004;12:1166-1178.
14. Stang J, Huffman LG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. J Acad Nutr Diet. 2016 Apr;116:677-91.
15. Torloni MR, Betran AP, Daher S, et al. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22:957-970.
16. Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. Clin Sci (Lond). 2010;119: 123-129.
17. Masho SW, Bishop DL and Munn M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? Pregnancy and Childbirth 2013;13:120.
18. US Health Resources and Services Administration. Report of the Secretary's Advisory Committee on Infant Mortality (SACIM): Recommendations for HHS action and framework for a national strategy. 2013. http://www.hrsa. gov/advisorycommittees/mchbadvisory/ InfantMortality/Correspondence/recommendationsjan2013.pdf. Accessed October 21, 2015.
19. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;311: 1536-1546.
20. Masho SW, Bishop DL and Munn M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? BMC Pregnancy and Childbirth 2013, 13:120.
21. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Sandman CA: Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. Am J Obstet Gynecol 2004, 4:1063–1069.
22. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A: Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. BMJ 2005, 330:1357–1364.
23. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: A population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. Obstet Gynecol. 2015;125(1):133-143.
24. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. Fertil Steril 2003;79:1136–40.
25. Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. J Matern Fetal Neonatal Med 2016 Apr 6:1-8. [Epub ahead of print].
26. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: A retrospective study in a UK obstetric population. 2004-2011. BJOG. 2013;120(8):932-939.
27. Higgins L, Greenwood SL, Wareing M, Sibley CP, Mills TA. Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. Placenta. 2011;32:1-7.
28. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;301:636-650.
29. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. Eur J Epidemiol. 2004;19(11):1029-1036.
30. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 2005; 115:e290-6.
31. Catalano PM, Farrel K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon Sh et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. AM J Clin Nutr 2009;90: 1303-13.
32. Linares J, Corvalán C, Galleguillos B, Kain J, González L, Uauy R, Garmendia ML and Mericq V. The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring. Obesity 2016;24:1313-1319.
33. Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:607-612.
34. Castillo H, Santos IS and Matijasevich A. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding. Eur J Clin Nutr 2016;70:431-6.
35. Hartikainen AL, et al. Associations between pre-pregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. J Epidemiol Community Health 2012;66:809–14.
36. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. Pediatrics 2012;129:e1121–8.
37. Pugh SJ, Hutcheonm JA, Richardson GA, Brook MM, Himes KP, Day NL, Bodnar LM. Child academic achievement in association with pre-pregnancy obesity and gestational weight gain. J Epidemiol Community health 2016;70:534-540.
38. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25_PA):2985-3023.

INQUINANTI. ALCOOL. FUMO. CAFFÈ

Si rimanda ai capitoli precedenti

GRAVIDANZA

Key Points

Stile di vita e alimentazione, a partire dal periodo preconcezionale, sono determinanti della salute sia della madre che del nascituro.

Carenze ed eccessi alimentari durante la gravidanza si associano infatti a disturbi della crescita e dello sviluppo neuromotorio del feto, e poi del neonato, da una parte, e all'aumento del rischio di malattie non trasmissibili dall'altra.

La gravidanza comporta, per donne sane, normopeso e con uno stile di vita moderatamente attivo, un modesto aumento del fabbisogno calorico, variabile a seconda del trimestre considerato.

Anche durante l'allattamento va previsto un moderato incremento del fabbisogno energetico materno, necessario alla produzione del latte.

I LARN 2014 indicano un fabbisogno aggiuntivo di 69 kcal/die per il primo trimestre, 266 kcal/die per il secondo e di 496 kcal/die per il terzo trimestre di gravidanza (per un totale di 76.530 kcal complessive).

Tra i macronutrienti le proteine richiedono maggiore attenzione nel corso della gravidanza.

La qualità dei lipidi assunti con la dieta è fondamentale per garantire il corretto sviluppo e la crescita durante tutta l'età evolutiva a partire dal periodo prenatale ai primi mesi di vita. Durante la gravidanza e l'allattamento non è necessario modificare l'assunzione complessiva di grassi, mentre è importante la loro composizione. Un discorso a parte meritano infatti gli acidi grassi polinsaturi, e soprattutto l'acido docosaesaenoico o DHA della serie n-3, essenziale per la crescita e lo sviluppo di cervello e retina.

Circa l'80% della popolazione non assume la quota giornaliera di EPA e DHA consigliata dalle linee guida internazionali (250-500 mg al giorno).

Il consumo di 1-2 fino a 3-4 porzioni di pesce alla settimana garantisce un corretto sviluppo del bambino

Livelli plasmatici eccessivamente bassi di DHA sono stati riscontrati in donne che assumono diete esclusivamente vegetariane o che non hanno un adeguato consumo di pesce (Michaelsen et al., 2011) e in popolazioni particolari, come quella delle mamme che mantengono l'abitudine al fumo sia durante la gravidanza e sia nel corso dell'allattamento.

Micronutrienti

Benché presenti nella dieta in quantità ridotte (da cui il nome di "micronutrienti"), vitamine e minerali svolgono come è noto un ruolo fondamentale per un normale funzionamento dell'organismo; tale ruolo è ancora più importante durante la gravidanza e l'allattamento. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta infatti maggiormente rispetto a quello dei macronutrienti. Un apporto inadeguato di micronutrienti, e una bassa qualità nutrizionale della dieta, possono avere importanti conseguenze negative sia per la madre e sia per lo sviluppo del feto.

Ferro dai 27 mg al giorno per tutte le donne in gravidanza del Center for Disease Control and Prevention e dei LARN ai 30-60 mg dell'OMS.

Iodio. LARN: 200 mcg al giorno in gravidanza e durante allattamento; WHO raccomanda 250 mg al giorno

La supplementazione consigliata in aree carenti dovrebbe essere di 150 - 250 mcg al giorno.

Calcio. Piuttosto variabile (LARN: 1200 mg al giorno e WHO: 1500-2000 mg al giorno) e dipende principalmente dalla mobilizzazione del calcio depositato a livello delle ossa. WHO raccomanda la supplementazione in gravidanza 1,5-2 gr al giorno in tutte le aree in cui l'assunzione sia bassa, in particolare per le donne a rischio di ipertensione.

La vitamina D viene sintetizzata nell'organismo in seguito all'esposizione alle radiazioni ultraviolette con lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm.

La supplementazione con vitamina D è raccomandata in tutte le donne gravide, alla dose di 600 UI/die (15 mcg). Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D, i dosaggi dovrebbero essere superiori e pari a 1.000-2.000 UI/die. La profilassi con vitamina D dovrebbe essere prevista fin dall'inizio e per tutta la durata della gravidanza.

Ac. Folico. Vedi cap. precedente.

Un'attenzione particolare va posta ai gruppi di popolazioni femminili in età fertile, e a maggior ragione durante la gravidanza e l'allattamento, che seguano a vario titolo diete di esclusione, ad adolescenti, donne dopo i 40 e/ con patologie croniche, parti gemellari, gravidanze ripetute e /o ravvicinate, donne sottoposte a chirurgia bariatrica.

Al primo controllo di una donna in stato di gravidanza, oltre ad effettuare una valutazione attuale, va indagato il peso e calcolato il BMI pregravidico. Per la trattazione completa si rimanda al capitolo "ETA' FERTILE E CONCEPIMENTO".

Eccessivi o inadeguati incrementi ponderali sono correlati ad un aumento di rischio per ipertensione,

pre-eclampsia, taglio cesareo d'urgenza, macrosomia alla nascita o, viceversa, basso peso neonatale e complicanze post-partum quali ad esempio emorragia.
Quindi durante la gravidanza va strettamente monitorato anche l'aumento di peso che secondo i riferimenti dell' Istituto di Medicina dipendono dal BMI con cui la donna inizia la gravidanza:
BMI <18.5
Aumento di peso consentito = 12,5-18 kg
BMI = 18.5-24.9
Aumento di peso consentito = 11,5-16 kg
BMI = 25.0-29.9
Aumento di peso consentito = 7-11,5 kg
BMI ≥ 30.0
Aumento di peso consentito = 5-9 kg. ***(1A)***

Per quanto riguarda Fumo, Alcool ed assunzione di Caffè in gravidanza si rimanda al capitolo "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI".
Per quanto riguarda uso di Farmaci in gravidanza si rimanda al relativo capitolo in "ETA' FERTILE E CONCEPIMENTO".
Secondo l'American Academy of Pediatrics e l'ACOG il 10% dei feti sono stati esposti ad una o più droghe durante la gravidanza. È tuttavia difficile stabilire con chiarezza che influenza abbiano queste sostanze sugli esiti neonatali, a causa della frequente presenza di fattori confondenti quali l'abuso concomitante di più sostanze ed alcoolici, un cattivo stato di salute, le condizioni di svantaggio socioeconomico, la malnutrizione ed il maggior tasso di malattie infettive delle donne che fanno uso di droghe durante la gravidanza. Bisogna considerare inoltre gli effetti negativi che possono avere sostanze tossiche che possono contaminare le sostanze d'abuso, quali pesticidi, erbicidi o piombo, o che possono esservi aggiunte durante la preparazione, come stricnina, arsenico, antistaminici, warfarin, segatura.
Numerosi studi correlano fattori socioeconomici a esiti sfavorevoli della gravidanza. Condizioni particolari sono gravidanze in adolescenti, homeless e carcerate.
L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata prima, durante e dopo la gravidanza, adeguando allo stato gravidico il tipo di attività fisica.
Lo stress in gravidanza può condizionare lo sviluppo del feto perché altera le funzioni metaboliche e predispone all'obesità infantile e dell'adulto.
Lo stress aumenta la predisposizione ai disordini atopici.
Maggiore attenzione deve essere posta al benessere della donna prima del concepimento e durante la gestazione.
Alcune condizioni cliniche materne, che esistono prima o si manifestano durante la gravidanza oppure che sono determinate dalla gravidanza stessa, modificano l'ambiente intrauterino e interferiscono sullo sviluppo fetale, determinando una predisposizione all'insorgenza delle malattie non comunicabili. Tra queste, le più importanti sono:
Il sovrappeso e l'obesità;
Il diabete mellito nelle sue diverse manifestazioni;
La preeclampsia.

ALIMENTAZIONE MATERNA E FABBISOGNO DI NUTRIENTI IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Introduzione

Stile di vita e alimentazione, a partire dal periodo preconcezionale, sono determinanti della salute sia della madre che del nascituro.
Carenze ed eccessi alimentari durante la gravidanza si associano infatti a disturbi della crescita e dello sviluppo neuromotorio del feto, e poi del neonato, da una parte, e all'aumento del rischio di malattie non trasmissibili dall'altra.
Disturbi della crescita e dello sviluppo fetale, associati a deficit nutrizionali durante la gravidanza o all'insufficiente trasporto di nutrienti attraverso la placenta, si manifestano con basso peso alla nascita e piccole dimensioni in relazione all'età gestazionale che predispongono, per esempio, a bassa statura nell'età adulta e a ridotta capacità cognitiva.[1,2]
Numerose evidenze epidemiologiche inoltre confermano una relazione tra alcune condizioni della madre nel periodo periconcezionale, in particolare l'obesità, e un eccessivo incremento ponderale durante la gravidanza, con effetti sfavorevoli sulla salute del feto, che nel breve termine si manifestano con elevato peso alla nascita, adiposità e alterazioni del metabolismo glicemico nel bambino, e nell'età adulta con un aumento del rischio cardiometabolico[3].
Anche la promozione della crescita nel periodo post-natale influenza lo stato di salute nelle fasi successive della vita.
Nei primi mesi di vita svolge un ruolo fondamentale il latte materno,

che l'OMS definisce alimento ideale per una crescita sana e parte integrante del processo riproduttivo, con importanti implicazioni per la salute delle madri. L'allattamento al seno comporta benefici anche per la madre, che vanno dalla riduzione del rischio cardiovascolare e di fratture femorali in menopausa alla protezione nei confronti di alcuni tipi di tumori, come quello alla mammella e all'ovaio. A questo proposito, il World Cancer Research Fund include l'allattamento al seno tra le 10 raccomandazioni mirate proprio alla riduzione del rischio oncologico.

Infatti, il Position Statement su 'Allattamento al seno e uso del latte materno/umano' definisce rilevanti per la salute sia del bambino che della madre i benefici dell'allattamento al seno, che si riflettono anche in ambito socio-economico sulla famiglia e la società[4]. Le 5 Società medico scientifiche coinvolte nella preparazione del documento raccomandano l'allattamento esclusivo per circa 6 mesi completi e concordano sulla necessità di un'attenta valutazione delle eventuali controindicazioni che deve seguire criteri evidence based.

ENERGIA E MACRONUTRIENTI

La gravidanza comporta, per donne sane, normopeso e con uno stile di vita moderatamente attivo, un modesto aumento del fabbisogno calorico, variabile a seconda del trimestre considerato, che può essere raggiunto aumentando in modo bilanciato il consumo di macronutrienti, mantenendo cioè l'equilibrio tra carboidrati, grassi e proteine nei rapporti quantitativi raccomandati delle linee guida nutrizionali. L'eccesso di calorie e macronutrienti durante la gravidanza può essere infatti altrettanto dannoso quanto la loro carenza, soprattutto in donne sovrappeso e obese, per le quali aumenta il rischio di aborto spontaneo, diabete gestazionale, disturbi della crescita del feto e pre-eclampsia)[5]. Effetti negativi possono ripercuotersi anche sullo sviluppo del bambino: i nati da madri obese possono andare incontro più facilmente a obesità e diabete mellito di tipo 2 nell'età adulta[6].

Anche durante l'allattamento va previsto un moderato incremento del fabbisogno energetico materno, necessario alla produzione del latte, la cui densità calorica è determinata innanzitutto del contenuto di grassi.

I LARN 2014 indicano un fabbisogno aggiuntivo di 69 kcal/die per il primo trimestre, 266 kcal/die per il secondo e di 496 kcal/die per il terzo trimestre di gravidanza (per un totale di 76.530 kcal complessive). Valori molto simili a quelli stabiliti da EFSA (da 70 kcal/die nel primo trimestre a 260 e 500 kcal/die nel secondo e terzo trimestre rispettivamente), con un aumento del fabbisogno di circa 500 kcal/die anche durante i primi 6 mesi di allattamento esclusivo[7].

Proteine

Tra i macronutrienti le proteine richiedono maggiore attenzione nel corso della gravidanza, quando il fabbisogno aumenta progressivamente nelle varie fasi per sostenere la sintesi proteica a livello dei tessuti materni e la crescita fetale, soprattutto nel corso del terzo trimestre. Un apporto eccessivamente basso di proteine con la dieta alla gestante si associa a potenziali effetti negativi in termini di peso e lunghezza alla nascita; d'altra parte una quota proteica eccessivamente elevata potrebbe interferire con lo sviluppo del feto.

Le fonti alimentari di proteine variano in merito al valore nutrizionale, alla digeribilità, all'efficienza dell'utilizzo. Ad esempio, le proteine di origine animale (dalle carni, dal latte e dai derivati, dal pesce, dalle uova) sono definite di qualità nutrizionale elevata, perché forniscono tutti e 9 gli aminoacidi essenziali. La qualità delle proteine di un determinato alimento viene misurata attraverso il PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score) che è il punteggio aminoacidico corretto per la digeribilità[8]. In altre parole, le proteine di alta qualità devono presentare tutti e nove gli aminoacidi essenziali (che l'uomo non è in grado di sintetizzare e deve quindi ottenere preformati con la dieta) in proporzioni tali da permetterne un corretto utilizzo ed essere facilmente digeribili. Valori prossimi a 1 sono tipici dei prodotti animali, valori inferiori a 0,7 sono invece tipici di prodotti vegetali. L'utilizzo delle proteine di origine vegetale, che sono carenti di almeno uno degli aminoacidi essenziali, è meno efficiente; in questo caso il consumo di due o più alimenti con composizione aminoacidica differente può contribuire a migliorare la qualità complessiva della componente proteica[9].

Le linee guida italiane ed internazionali sono concordi nel raccomandare un'aumentata assunzione di proteine durante la gravidanza, necessaria soprattutto durante il secondo e il terzo trimestre per assicurare i 21 grammi al giorno che si depositano nei tessuti materni e fetali e nella placenta negli ultimi mesi [10,11]. A questo proposito i LARN

2014 riportano livelli di assunzione raccomandata per la popolazione (PRI per femmine di kg 60 = 54 gr/die) che devono essere incrementati di una quota compresa tra 1 g/die nel primo trimestre di gestazione, 8 g/die nel secondo trimestre e 26 g/die nel terzo trimestre.
Anche durante l'allattamento esclusivo si raccomanda un apporto proteico con la dieta maggiorato di 21 g/die nel primo trimestre e 14 g/die nel secondo semestre.

Grassi

La qualità dei lipidi assunti con la dieta è fondamentale per garantire il corretto sviluppo e la crescita durante tutta l'età evolutiva a partire dal periodo prenatale ai primi mesi di vita, grazie ad un apporto adeguato assicurato dalla placenta durante la vita intrauterina e dal latte materno dopo la nascita.
Durante la gravidanza si passa da una fase anabolica, con deposito di grassi nel tessuto adiposo materno, ad una fase catabolica, caratterizzata da resistenza periferica all'insulina, volta a garantire un adeguato apporto di nutrienti al feto.
Il contenuto di grassi totali del latte è dipendente da una serie di fattori che vanno dal periodo dell'allattamento, alla fase della poppata, al numero di gravidanze; l'apporto di calorie e grassi con la dieta e lo stile di vita della madre hanno invece influenza decisamente minore sulla componente lipidica del latte (se non nei casi di grave malnutrizione): esso dipende infatti in larga parte dalla liberazione di depositi nel compartimento materno, che riflettono l'apporto alimentare soprattutto durante la prima parte della gravidanza. Durante la gravidanza e l'allattamento non è necessario modificare l'assunzione complessiva di grassi, mentre è importante la loro composizione[12]. Un discorso a parte meritano infatti gli acidi grassi polinsaturi, e soprattutto l'acido docosaesaenoico o DHA della serie n-3, essenziale per la crescita e lo sviluppo di cervello e retina.

DHA

Ruolo biologico

In particolare, numerosi studi hanno confermato il ruolo positivo dell'esposizione precoce ai grassi polinsaturi, soprattutto della serie omega-3 o n-3 EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico), nello sviluppo della prole e nella regolazione epigenetica, con conseguenze importanti in termini di prevenzione di obesità, insulinoresistenza e rischio cardiovascolare in generale[13].
Tra gli omega-3, il DHA è l'acido grasso a più lunga catena e a più elevato grado di insaturazione. Benché l'organismo umano sia dotato degli enzimi necessari per la sintesi di DHA a partire dal precursore della serie metabolica, l'acido alfa-linolenico o ALA, vi sono chiare evidenze sperimentali che la conversione dell'ALA nei prodotti metabolici a più lunga catena sia insufficiente a garantirne adeguati livelli tissutali. Grazie all'impiego di isotopi stabili, alcuni ricercatori hanno infatti definito che l'efficienza del processo di conversione di ALA in EPA è molto variabile, ed inferiore al 10% della quota assunta, e che la conversione di ALA in DHA è ancora più bassa, e praticamente nulla nei soggetti di sesso maschile[14].

Fonti alimentari

Negli ultimi anni il concetto di essenzialità, sulla base della limitata o limitatissima capacità dell'organismo umano di ottenere EPA e soprattutto DHA a partire dall'ALA, è stato quindi esteso agli omega-3 a lunga catena. È dunque importante che la dieta apporti quantità consistenti anche di EPA e DHA preformati e non solo di ALA. Quest'ultimo, che è un componente minore di quasi tutti i vegetali ed è pertanto ubiquitario negli alimenti, è presente in concentrazioni elevate in alcuni oli (es. canola, soia), nelle noci e in misura minore nei vegetali, soprattutto nella verdura a foglia verde come gli spinaci, nei legumi e nei cereali.
A differenza dell'ALA, gli omega-3 a lunga catena EPA e DHA sono presenti in concentrazioni elevate solo nei pesci, e soprattutto nei pesci grassi che vivono nei mari freddi, in quantità e in proporzioni variabili. Ad esempio sgombro, acciuga e salmone rappresentano fonti importanti di omega-3 (1,3- 2 g in 100 g); va tuttavia ricordato che il rapporto tra EPA e DHA è molto variabile, da 1:3 per lo sgombro a 1:1 per il salmone (Tab. 1)[15].
Alcuni cibi di origine terrestre possono contribuire all'apporto degli omega-3 a lunga catena, seppure solo in minima parte, e diete prive o povere di pesce, come in generale le diete occidentali, sono per lo più carenti di DHA oltre che di EPA. Si stima che l'apporto insufficiente di omega-3 a lunga catena con la dieta sia al secondo posto (dopo l'elevato consumo di sale) tra le cause di mortalità associate alla dieta negli Stati Uniti[16]. La tipica dieta occidentale apporta quantità relativamente modeste di omega-3, probabilmente inadeguate a proteggere l'organismo dalle malattie cronico degenerative. Secondo i risultati di uno studio italiano[17], circa l'80% della

popolazione non assume la quota giornaliera di EPA e DHA consigliata dalle linee guida internazionali (250-500 mg al giorno).

Un recente parere dell'EFSA[18] sul rapporto rischio/beneficio relativo al consumo di pesce indica che il consumo di 1-2 fino a 3-4 porzioni di pesce alla settimana garantisce un corretto sviluppo del bambino, sottolineando che, almeno per quanto concerne il pesce consumato in Europa, questi livelli di consumo non comportano alcun rischio significativo in termini di contaminazione da metil-mercurio. Il rapporto EFSA conclude che un consumo superiore alle 3- 4 porzioni di pesce a settimana non porta alcun beneficio sullo sviluppo delle strutture cerebrali e retiniche del bambino.

La scelta del pesce da consumare per le nutrici deve combinare carni relativamente grasse e ricche di EPA e DHA e a basso rischio di contenere i contaminanti ambientali quali il metil-mercurio; bisogna quindi preferire pesci di taglia piccola (pesce azzurro di piccolo taglio: sarde, alici, sgombro) piuttosto che pesci di grossa taglia che tendono ad accumulare contaminanti[15].

Negli ultimi anni lo studio di una fonte primaria di omega-3 a lunga catena, le alghe, ha consentito di ottenere formulazioni ancora più purificate che contengono prevalentemente un solo acido grasso polinsaturo, soprattutto DHA. Si tratta di trigliceridi prodotti secondo processi controllati da microalghe, che contengono circa il 30-40% dell'acido grasso, ampiamente utilizzati in studi clinici, che ne hanno confermato la biodisponibilità e la sicurezza. **Gli oli di origine algale**, a differenza degli oli di pesce, sono inodori, e possono quindi essere più facilmente integrati anche negli alimenti[19].

Fabbisogno specifico

Il DHA è il principale acido grasso polinsaturo contenuto nel cervello umano e nei bastoncelli della retina, ed è indispensabile per lo sviluppo cerebrale e retinico del feto durante la gravidanza, e psicomotorio e visivo del bambino nei primi mesi di vita[20]. È infatti contenuto in concentrazioni rilevanti nel latte materno, ma non (per esempio) nel latte vaccino[21].

I benefici del DHA per il feto e per il lattante sono supportati da un'ampia letteratura che conferma l'importanza dei livelli di assunzione di omega-3 per la salute della madre (riduzione del rischio di parto prematuro e di depressione post-partum), per la composizione del latte materno e per la salute del lattante[22,23].

Secondo EFSA e i LARN 2014 il fabbisogno di DHA aumenta di 100-200 mg al giorno durante gravidanza e allattamento (quello complessivo è di almeno 200 mg al giorno), in considerazione degli studi che hanno dimostrato come l'incremento del tenore di DHA nel latte materno coincide con un miglior quadro di salute generale del lattante, soprattutto in termini di sviluppo cognitivo e acuità visiva. Il consumo di due porzioni di pesce alla settimana permette di coprire adeguatamente il fabbisogno materno[21].

Livelli plasmatici eccessivamente bassi di DHA sono stati riscontrati in donne che assumono diete esclusivamente vegetariane o che non hanno un adeguato consumo di pesce (Michaelsen et al., 2011) e in popolazioni particolari, come quella delle mamme che mantengono l'abitudine al fumo sia durante la gravidanza e sia nel corso dell'allattamento. È stato infatti osservato che i nati da donne fumatrici sono più piccoli per età gestazionale alla nascita e presentano livelli circolanti di DHA sensibilmente ridotti rispetto ai nati da madri non fumatrici[25]; nel periodo post natale invece il fumo materno è stato messo in relazione con un ridotto apporto dello stesso DHA col latte al neonato[26].

MICRONUTRIENTI

Benché presenti nella dieta in quantità ridotte (da cui il nome di "micronutrienti"), vitamine e minerali svolgono come è noto un ruolo fondamentale per un normale funzionamento dell'organismo; tale ruolo è ancora più importante durante la gravidanza e l'allattamento. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta infatti maggiormente rispetto a quello dei macronutrienti. Un apporto inadeguato di micronutrienti, e una bassa qualità nutrizionale della dieta, possono avere importanti conseguenze negative sia per la madre e sia per lo sviluppo del feto.

Ferro

Ruolo biologico

Coinvolto in numerosi processi enzimatici, il ferro, costituente dell'emoglobina (alla quale è legato per il 65%), della mioglobina e di diversi enzimi, svolge un ruolo essenziale nel trasferimento dell'ossigeno ai tessuti. La carenza di ferro, come è noto, induce anemia sideropenica.

Fonti alimentari

Carne e pesce, ma anche legumi e verdure a foglie verdi rappresentano le principali fonti alimentari di ferro che, in Italia, viene apportato solo per un terzo da cibi di origine animale, nei quali è presente nella

forma eme. Nel nostro paese infatti la maggior parte del ferro alimentare si trova nella forma non-eme, il cui assorbimento è strettamente legato alla composizione generale della dieta e allo stato nutrizionale individuale. Fitati e polifenoli, ad esempio, sono in grado di inibire l'assorbimento del ferro non-eme, che invece è favorito dall'acido ascorbico o dal consumo di alimenti come carne e pesce. In generale l'organismo umano è in grado di assorbire il 2-13% della forma non-eme contro il 25% circa della forma eme.

Fabbisogno specifico e raccomandazioni

Il fabbisogno di ferro in gravidanza aumenta progressivamente fino al terzo mese, parallelamente all'accumulo del ferro stesso nei tessuti fetali. Il trasferimento dalla placenta al feto è regolato da un complesso meccanismo di trasporto: dal fegato della madre, nel quale è conservato come ferritina, il ferro viene rilasciato in circolo come Fe^{2+} e quindi ossidato a Fe^{3+}, e si lega poi alla transferrina, che viene captata a livello della placenta. Qui, con un meccanismo di captazione endosomiale, passa nelle cellule e viene trasferito al feto da una specifica proteina, ossidato a Fe^{3+}, depositato come ferritina o legato ancora alla transferrina e trasportato nel circolo fetale.

Durante la gestazione, la carenza di ferro può alterare la crescita e lo sviluppo del feto e aumentare il rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita[27]. Secondo alcuni studi recenti livelli inadeguati di ferro durante la gravidanza si associerebbero a un aumento del rischio cardiovascolare per il figlio in età adulta[28]. Anche l'emorragia post-partum sembra correlare con un apporto insufficiente di ferro[29].

La carenza di ferro, la più comune a livello mondiale, interessa il 22% delle donne in età fertile in Europa, e ben il 50% circa nei paesi in via di sviluppo[30] oltre che buona parte dei bambini di età compresa tra 6 e 36 mesi[31]. La prevalenza di livelli inadeguati in gravidanza associata all'aumento del fabbisogno in questa fase della vita rende la gestante a rischio ancora maggiore di anemia ferropriva[27]. Le indicazioni in termini di livelli di assunzione raccomandati variano dai 27 mg al giorno per tutte le donne in gravidanza del Center for Disease Control and Prevention e dei LARN ai 30-60 mg dell'OMS (Tab. 2).

La supplementazione di ferro in gravidanza è raccomandata per ridurre il rischio di parto pretermine e di nati con basso peso alla nascita[32]. D'altro canto, un apporto di ferro eccessivamente elevato può esporre le donne a un eccessivo stress ossidativo, alla perossidazione lipidica, ad alterazioni del metaboli-

Tabella 1. Contenuto di EPA, DHA e omega-3 a lunga catena totali (g/100g) in diversi alimenti.

	EPA	DHA	EPA +DHA
SALMONE	1,008	0,944	1,952
ARINGA	0,709	0,862	1,571
ACCIUGA	0,538	0,911	1,449
SGOMBRO	0,329	1,012	1,341
TROTA	0,260	0,668	0,928
PESCE SPADA	0,108	0,531	0,639
BRANZINO	0,161	0,434	0,595
CALAMARI	0,146	0,342	0,488
COZZE	0,188	0,253	0,441
SOGLIOLA	0,093	0,106	0,199
MERLUZZO	0,064	0,120	0,184
UOVA	0,004	0,037	0,041

Dati elaborati da USDA National Nutrient Database for Standard Reference 2010 e Tabelle di composizione degli alimenti INRAN 2010.

Tabella 2. Livelli di riferimento giornalieri di ferro (mg/die) in gravidanza e allattamento. Modificato da: EFSA 2015

	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
GERMANIA-AUSTRIA-SVIZZERA (2015)	30	20
ITALIA (2014)	27	11
PAESI NORDICI (2014)	-	15
WHO/FAO (2004)	§	10-30 *
FRANCIA (2001)	30	10
IOM (2001)§	27	9
SCF (1993)	§	10
OLANDA (1992)	11-15-19**	20

IOM: Institute Of Medicine (US); SCF: Scientific Committee on Food (EU)

§ supplementazione raccomandata per tutte le gestanti; *a seconda della biodisponibilità; ** nei 3 trimestri

smo del glucosio e a ipertensione gravidica[33].
Il periodo dopo il parto è associato a maggior probabilità di anemia materna a causa della perdita ematica legata al parto. Anche nei paesi industrializzati quasi il 50% delle donne necessita di supplementazione di ferro in questa fase. La secrezione di ferro nel latte è piuttosto contenuta. Le indicazioni di OMS e FAO supportano infatti una riduzione dell'apporto di ferro durante l'allattamento, rispetto alle fasi della normale vita fertile femminile, per compensare la mancata eliminazione con la mestruazione associata alla amenorrea. Gli 11 mg al giorno raccomandati vanno quindi incrementati dopo la ricomparsa delle mestruazioni (18 mg/die).

Iodio

Ruolo biologico

Lo iodio, in quanto componente della molecola degli ormoni tiroidei, è fondamentale per tutti i meccanismi nei quali sono coinvolti gli ormoni stessi, dalla crescita, alla formazione ed allo sviluppo di organi e apparati, e influenza quindi, direttamente o indirettamente, il metabolismo del glucosio, delle proteine, dei lipidi, del calcio e del fosforo e la termogenesi. Nell'organismo lo iodio si trova soprattutto in forma organica legato alla tireoglobulina.

Fonti alimentari

Di origine minerale, lo iodio presente nelle acque marine viene assorbito dalle alghe, ed entra quindi nell'organismo di pesci e crostacei, gli alimenti che ne sono maggiormente ricchi. Tuttavia grazie ai processi di evaporazione e alle piogge lo iodio viene assorbito anche dal terreno, e si ritrova quindi anche nell'acqua, nella frutta, nei vegetali, in misura variabile nelle carni, e in concentrazioni importanti nel latte e nelle uova.

Fabbisogno specifico e raccomandazioni

La carenza di iodio causa una carenza di ormone tiroideo circolante, cui fa seguito l'incremento dei livelli dell'ormone ipofisario tireostimolante (TSH) e la conseguente ipertrofia della ghiandola tiroidea che, nel tentativo di captare e fissare la maggior quantità di iodio possibile, tende ad aumentare di volume (gozzo). In gravidanza, la carenza di iodio può causare aborto, aumento della mortalità perinatale e del rischio di anomalie congenite, alterazioni neurologiche, deficit mentale[34]. L'OMS stima che nel mondo la carenza di iodio interessi 2 miliardi di persone (un terzo della popolazione mondiale) e la considera pertanto la più importante causa prevenibile di danno cerebrale.
L'apporto medio giornaliero di iodio è inferiore a quello indicato dall'OMS e dai LARN (85-88 µg al giorno vs 150 µg) in tutto il territorio italiano[35], con picchi di prevalenza di gozzo (20%, secondo l'Istituto Superiore di Sanità) nella popolazione giovanile non soltanto delle regioni settentrionali ma anche nel sud. Anche a livello europeo, la carenza di iodio interessa soprattutto la popolazione infantile[36]. Il metodo più comune per stimare i livelli di iodio è l'analisi della sua concentrazione urinaria, visto che il 90% dello iodio viene escreto a livello renale: concentrazioni urinarie di iodio superiori a 150 µg/L sono indicative di un apporto adeguato del minerale.
Nella popolazione generale la carenza di iodio può essere prevenuta integrando la dieta con quantità adeguate (ad esempio utilizzando sale iodato nell'alimentazione di tutti i giorni).
Durante la gravidanza, lo iodio è essenziale per la produzione di ormoni tiroidei materni e fetali e per lo sviluppo del sistema nervoso del feto. In questa fase della vita della donna il fabbisogno aumenta del 50%, sia per l'incremento fisiologico della produzione degli ormoni tiroidei, sia per l'aumento dell'escrezione renale e sia per soddisfare il fabbisogno fetale [37,2].
Un adeguato apporto di iodio con la dieta durante la gravidanza è garanzia di eutiroidismo fetale, dal momento che la tiroide fetale comincia a funzionare solo intorno alla dodicesima settimana di gestazione. Il feto, così come il neonato, hanno dunque un rischio molto più elevato di sviluppare ipotiroidismo rispetto a tutte le altre fasce di età. Anche in condizioni di carenza nutrizionale solo lieve o moderata di iodio, il rischio di ipotiroidismo neonatale, soprattutto per i neonati pretermine, è elevato (Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia). Il periodo più critico è quello che va dal secondo trimestre di gravidanza al terzo anno di vita del bambino. Un'adeguata supplementazione con iodio riduce fino al 73% l'incidenza di cretinismo nelle zone a rischio più elevato di carenza grave, soprattutto se la madre viene supplementata a partire dal periodo preconcezionale e fino alla fine del primo trimestre di gravidanza.
Le analisi effettuate in Italia hanno dimostrato una condizione di insufficiente apporto iodico nella maggior parte dei casi, confermando l'importanza dell'integrazione iodica in gravidanza e durante l'allattamento, al fine di garantire il rag-

giungimento dell'aumentato fabbisogno iodico in queste fasi della vita[38]. La quota stimata per evitare la carenza è di 200 µg/die (contro i 150 µg degli adulti) secondo LARN e EFSA, 250 µg/die secondo il documento congiunto WHO/UNICEF.
Durante l'allattamento il fabbisogno di iodio aumenta in conseguenza delle modificazioni del metabolismo materno anche per favorire la secrezione lattea. L'apporto con la dieta, indicato dai LARN 2014 in questa fase in 200 µg/die, deve essere quindi tale da garantire un contenuto nel latte di circa 100-150 µg/100mL.

Calcio

Ruolo biologico

Il calcio è il minerale maggiormente presente nell'organismo umano; si trova per il 99% nello scheletro e nei denti. A livello delle ossa il calcio svolge un ruolo strutturale e di riserva per il mantenimento dei propri livelli plasmatici, mentre l'1%, ripartito tra i tessuti molli e liquidi extracellulari, è coinvolto in funzioni vitali, quali l'attività di numerosi enzimi e di specifici organi e tessuti (a livello neuromuscolare, cardiaco, renale, ecc.).
L'apporto di calcio con la dieta è critico per raggiungere il picco di massa ossea nelle prime decadi di vita, per mantenere la massa ossea nell'età adulta e per contenere la perdita ossea fisiologica che si osserva con l'età. La patologia principale associata a livelli inadeguati di calcio in età evolutiva è il rachitismo.

Fonti alimentari

Informazioni sullo status di calcio nella popolazione generale italiana vengono dagli studi condotti dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN, oggi CREA-Nut): sulla base delle stime dei consumi alimentari rilevati su un campione di circa 2.000 soggetti (uomini e donne), dei dati di composizione degli alimenti e dei risultati dell'analisi effettuata in laboratorio dei cibi che compongono la dieta italiana, Carnovale e collaboratori hanno stimato, nel 2000, un apporto di calcio medio con la dieta di 835 mg/die. Le fonti principali di calcio sono risultate essere il latte e i derivati (50% circa), seguiti dai cereali e dagli ortaggi (per l'11% rispettivamente)[39]. La biodisponibilità del calcio contenuto in questi alimenti è, come è noto, differente, essendo massima per gli alimenti della categoria latte e derivati, e per le acque minerali, e minima invece per il calcio contenuto nei vegetali ricchi in fibra e fitati. Dai citati dati INRAN è emerso che i livelli di assunzione di calcio registrati nella popolazione generale italiana corrispondono al 76% della quota raccomandata, e che pertanto va prestata particolare attenzione al raggiungimento del fabbisogno per il mantenimento della salute, sia scheletrica e sia dell'intero organismo.
Determinante nel condizionare i livelli di calcio nell'organismo è anche l'efficienza dell'assorbimento del minerale dagli alimenti, che si mantiene costante dall'adolescenza all'età adulta, ma che nella donna si riduce dopo la menopausa del 2% ogni 10[40].
Anche fattori genetici e ormonali possono peggiorare lo stato di carenza, insieme al livello di attività fisica. Al metabolismo del calcio partecipa anche la vitamina D, la cui carenza può anche essere dovuta alla carenza del calcio stesso: in entrambi i casi risulta una ridotta mineralizzazione della matrice ossea.
Lo studio della popolazione femminile italiana reclutata per lo studio EPIC, classificata in base all'età (35-44, 45-54, 55-64, 65-74), ha permesso di rilevare che i livelli di assunzione di calcio per le donne italiane di tutte le 4 città di provenienza non cambiano significativamente nel tempo e restano comunque i più bassi in Europa[41].

Fabbisogno specifico e raccomandazioni

Il calcio è fondamentale per lo sviluppo del feto. Il fabbisogno di questo minerale aumenta in modo importante durante la gravidanza e l'allattamento; infatti la richiesta da parte del feto varia dai 50 mg/die a metà della gravidanza fino a 330 mg/die al termine. L'aumentato fabbisogno corrisponde a una maggiore mobilizzazione del calcio dallo scheletro materno, al maggior grado di efficienza dell'assorbimento intestinale e all'aumento della ritenzione renale durante l'allattamento.
Il trasporto di calcio dal circolo materno alla placenta avviene attraverso lo strato epiteliale della placenta stessa, grazie a trasportatori attivi che compartimentalizzano selettivamente il calcio nel circolo fetale, dove raggiunge livelli più alti di quelli rilevabili nel plasma materno a partire dalla ventesima settimana di gravidanza. Alto peso alla nascita, ridotto rischio di parti pretermine e miglior controllo della pressione sanguigna del neonato sono pure associati a un adeguato apporto di calcio durante la gravidanza.
Le raccomandazioni per l'apporto di calcio in gravidanza e durante l'allattamento sono diverse nei vari paesi. I LARN fissano l'assunzione raccomandata a 1,2 g/die durante la gravidanza, mentre l'OMS raccomanda un apporto di 1,5-2,0 g/die

di calcio dalla ventesima settimana fino alla fine della gravidanza, soprattutto per le donne a rischio di ipertensione gravidica.
La supplementazione con calcio a basso dosaggio durante la gravidanza riduce infatti il rischio di sviluppare sia ipertensione gestazionale e sia pre-eclampsia[42].
La quantità di calcio secreta quotidianamente nel latte materno è piuttosto variabile (da 150 a 300 mg/die) e dipende principalmente dalla mobilizzazione del calcio depositato a livello delle ossa. Questo processo, nonostante la concomitante riduzione della secrezione urinaria del minerale, comporta naturalmente una temporanea perdita della massa ossea durante l'allattamento, che viene ripristinata dopo lo svezzamento, alla ripresa della funzione ovarica[43].
Alcuni studi hanno dimostrato che la secrezione di calcio nel latte è sostanzialmente indipendente dall'apporto con la dieta e dalla supplementazione. Per questo l'apporto raccomandato durante l'allattamento non è diverso da quello raccomandato per la popolazione femminile adulta sana (1,0 g/die). Tuttavia, vi sono alcune categorie a rischio di carenza durante l'allattamento, come le donne con livelli di assunzione di calcio con gli alimenti inferiori ai 300 mg/die e le adolescenti, nelle quali è ancora molto elevato il fabbisogno basale (1,2 g/die secondo i LARN).

Vitamina D

Ruolo biologico

Con il termine di vitamina D si intendono generalmente le due principali specie molecolari dotate della caratteristica attività vitaminica: il colecalciferolo (vitamina D_3), derivato dal colesterolo e sintetizzato dagli organismi animali, e l'ergocalciferolo (vitamina D_2), derivato dall'ergosterolo, presente invece nei vegetali.
Nel sangue la vitamina D è legata a una proteina che la trasporta al fegato, dove avviene una prima idrossilazione, con formazione di 25-idrossi-vitamina D, che viene poi trasportata ai tubuli renali prossimali e convertita, con una nuova idrossilazione, a 1,25-idrossi-vitamina D. La prima idrossilazione è influenzata dall'apporto vitaminico con la dieta, anche se non per regolazione stretta (l'incremento dei livelli circolanti non è proporzionale alla quantità assunta), mentre la seconda non lo è, se non in condizioni di grave deplezione; la sintesi di 1,25-idrossi-vitamina D è infatti strettamente regolata con un meccanismo a feedback, e dipende soprattutto dal fabbisogno di calcio e fosforo dell'organismo.

Fonti alimentari e sintesi endogena

L'olio di fegato di merluzzo è particolarmente ricco di vitamina D. Tra gli alimenti fonti importanti sono rappresentate dai pesci (soprattutto i pesci grassi come l'aringa e il salmone); il fegato di maiale, le uova, il burro, i formaggi grassi, ne contengono quantità più contenute, ma rilevanti agli effetti dell'apporto complessivo.
La vitamina D viene sintetizzata nell'organismo in seguito all'esposizione alle radiazioni ultraviolette con lunghezza d'onda compresa tra 290 e 315 nm, le quali convertono il 7-deidrocolesterolo in provitamina D_3, che si converte poi rapidamente nella vitamina D_3.
La sintesi endogena è influenzata da diversi fattori, in parte legati alle caratteristiche dell'individuo, come il sesso e il fenotipo, in parte di tipo ambientale come l'attività fisica, il peso, il tempo di esposizione alla luce solare, la latitudine, la stagione, l'inquinamento, l'uso di filtri solari e l'assunzione di integratori. Con l'età la sintesi della vitamina D a livello dell'epidermide diventa comunque meno efficiente; inoltre, patologie che inducono malassorbimento intestinale, come la celiachia, il morbo di Crohn, la fibrosi cistica, la rettocolite ulcerosa, le patologie a carico del fegato e dei reni ed alcuni farmaci, possono contribuire allo sviluppo di una carenza di vitamina D. In generale, il deficit della vitamina è associato a una ridotta esposizione alla luce solare, o ad un ridotto assorbimento, o ancora a un apporto insufficiente con la dieta. In Italia stati di carenza di vitamina D sono frequenti in età geriatrica e durante l'inverno. Livelli di assunzione più elevati potrebbero essere necessari per i soggetti obesi (dal momento che la vitamina D si deposita nel tessuto adiposo), nei quali l'aumento dei livelli circolanti, a parità di apporto con la dieta, è sensibilmente ridotto rispetto ai soggetti normopeso[44].

Fabbisogno specifico e raccomandazioni

La vitamina D_3 è la forma predominante nel sangue materno. Nella prima fase della gestazione la vitamina D è coinvolta nella modulazione del sistema immunitario, mediante la regolazione del rilascio di diverse citochine, contribuendo a favorire l'impianto embrionale, oltre che alla regolazione della secrezione di diversi ormoni.
L'osservazione della carenza di vitamina D nelle madri e nei bambini allattati al seno risale ad alcuni decenni or sono nei paesi nordici

come la Finlandia e specialmente nei mesi invernali, in assenza della luce naturale indispensabile per la sintesi endogena[45]. Tuttavia, stati di carenza di vitamina D sono molto frequenti durante la gravidanza anche nei paesi assolati. In particolare, gli studi epidemiologici disponibili evidenziano un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D sul territorio italiano in età pediatrica, e durante l'adolescenza. La stagione di nascita, l'etnia e l'eventuale profilassi materna durante la gravidanza determinano lo stato vitaminico D dei neonati. Basso peso alla nascita, difetti nello sviluppo dello scheletro e problemi di salute nei primi anni di vita, come le infezioni respiratorie e le malattie allergiche, sono spesso associati all'apporto inadeguato di vitamina D con la dieta materna. Secondo il recente documento di consenso SIP, FIMP e SIPPS, 'Vitamina D in età pediatrica', "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"[46].

Secondo una recente revisione sistematica della letteratura, la supplementazione materna durante la gravidanza, riduce il rischio di pre-eclampsia, oltre che di parto pretermine e di basso peso alla nascita [47].

Nonostante la mancanza di univocità sui livelli di assunzione adeguati nei diversi Paesi, anche in aree geografiche molto vicine (Tab. 3-5)[48], la supplementazione con vitamina

Tabella 3. Livelli di assunzione raccomandati di vitamina D (µg/die) per gli adulti e le donne in gravidanza e durante l'allattamento, in diversi Paesi europei. Modificato da: Spiro & Buttriss, 2014

	ADULTI	ANZIANI	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
AUSTRIA	20	20	20	20
BELGIO	10–15	15	20	20
FRANCIA	5	5	10	10
GERMANIA	20	20	20	20
IRLANDA	0–10	10	10	10
ITALIA	15	20	15	15
SPAGNA	15	20	15	15
SVIZZERA	20	20	20	20
TURCHIA	10	10		
OLANDA	10	20	10	10
PAESI NORDICI	10	20	10	10
UK	–	10	10	10

Tabella 4. Livelli di assunzione registrati nella popolazione adulta italiana per specifici nutrienti e valori di riferimento (PRI) indicati dai LARN 2014 in gravidanza e allattamento

	Livelli di assunzione registrati	PRI gravidanza	PRI allattamento
Omega-3 (+DHA)	170 mg*	250 mg(+100-200mg)	250 mg(+100-200mg)
Ferro	10,4 mg**	27 mg	11 mg
Iodio	85-88 µg***	200 µg (AI)	200 µg (AI)
Calcio	730 mg**	1.200 mg	1.000 mg
Acido folico	305 µg**	600 µg	500 µg
Vitamina D	2,3 µg**	15 µg	15 µg

*Tavani et al., 2000; ** Sette et al., 2011; *** LARN 2014.
AI: livelli di assunzione adeguata

Tabella 5. Contenuto di vitamina D (UI/100 g o UI/l) in alcuni alimenti.

Alimento	Contenuto medio di vitamina D, UI
Latte e latticini	
Latte vaccino	5-40/l
Latte di capra	5-40/l
Burro	30/100 g
Yogurt	2,4/100 g
Panna	30/100 g
Formaggi	12-40/100 g
Altri alimenti	
Maiale	40-50/100 g
Fegato di manzo	40-70/100 g
Dentice, merluzzo, orata, palombo	
Sogliola, trota, salmone, aringhe	300-1.500/100 g
Olio di fegato di merluzzo	400/5 ml
Tuorlo d'uovo	20/100 g

D è raccomandata in tutte le donne gravide, alla dose di 600 UI/die (15 mcg). Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D, i dosaggi dovrebbero essere superiori e pari a 1.000-2.000 UI/die. La profilassi con vitamina D dovrebbe essere prevista fin dall'inizio e per tutta la durata della gravidanza.

Data l'influenza dell'esposizione alla luce solare per il metabolismo della vitamina D, anche durante l'allattamento si pone l'attenzione sul rischio di deficit soprattutto per le etnie con cute iperpigmentata o con scarsa esposizione alla luce solare. L'assunzione abituale con l'alimentazione è in genere sufficiente, ma può risultare carente, particolarmente in situazioni di maggior fabbisogno e in aree e/o paesi in cui le loro fonti alimentari sono ridotte. Il latte materno, infatti, contiene quantità di vitamina D insufficienti (<80 UI/l) per la prevenzione del deficit di vitamina D nel primo anno di vita [49]. Un'assunzione pari a 15 µg/die (600 UI/die), come nella donna in età fertile, è pertanto necessaria per soddisfare il fabbisogno di tale vitamina durante l'allattamento, come raccomandato nel già citato documento di consenso delle società di pediatria. Tali livelli possono essere aumentati fino a 1.000-2.000 UI/die in caso di fattori di rischio di carenza della vitamina per tutta la durata dell'allattamento. Bisogna tuttavia ricordare che la supplementazione materna non è ritenuta sufficiente per i fabbisogni del neonato che va quindi supplementato direttamente.

Acido folico

Per la trattazione si rimanda al relativo capitolo in "ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO"

Bibliografia

1. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS; Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. Lancet. 2008 Jan 26;371(9609):340-57.
2. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, Webb P, Lartey A, Black RE; Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? Lancet. 2013 Aug 3;382(9890):452-77.
3. Berti C, Fekete K, Dullemeijer C, Trovato M, Souverein OW, Cavelaars A, Dhonukshe-Rutten R, Massari M, Decsi T, Van't Veer P, Cetin I. Folate intake and markers of folate status in women of reproductive age, pregnant and lactating women: a meta-analysis. J Nutr Metab. 2012;2012:470656.
4. Davanzo R, Maffeis C, Silano M et al. Allattamento al seno e uso del latte materno/umano. Position Statement 2015. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2415_allegato.pdf
5. Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. Int J Obes (Lond). 2015 Apr;39(4):642-9. doi: 10.1038/ijo.2015.15. Epub 2015 Jan 5.
6. Bruce KD. Maternal and in utero determinants of type 2 diabetes risk in the young. Curr Diab Rep. 2014 Jan;14(1):446. doi: 10.1007/s11892-013-0446-0.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. EFSA Journal 2013;11(1):3005. [112 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2013.3005.
8. Schaafsma G. The protein digestibility-corrected amino acid score. J Nutr. 2000 Jul;130(7):1865S-7S.
9. FAO/WHO Dietary protein quality evaluation in human nutrition Report of a FAO Expert Consultation 2011.
10. IOM. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. 2002.
11. LARN-Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana-IV Revisione. SICS Editore, Milano 2014.
12. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. for the Perinatal Lipid Intake Working Group Dietary fat intakes for pregnant and lactating women Br J Nutr 2007; 98:873-7.
13. Mennitti LV, Oliveira JL, Morais CA, Estadella D, Oyama LM, Oller do Nascimento CM, Pisani LP. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. J Nutr Biochem. 2015 Feb;26(2):99-111.
14. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6 Suppl):1467S-1476S.
15. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. JAMA. 2006 Oct 18;296(15):1885-99.
16. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. PLoS Med. 2009 Apr 28;6(4):e1000058. doi: 10.1371/journal.pmed.1000058.
17. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. Int J Cancer. 2003 May 20;105(1):113-6.
18. EFSA Scientific Committee, 2015. Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood. EFSA Journal 2015:13(1):3982, 36 pp.
19. Marangoni F, Poli A. n-3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. Int J Cardiol. 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S12-5.
20. Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. Am J Clin Nutr. 2008 Mar;87(3):548-57.
21. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. Acta Paediatr. 2011 Nov;100(11):1405-15. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02343.x
22. Sallis H, Steer C, Paternoster L, Davey Smith G, Evans J. Perinatal depression and omega-3 fatty acids: a Mendelian randomisation study. J Affect Disord. 2014 Sep;166:124-31. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.077. Epub 2014 May 9.
23. Lauritzen L, Carlson SE. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. Matern Child Nutr. 2011 Apr;7 Suppl 2:41-58.
24. Michaelsen KF, Dewey KG, Perez-Exposito AB, Nurhasan M, Lauritzen L, Roos N. Food sources and intake of n-6 and n-3 fatty acids in low-income countries with emphasis on infants, young children (6-24 months), and pregnant and lactating women. Matern Child Nutr. 2011 Apr;7 Suppl 2:124-40. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00302.x.
25. Agostoni C, Galli C, Riva E, Colombo C, Giovannini M, Marangoni F. Reduced docosahexaenoic acid synthesis may contribute to growth restriction in infants born to mothers who smoke. J Pediatr. 2005 Dec;147(6):854-6.
26. Agostoni C, Marangoni F, Grandi F, Lammardo AM, Giovannini M, Riva E, Galli C. Earlier smoking habits are associated with higher serum lipids and lower milk fat and polyunsaturated fatty acid content in the first 6 months of lactation. Eur J Clin Nutr. 2003 Nov;57(11):1466-72.
27. Allen L H Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2005;71(5 Suppl): 1280S-1284S
28. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NA. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. Br J Nutr. 2015 Jun 28;113(12):1985-92. doi: 10.1017/S0007114515001166.
29. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, Morris JM, Powell KL, Tasevski V, Nassar N. Iron deficiency in early pregnancy using serum ferritin and soluble transferrin receptor concentrations are associated with pregnancy and birth outcomes. Eur J Clin Nutr. 2015 Sep 16. doi: 10.1038/ejcn.2015.157. [Epub ahead of print].
30. Stevens G, Finucane M, De-Regil L, Paciorek C, Flaxman S, Branca F, et al. Global,regional, and national trends in total and severe anaemia preva-

lence in children and pregnant and non-pregnant women. Lancet Global Health 2013;1(1): e16–e25.
31. Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. Ann Nutr Metab. 2015;66(2-3):80-92.
32. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2015 Oct 6;163(7):529-36.
33. Krebs NF, Domellöf M, Ziegler E. Balancing Benefits and Risks of Iron Fortification in Resource-Rich Countries. J Pediatr. 2015 Oct;167(4 Suppl):S20-5.
34. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Tafforeau J, Van Oyen H, De Schepper J. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. Nutr Res. 2015 Nov;35(11):975-81.
35. Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. Eur J Clin Nutr. 2015 Feb;69(2):211-5. doi: 10.1038/ejcn.2014.206.
36. Novaković R, Cavelaars AE, Bekkering GE, Roman-Viñas B, Ngo J, Gurinović M, Glibetić M, Nikolić M, Golesorkhi M, Medina MW, Satalić Z, Geelen A, Serra Majem L, van't Veer P, de Groot LC. Micronutrient intake and status in Central and Eastern Europe compared with other European countries, results from the EURRECA network. Public Health Nutr. 2013 May;16(5):824-40.
37. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012 Jul;26 Suppl 1:108-17.
38. Olivieri A, Vitti P (Ed.). Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/6).
39. Lombardi-Boccia G, Aguzzi A, Cappelloni M, Di Lullo G, Lucarini M. Total-diet study: dietary intakes of macro elements and trace elements in Italy. Br J Nutr. 2003 Dec;90(6):1117-21.
40. Allen LH, Kerstetter JE. "Calcium" in: Encyclopedia of Human Nutrition. Elsevier, 2005.
41. Freisling H, Fahey MT, Moskal A, Ocké MC, Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. J Nutr. 2010 Jul;140(7):1280-6. doi: 10.3945/jn.110.121152.
42. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. 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.
43. Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, Schoenmakers I, Jarjou LM, Prentice A. Calcium economy in human pregnancy and lactation. Nutr Res Rev. 2012 Jun;25(1):40-67. doi: 10.1017/S0954422411000187.
44. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? J Hum Nutr Diet. 2014 Oct;27(5):434-42. doi: 10.1111/jhn.12226.
45. Lamberg-Allardt C, Ala-Houhala M, Ahola M, Parviainen MT, Räsänen L, Visakorpi J. Vitamin D status of children and adolescents in Finland. Ann Nutr Metab. 1986;30(4):267-72.
46. SIPPS-SIP- FIMP. CONSENSUS 2015 Vitamina D in età pediatrica. RIPPS Supplemento al numero 3 - ANNO X - 2015 – ISSN
47. De Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 14;1:CD008873. [Epub ahead of print]
48. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr Bull. 2014 Dec;39(4):322-350.
49. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008; 122(5): 1142-52.

DIETE PARTICOLARI

Un'attenzione particolare va posta ai gruppi di popolazioni femminili in età fertile, e a maggior ragione durante la gravidanza e l'allattamento, che seguano a vario titolo diete di esclusione. Per questi gruppi aumenta infatti considerevolmente il rischio di non raggiungere l'apporto di nutrienti adeguato per sostenere la salute della madre e del bambino.

La recente elaborazione dei dati ottenuti nell'ambito dello studio INRAN-SCAI conferma l'importanza di alcune categorie di alimenti, spesso oggetto di esclusione selettiva dalla dieta, nel facilitare il raggiungimento di un adeguato apporto giornaliero di alcuni nutrienti[1].

In Italia, per esempio, latte e derivati contribuiscono per più del 50% al calcio assunto quotidianamente con i cibi (oltre che al 28% del fosforo e al 21% dello zinco): l'eliminazione di questi prodotti dalla dieta richiede dunque un'opportuna e attenta sostituzione.

Anche per il ferro, al quale concorrono in misura paragonabile diverse categorie di alimenti, va considerato che il 30% circa della razione giornaliera viene dagli alimenti di origine animale (carne, pesce, latte e derivati e uova): l'adozione di una dieta di tipo vegano può comportare un'importante riduzione dell'apporto di questo minerale.

Tra l'altro, carne, pesce e uova rappresentano anche le fonti primarie di vitamina D esogena (circa 37, 20 e 19% rispettivamente). Pertanto, la scelta di escludere una fonte alimentare di nutrienti per i quali già si ravvede il rischio di deficit in gravidanza (e durante l'allattamento) deve essere discussa con il medico al quale spetta la decisione di integrare le abitudini alimentari o supplementare.

Adolescenza

La gravidanza in età adolescenziale si associa all'aumento del rischio di nati prematuri e con basso peso alla nascita di pari passo con l'abbassarsi dell'età della madre[2]. Più che alla riduzione dello sviluppo della placenta l'età della madre sembra essere positivamente correlata alla funzione della placenta stessa, che risulta alterata nelle gestanti più giovani. Alcuni studi hanno dimostrato che, oltre all'immaturità biologica, anche lo status nutrizionale dell'adolescente potrebbe svolgere un ruolo non secondario nell'insorgenza di complicanze nel periodo perinatale. Ad esempio, tra le gestanti di meno di 18 anni di età è più diffusa l'abitudine al consumo di alimenti ad elevata densità energetica[3].

A fronte di un incremento ponderale adeguato e all'accumulo di adeguate riserve durante le prime fasi della gravidanza, le gestanti adolescenti non sembrano mobilizzare correttamente le proprie riserve di grasso nelle fasi finali della gravi-

danza, per mantenere un'ottimale crescita fetale; è possibile che tale incapacità dipenda dalla tendenza dell'organismo materno a "tenere per sè" queste riserve, per garantire il completamento del proprio sviluppo.

Infatti, l'adolescenza è un periodo particolarmente delicato dell'età evolutiva: il corpo cresce rapidamente, si registrano cambiamenti ormonali e cambia il fabbisogno nutrizionale. Oltre al dispendio energetico, aumenta la necessità di proteine, ferro, calcio, zinco, acido folico e vitamine A, C e D (LARN 2014). L'alimentazione in età adolescenziale, dunque, dovrà prestare particolare attenzione a un corretto consumo degli alimenti che contengono questi nutrienti. Purtroppo, però, nel periodo della vita compreso tra l'inizio della pubertà e l'inizio dell'età adulta le abitudini alimentari sono fortemente condizionate da quelle comportamentali. A quest'età, grazie ad una maggiore autonomia, disponibilità economica e libertà di movimento, possono presentarsi varie occasioni per compiere scelte alimentari autonome al di fuori dell'ambiente domestico e aumentare quindi il rischio di un'alimentazione complessivamente squilibrata. Gli adolescenti, poi, sono portati a saltare i pasti e a sviluppare abitudini alimentari irregolari, come saltare la prima colazione. Inoltre, molta attenzione va posta alla tendenza, in questo periodo della vita, specie tra le ragazze, a seguire un'alimentazione non equilibrata per cercare di ridurre il peso corporeo.

Normalmente, il fabbisogno energetico degli adolescenti ha un andamento proporzionale al ritmo di crescita e gli individui valutano il proprio fabbisogno energetico con notevole precisione in base all'appetito. Di conseguenza, la maggior parte degli adolescenti mantiene un proprio equilibrio energetico e una dieta varia fornisce i nutrienti necessari a garantire una crescita e uno sviluppo ottimali. Lo stress e i turbamenti emotivi possono tuttavia influire negativamente sull'equilibrio energetico degli adolescenti, determinando un consumo insufficiente o eccessivo di cibo.

La gestazione e l'allattamento in età adolescenziale meritano dunque particolare attenzione anche dal punto di vista alimentare. All'aumento delle esigenze nutrizionali tipico della fase di crescita e di sviluppo, vi è il rischio reale che si scateni una sorta di "competizione nutrizionale" con il feto. Acido folico, ferro, zinco, calcio, vitamina C e vitamina D (oltre all'energia), per i quali il fabbisogno è fisiologicamente aumentato con la gravidanza e l'allattamento sono generalmente inadeguati nella dieta delle ragazze che spesso non ricorrono a integratori di acido folico per ignoranza o perché la loro gravidanza non è stata programmata.

La limitata disponibilità di dati relativi a quelli che dovrebbero essere i fabbisogni nutrizionali delle adolescenti durante la gravidanza e l'allattamento, rende pertanto indispensabile una valutazione più approfondita del loro stato nutrizionale.

Gravidanze dopo i 40 anni o in donne con patologie croniche

Le gravidanze ottenute in età superiore ai 40 o con patologie specifiche presentano maggior rischio di sviluppare patologie come ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, crescita fetale alterata. Pertanto devono essere seguite in modo da ottimizzare la nutrizione materna e ridurre i rischi di patologia. Queste gravidanze necessitano di ambulatori dedicati dove sia posta attenzione alla valutazione del rischio di carenze nutrizionali e venga effettuato un counseling specifico. L'efficacia di questi interventi soprattutto già in fase preconcezionale è ricavabile dagli studi che associano diete di tipo mediterraneo o di tipo cosiddetto "prudente" con una riduzione di parto prematuro, preeclampsia, IUGR ed esiti avversi della gravidanza legati al momento del parto.

Gravidanze multiple e ripetute

Un'attenta valutazione dello status dei principali micronutrienti, finalizzata ad ottimizzare l'apporto con la dieta e la supplementazione associata, è particolarmente indicata nelle donne che vanno incontro a gravidanze ripetute. Il fabbisogno nutrizionale della gestante, infatti, diventa ancora più critico in caso di gravidanze multiple o a breve distanza di tempo l'una dall'altra, con l'aumento del rischio di deplezione delle riserve materne[4]. Per quanto riguarda il ferro, ad esempio, alcuni studi hanno riportato un aumento del rischio di anemia ferro priva nelle madri e nei bambini fino ai 6 mesi di vita, in associazione con bassi livelli di emoglobina nei primi due trimestri di gravidanza. Alcuni studi hanno dimostrato i benefici associati alla supplementazione con calcio, magnesio, zinco, multivitaminici e acidi grassi essenziali nella riduzione delle complicanze durante la gravidanza e nel mantenimento della salute dei neonati.

In caso di gravidanze ripetute, particolare attenzione deve essere

prestata anche al peso della madre nelle fasi che intercorrono tra una gestazione e l'altra[5].

L'allattamento al seno deve essere raccomandato anche nel caso dell'insorgenza di una nuova gravidanza, in particolare durante il primo e il secondo trimestre. Non vi sono infatti evidenze scientifiche a supporto di preoccupazioni per la crescita fetale, il rischio d'aborto e di parto pretermine, né per la composizione del latte materno, in paesi di buon livello socio-economico. Anche in assenza di evidenze altrettanto solide, la SIMP ritiene che l'allattamento al seno sia sostenibile anche nel terzo trimestre di gravidanza, sottolineando la necessità di ulteriori studi per verificare le conseguenze dell'allattamento durante la gravidanza sulla salute della madre, del feto, del lattante, e in ultima analisi sulla crescita del nascituro[6].

Precedenti interventi di chirurgia bariatrica

La chirurgia bariatrica viene riservata ai casi di obesità grave, al fine di ottenere un calo ponderale a lungo termine. Come è noto, questi interventi inducono una situazione di malassorbimento, sia dei macronutrienti (e quindi delle calorie) e sia di micronutrienti. Questa condizione di malassorbimento può comportare stati di carenza prolungati che si riflettono sull'apporto inadeguato al feto durante la gestazione e livelli inadeguati degli stessi nutrienti nel latte materno, in caso di concepimento nella fase post chirurgica.

Recentemente, da un'osservazione su più di 627.000 gestanti svedesi è emersa un'associazione tra gravidanze successive a interventi di chirurgia bariatrica e riduzione del rischio di diabete gestazionale e macrosomia alla nascita, rispetto alla condizione iniziale di obesità[7]. Tuttavia gli stessi autori hanno rilevato un tasso di mortalità perinatale nettamente superiore a quello registrato nella popolazione generale svedese, attribuibile alle potenziali complicanze post-chirurgiche, oltre ad un aumento del rischio di parto pretermine e della frequenza di nati con basso peso alla nascita.

Tali effetti sono stati messi in relazione anche con carenze nutrizionali da malassorbimento, che nel bambino si possono manifestare con disturbi visivi (vitamina A), neurologici e dello sviluppo (vitamina B_{12}) e difetti del tubo neurale (folati)[8].

La composizione del latte di donne sottoposte a chirurgia bariatrica non sembra invece diversa da quella di donne sane.

In conclusione, i dati disponibili supportano l'opportunità di una valutazione clinica anche sotto il profilo nutrizionale per tutte le donne in gravidanza e poi durante l'allattamento, allo scopo di prevenire e/o correggere possibili stati di carenza di alcuni specifici nutrienti con interventi mirati all'appropriato arricchimento della dieta.

Bibliografia

1. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C; INRAN-SCAI 2005-6 Study Group. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06--part 1: nutrient intakes in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011 Dec;21(12):922-32. doi: 10.1016/j.numecd.2010.03.001.
2. Wallace J, Bourke D, Da Silva P, Aitken R. Nutrient partitioning during adolescent pregnancy. Reproduction. 2001 Sep;122(3):347-57.
3. Lenders CM, McElrath TF, Scholl TO. Nutrition in adolescent pregnancy. Curr Opin Pediatr. 2000 Jun;12(3):291-6.
4. Luke B. Nutrition in multiple gestations. Clin Perinatol. 2005 Jun;32(2):403-29, vii
5. Wallace JM, Bhattacharya S, Campbell DM, Horgan GW. Inter-pregnancy weight change impacts placental weight and is associated with the risk of adverse pregnancy outcomes in the second pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jan 22;14:40. doi: 10.1186/1471-2393-14-40
6. Cetin I, Assandro P, Massari M, Sagone A, Gennaretti R, Donzelli G, Knowles A, Monasta L, Davanzo R; Working Group On Breastfeeding, Italian Society Of Perinatal Medicine And Task Force On Breastfeeding, Ministry Of Health, Italy. Breastfeeding during Pregnancy: Position Paper of the Italian Society of Perinatal Medicine and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. J Hum Lact. 2014;30:20-27
7. Johansson K, Stephansson O, Neovius M. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2267. doi: 10.1056/NEJMc1503863.
8. Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, Devlieger R. Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. Adv Nutr. 2015 Jul 15;6(4):420-9. doi: 10.3945/an.114.008086.

FATTORI AUXOLOGICI MATERNI

Lo scopo principale dell'assistenza prenatale è assicurare la nascita di un bambino sano con i minori rischi possibili per la madre. Per questo motivo identificare precocemente le donne con un aumentato rischio di complicanze mediche, di potenziali complicazioni in gravidanza e di esiti fetali avversi è importante per minimizzare i rischi per la salute materna e neonatale.

I processi di sviluppo e crescita fetale, come anche alcune variazioni fisiologiche materne che avvengono durante la gravidanza, dipendono strettamente dallo stato nutrizionale della donna.

Il peso materno e il suo stato nutrizionale pregravidico, l'Indice di massa corporea e l'aumento di peso durante tutto il periodo gestazionale dunque rappresentano fattori determinanti che possono certamente influenzare il benessere della donna e del nascituro, sia a breve che a lungo termine[1-5]

Al primo controllo di una donna in stato di gravidanza, oltre ad effettuare una valutazione attuale, va indagato il peso e calcolato il BMI

Tabella 1: Di quanti chili è possibile aumentare durante la gravidanza? [Obesity in Pregnancy, 2015]

Peso pre-gravidico	BMI	Aumento di peso raccomandato nei 9 mesi	Aumento di peso nel 2-3° trimestre
Sottopeso	**<18.5**	12,5-18 kg	0,51 kg (0,44-0,58 kg/sett)
Normopeso	**18.5-24.9**	11,5-16 kg	0,42 kg (0,35-0,50 kg/sett)
Sovrappeso	**25.0-29.9**	7-11,5 kg	0,28 kg/sett (0,23-0,33 kg/sett)
Obeso	**≥ 30.0**	5-9 kg	0,22 kg/sett (0,17-0,27 kg/sett)

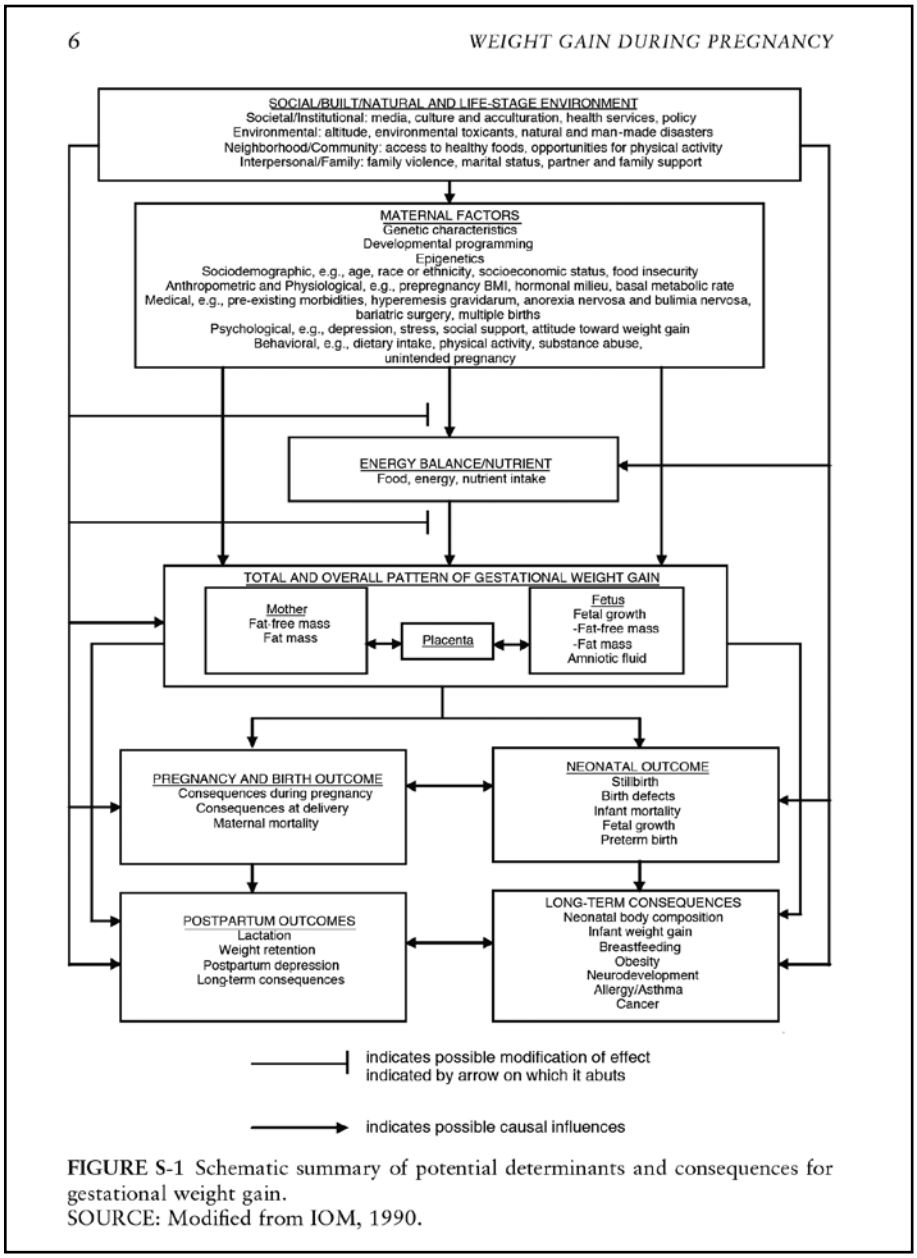


FIGURE S-1 Schematic summary of potential determinants and consequences for gestational weight gain.
SOURCE: Modified from IOM, 1990.

Reference figura: Weight Gain During **Pregnancy**: **Reexamining** the **Guidelines** Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM **Pregnancy Weight Guidelines** et al. . (2009)

pregravidico. È infatti noto che le gravidanze di donne sovrappeso ed obese sono accompagnate da maggiori rischi sia per la mamma che per il figlio durante la gravidanza, in fase perinatale e postnatale, se paragonate alle gravidanze di donne con peso pregravidico normale. Più aumenta il BMI, più cresce la proporzione dei soggetti a rischio.[6-17]

Ma allora la magrezza è sempre salutare? No! Anche le donne con un BMI preconcezionale basso hanno un rischio aumentato di parto pretermine e di morbilità e mortalità neonatale, correlata direttamente alla prematurità (17,19). Quindi, idealmente, lo status nutrizionale ed il BMI andrebbero determinati prima della ricerca di gravidanza. Nelle donne obese non gravide, una riduzione del peso corporeo di almeno il 10% è raccomandata dal NIH (National Institute of Health) al fine di tutelare la salute ed il futuro concepimento (17). Pertanto un adeguato counselling preconcezionale (Tab. 1) ed interventi sul peso pregravidico possono essere di grande rilievo per minimizzare i numerosi potenziali effetti avversi su gravidanza, parto e benessere del nascituro (1,18).

Anche l'eccessivo o il ridotto incremento ponderale in gravidanza rappresentano una condizione di rischio di complicanze per la madre e per il suo bambino. L'aumento di peso in gravidanza si attribuisce a diversi fattori,genetici ed epigenetici influenzanti il metabolismo materno (19).

Per la trattazione completa si rimanda al capitolo sul BMI in "ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO"

Per quanto riguarda Fumo, Alcool ed assunzione di Caffè si rimanda al capitolo "PRINCIPALI AGENTI (EPI) GENOTOSSICI"

Bibliografia

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 121:210.
2. Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 167:149.
3. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 Suppl 1:285.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 121:213.
5. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. Circulation 2010; 121:2557.
6. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2009;301:636–50.
7. Myles TD, Gooch J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. Obstet Gynecol 2002;100:959–64.
8. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy A, Persson M, Wikström A, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. JAMA 2013;309:2362–70.
9. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer M. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 1998;338:147–52.
10. Doherty D, Magann E, Francis J, Morrison J, Newnham J. Prepregnancy body mass index and pregnancy outcomes. Int J Gynaecol Obstet 2006;95:242–7.
11. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. Am J Public Health 2001;91:436–40.
12. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. Epidemiology 2007;18:234–9.
13. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing body mass index. Ann Epidemiol 2005;15:475–82.
14. Blomberg M. Maternal obesity, mode of delivery, and neonatal outcome. Obstet Gynecol 2013;122:50–5.
15. McDonald SD, Hans Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. BMJ 2010;341:c3428.
16. Hood DD, Dewan DM. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. Anesthesiology 1993;79:1210–8.
17. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):133-43
18. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1998. Report No. NIH Publication No. 98-4083.
19. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines et al. . (2009)

DROGHE[1,2]

Secondo l'American Academy of Pediatrics e l'ACOG il 10% dei feti sono stati esposti ad una o più droghe durante la gravidanza. È tuttavia difficile stabilire con chiarezza che influenza abbiano queste sostanze sugli esiti neonatali, a causa della frequente presenza di fattori confondenti quali l'abuso concomitante di più sostanze ed alcoolici, un cattivo stato di salute, le condizioni di svantaggio socioeconomico, la malnutrizione ed il maggior tasso di malattie infettive delle donne che fanno uso di droghe durante la gravidanza. Bisogna considerare inoltre gli effetti negativi che possono avere sostanze tossiche che possono contaminare le sostanze d'abuso, quali pesticidi, erbicidi o piombo, o che possono esservi aggiunte durante la preparazione, come stricnina, arsenico, antistaminici, warfarin, segatura.

Marijuana

La marijuana è la più comune droga utilizzata in gravidanza. La prevalenza del suo consumo varia in base a età, etnia e stato socioeconomico della madre. La prevalenza in letteratura va dal 2 - 5% fino al 15 - 30% in donne a rischio, giovani, residenti in aree urbane e in condizioni di svantaggio socioeconomico. Delle donne che utilizzano marijuana, circa il 50% ne fa uso anche durante la gravidanza. I metaboliti della marijuana attraversano la placenta e sono contenuti nel latte materno e possono richiedere fino a 30 giorni per essere completamente eliminati. In modelli animali la loro concentrazione plasmatica fetale è il 10% di quella materna dopo un'esposizione acuta, significativamente maggiore se l'utilizzo è abituale.

I recettori cannabinoidi sono espressi nel sistema nervoso centrale a partire dalla 14° settimana di gestazione; studi su animali hanno dimostrato che l'esposizione alla marijuana in utero può interferire con il corretto sviluppo del sistema nervoso centrale e sembra, inoltre, che essa possa amplificare gli effetti apoptotici dell'etanolo.

La marijuana non è considerata una sostanza teratogena; sembra invece evidente un'associazione tra cannabis e basso peso alla nascita, parto pretermine e ricovero in terapia intensiva neonatale. A lungo termine l'esposizione alla marijuana viene associata con disturbi dell'attenzione, della memoria, di comportamento e di coordinazione[1].

Amfetamine

Le amine simpaticomimetiche non sono considerate sostanze teratogene, ma è stata osservata una loro associazione con ritardo di crescita fetale, ipertensione gestazionale, preeclampsia, distacco di placenta, parto pretermine, morte fetale, neonatale ed infantile e disturbi comportamentali nell'infanzia. Gli effetti sullo sviluppo a lungo termine non sono noti.

Cocaina

La cocaina attraversa facilmente la placenta e la barriera ematoencefa-

lica fetale; il suo utilizzo durante la gravidanza può essere causa di effetti avversi che sono legati soprattutto alla sua azione vasocostrittiva ed ipertensiva: distacco di placenta, emorragia cerebrale, danno miocardico. Sono state inoltre descritte associazioni tra l'abuso di cocaina in gravidanza ed anomalie congenite (palatoschisi, cardiopatie e nefropatie), ritardo di crescita e parto prematuro, così come con disturbi del comportamento e dello sviluppo cognitivo.

I neonati figli di madri che hanno utilizzato cocaina in gravidanza possono presentare anomalie neurocomportamentali nei primi giorni di vita. Sono più frequenti disturbi neurologici come tremori, irritabilità, apnea e tachipnea, risposte anomale agli stimoli ed anomalie transitorie dell'EEG. Non sembrano esistere invece complicanze neonatali attribuibili all'astinenza.

Sul lungo termine sono stati associati all'utilizzo di cocaina problemi comportamentali e disturbi dell'attenzione e dell'apprendimento.

Oppioidi

Gli oppioidi non sono considerati teratogeni, anche se alcuni studi hanno riportato un rischio lievemente aumentato di spina bifida, gastroschisi ed altre anomalie congenite in donne esposte a queste sostanze in epoca periconcezionale. L'abuso di oppioidi sembra associato ad un aumento di rischio di parto prematuro, neonato piccolo per epoca gestazionale, distacco di placenta, ritardo di crescita, morte endouterina fetale.

È frequente inoltre in nati da madri dipendenti da eroina la sindrome da astinenza neonatale (fino al 90% dei neonati), che si manifesta con irritabilità del sistema nervoso centrale, convulsioni, tachipnea, apnea, difficoltà nell'alimentazione. Il metadone, ampiamente utilizzato nelle donne dipendenti da eroina in gravidanza, è associato ad un aumentato rischio di parto prematuro e ritardo di crescita intrauterino, così come a sindrome da astinenza neonatale, che si manifesta nel 40-70% dei casi, può protrarsi più a lungo rispetto ai neonati che sono stati esposti ad eroina e può insorgere fino ad un mese dopo la nascita.

Bibliografia

1. ACOG Committee Opinion 637, 2015; Marijuana Use During Pregnancy and Lactation
2. ACOG Committee Opinion 524, 2012; Opioid Abuse, Dependence, and Addiction in Pregnancy

SVANTAGGIO SOCIOECONOMICO IN GRAVIDANZA

Numerosi studi correlano fattori socioeconomici a esiti sfavorevoli della gravidanza.

Una review del 2011 ha studiato l'accesso ai controlli ostetrici in relazione a età, istruzione e status socioeconomico[1]. Essa dimostra come ci siano vari fattori che determinano un accesso tardivo e discontinuo alle cure ostetriche:

- Giovane età materna (<20 anni)
- Basso livello d'istruzione (aver frequentato la scuola per meno di 9 anni)
- Essere immigrate o di colore
- Essere nubili
- Non avere un'assicurazione sanitaria (studi eseguiti negli Stati Uniti o in paesi senza assistenza sanitaria gratuita)
- Pluriparità
- Vivere in un'area disagiata (più del 60% degli abitanti al di sotto della soglia di povertà, alti tassi di disoccupazione, di famiglie monogenitoriali, di bassi livelli di istruzione)
- Fumare in gravidanza o vivere in un'area in cui è di uso comune fumare in gravidanza
- Scoprire tardi la gravidanza

Lo svantaggio socioeconomico è correlato a varie complicanze ostetriche, tra cui le più frequenti sono il parto pretermine e il basso peso alla nascita.

Adolescenti[2]

È noto che le gravidanze di donne adolescenti siano a maggior rischio di complicanze rispetto alle gravidanze di donne adulte. Uno studio statunitense del 2006 ha analizzato circa 4 milioni di gravidanze di donne di età inferiore ai 25 anni, utilizzando le donne tra i 20 e i 24 anni come gruppo di controllo. Si è visto che le gravide adolescenti erano in maggior percentuale di etnia afroamericana, nubili, fumatrici. Esse inoltre hanno avuto un aumento di peso minore e un accesso minore ai servizi di assistenza ostetrica rispetto al gruppo di controllo.

I tassi di minaccia e di parto pretermine, di basso peso alla nascita, di IUGR anche grave, di basso indice di Apgar e di mortalità neonatale erano maggiori nelle gravidanze da madre adolescente che nel gruppo di controllo.

Per escludere i fattori confondenti dovuti allo status socioeconomico, nel gruppo delle adolescenti sono state estratte le ragazze bianche, sposate, di livello d'istruzione adeguato per età e non fumatrici con risultati simili se paragonate al gruppo di controllo.

Lo studio ha quindi concluso che l'essere adolescente è un rischio indipendente per esiti ostetrici sfavo-

revoli.
In particolare, le gravidanze in donne molto giovani (entro i 2 anni dal menarca) sono ad alto rischio per l'immaturità dell'apparato genitale, in particolare della vascolarizzazione della cervice, per il rischio di infezioni subcliniche e per la produzione di prostaglandine. Tutto ciò aumenta il rischio di parto pretermine. Inoltre le adolescenti che non hanno ancora completato la crescita, tendono a competere con il feto per i nutrienti, rendendo ancora più critico un adeguato aumento di peso in gravidanza.

Homeless[3]

Anche la categoria delle donne in gravidanza e senzatetto è a rischio sotto tanti punti di vista.
Infatti, le donne homeless sono a rischio di:

- Malattie croniche
- Malattie infettive
- Abuso di sostanze
- Malattie psichiatriche
- Essere vittima di violenza

In maniera maggiore rispetto a donne povere ma con fissa dimora.
Per di più, la gravidanza nelle homeless rappresenta un problema ancora maggiore e più delicato. Le gravide homeless sono più giovani delle non homeless, spesso adolescenti, che sfuggono da una condizione familiare di violenza e abuso, o per le quali la gravidanza ha rappresentato una rottura con la famiglia.
La gravidanza può esser un motivo di licenziamento o di difficoltà di impiego, cosa che rende peggiore la situazione economica di queste donne.
Un ulteriore problema per questa categoria, è che spesso i ricoveri per indigenti non accettano le donne in gravidanza per timore di possibili complicazioni non facilmente gestibili dal personale.
Come ci si può aspettare, gli esiti ostetrici sono sfavorevoli nelle donne homeless. Le complicazioni più comuni sono il parto pretermine e il basso peso alla nascita, dovute a uno scarso accesso alle cure, una nutrizione scadente, l'abuso di sostanze, le malattie psichiatriche, l'alto tasso di infezioni e le comorbilità mediche.
Per questo una gravida homeless deve essere seguita in maniera più attenta dagli operatori medici. Oltre alle indagini di routine, andrebbero indagate più approfonditamente:

- Violenza domestica
- Abuso di sostanze
- Malattie mentali
- Patologie cutanee (pidocchi, scabbia, infezioni batteriche della cute, tutti endemici nella popolazione homeless)
- Salute odontoiatrica e acuità visiva
- Stato delle vaccinazioni
- Patologie infettive. In aggiunta ai test infettivi di routine, indagare:
  - Chlamydia
  - Gonorrea
  - Epatite C, già dalla prima visita
  - Tubercolosi

Bisogna inoltre riferirsi ai servizi sociali per cercare un ricovero a queste donne.
In caso una homeless si presenti per la prima volta in travaglio durante il terzo trimestre, si consiglia di:

- Indagare l'epoca gestazionale ed eventuali patologie mediche o ostetriche
- Eseguire esami ematochimici di routine (emocromo, emogruppo e test di Coombs, glicemia immunità per la rosolia), un'urinocoltura, e uno screening per le malattie sessualmente trasmesse, la tubercolosi e le sostanze d'abuso.
- Eseguire un test rapido all'HIV: spesso le homeless sono HIV positive e una terapia antiretrovirale intrapartum riduce il rischio di trasmissione verticale del virus.
- Profilassi antibiotica dell'infezione da Streptococco Agalatiae di gruppo B se:
  - Stato colturale sconosciuto e febbre intraparto
  - Travaglio di parto pretermine
  - Rottura delle membrane da più di 18 ore

Dopo il parto, indagare i progetti della donna: se si ha il sentore che questa possa tornare alla sua vita senza tetto con il neonato, o se la situazione desta altre particolari preoccupazioni, rivolgersi ai servizi sociali.

La morbilità e la mortalità sono maggiori nei **figli di madri homeless** rispetto ai bambini di famiglia povera ma con fissa dimora. In particolare, i bambini homeless sono a maggior rischio di otite media, diarrea, bronchite, scabbia, pidocchi, carie dentaria, asma, incidenti e traumi. Per questo è molto importante che il pediatra riconosca questa categoria a rischio per effettuare un follow up più serrato o eventualmente rivolgersi ai servizi sociali.

Carcerate[4]

Le donne carcerate in genere provengono da ambienti degradati, e le loro gravidanze sono in gran parte non programmate e compromesse da scarsi controlli ostetrici, nutrizione scadente, violenza domestica, povertà, abuso di alcool e sostanze, malattie sessualmente trasmesse e infezioni. Le complicanze più frequenti, come in altre situazioni di svantaggio sociale, sono il

parto pretermine e il basso peso alla nascita.

Tuttavia, si è visto che gli esiti ostetrici e neonatali migliorano con l'allungamento del periodo di detenzione (minor tasso di prematurità), inoltre le donne carcerate, rispetto alle donne con svantaggio socioeconomico che stanno in comunità, hanno un minor rischio di morte fetale endouterina e di basso peso alla nascita.

Questo è dovuto a un maggiore accesso alle cure da parte della gestante in carcere, all'impossibilità di accedere a sostanze d'abuso, alla maggior protezione da atti di violenza e alla migliore nutrizione.

Vari fattori andrebbero gestiti nelle gravide carcerate:

1. Se esiste una figura medica di riferimento, il curante ginecologo dovrebbe contattarla per agire in equipe.
2. Valutare l'accesso della donna a glucometri, farmaci e assistenza medica h24.
3. Valutare le tempistiche di un eventuale trasferimento in ospedale in caso di emergenza.
4. Essere sicuri che la donna non esegua lavori che mettono a rischio la gravidanza (rischio di caduta, sollevamento di pesi).
5. Provvedere a un'adeguata alimentazione e supplementazione vitaminica.
6. Prestare particolare attenzione alle infezioni e alle malattie sessualmente trasmesse. In particolare, oltre ai test di routine (epatiti, sifilide, HIV, Toxo e Rubeo), nelle carcerate andrebbero ricercati:
   - Gonorrea,
   - Tubercolosi
   - HCV
   - Trichomonas

   Questo per il maggior rischio di infezione: una diagnosi e terapia precoce possono prevenire eventuali complicazioni materne e fetali, oltre a ridurre il rischio di trasmissione verticale.
7. Eseguire screening per: alcool, benzodiazepine e barbiturici per prevenire una sindrome d'astinenza. In caso si trovi una dipendenza per queste sostanze, essa dovrebbe essere trattata durante la detenzione.
8. Screenare il fumo di sigaretta e proporre la cessazione dello stesso.
9. Fornire le giuste informazioni su eventuali test di diagnosi prenatale e sul travaglio e parto, poiché una donna carcerata non sempre ha la possibilità di confrontarsi con i familiari o di trovare informazioni su giornali o internet.
10. Se la donna viene rilasciata prima del parto, programmare un'assistenza ostetrica anche sul territorio.

In donne con gravidanze complicate (es ipertensione o diabete), bisogna fornire un certificato di gravidanza a rischio che assicuri che le particolari esigenze della donna siano garantite (es controllo glicemia capillare, controllo PA, uso di farmaci). Il miglior modello è quello a "a tre braccia" che includa il personale medico, la donna e il personale di sicurezza.

L'assistenza al neonato è un problema discusso, poiché non sempre la struttura carceraria ha la possibilità di farsi carico del neonato. Molto spesso esso viene affidato a parenti della madre, al padre o ai servizi sociali.

Anche l'allattamento al seno è raramente possibile. Idealmente, si potrebbe richiedere alla madre di tirare il latte prima del parto in modo che questo sia disponibile al neonato. In caso di neonato affida ai familiari della donna, essi potrebbero portare il latte materno che la madre tira e conserva in ordine di favorire l'allattamento al seno anche a distanza.

I figli di madre carcerata sono a maggior rischio di stress. Oltre l'incarcerazione della madre, motivo di stress di per sé per un bambino, la situazione è spesso aggravata da povertà, uso di sostanze da parte dei genitori, violenza domestica e mancanza per questi bambini di persone che realmente di prendano cura di loro. Questo mette a rischio i bambini di sviluppare essi stessi dei disturbi del comportamento e problemi nello sviluppo.

Bibliografia

1. Feijen-de Jong EI1, et al. Determinants of late and/or inadequate use of prenatal healthcare in high-income countries: a systematic review. Eur J Public Health. 2012 Dec;22(6):904-13. doi: 10.1093/eurpub/ckr164. Epub 2011 Nov 21.
2. Xi-Kuan Chen, et al. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study International Journal of Epidemiology 2007;36:368–373 doi:10.1093/ije/dyl284
3. Nicole Ruddock Hall, MD Sheryl D Perriatt, BSN, RNC, FAACM Casey W Hedges, LCSW Prenatal care for homeless women, www.uptodate.com
4. Robert L Barbieri, MD Prenatal care for incarcerated women, www.uptodate.com

ESERCIZIO FISICO IN GRAVIDANZA

È stato dimostrato che l' esercizio fisico in una gravidanza fisiologica è sicuro sia per la madre che per il feto[1]. Tali benefici includono il miglioramento della forma fisica, la prevenzione di un eccessivo incremento ponderale, la prevenzione di obesità, diabete gestazionale,

ipertensione, depressione materna, riduzione del numero di tagli cesarei[2]. Inoltre, l' esercizio fisico materno è stato collegato con un adeguato incremento di peso fetale[3] e previene lo sviluppo di patologie croniche nei neonati[4]. Al contrario, l'inattività fisica e uno stile di vita sedentario sono stati associati con lo sviluppo di obesità e le sue complicanze quali diabete, ipertensione, patologie cardiovascolari, sindrome metabolica e depressione. L'inattività fisica è stata associata a complicanze durante la gravidanza, durante il travaglio e il parto, alla nascita di bambini di elevato peso (macrosomi >4 kg), obesità infantile e maggiore suscettibilità allo sviluppo di patologie croniche anche nel bambino[5].

Anche se uno stile di vita sano in gravidanza possa essere intuitivo, molte donne in gravidanza non praticano esercizio fisico o non ne praticano abbastanza ponendo quindi le basi per lo sviluppo di eccessivo incremento ponderale e obesità materna e in ultima analisi obesità anche nel bambino.

Le linee guida sottolineano e specificano che le donne che prima della gravidanza praticavano esercizio fisico di elevata intensità (come ad esempio corsa o jogging) possono continuare a praticare tale attività durante la gravidanza e nel periodo post-partum ammesso che mantengano un buono stato di salute e che ne discutano con il loro medico curante per programmare e modulare l' attività fisica nel tempo. Gli stessi medici dovrebbero essere incoraggiati a discutere con una donna in gravidanza le attività che svolge durante la giornata, di come poter interrompere i periodi di inattività, fornendo anche consigli di attività fisica leggera.

Tuttavia la maggior parte delle donne in gravidanza non riceve consigli adeguati riguardo all'attività fisica che può praticare durante i nove mesi di gravidanza oppure decide di non praticarla. Gli ostacoli che le donne incontrano all' esercizio fisico sono: scarsa motivazione all'attività fisica, percezione di mancanza di tempo per impegni in faccende domestiche e familiari, desiderio di posporre l'attività fisica e la perdita del peso guadagnato in gravidanza dopo il parto e infine la paura di provare dolore durante l'attività fisica.

Raccomandazione

L'attività fisica dovrebbe essere incoraggiata prima, durante e dopo la gravidanza, adeguando allo stato gravidico il tipo di attività fisica.[6]

Nel 2008, l' U.S. Department of Health and Human Services ha pubblicato le Linee Guida sull'attività fisica per gli americani[7], le quali raccomandano, durante la gravidanza e il post-partum di donne di buona salute, almeno 150 minuti di attività fisica moderata (es. camminata veloce), da distribuire nell'arco della settimana.

Le donne che al di fuori della gravidanza praticano attività fisica intensa, possono continuare anche durante la gravidanza, a patto che le loro condizioni di salute restino stabili.

Effetti sulla madre

- Miglioramento della forma fisica[8]
- Prevenzione dell'eccessivo incremento ponderale[9,10]
- Riduzione del rischio di diabete gestazionale e preeclampsia[11]
- Riduzione del dolore lombare[12]
- Riduzione del rischio di taglio cesareo e di parto operativo[13]
- Riduzione del rischio di depressione durante la gravidanza e nel post partum[14]

L'attività fisica non aumenta il rischio di parto pretermine nella maggior parte delle gravidanze[15] , inoltre, l'attività fisica moderata non è una causa diretta di esiti avversi della gravidanza.[16]

Tuttavia, l'esercizio fisico va adattato alla nuova condizione della donna in gravidanza, nell'ordine di ridurre il rischio di lesione delle articolazioni, cadute o trauma addominale.

Effetti sul feto

Ci sono evidenze scientifiche sul fatto che il feto sia capace di tollerare l'attività fisica materna nelle gravidanze non complicate. Ogni risposta fetale è transitoria e non ha esiti a lungo termine[17,18].

Un'ipossia materna può causare una tachicardia fetale transitoria e un incremento transitorio della pressione arteriosa, questi sono metodi che il feto ha per ottimizzare lo scambio dei gas attraverso la placenta.

Nel 2015, una metanalisi che includeva studi randomizzati controllati che confrontavano gli esiti di donne che avevano ricevuto un'assistenza prenatale standard e quelli di donne cui era stato aggiunto un programma di esercizio fisico supervisionato da un esperto ha dimostrato che l'esercizio in epoca prenatale riduce del 31% il rischio di partorire un neonato Large for Gestational Age (LGA) senza modificare quello di partorire un neonato Small for Gestational Age (SGA), né l'epoca gestazionale al parto. L'esercizio fisico inoltre riduce l'aumento di peso in gravidanza ed il tasso di taglio cesareo.

Cambiamenti della fisiologia in gravidanza: rapporto con l'attività fisica

Nella prescrizione dell'attività fisica in donne gravide, bisogna tenere conto dei cambiamenti nella fisiologia indotti dalla gravidanza.

In particolare:

- Incremento ponderale e crescita dell'utero determinano un'accentuata lordosi lombare, la quale è spesso causa di lombalgia e di un aumento del carico sulle articolazioni. Questo rischio può essere minimizzato da esercizi di potenziamento dei muscoli addominali e paravertebrali.
- Durante il terzo trimestre l'utero gravido in posizione supina determina una compressione sulla vena cava con conseguente ipotensione, per questo bisognerebbe evitare gli esercizi in posizione supina tipici dello yoga e del pilates.

Un aumento della temperatura centrale durante il primo trimestre è associato a un aumentato rischio di sviluppo di difetti del tubo neurale. Tuttavia l'esercizio fisico non dovrebbe far crescere la temperatura centrale al livello di allarme. Bisogna quindi raccomandare alle donne che praticano esercizio fisico di mantenere una buona idratazione, indossare vestiti freschi ed evitare il calore e l'umidità.

In ogni caso, anche per quelle donne che possono praticare esercizio fisico è necessario evitare attività sportive che comportino un rischio di caduta, che implichino una posizione supina, evitare attività in alta quota o subacquee, evitare eccessiva sudorazione o ambienti troppo umidi e le competizioni atletiche[19].

Sicurezza

In gravidanza andrebbe evitato l'esercizio fisico (inclusa la camminata) in ambienti caldi, umidi. Durante l'attività fisica è opportuno mantenere un livello di buona idratazione, indossare abiti traspiranti, per evitare stress da caldo. Sport di contatto o che implichino il rischio di cadute o trauma per la madre o il feto andrebbero evitati. Evitare gli sport di competizione. L' esercizio andrebbe sospeso immediatamente in caso di comparsa di sintomi d'allarme quali: sanguinamento vaginale, vertigini, difficoltà respiratoria, contrazioni uterine dolorose, cefalea, debolezza muscolare, dolori al polpaccio, sudorazione, travaglio pretermine, riduzione dei movimento fetali e perdita di liquido amniotico.

Quale esercizio fisico?

Una volta che è stata esclusa la presenza di controindicazioni all' esercizio fisico, la prescrizione può avvenire sulla base del principio FITT (Frequenza, Intensità, Tempo e Tipo di esercizio).

Frequenza: La commissione dell' ACOG del 2015[20] raccomanda esercizio fisico moderato nella maggior parte se non in tutti i giorni della settimana. È stato tuttavia dimostrato che esercizio fisico moderato ≥ 5 volte a settimana aumenta il rischio di partorire un bambino piccolo per età gestazionale (OR =4.61) cosi come aumenta anche il rischio per coloro che praticano attività fisica ≤ 2 volte la settimana (OR= 2.64)[21].

Intensità: l' intensità dell' esercizio fisico può essere misurata sulla base del raggiungimento di una frequenza cardiaca che dipende dall'età e dal grado di allenamento.

Pertanto per una donna normopeso (BMI pregravidanza <25 kg/m^2) di età compresa tra i 20 e i 29 anni con :

- livello di allenamento basso: frequenza cardiaca tra 129-144 bpm:
- livello di allenamento attivo: frequenza cardiaca tra 135-150 bpm:
- livello di allenamento elevato: frequenza cardiaca tra 145-160 bpm.

Per una donna di età compresa tra 30 e 39 anni con BMI <25 kg/m^2 si raccomandano i seguenti livelli:

- livello di allenamento basso: frequenza cardiaca tra 128-144 bpm:
- livello di allenamento attivo: frequenza cardiaca tra 130-145 bpm:
- livello di allenamento elevato: frequenza cardiaca tra 140-156 bpm.

Per donne con BMI ≥25 kg/m^2 si raccomanda un esercizio moderato con frequenza cardiaca compresa tra 102 e 124 bpm se di età compresa tra 20 e 29 anni; e tra 101 e 120 se di età compresa tra 30 e 39 anni.

Una seconda strategia per valutare l'intensità dell' esercizio fisico si basa sull' utilizzo di una scala di valutazione basata sull' entità dello sforzo percepito basata sull'utilizzo di una scala basata su 20 punti o 10 punti (rispettivamente da 12 a 14 su 20 oppure da 3 a 4 su 10 indicano esercizio fisico intenso). Infine molto più semplicemente si può valutare l'intensità dell' esercizio fisico sulla base della capacità della donna di riuscire a parlare durante l' esercizio fisico.

È importante che la donna scelga esercizi fisici che sia in grado di portare avanti nel tempo, preferibilmente continuando l'attività fisica che praticava prima della gravidanza.

Tempo: Le linee guida suggeriscono

no almeno 15 minuti di esercizio aerobico (per 3 volte la settimana) aumentando a sessioni di 30 minuti per ciascuna sessione (per 4 volte la settimana) anche se di intensità ridotta. Inoltre, si raccomanda di includere anche un momento di riscaldamento di 10-15 minuti a bassa intensità e un periodo simile di defaticamento alla fine dell'attività fisica.

Tipo: attività dinamiche, ritmiche che usino grandi gruppi muscolari come il nuoto, cyclette, attività a basso impatto o la camminata.

Prescrivere un programma di esercizio fisico personalizzato

In linea di massima, i principi della prescrizione dell'esercizio fisico in una gravidanza fisiologica non differiscono da quelli della popolazione generale.

Si proceda in questo modo:

1. Escludere le controindicazioni assolute e relative all'attività fisica (vedi Box 1 e 2)
2. Per valutare l'intensità dell'esercizio, utilizzare il "Talk test": un esercizio non sta sovraffaticando la donna finché questa riesce a parlare agevolmente mentre lo pratica.
3. Consigliare sport sicuri in gravidanza e sconsigliare gli sport pericolosi (vedi Box 3)
4. Avvertire le donne di interrompere l'attività fisica quando compaiano i segni d'allarme elencati nel Box 4.
5. Le donne che praticavano sport in maniera moderata o intensa prima della gravidanza, in assenza delle controindicazioni citate sopra, possono continuare anche durante la gravidanza e nel post partum (ad esempio possono continuare a fare corsa)
6. L'esercizio fisico ad alta intensità per più di 45 minuti può determinare ipoglicemia: un adeguato apporto calorico prima dell'esercizio minimizza questo rischio.
7. Dare molta attenzione all'idratazione e a eseguire l'esercizio fisico in zone a temperatura controllata, per evitare un aumento pericoloso della temperatura centrale.
8. Non sconsigliare le attività ricreative, ad eccezione di quelle pericolose elencate nel Box 3.

Popolazioni particolari

- Nelle donne a rischio di parto pretermine il riposo assoluto a letto è sconsigliato dall'ACOG, poiché aumenta il rischio di trombosi venosa e di ridotta mineralizzazione ossea senza essere efficace nel migliorare gli esiti. In genere, anche in caso di riposo a letto, andrebbe consigliato comunque di camminare.
- Nella popolazione di donne obese, iniziare con esercizi di bassa intensità.

Le atlete agoniste andrebbero supervisionate in maniera attenta perché, essendo abituate ad alti livelli di esercizio fisico, tendono a "esagerare" durante la gravidanza. In questa categoria, prestare particolare attenzione alla possibile disidratazione e ipertermia da esercizio fisico e assicurarsi che assumano una adeguata quantità di calorie, senza perdere peso durante la gravidanza.

Attività fisica nel post partum

L'attività fisica nel post partum andrebbe incoraggiata, tenendo conto delle condizioni di salute della donna e della modalità del parto (vaginale vs cesareo).

L'esercizio fisico nel post partum migliora la forma fisica e la performance cardiovascolare della madre senza peggiorare la qualità del latte, modificarne la quantità o ridurre la crescita del neonato. È consigliabile che le donne pratichino attività fisica dopo aver allattato per evitare il discomfort dovuto all'ingorgo mammario. Una ginnastica pelvica per la rieducazione del perineo andrebbe abbinata all'attività fisica.

Figura 1: Benefici dell' attività fisica in gravidanza.

Praticare attività fisica per almeno 30 minuti nella maggior parte, se non in tutti, i giorni della settimana può migliorare lo stato di salute durante la gravidanza nei seguenti modi [tratto da The American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently Asked Question. Exercise during pregnancy. FAQ119, August 2011]:

- Aiuta a ridurre il mal di schiena, la stipsi, la distensione e il gonfiore addominale;
- Può aiutare a prevenire e trattare il diabete gestazionale;
- Aumenta il senso di energia;
- Migliora l'umore;
- Migliora la postura;
- Aiuta a migliorare il tono, la forza e la potenza muscolari;
- Aiuta a dormire meglio;

L'attività fisica regolare aiuta a mantenersi in forma durante la gravidanza e migliora la capacità di far fronte al travaglio. Inoltre aiuta a tornare al peso forma più facilmente dopo il parto.

Box 1. Controindicazioni assolute all'esercizio fisico aerobico durante la gravidanza

- Patologia cardiaca emodinamicamente significativa
- Sindrome polmonare restrittiva
- Incompetenza cervicale o cerchiaggio
- Gravidanza gemellare o multipla a rischio di parto pretermine
- Sanguinamento che persiste nel secondo e terzo trimestre
- Placenta previa dopo le 26 settimane
- Minaccia di parto prematuro durante l'attuale gravidanza
- Membrane rotte (pPROM)
- Pre-eclampsia o ipertensione gestazionale
- Anemia severa

Box 2. Controindicazioni relative all'esercizio fisico aerobico durante la gravidanza

- Anemia
- Aritmia cardiaca materna non studiata
- Bronchite cronica
- Diabete di tipo I in scarso controllo glicometabolico
- Obesità morbida
- Sottopeso grave (BMI inferiore a 12)
- Stile di vita estremamente sedentario
- Ritardo di crescita intrauterino (IUGR) nell'attuale gravidanza
- Ipertensione scarsamente controllata
- Limitazioni ortopediche
- Epilessia scarsamente controllata dalla terapia
- Ipertiroidismo scarsamente controllato dalla terapia
- Importante fumo di sigaretta

Box 3. Segni di allarme che impongono di non continuare l'esercizio fisico in gravidanza

- Sanguinamento vaginale
- Contrazioni regolari e dolorose
- Perdita di liquido amniotico
- Dispnea prima dell'esercizio
- Stordimento e vertigini
- Cefalea
- Dolore toracico
- Debolezza muscolare con disturbi dell'equilibrio
- Dolori o gonfiore al polpaccio

Box 4. Esempi di attività sicure e non sicure durante la gravidanza*

Le seguenti attività sono sicure e possono essere iniziate o continuante durante la gravidanza:

- Camminata
- Nuoto
- Cyclette
- Aerobica a basso impatto
- Yoga e pilates‡
- Corsa#
- Sport con racchette#†
- Body building

Le seguenti attività dovrebbero essere evitate:

- Sport di contatto (es. hockey su ghiaccio, boxe, calcio, basket)
- Attività a rischio di caduta (ciclismo, sci e sci nautico, ginnastica artistica e ritmica, equitazione)
- Immersioni subacquee
- Hot yoga e hot pilates

*In gravidanze non complicate dopo consulto ostetrico
‡Alcune posizioni generano compressione della vena cava e conseguente ipotensione, quindi andrebbero evitate
Dopo consulenza ostetrica, la corsa, lo sport con racchette e il body building possono essere considerati sicuri nelle donne in gravidanza che partecipavano a queste attività in maniera regolare prima della gravidanza.
#†Gli sport con racchette in una donna in gravidanza possono determinare movimenti rapidi e aumentare il rischio di caduta, per questo devono essere evitati il più possibile.

Bibliografia

1. Hinman SK, Smith K, Quillen DM, et al. Exercise in pregnancy: a clinical review. Sports Health. Mottola MF. Components of Exercise Prescription and Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2016 Apr29. [Epub ahead of print].
2. Wiebe HW, Boule N, Chari R, et al. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth. A meta-analysis. Obstet Gynecol.2015;125:1185-1194.
3. Ruchat SM, Mottola MF. Preventing long-term risk of obesity for two generations: prenatal physical activity is part of the puzzle. J Preg. 2012;2012:470247.
4. Blaize AN, Pearson KJ, Newcomer SC. Impact of maternal exercise during pregnancy on offspring chronic disease susceptibility. Exerc Sports Med Rev. 2015;43:198-203.
5. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):e135-42.
6. Department of Health and Human Services. 2008 physical activity guidelines for Americans. Washington, DC: DHHS;2008.
7. De Oliveria Melo AS et al. Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012 Aug;120(2 Pt 1):302-10.
8. Price BB, Amini SB, et al. Exercise in pregnancy: effect on fitness and obstetric outcomes-a randomized trial. Med Sci Sports Exerc. 2012 Dec;44(12):2263-9.
9. Wiebe HW1, et al. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015 May;125(5):1185-94
10. Domenjoz I1, Kayser B2, et al. Effect of physical activity during pregnancy on mode of delivery. Obstet Gynecol. 2014 Oct;211(4):401.e1-11
11. Kluge J1, Hall D, Louw Q, Theron G, Grove D. Specific exercises to treat pregnancy-related low back pain in a South African population. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Jun;113(3):187-91
12. Barakat R, et al. Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: results of a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:2372-6.
13. Daley AJ et al., The effectiveness of exercise for prevention and treatment of antenatal depression: systematic revew and meta- analysis BJOG. 2015 Jan;122(1):57-62
14. Madsen M1, Jorgensen T, et al. Leisure time physical exercise during pregnancy and the risk of miscarriage: a study within the Danish National Birth Cohort. BJOG. 2007 Nov;114(11):1419-26.
16. Nascimento SL1, et al. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012 Dec;24(6):387-94
17. Collings CA, et al. Maternal and fetal responses to a maternal aerobic exercise program. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:702
18. Carpenter MW et al. Fetal heart rate response to maternal exertion. JAMA. 1988 May 27;259(20):3006-9
19. Evenson KR, Barakat R, Brown WJ, et al. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. Am J Lifestyle Med. 2014;8:102-121

20. ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 650, Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol. 2015;126: e135-e142. (replaces #267, January 2002).
21. Campbell MK, Mottola MF. Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: a case-control study. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:403-408
22. American College of Sports Medicine. Pescatello L, Arena R, Riebe D, Thompson PD. Exercise prescription for healthypopulations with special considerations and environmental considerations. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:194-200.

STRESS IN GRAVIDANZA

Il concetto di stress è stato introdotto negli anni 20 e 30 da Cannon e Selye [1,2], che hanno dimostrato come una minaccia esterna possa avere un effetto psicologico e patologico. Più di recente, McEwen[3] ha bene delineato quelli che sono i fattori dell'evento stress, identificando un fattore ambientale (stressor), il riconoscimento dello stressor (stress percepito), una risposta fisiopatologica (attivazione del sistema nervoso autonomo e dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, IIS-A, e la risposta allo stress) e l'effetto sulla salute (disordine relativo allo stress). Nel linguaggio comune, così come in quello scientifico, il termine stress è stato usato per definire non solo tutto il ciclo completo, ma anche i suoi singoli costituenti.

Stress ed atopia

I disordini atopici, asma, rinocongiuntivite e dermatite, costituiscono un problema di salute in progressivo incremento[3] e si ritiene che siano determinati da una alterata espressione immunitaria stimolata da fattori ambientali che agiscono su una predisposizione genetica. Molti fattori ambientali e dell'ospite possono intervenire nel processo che altera la risposta immunitaria e tra questi i fattori psicosociali [4]. In questi ultimi anni si è attribuito un ruolo importante nello sviluppo dell'atopia a fattori prenatali ed è diventato sempre più consistente l'idea che l'ambiente intrauterino possa influenzare lo sviluppo immunitario indipendentemente dalla suscettibilità genetica [6] . Pincus-Knackstedt e Sanchez [7-8] hanno ipotizzato un numero di percorsi con cui lo stress materno durante la gravidanza può alterare lo sviluppo della competenza immunologica nel feto, così come la risposta ormonale ed immunologica nella vita postnatale, determinando un rischio per lo sviluppo dei disordini atopici.

I dati recenti della letteratura confermano che gli eventi stressogeni (eventi negativi della vita, lutti, abusi, problemi quotidiani, stress lavorativi) ed emozioni negative (distress, demoralizzazione, ansietà e sintomi di depressione) vissuti dalla madre durante la gravidanza aumentano la probabilità che si manifestino disordini atopici (ipersensibilità, atopia, allergia e disordini immunologici)e disordini specifici (dermatite, rinite, asma, congiuntivite, eczema, aumento delle IgE e respiro affannoso) nella prole (Tab.1)[9].

Tabella 1. Odd Ratio di disordini atopici e stress in gravidanza

Disordine atopico	OR
Asma	0,99-1,8
Respiro affannoso	1,41-3,79
Rinite allergica	0,96-2,38
Dermatite	1,13-4,19
Incremento delle IgE	4

Stress ed Obesità

Studi epidemiologici hanno indicato che il basso peso alla nascita è un fattore di rischio per una serie di problemi metabolici che includono l'alto indice di massa corporea (BMI) nell'adulto, l'insulino-resistenza e l'alterata tolleranza al glucosio. Dati recenti hanno dimostrato che, nella previsione del rischio di malattia, la combinazione tra basso peso alla nascita e rapido incremento del peso durante i primi due anni di vita è più attendibile del singolo peso alla nascita[10].

Entringer ha sottolineato l'associazione tra esposizione fetale agli ormoni dello stress ed obesità nella vita adulta[11]. I processi immuni ed endocrini materno-feto-placentari correlati allo stresso agiscono variabilmente come sensori , trasduttori ed effettori dello stress, perché rispondono a varie categorie di perturbamenti intrauterini (sensori), agiscono in collegamento tra i comparti materni e fetali (trasduttori) , agiscono direttamente su bersagli multipli del programming fetale nel cervello e nei sistemi periferici (effettore). A differenza dell'esposizione alle tossine e teratogeni, gli ormoni feto-materno-placentari e le citochine governano gli eventi della crescita cellulare, della replicazione e della differenziazione nel cervello e tessuti periferici. L'esposizione allo stress psicosociale ed i sintomi depressivi sono associati a modificazioni dei marcatori immuni e della risposta infiammatoria, così come si verifica sia in presenza di altre condizioni patologiche materno- fetali come la preeclampsia, l'ipertensione gestazionale, il diabete gestazionale, le infezioni, la riduzione del flusso utero placentare, che in presenza di fattori comportamentali come i disturbi

dell'alimentazione (ipernutrizione o iponutrizione) e il fumo.

Ad oggi pochi studi su umani hanno esaminato la relazione tra lo stress psicosociale durante la gravidanza ed il rischio di obesità e funzione metabolica nella prole. Uno studio retrospettivo ha dimostrato un aumento del BMI e del grasso corporeo,insulino-resistenza ed un profilo lipidico patognomonico di sindrome metabolica [(12)]. Ad analoghe conclusioni è giunta una osservazione su donne colpite da un lutto in prossimità della gravidanza, i cui bambini hanno sviluppato un sovrappeso e, più tardi, il diabete di tipo 2 [(13)]. Flory ha esaminato la prole dei sopravvissuti all'Olocausto ed ha riportato un rischio maggiore di avere due o più condizioni di sindrome metabolica (ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo 2 e sovrappeso) rispetto agli individui non esposti [(14)]. In questo studio, l'osservazione non è stata limitata alla gestazione, suggerendo un influenza dello stress durante il corso della vita e non solo durante i nove mesi di gravidanza.

Durante la gravidanza, l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (IIS-A) cambia radicalmente. Dalla settima settimana di gestazione, la placenta sintetizza il corticotropin-releasing hormone (CRH) , che raggiunge alte concentrazioni simili a quelle che si determinano durante eventi di stress. A differenza del feed-back negativo dove il cortisolo inibisce la produzione ipotalamica di CRH, il cortisolo materno stimola la produzione di CRH placentare, per cui durante la gravidanza si assiste ad un aumento dei livelli di cortisolo materno, ACTH e CRH placentare (pCRH).

Uno studio recente ha correlato la concentrazione di pCRH e cortisolo con il percentile di BMI (BMIP) dalla nascita fino a due anni di vita, stratificato in quattro gruppi: gruppo a rapido incremento, ad incremento ritardato, ad incremento tipico ed a decremento . Il gruppo con rapido incremento del BMI ha mostrato un basso peso alla nascita ed un'alta concentrazione di pCRH a 30 settimane di gestazione, significativamente superiore rispetto agli altri tre gruppi (p<.046). Il gruppo ad incremento ritardato ha mostrato differenze significative rispetto al gruppo tipico (p<.01). Nei quattro gruppi, il cortisolo non è variato significativamente[(15)].

In conclusione

Lo stress in gravidanza può condizionare lo sviluppo del feto perché altera le funzioni metaboliche e predispone all'obesità infantile e dell'adulto.

Lo stress aumenta la predisposizione ai disordini atopici.

Maggiore attenzione deve essere posta al benessere della donna prima del concepimento e durante la gestazione. (2B)

BIBLIOGRAFIA

1. Cannon WB. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement: New York and London D. Appleton; 1916.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 1936;138:32.
3. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med1998;338:171–179.
4. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: amajor global health concern. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:39–41.
5. Mathews HL, Janusek LW. Epigenetics and psychoneuroimmunology: mechanisms and models. Brain Behav Immun 2011;25:25–39..
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832–836.
7. Pincus-Knackstedt MK, Joachim RA, Blois SM, Douglas AJ, Orsal AS, Klapp BF et al. Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airwayinflammation. J Immunol 2006; 177:8484–8492.
8. Sanchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. Dev Psychopathol 2001; 13:419–449.
9. Andersson NAW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard SK, Kolstad HA, Schl€unssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. Allergy 2016; 71: 15–26.
10. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care. 2011; 41:158–176.
11. Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2013; 16:320–327.
12. Entringer S, Wust S, Kumsta R, et al. Prenatal psychosocial stress exposure is associated with insulin resistance in young adults. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199:498e1–498e7.
13. Li J, Olsen J, Vestergaard M, et al. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. PLoS One. 2010; 5:e11896.
14. Flory JD, Bierer LM, Yehuda R. Maternal exposure to the holocaust and health complaints in
15. offspring. Disease Markers. 2011; 30:133–139.
16. Stout SA, Espel EV, Sandman CA, Glynn LM, Davis PE. Fetal programming of Children's Obesity Risk. Psychoneuroendocrinology 2015; 53: 29-39.

PATOLOGIE DELLA GRAVIDANZA E MALATTIE NON COMUNICABILI

Alcune condizioni cliniche materne, che esistono prima o si manifestano durante la gravidanza oppure che sono determinate dalla gravidanza stessa, modificano l'ambiente intrauterino e interferiscono sullo sviluppo fetale, determinando una predisposizione all'insorgenza delle malattie non comunicabili.

Tra queste, le più importanti sono:
1. Il sovrappeso e l'obesità;
2. Il diabete mellito nelle sue diverse manifestazioni;
3. La preeclampsia.

Sovrappeso ed obesità

Il sovrappeso e l'obesità costituiscono un problema che si sta dif-

fondendo velocemente in tutte le nazioni e colpisce tutte le condizioni sociali. L'alta prevalenza del fenomeno e le conseguenze associate hanno reso il sovrappeso e l'obesità il principale tra i fattori di rischio di esiti avversi della gravidanza per cui è possibile un'azione di prevenzione, superando ampiamente il fumo di sigarette.

I dati italiani raccolti nel 2014 segnalano che l'11.2% degli adulti di età >18 anni sono obesi e il 34.3% in sovrappeso [(1)]. Dal 2008 al 2014, l'incidenza dei bambini in sovrappeso e obesi è gradualmente diminuita, passando dal 23.2% nel 2008 al 20.9% nel 2014 per i bambini in sovrappeso e dal 12.0% nel 2008 al 9.8% nel 2014 per i bambini obesi, con una maggiore prevalenza nelle regioni meridionali [(2)].

Tra le donne in età fertile, 14.8% sono in sovrappeso e 5% sono obese.

Questo è un dato preoccupante perché il sovrappeso e l'obesità si associano ad altre complicanze della gravidanza, come il diabete gestazionale (OR = 2.15 per le donne in sovrappeso, 3.56 per le donne obese e 8.56 per le donne severamente obese) [(3)] ed i disordini ipertensivi (OR=3.0) [(4)].

Una review sistematica ha riportato un rischio doppio di preeclampsia per ogni 5-7 Kg/m^2 d'incremento del BMI pregravidico [(5)].

L'obesità interferisce in modo significativo sulla crescita fetale. Anche quando si separa l'effetto dell'obesità da quello del GDM, il rischio di macrosomia è approssimativamente raddoppiato[(6)]. Inoltre, altre patologie presenti contemporaneamente possono ridurre la crescita del feto [(7)].

Uno studio su più di 1.5 milioni di gravidanze singole ha evidenziato una correlazione lineare tra il BMI e rischio di parto pretermine spontaneo o per indicazione ostetrica, prevalentemente entro le 31 settimane [(8)].

L'associazione tra obesità e parto pretermine è giustificata dell'aumento dell'attività proinfiammatoria data dalle adipochine [(9)] e dall'incremento dell'incidenza d'infezioni genitourinarie, che sono fattori di rischio riconosciuti per la corionamnioite.[(10,11)]

Diabete mellito

Il diabete materno, così come l'obesità e l'eccessivo incremento ponderale in gravidanza, espongono il feto ad un eccesso di nutrienti. Esiste una stretta correlazione tra sovrappeso e diabete gestazionale (GDM), infatti le donne gravide in sovrappeso, obese o severamente obese hanno un rischio maggiore di sviluppare GDM (OR= 2.14, 3.56 e 8.56 rispettivamente)[(12)]. La conseguenza dell'eccessivo apporto di nutrienti al feto è la macrosomia che, nei paesi sviluppati, ha una prevalenza compresa tra il 5 ed il 20%; nell'ultima decade il trend è in aumento, e si è assistito ad un incremento del 15-20% della macrosomia, in parallelo all'incremento dell'obesità materna e del diabete [(13)].

I meccanismi dell'effetto del diabete materno e dell'iperglicemia sulla fisiologia feto-neonatale non sono del tutto identificati. Nel GDM, l'ambiente metabolico materno è caratterizzato, in aggiunta all'iperglicemia, anche dall'insulino-resistenza e dall'infiammazione [(14)], condizioni che aumentano il passaggio placentare al feto, oltre che di glucosio, di aminoacidi ed acidi grassi liberi. L'insulino-resistenza aumenta la quota di trigliceridi materni, con incremento di substrati disponibili per il feto.

Nella placenta di madre diabetica, così come nelle donne in sovrappeso ed obese, sono state identificate delle alterazioni geniche coinvolte nei meccanismi del metabolismo energetico come quello delle adipochine [(15)].

La macrosomia fetale è stata associata anche all'eccessivo incremento ponderale materno definito secondo l'IOM. Una volta aggiustato per altri fattori di rischio, l'OR di sviluppare la macrosomia in donne con incremento ponderale superiore a quello raccomandato dall'IOM, rispetto al gruppo di controllo, è di 1.9 (95% IC = 1.6-2.2; p <0.001) rispetto al gruppo di controllo [(16)].

Preeclampsia

Un largo studio della Helsinki Birth Cohort ha dimostrato che i nati da madri preeclamptiche hanno un rischio doppio di stroke[(17)]. Una review sistematica e metanalisi dei fattori di rischio cardiovascolari in bambini e giovani adulti nati da donne preeclamptiche ha riportato un incremento di 2.39 mmHg dei valori sistolici e di 1.35 mmHg dei valori diastolici rispetto al gruppo di controllo. Nell'età adulta, tale differenza comporterebbe un incremento dell'8% del rischio di mortalità per malattia ischemica cardiaca e del 12% per stroke [(13)]. Nei bambini nati da donne preclamptiche è stato registrato anche un incremento di 0.67 del BMI, del colesterolo totale e del colesterolo-LDL.

Il metabolismo glucidico, valutato all'età di 12 anni, non ha mostrato differenze significative, mentre un incremento significativo della glicemia a digiuno si riscontra nei giovani adulti (5.04 vs 4.57 mmol/L; p = .0001) [(18)].

Effetti a lungo termine

Sindrome metabolica

Con il termine Sindrome Metabolica (SM) si intende una serie di fattori di rischio metabolici che predispongono all'insorgenza di malattie non comunicabili come il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e le malattie cardiovascolari (CVD).

Le condizioni metaboliche che aumentano il rischio di T2DM e CVD sono [19]:

1. Obesità (BMI >30);
2. Accumulo di grasso addominale (circonferenza addominale nell'uomo >95 cm, nella donna >80 cm);
3. Trigliceridi >250 mg/dl;
4. Colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna;
5. Pressione arteriosa sistolica >140 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica >90 mmHg);
6. Glicemia a digiuno >100 mg/dl.

Diverse metanalisi [20-28] e dati sperimentali dimostrano l'associazione tra i due estremi del peso alla nascita (basso peso ed alto peso, *"U Shaped Curve"*) e SM. Oltre che dal peso alla nascita, sembra che la SM possa essere determinata anche dall'ipernutrizione e dell'accelerato recupero della crescita in epoca post-natale [29].

Obesità e Diabete di tipo 2

Gli studi condotti sul gruppo etnico di Indiani Pima hanno permesso di analizzare gli effetti dell'esposizione in utero al diabete. La prevalenza di T2D è maggiore nei nati da madri diabetiche e prediabetiche rispetto ai nati da madri non diabetiche, così come il rischio di diabete è maggiore nei fratelli nati dopo che la madre ha manifestato il diabete rispetto ai fratelli nati prima della comparsa del diabete (OR 3.8, p = 0.02) [30].

Il diabete materno condiziona anche il BMI dei figli, infatti gli adolescenti in sovrappeso sono nati più frequentemente da madri diabetiche. Uno studio svedese ha posto a confronto i fratelli nati prima e dopo l'insorgenza del diabete ed ha riportato un aumento del BMI di 0.94 kg/m^2 nel secondo gruppo [31].

Malattie cardiovascolari e renali

Confrontati con i controlli, i figli di madri diabetiche hanno un profilo di rischio cardiovascolare peggiore, con incremento nel circolo ematico delle molecole dell'adesione cellulare, che rappresentano un segno di danno endoteliale.

La disfunzione endoteliale è il momento cruciale per lo sviluppo della malattia vascolare, in modo specifico dell'ipertensione. È caratterizzata da una perdita della funzione regolatrice relativa al tono vascolare, infiammazione, stress ossidativo, alterata vasculogenesi e capacità di riparazione mediata da cellule progenitrici endoteliali circolanti.

Queste ultime cellule sono considerate un biomarker specifico della disfunzione endoteliale e sono state identificate come cellule endoteliali formanti colonie (ECFC). Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che l'esposizione ad un ambiente intrauterino diabetico riduce l'attività delle ECFC e questo processo può essere alla base dello sviluppo del danno endoteliale e della malattie cardiovascolari negli individui nati da madre diabetica [32].

Un ruolo nel danno endoteliale è stato attribuito all'Angiotensina II, con un meccanismo che induce l'apoptosi delle cellule endoteliali. Un incremento della concentrazione dell'angiotensina II è stato riscontrato nel sangue cordonale di neonati di madri diabetiche [33,34].

L'esposizione all'ambiente intrauterino diabetico può avere un effetto sulla funzione renale che si altera per un danno dello sviluppo dei glomeruli e dei nefroni cui consegue un incremento della escrezione urinaria di albumina[35].

Bibliografia

1. www.istat.it/archivio/122093.
2. ISS. Il Sistema di sorveglianza OKkio alla salute: risultati 2014,
3. www.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE_Okkio.pdf.
4. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007; 30:2070-76.
5. Bodnar LM1, Ness RB, Markovic N, Roberts JM.) The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. Epidemiol 2005 Aug;15(7):475-82.
6. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. Epidemiology 2003;14:368.
7. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM.The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. Am J Obstet Gynecol 2004;191:964e8.
8. Moynihan AT, Hehir MP, Glavey SV. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. Am J Obstet Gynecol 2006;195:504e9.
9. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AKE, Persson M, Wikström AK, Granath F. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery JAMA 2013;309(22):23622370.doi:10.1001.
10. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes. 2007;56(4):1010-1013
11. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25(8):1175-1182.
12. Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS, Davey Smith G, Olsen J, Sørensen TI. Severe obesity in young women and reproductive health: the Danish National Birth Cohort. PLoS One 2009;4(12):e8444).
13. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007; 30:2070e6.
14. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87:134e45.
15. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? Am J Obstet Gynecol 2011;204:479e87.
16. Houde AA, Hivert MF, Bouchard L. Fetal epigenetic programming of adipokines. Adipocyte 2013;2:41e6.
17. Alberico S, Montico M, Barresi V. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn

macrosomia: results from a prospective multicentre study. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:23.
18. Kajante E, Eriksson JG, Osmond C. Pre-eclampsia in associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. Stroke 2009; 40:1176-1180.
19. Davids EF, Lazdam M, Lewandowski AJ. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: asystematic review. Pediatrics 2012; 129:e 1552-e1561.
20. Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT. Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascula disease. Diabetes Care 2013; 36:362-368.
21. Silveira VM, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. Rev Saude Publica 2008; 42:10–18.
22. Harder T, Rodekamp E, Schellong K. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2007; 165:849–857.
23. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA 2008; 300:2886–2897.
24. Mu M,Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis 2012; 105:99–113.
25. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. Hypertension 2012;59:226–234.
26. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. Am J Epidemiol 2007166:634–64
27. Zhao Y, Wang SF, Mu M, Sheng J. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. Eur J Pediatr 2012; 171:1737–1746.
28. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2011; 12:525–542.
29. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, et al. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. Pediatrics 2003; 111:1081–1089.
30. Neitzke U, Harder T, Plagemann A. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. Microcirculation 2011; 18:304–311.
31. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. Pediatrics 2012; 129:e1552–e1561.
32. Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. Circulation 2011;123:258e65.
33. Blue EK, DiGiuseppe R, Derr-Yellin E, et al. Gestational diabetes induces alterations in the function of neonatal endothelial colony-forming cells. Pediatr Res 2014;75:266e72.
34. Bian YF, Yang HY, Yang ZM, et al. Amlodipine treatment prevents angiotensin II-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis. Arch Med Res 2011;42:22e7.
35. Zhang F, Xiao X, Liu D, et al. Increased cord blood angiotensin II concentration is associated with decreased insulin sensitivity in the offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. J Perinatol 2013;33:9e14.
36. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. Diabetes 1998;47:1489e93.

PRIMI 6 MESI DI VITA

Key points

Il latte materno deve essere considerato la modalità di alimentazione normale ed ottimale per il lattante, sicuro dal punto di vista microbiologico, bilanciato dal punto di vista nutrizionale, economico e specie-specifico; l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo nei primi 6 mesi di vita, seguito da un'adeguata, sicura e appropriata alimentazione complementare, mentre l'allattamento continua fino ai 2 anni di vita e oltre, fino a quando mamma e bambino lo desiderano.

Un apporto energetico insufficiente in corso di allattamento determina principalmente una riduzione del volume del latte prodotto, ma ne modifica poco la composizione. Proteine, carboidrati,grassi in particolare omega3 , micro e macronutrienti devono essere assicurati da un'alimentazione varia ed equilibrata che abbia alla sua base frutta, verdura e cereali, meglio se integrali.

Il contenuto proteico del latte materno è elevato nel colostro (in media 2-2.5 g/dL) e decresce progressivamente a livelli intorno a 1 g/dL nel latte maturo con una quota proteica disponibile solo di 0.7-0.8 g/dL : alcune componenti proteiche del latte umano a funzione difensiva (lattoferrina, lisozima e IgA secretorie) si ritrovano immodificate nelle feci del lattante. La caseina rappresenta circa il 10-50% delle proteine totali, mentre le sieroproteine (α-lattoalbumina) coprono il 50-90 % del quantitativo totale. Il rapporto medio caseina/sieroproteine del latte materno è 40/60. Assente la β-lattoglobulina, proteina fortemente allergizzante, componente principale delle proteine del siero del latte vaccino.

Tra i carboidrati, il lattosio, presente in una concentrazione pari a circa 6-7 g/dL, rappresenta il secondo maggiore costituente del latte materno dopo l'acqua.

Il contenuto lipidico totale del latte materno varia da 3 a 4 g/dL, l'acido grasso più rappresentato è l'acido palmitico, molto rappresentati gli acidi grassi insaturi, circa il 60% rispetto ai saturi.

Calcio, ferro e zinco, non si associano generalmente all'apporto dietetico o alla concentrazione sierica materna e, pur in quantità scarsa, presentano un'elevata biodisponibilità.

L'allattato al seno cresce piu' rapidamente nei primi 2-3 mesi di vita, per poi, a partire dai 6 mesi fino ai 12 mesi, avere peso, lunghezza, BMI inferiori a quelli del lattante alimentato con formula. In questo caso le proteine del latte, in virtù del loro elevato contenuto di aminoacidi insulinogenici porterebbero ad avere un incremento del tasso di crescita ponderale nei primi 2 anni di vita e un aumento dell'iperplasia dei precursori delle cellule adipose. Una volta presenti, anche se non visibili, i preadipociti, passerebbero più facilmente alla fase "ipertrofica" (riempiendosi di grasso) in presen-

za dei più comuni errori alimentari (eccesso di energia, di grassi saturi e di carboidrati ad alto indice glicemico) già a partire dal secondo anno di vita dando luogo al fenomeno del cosiddetto "early adiposity rebound", ovvero l'aumento fisiologico dell'indice di massa corporea che, anziché al quinto-sesto anno di vita, avverrebbe più precocemente.

La letteratura internazionale è ormai unanime nel sottolineare l'importanza dello scarso apporto proteico nell'alimentazione nel primo anno di vita per la protezione contro lo sviluppo di sovrappeso e di obesità (early protein hypothesis), e nel definire il latte materno come principale fattore protettivo nei confronti di tali patologie. Il consumo di latti formulati ad elevato contenuto proteico aumenta il rischio di sviluppare obesità all'età di 6 anni in misura maggiore rispetto al consumo di formule con basso contenuto proteico.

Inoltre una delle proprietà oggi meglio valorizzate dell'allattamento al seno è quello di favorire la capacità di autoregolazione del lattante nei confronti dell'alimentazione.

Il latte materno proteggerebbe quindi dall'obesità mediante questi tre meccanismi, strettamente interconnessi, inoltre, grazie allo scarso contenuto in cloruro di sodio e al contenuto in acidi grassi polinsaturi a lunga catena, in grado di migliorare l'elasticità di membrana dell'endotelio vascolare, potrebbe avere effetti sulla pressione arteriosa.

Al miglior sviluppo del sistema immunitario sarebbe dovuta la sua valenza antineoplastica (per più di sei mesi è stato associato a una limitata ma significativa riduzione dell'insorgenza di leucemia linfatica acuta).

Nell'ambito del microbiota intestinale, facilita lo sviluppo di ceppi batterici ad attività immunomodulante (Bifidobatteri e Lattobacilli). Il latte materno, quindi, ha un importante ruolo protettivo contro le infezioni gastrointestinali e respiratorie (compreso il virus respiratorio sinciziale).

Recentemente è stato associato ad una migliore performance nei test di intelligenza in età infantile e in adolescenza.

Il latte materno risulta comunque preferibile rispetto ad un allattamento con formule lattee

- *anche in possibile presenza di inquinanti ambientali*
- *in corso di quasi tutte le terapie farmacologiche (**è opportuno far riferimento a fonti autorevoli e in particolare al website LactMed.**)*
- *se la madre si sottopone ad indagini radiologiche (radiografie dirette, RMN, TAC)*
- **è controindicato invece**
- *se la madre si sottopone a scintigrafia*
- *in caso di consumo di cannabis, cocaina, amfetamine , eroina*

Irritabilità, vomito e insonnia sono stati osservati nei neonati allattati da madre con elevato consumo di caffeina.

Nel caso in cui l'allattamento al seno non sia possibile è necessario utilizzare le formule per l'infanzia, e posticipare l'introduzione del latte vaccino almeno dopo il dodicesimo mese di vita compiuto. Le formule per l'infanzia devono :

- *ridurre il contenuto proteico per il rischio di sviluppare sovrappeso e obesità considerando contemporaneamente il possibile conseguente deficit di alcuni aminoacidi, tra cui cisteina e triptofano.*
- *contenere almeno lo 0.2% degli acidi grassi totali come DHA e lo 0.35% come AA,e almeno lo 0.35% di DHA e lo 0.4% di AA quelle per i pretermine.*
- *non ci sono evidenze sulla necessità di probiotici , in particolare Lactobacillus rhamnosus GG e Bifidobacterium lactis Bb-12 per ridurre il rischio di otite media acuta e l'utilizzo di antibiotici per infezioni ricorrenti delle alte vie aeree nel primo anno di vita.*
- *L'ipotesi che i nucleotidi siano nutrienti semiessenziali deve essere ulteriormente studiata, in particolare nel caso di prematurità, ritardo di crescita intrauterino, malattie intestinali e stato di malnutrizione.*

Le preferenze gustative sembrano essere fortemente influenzate da fattori innati e si pensa siano presenti anche nel feto. È stato osservato che i neonati, naturalmente, preferiscono alimenti con un elevato quantitativo di zuccheri (indice di energia) e di sale (espressione del contenuto di minerali) mostrando rilassamento facciale o movimenti di suzione, e per il gusto dolce e per l'umami. Diversamente sono state rilevate risposte di repulsione per il gusto amaro (smorfie) e per l'aspro (contrazione delle labbra e strizzata di occhi) perché potrebbero indicare la presenza di sostanze velenose. Innata sarebbe anche la preferenza per alimenti con un'alta densità energetica, così come la capacità di autoregolarsi a seconda del contenuto calorico di un pasto.

Dalla dieta della madre attraverso la placenta vengono trasmesse sostanze chimiche con distinte proprietà gustative, se il bambino sarà allattato al seno, il neonato ritroverà tali sapori anche nel latte materno.

Con l'introduzione di alimenti complementari, il bambino continua ad imparare dalle diverse esperienze sensoriali. L'esposizione ripetuta ad alimenti nuovi in fasi precoci della vita può ridurre le tendenze neofobiche e aumentare le preferenze alimentari nei bambini. È stato osservato che comportamenti neofobici sono quasi assenti al momento del divezzamento, ma incrementano vertiginosamente non appena il bambino inizia a gattonare/camminare, raggiungendo il picco tra i 2 e i 6 anni di età.

Una "position paper" dell'American Dietetic Association del 2009 afferma che le diete vegetariane, comprendenti le diete vegane, ben pianificate, sono appropriate per tutte le fasce di età, anche in gravidanza e in allattamento.

In tutti coloro che seguono una dieta vegetariana, e ancor più vegana, a causa della digeribilità più bassa e di una composizione aminoacidica differente delle proteine di origine vegetale rispetto alle animali, i fabbisogni proteici aumentano del 5-10%.

Neonati di madri vegetariane presentano più bassi livelli di DHA nel plasma e nel cordone ombelicale rispetto ai figli di non-vegetariane. Le donne vegetariane e vegane in gravidanza e in allattamento dovrebbero scegliere alimenti fortificati e utilizzare un integratore di DHA derivato dalle microalghe.

Altri nutrienti critici per le donne vegetariane in allattamento includono la vitamina B12, il calcio, lo zinco, la vitamina D, lo iodio e il ferro. La supplementazione di vitamina B12 attiva è indicata non solo per le donne vegane in allattamento, ma anche per i loro lattanti, poiché le riserve vitaminiche alla nascita sono basse e il latte materno fornisce scarsi quantitativi di vitamina B12. Il ferro nei cibi vegetali è esclusivamente ferro non-eme, che è sensibile alle situazioni che ne inibiscono o facilitano l'assorbimento, per tale motivo per soddisfare il fabbisogno metabolico, i vegetariani/vegani dovrebbero incrementare l'assunzione di ferro dell'80%. Le sostanze che inibiscono l'assorbimento del ferro includono: fitati, calcio, polifenoli presenti in tè, caffè, tisane e cacao. La vitamina C e altri acidi organici presenti nella frutta e nella verdura sono in grado di aumentarne l'assorbimento e contrastare l'effetto dei fitati.

Altri fattori di rischio ed interventi preventivi

Sull'efficacia e l'appropriatezza di interventi per la prevenzione delle allergie, da attuare nei primi 6 mesi di vita, (allattamento al seno, formule idrolisate, prebiotici e probiotici, supplementi, profilassi ambientale, ecc.), nonchè sui principali fattori di rischio (inquinanti, fumo, alcool), si rimanda ai capitoli "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI" E "LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE"

L'ALLATTAMENTO AL SENO

Il latte materno deve essere considerato la modalità di alimentazione normale ed ottimale per il lattante: è sicuro dal punto di vista microbiologico, bilanciato dal punto di vista nutrizionale, economico e specie-specifico. L'allattamento al seno deve quindi essere l'alimentazione di scelta per il bambino nei primi mesi di vita e, quando possibile, fino al compimento del dodicesimo mese. Per garantire la salute ottimale dei bambini, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo nei primi 6 mesi di vita, seguito da un'adeguata, sicura e appropriata alimentazione complementare, mentre l'allattamento continua fino ai 2 anni di vita e oltre, fino a quando mamma e bambino lo desiderano. Inoltre, al fine di favorire l'avvio dell'allattamento sin dal nascita, si raccomanda di garantire un precoce contatto pelle a pelle mamma-neonato subito dopo la nascita e di offrire sostegno alle mamme.

FABBISOGNI DELLA DONNA CHE ALLATTA

Il fabbisogno energetico supplementare della nutrice, legato all'allattamento materno, è associato alla quantità di latte prodotto. Dopo 2-3 settimane dal parto, la madre che allatta produce circa 500-600 ml di latte ogni giorno, che possono aumentare in seguito fino a 850 ml. Tuttavia, la produzione di latte, molto variabile da donna a donna, può in media essere indicata in 810 ml al giorno, quantità che si riduce progressivamente durante il divezzamento.

Per produrre, quindi, 810 ml di latte la nutrice ha bisogno di incrementare di 500 kcal/die l'assunzione calorica giornaliera. Un apporto energetico insufficiente in corso di allattamento determina principalmente una riduzione del volume del latte prodotto, ma ne modifica poco la composizione[1,2].

Proteine

Le necessità proteiche durante l'allattamento dipendono dalla sintesi delle proteine del latte materno e di conseguenza sono proporzionali alle quantità di latte prodotto dalla nutrice e dunque maggiori nell'allattamento esclusivo piuttosto che in quello complementare. Il livello di assunzione proteica nella nutrice deve essere incrementato di 21 g al giorno nel primo semestre e di 14 g nel secondo semestre.

Grassi

Il contenuto di grassi totali del latte è dipendente da una serie di fattori che vanno dal periodo dell'allattamento, alla fase della poppata, al numero di gravidanze. L'apporto di calorie e grassi con la dieta e lo stile di vita della madre hanno invece influenza decisamente minore sulla componente lipidica del latte (se non nei casi di grave malnutrizione), che dipende in larga parte dalla liberazione di depositi nel compartimento materno.

Un discorso a parte meritano però gli acidi grassi polinsaturi, e soprattutto quelli della serie n-3 quali l'acido docosaesaenoico o DHA, essenziale per la crescita e lo sviluppo di cervello e retina. Quantità e qualità dei lipidi assunti con la dieta sono fondamentali per garantire il corretto sviluppo e la crescita durante tutta l'età evolutiva a partire dal periodo prenatale ai primi mesi di vita, grazie ad un apporto adeguato assicurato dalla placenta durante la vita intrauterina e dal latte materno dopo la nascita.

In particolare, numerosi studi hanno confermato il ruolo positivo dell'esposizione precoce ai grassi polinsaturi, soprattutto della serie omega-3, nello sviluppo della prole e nella regolazione epigenetica, con conseguenze importanti in termini di prevenzione di obesità, insulino-resistenza e rischio cardiovascolare in generale.

Tra gli omega-3, il DHA è l'acido grasso a più lunga catena e a più elevato grado di insaturazione; necessario per un corretto sviluppo delle strutture cerebrali e retiniche. Benché l'organismo umano sia dotato degli enzimi necessari per la sintesi di DHA a partire dal precursore della serie metabolica, l'acido alfa-linolenico o ALA, vi sono chiare evidenze sperimentali che la conversione dell'ALA nei prodotti metabolici a più lunga catena sia insufficiente a garantirne adeguati livelli tissutali.

In allattamento, così come in gravidanza, si raccomanda l'assunzione di 100-200 mg al giorno di DHA in più rispetto al fabbisogno della donna adulta. Numerosi studi hanno, difatti, dimostrato l'esistenza di un'associazione tra l'assunzione materna di DHA in allattamento e lo sviluppo visivo e cognitivo del bambino.

Micronutrienti

Benché presenti nella dieta in quantità ridotte (da cui il nome di "micronutrienti"), vitamine e minerali svolgono come è noto un ruolo fondamentale per un normale funzionamento dell'organismo; tale ruolo è ancora più importante durante la gravidanza e l'allattamento. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta infatti maggiormente rispetto a quello dei macronutrienti.

Un apporto inadeguato di micronutrienti, e una bassa qualità nutrizionale della dieta, possono avere importanti conseguenze negative sia per la madre e sia per lo sviluppo del feto.

Tra i micronutrienti, un'attenzione particolare deve essere rivolta a calcio e ferro: il fabbisogno di calcio materno è largamente coperto da un apporto giornaliero di circa 1000 mg; per quanto riguarda il ferro, invece, è utile che la nutrice, in mancanza di mestruazioni, assuma 11 mg/die da incrementare a 18 mg/die nel caso di ricomparsa di mestruazioni.

La concentrazione di numerose vitamine (in particolare tiamina, riboflavina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina A) nel latte materno dipende dai livelli di tali vitamine nella madre: ad un deficit materno segue quindi generalmente un deficit anche nell'allattato al seno.

La vitamina D merita una menzione speciale. L'incremento degli apporti di vitamina D nella dieta della madre non sembra modificare il contenuto di calcio nel suo latte né le concentrazioni sieriche di 25-idrossi vitamina D né la densità minerale ossea nel lattante. Tuttavia recenti dati aprono la prospettiva che una supplementazione in gravidanza con vitamina D ne possa aumentare i livelli nel latte materno. L'apporto raccomandato di vitamina D per la donna in allattamento è di 600 UI/die (15 µg/die). Data l'influenza dell'esposizione alla luce solare per il metabolismo della vitamina D, si pone l'attenzione sul rischio di deficit soprattutto per le etnie con cute iperpigmentata o quando vi è una scarsa esposizione alla luce solare. Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D i dosaggi dovrebbero essere superiori, pari a 1.000-2.000 U/die[3].

La strategia primaria per un corretto apporto di energia e nutrienti nella donna sana che allatta dovrebbe essere rappresentata dall'educazione ad una corretta alimentazione, volta a favorire l'apporto di nutrienti attraverso alimenti di origine naturale che assicurano una migliore biodisponibilità dei nutrienti stessi.
La donna che allatta dovrebbe quindi seguire un'alimentazione varia ed equilibrata: una dieta mediterranea che abbia alla sua base frutta, verdura e cereali, meglio se integrali, importanti fonti di fibra alimentare. Non deve mancare inoltre, considerato anche l'incrementato fabbisogno proteico, l'assunzione di 4-5 porzioni settimanali di legumi, fonti di proteine vegetali e fibra, da alternare a carne, pesce, uova e formaggi. Il pesce, vista l'importanza di un'aumentata assunzione di DHA, ha un ruolo di rilievo nell'alimentazione della donna che allatta. Per coprire questa quota di DHA sono necessarie da 2 porzioni di pesce alla settimana fino a 3-4 porzioni. La scelta del pesce deve saper combinare però, allo stesso tempo, pesce relativamente grasso e ricco di EPA e DHA e pesce a basso rischio di contenere i contaminanti ambientali quali il metil-mercurio. È bene quindi preferire pesci di taglia piccola (sarde, alici, sgombro, merluzzo) piuttosto che pesci di grossa taglia come tonno e pesce spada, accumulatori di contaminanti.
Anche le noci, ricche in polinsaturi della serie n-3, potrebbero essere un ottimo snack giornaliero da poter assumere 1-2 volte al giorno. Il consumo giornaliero di frutta secca, dato l'elevato contenuto energetico, potrebbe, difatti, rappresentare un piccolo punto di partenza, assieme ad un'altra serie di modifiche, per permettere l'incremento del fabbisogno energetico senza però sfociare in un'alimentazione caloricamente eccessiva e poco attenta alla qualità.
Il surplus energetico e proteico può esser soddisfatto innanzitutto dall'aumento delle porzioni, in modo bilanciato, dei primi e dei secondi piatti. Per quel che riguarda i cereali per i primi piatti, quali pasta, riso e altri cereali, considerando l'assunzione di queste fonti di carboidrati sia a pranzo che a cena, è consigliato incrementare di 25 g circa ciascuna porzione. Anche i secondi piatti devono andare incontro a un piccolo incremento delle porzioni, che sarà quantitativamente differente, a seconda che si parli di carne, pesce o legumi: giornalmente, 30 g aggiuntivi di carne, 40 g di pesce e 25 g di legumi freschi. Ipotizzando comunque l'assunzione del secondo piatto sia a pranzo che a cena, per "praticità" si consiglia di incrementare il quantitativo di carne, pesce o legumi solo in uno dei due pasti principali, facendo ruotare nel corso della settimana la scelta del secondo piatto da incrementare e prediligendo legumi e pesce.

Bibliografia

1. Global strategy for infant and young child feeding. Organizzazione Mondiale della Sanità, 2003.
2. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione, Ottobre 2014. SICS Editore.
3. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA et al. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. Am J Clin Nutr 2016;103:382-8.

DIETE PARTICOLARI – VEGAN – E RISCHI

Secondo i dati Eurispes del 2015, il 5.9% degli italiani adotta uno stile alimentare privo di proteine animali: 5.7% scelgono un'alimentazione vegetariana ed uno 0.2% scelgono una pratica vegana[1]. Sono molte, quindi, le donne vegetariane in età fertile che affrontano gravidanza e allattamento, periodi in cui l'alimentazione materna influisce sul corretto sviluppo del nascituro/infante. Sebbene il confronto della composizione del latte di madri provenienti da continenti diversi e con abitudini alimentari completamente differenti abbia permesso di rilevare una certa riproducibilità della composizione del latte materno, anche in condizioni di apporto alimentare inadeguato, è importante porre una particolare attenzione alla dieta della madre che allatta.

Una "position paper" dell'American Dietetic Association del 2009[2] afferma che le diete vegetariane, comprendenti le diete vegane, ben pianificate, sono appropriate per tutte le fasce di età, anche in gravidanza e in allattamento. Occorre senz'altro sottolineare il "ben pianificate" perché il consumo di una dieta vegetariana o, ancor più, di una dieta strettamente vegana, non correttamente seguita, può esporre la madre sia durante la gravidanza che nella fase dell'allattamento al rischio di carenze di vario tipo[5].

In allattamento, una donna vegetariana ha bisogno degli stessi quantitativi energetici e di nutrienti di una donna non vegetariana. Da tenere presente, però, che in tutti coloro che seguono una dieta vegetariana, e ancor più vegana, i fabbisogni proteici, di ferro e di zinco aumentano. A causa della digeribilità più bassa e di una composizione aminoacidica differente delle proteine di origine vegetale rispetto

alle animali, i fabbisogni proteici aumentano del 5-10% in coloro che seguono una dieta vegetariana. Per quanto riguarda l'apporto di ferro e zinco, essendo ridotta la loro biodisponibilità in una dieta vegetariana rispetto a una dieta onnivora, si raccomanda un'assunzione incrementata per il ferro dell'80% e per lo zinco fino al 50%.
Come raccomandato per i vegetariani e, soprattutto nei vegani, in tutte le fasi della vita, le donne vegetariane che allattano devono porre attenzione alla densità nutrizionale della dieta. Il fabbisogno energetico supplementare della nutrice, legato all'allattamento materno, è correlato alla quantità di latte prodotto.

Anche le necessità proteiche durante l'allattamento sono proporzionali alle quantità di latte prodotto dalla nutrice, in modo particolare, dipendono dalla sintesi delle proteine del latte materno. Il livello di assunzione proteica nella nutrice deve essere incrementato di 21 g al giorno nel primo semestre e di 14 g nel secondo semestre di allattamento. Le fonti alimentari di proteine variano in merito al valore nutrizionale, alla digeribilità, all'efficienza dell'utilizzo. Le proteine di origine vegetale hanno una qualità ridotta rispetto alle proteine di origine animale. La qualità delle proteine di un determinato alimento viene misurata attraverso il PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score) che è il punteggio aminoacidico corretto per la digeribilità. Valori prossimi a 1 sono tipici dei prodotti animali, valori inferiori a 0.7 sono invece tipici di prodotti vegetali. L'utilizzo delle proteine di origine vegetale, che sono carenti di almeno uno degli amminoacidi essenziali, è meno efficiente; per tale motivo è consigliabile consumare due o più alimenti con composizione aminoacidica differente. A causa del minore PDCAAS delle proteine di origine vegetale, i fabbisogni proteici nei vegetariani dovrebbero essere aumentati del 5-10%, soprattutto quando non sono presenti o sono poco presenti le proteine di origine animale.
L'assunzione raccomandata per gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) è del 5-10% dell'energia giornaliera totale. Le diete vegetariane risultano generalmente ricche di acidi grassi Omega-6, ma possono contenere quantità marginali di acidi grassi Omega-3. È stato osservato come neonati di madri vegetariane presentino più bassi livelli di DHA nel plasma e nel cordone ombelicale rispetto ai figli di non-vegetariane. I livelli di DHA nel latte di donne vegane e latto-ovo-vegetariane risultano più bassi rispetto ai livelli riscontrati nelle donne non-vegetariane[4].
Il contenuto di PUFA nel latte umano non proviene solo dall'intake alimentare della donna che allatta, ma una grande parte deriva anche dalle riserve corporee materne di PUFA, precedentemente depositate. Per tale motivo, per sostenere un corretto sviluppo del bambino, si ritiene opportuno assicurare un'adeguata concentrazione di PUFA materna non solo in gravidanza e in allattamento, ma anche prima del concepimento[4]. Per quanto concerne le fonti che possono apportare DHA, le donne vegetariane e vegane in gravidanza e in allattamento dovrebbero scegliere alimenti fortificati (latte di soia, barrette per la prima colazione o per le donne latto-ovo vegetariane, uova di gallina nutrita con microalghe ricche in DHA) e utilizzare un integratore di DHA derivato dalle microalghe.
Altri nutrienti critici per le donne vegetariane in allattamento includono la vitamina B12, il calcio, lo zinco, la vitamina D, lo iodio e il ferro. Nessun alimento di origine vegetale, non fortificato con vitamina B12, contiene quantità significative di tale vitamina attiva. Per le donne latto-ovo-vegetariane in allattamento è consigliata un'assunzione quotidiana di una fonte affidabile di vitamina B12, come latticini, uova o alimenti fortificati (bevande fortificate di soia, di riso, alcuni cereali per colazione e analoghi della carne); diversamente, i prodotti fermentati a base di soia non possono essere considerati delle fonti affidabili di vitamina B12 attiva. Per le donne vegane, invece, è indicata, in aggiunta all'assunzione di alimenti fortificati, la supplementazione di tale vitamina[5]. La supplementazione di vitamina B12 attiva è indicata non solo per le donne vegane in allattamento, ma anche per i loro lattanti, poiché le riserve vitaminiche alla nascita sono basse e il latte materno fornisce scarsi quantitativi di vitamina B12[3,4]

Non esistono particolari problemi di apporto di calcio nelle diete vegetariane che includono latte e derivati. Gli introiti di questo minerale nei latto-ovo-vegetariani sono simili ai non vegetariani; mentre i vegani sono di fatto a rischio di una ridotta biodisponibilità del minerale. L'assunzione raccomandata di calcio, secondo i LARN, per una donna in allattamento è la stessa di una donna in età fertile, pari a 1000 mg/die. In allattamento, la gran parte dei fabbisogni specifici di calcio

necessari alla sintesi del latte è coperta grazie alla mobilizzazione del calcio presente nell'apparato scheletrico della nutrice, la cui densità minerale ossea si può ridurre fino a 5-10% durante questo periodo e normalizzarsi progressivamente durante lo svezzamento. Poiché non si sono visti vantaggi legati alla supplementazione di calcio, non si considera necessaria una specifica supplementazione durante l'allattamento[5]. Buone fonti di calcio a elevata biodisponibilità (dal 50 al 60%) sono le verdure verdi a basso contenuto di ossalati (cavolo cinese, broccoli, cavolo riccio, cavolo verde); il tofu ottenuto con il solfato di calcio e il latte vaccino hanno una buona biodisponibilità di calcio (circa 30-35%); i semi di sesamo, le mandorle e i fagioli secchi hanno una biodisponibilità inferiore (tra 21 e il 27%). Gli alimenti che contengono ossalati (come gli spinaci e la bieta) e fitati possono ridurre di molto l'assorbimento del calcio. La biodisponibilità del calcio a partire dal latte di soia fortificato con calcio carbonato risulta sovrapponibile a quella del latte vaccino, sebbene un limitato numero di studi abbia trovato che la biodisponibilità di calcio si riduce in misura sostanziale quando viene utilizzato il fosfato tricalcico per fortificare le bevande a base di soia. I cibi fortificati con calcio come latte di soia, latte di riso e cereali per colazione possono for-

Tabella 1. Fabbisogni, le fonti e i consigli per un'adeguata assunzione di nutrienti critici nella donna vegetariana/vegana che allatta

NUTRIENTI	FABBISOGNO IN ALLATTAMENTO	FONTI NELLA DIETA VEGETARIANA	CONSIGLI PER UN' ADEGUATA ASSUNZIONE
Proteine	**I semestre +21 g/die** **II semestre +14 g/die** (da aggiungere il 5-10% per le donne che seguono una dieta vegetariana, soprattutto quando non sono presenti o sono poco presenti le proteine di origine animale)	Uova, legumi (in modo particolare la soia), latticini, frutta secca (in modo particolare i pinoli), cereali integrali, semi oleaginosi e verdure (maggiormente presenti in cavoli e broccoli), pepe nero.	
Omega-3	**0,5-2,0% En** **EPA-DHA: 250 mg + DHA: 100-200 mg**	Alghe (attenzione al loro contenuto di iodio). Alimenti fortificati (es. latte di soia, barrette per la colazione, uova di gallina nutrita con microalghe).	Assumere buone fonti di ALA come noci, semi di lino e di chia, oli da essi derivati. È preferibile ricorrere a un integratore da fonte microalgale a contenuto titolato.
Vitamina B_{12}	**2,8 µg/die**	Latticini, uova. Alimenti fortificati (es. bevande fortificate di soia, di riso, alcuni cereali per colazione e analoghi della carne).	È consigliata un'assunzione quotidiana di una fonte affidabile di tale vitamina (i prodotti fermentati a base di soia non possono essere considerati delle fonti affidabili di vitamina B_{12} attiva). La supplementazione è raccomandata per le nutrici.
Calcio	**1.000 mg/die**	Latticini, tofu, tempeh, fagioli di soia, tahin di sesamo, cavolo cinese, broccoli, cavolo riccio, cavolo verde, frutta secca e oleosa, salvia, rosmarino, rucola, basilico, acque ricche in calcio (>300 mg/l). Alimenti fortificati (es. latte di soia, latte di riso e cereali per colazione).	Gli alimenti che contengono ossalati (es. spinaci e bieta) e fitati possono ridurre di molto l'assorbimento. La biodisponibiltà del calcio a partire dal latte di soia fortificato con calcio carbonato risulta sovrapponibile a quella del latte vaccino.
Zinco	**12-18 mg/die** (i fabbisogni in allattamento sono di 12 mg/die, nelle diete vegetariane il fabbisogno potrebbe incrementare fino al 50%)	Frutta secca (in modo particolare anacardi e noci pecan), formaggi, legumi, cereali, carote, cavolo broccolo verde.	Per aumentarne la biodisponibilità dello zinco adottare alcune tecniche di preparazione degli alimenti come l'ammollo di legumi, la germinazione, la fermentazione, la lievitazione acida o con lieviti selezionati. Consumare alimenti ricchi di acidi organici come acido citrico, acido malico insieme ad alimenti ricchi in zinco.
Vitamina D	**600 UI/die (15 mg/die)**	Minime quantità sono contenute in: uovo (tuorlo), burro, formaggi grassi. Alimenti fortificati (es. latticini).	Esporre la pelle alla luce solare, senza filtri solari, per 10-15 minuti (o 20-30 minuti di seguito 2 volte alla settimana). Valutare l'eventuale assunzione di integratori.
Ferro	**19,8 mg/die** (il fabbisogno in allattamento è di 11 mg/die, poiché nei vegetariani l'assunzione di ferro dovrebbe incrementare dell'80%, il fabbisogno delle donne vegetariane aumenta di 8,8 mg/die)	Cereali integrali, legumi (in modo particolare fagioli, lenticchie soia, ceci), radicchio verde, frutta secca (in modo particolare pistacchi, anacardi), rucola, basilico, cacao amaro.	Consumare alimenti ricchi in vitamina C e altri acidi organici insieme ad alimenti ricchi in ferro. La vitamina C e altri acidi organici presenti nella frutta e nella verdura sono in grado di aumentare in modo importante l'assorbimento del ferro e contrastare l'effetto dei fitati.
Iodio	**200 µg/die**	Sale iodato (attenzione al consumo eccessivo), alghe a basso contenuto di iodio (es. Nori).	

nire quantità significative di calcio alla dieta dei vegani[5].

Per quanto concerne l'apporto di zinco nelle donne in allattamento, i LARN raccomandano un apporto di 12 mg/die. Anche se gli apporti con le diete vegetariane sono sovrapponibili o solo lievemente inferiori rispetto alle diete non vegetariane, la biodisponibilità dello zinco in quest'ultimo caso è ridotta per una serie di fattori specifici, come i maggiori apporti di acido fitico. Il fabbisogno di zinco con la dieta aumenta in particolare nelle diete vegetariane quando esse si basano prevalentemente su cereali integrali e legumi e/o hanno un rapporto molare di fitati: zinco ≥15:1. In queste circostanze, le assunzioni raccomandate per lo zinco potrebbero aumentare fino al 50%[2]. Fonti di zinco includono prodotti della soia, legumi, cereali, formaggio e frutta secca. Per ridurre il sequestro dello zinco da parte dei fitati e aumentarne la biodisponibilità, potrebbero essere adottate alcune tecniche di preparazione degli alimenti come l'ammollo di legumi e la lievitazione del pane[5].

Il ferro nei cibi vegetali è esclusivamente ferro non-eme, che è sensibile alle situazioni che inibiscono o facilitano l'assorbimento del ferro, per tale motivo per soddisfare il fabbisogno metabolico, i vegetariani/vegani dovrebbero incrementare l'assunzione di ferro dell'80%. Le donne in allattamento esclusivo non vegetariane, in assenza di mestruazioni, necessitano di 11 mg/die, in presenza di mestruazioni, il fabbisogno di ferro sarà pari a quello di una donna in età fertile (18 mg/die). Le sostanze che inibiscono l'assorbimento del ferro includono: fitati, calcio, polifenoli presenti in tè, caffè, tisane e cacao. Le fibre sono in grado di inibire solo debolmente l'assorbimento del ferro. La vitamina C e altri acidi organici presenti nella frutta e nella verdura sono in grado di aumentare in modo importante l'assorbimento del ferro e contrastare l'effetto dei fitati, e quindi migliorare lo stato del ferro[5,3].
In conclusione, è bene consigliare alla mamma vegetariana/vegana che allatta un'alimentazione varia e bilanciata, attenta, quindi, sulla base di quanto emerso dai nuovi LARN, a quelli che sono i suoi "nuovi" fabbisogni in un periodo così critico e delicato della vita. Tuttavia, considerando che l'assunzione di alcuni micronutrienti potrebbe essere critica nelle donne che seguono un regime alimentare vegetariano, e in modo particolare in quello vegano, deve essere tenuta in considerazione per il periodo dell'allattamento al seno anche una possibile strategia di integrazione.

Bibliografia

1. Eurispes.Vegetariani e vegani: alimentazione del futuro? Disponibile online: http://www.leurispes.it/vegetariani-vegani-alimentazione-futuro
2. Craig WJ, Mangels AR. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J Am Diet Assoc. 2009;109:1266-1282.
3. Sieri S, Agnoli C, Baroni L et al. Diete vegetariane: documento SINU 2015.
4. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N. Current Information and Asian Perspectives on Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnancy, Lactation, and Infancy: Systematic Review and Practice Recommendations from an Early Nutrition Academy Workshop. Ann Nutr Metab 2014;65:49–80.
5. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA et al. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. Am J Clin Nutr 2016;103:382-8.

NUTRIENTI CRITICI NEL LATTE MATERNO

Il latte materno è fonte di macronutrienti (proteine, carboidrati e lipidi), i quali possiedono, per ogni categoria e a seconda della struttura chimico-fisica, un ruolo nutrizionale, che consiste nell'ossidazione per la produzione di energia o nell'accumulo dei pool di riserva, e un ruolo funzionale, che si esplica attraverso un potenziamento dei processi di adattamento e crescita dell'organismo. Il latte materno è anche la fonte migliore di micronutrienti (vitamine e minerali) che, pur presentandosi in concentrazioni limitate, mostrano un'elevata biodisponibilità.

Proteine

Il contenuto proteico del latte materno, che può variare in funzione dello stato di nutrizione della madre, è elevato nel colostro (in media 2-2.5 g/dL, ma anche di più in alcuni casi, in particolare nelle fasi più precoci) e decresce progressivamente a livelli intorno a 1 g/dL nel latte maturo. La quota proteica disponibile è peraltro solo di 0.7-0.8 g/dL in quanto alcune componenti proteiche del latte umano a funzione difensiva (lattoferrina, lisozima e IgA secretorie) si ritrovano immodificate nelle feci del lattante, non venendo perciò assorbite a scopo nutrizionale. Alla quota di azoto proteico si aggiunge l'azoto non proteico (0.3 g/dL), che rappresenta una notevole percentuale dell'azoto totale (20-25%), relativamente costante durante l'allattamento. Esso comprende più di 200 composti, tra cui urea, aminoacidi liberi (come la taurina, cui sono attribuite numerose

funzioni, e la glutammina, presente in concentrazioni crescenti dal colostro al terzo mese di vita), creatina, creatinina, acido urico e nucleotidi, componenti essenziali del latte materno in alcune condizioni di aumentata richiesta (rapida crescita postnatale, infezioni).

L'azoto proteico del latte materno appare invece così distribuito: la caseina rappresenta circa il 10-50% delle proteine totali, mentre le sieroproteine coprono il 50-90 % del quantitativo totale. Il rapporto medio caseina/sieroproteine del latte materno è 40/60 a differenza di quello del latte vaccino, nettamente a favore della caseina (82/18). La sieroproteina predominante del latte materno è l'α-lattoalbumina. La seconda frazione proteica più abbondante è la lattoferrina, che ha un effetto batteriostatico e immunomodulatore; la sua concentrazione si riduce nel corso dell'allattamento (0.5 g/dL nel colostro, 0.2 g/dL a 1 mese, 0.1 g/dL successivamente). Altre sieroproteine importanti sono il lisozima, ad azione litica sui batteri suscettibili, e le IgA secretorie, che, similmente alla lattoferrina, decrescono nel corso dell'allattamento. Nel latte materno è assente la β-lattoglobulina, proteina fortemente allergizzante, componente principale delle proteine del siero del latte vaccino.

Carboidrati

Tra i carboidrati, il disaccaride lattosio, presente in una concentrazione pari a circa 6-7 g/dL, rappresenta il secondo maggiore costituente del latte materno dopo l'acqua. Esso in parte è scisso dalla lattasi intestinale in glucosio e galattosio e in parte va incontro a processi di fermentazione, che determinano la produzione di acido lattico. Il basso valore di pH dell'ambiente intestinale costituisce un ulteriore meccanismo di resistenza nei confronti delle infezioni gastrointestinali e facilita lo sviluppo dei lattobacilli. Il latte materno contiene inoltre oligosaccaridi (dal 15% al 20% e più nelle fasi colostrali precoci), glicoproteine e altre molecole glucidiche complesse. Gli oligosaccaridi costituiscono il quarto componente del latte umano dal punto di vista quantitativo dopo acqua, lattosio e grassi. Attualmente sono note più di 100 molecole oligosaccaridiche a struttura lineare o ramificata. La maggior parte degli oligosaccaridi contenuta nel latte materno non è idrolizzata dagli enzimi del tratto intestinale superiore e raggiunge intatta il grosso intestino, dove favorisce lo sviluppo della flora bifidogena costituendone il principale substrato energetico.

Lipidi

Il contenuto lipidico totale del latte materno varia da 3 a 4 g/dL ed è influenzato da diversi fattori. I lipidi sono i maggiori apportatori di energia nel latte materno e sono rappresentati nel 97-98% da trigliceridi, nell' 1-2 % da fosfolipidi e in piccola parte da mono- e di-gliceridi, colesterolo ed acidi grassi liberi. L'acido grasso più rappresentato nel latte materno è l'acido palmitico (C 16:0), che si trova preferibilmente nella configurazione stereo-isomerica 2 del trigliceride (mentre nel latte vaccino si trova in configurazione 1 e 3). Nel latte materno predominano gli acidi grassi insaturi, che costituiscono il 60% circa del totale, rispetto agli acidi grassi saturi (40%). Gli acidi grassi insaturi a loro volta si dividono in monoinsaturi (70%) e in polinsaturi (30%); quest'ultimo gruppo è costituito in prevalenza (80%) da precursori a 18 atomi di carbonio (acido linoleico, LA, 18:2 n-6, e acido α-linolenico, ALA, 18:3 n-3) e da derivati a lunga catena (20%), in particolare acido arachidonico (20:4 n-6, ArA) e acido docosaesaenoico (22:6 n-3, DHA). Gli acidi grassi della serie (n-3) non possono essere convertiti in (n-6) e viceversa, dunque entrambe le serie sono essenziali. L'acido α-linolenico e l'acido linoleico non possono essere sintetizzati dalle cellule dei mammiferi a causa della carenza di alcuni enzimi; sono pertanto considerati acidi grassi essenziali.

Gli acidi grassi essenziali introdotti con la dieta sono metabolizzati a livello epatico fino a ottenere i loro derivati a lunga catena ArA e DHA. Questi acidi grassi, precursori degli eicosanoidi, sono presenti nel latte materno in quantità costanti dal colostro al dodicesimo mese di allattamento (ArA circa 15 mg/dL, DHA circa 7 mg/dL) e sono indispensabili per la sintesi delle membrane cellulari, in particolare di retina e cervello. È stato recentemente osservato che i livelli di ArA nel latte materno dipendono per il 90% dai grassi di deposito e per il 10% dall'assunzione con la dieta, quindi, per quanto riguarda i livelli di LCPUFA (acidi grassi polinsaturi a lunga catena) nel latte materno, è importante l'alimentazione che la mamma segue anche prima e durante la gravidanza.

Vitamine e micronutrienti

Il contenuto vitaminico nel latte materno è influenzato da diversi fattori e in particolare riflette l'apporto vitaminico e lo stato nutrizionale materno.

Al contrario delle loro controparti organiche, le concentrazioni dei costituenti inorganici del latte materno, in particolare calcio, ferro e zinco, non si associano generalmente all'apporto dietetico o alla concentrazione sierica materna. Il calcio è contenuto nel latte materno in quantità vicine al fabbisogno minimo, ma sufficienti a garantire un'adeguata mineralizzazione dello scheletro. Il ferro, pur essendo presente in quantità scarsa, presenta un'elevata biodisponibilità ed è assorbito per il 50%. Anche lo zinco è molto biodisponibile, pur essendo presente in quantità limitate nel latte materno.

COME CRESCE IL BAMBINO ALLATTATO AL SENO?

Un allattamento al seno esclusivo e prolungato come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha spesso apparentemente messo in evidenza una crescita differente in termini di peso e lunghezza nel primo anno di vita rispetto ad una alimentazione con formula. Rispetto alle curve di crescita di riferimento del Center for Disease Control and Prevention (CDC), basate sugli standard di crescita dei bambini alimentati prevalentemente con latte formulato, l'analisi della crescita del bambino allattato esclusivamente al seno per sei mesi e successivamente con allattamento al seno fino all'anno di vita ha evidenziato, infatti, peso e lunghezza maggiori a tre mesi di vita, con un rallentamento della velocità di crescita in termini di peso e lunghezza tra i 3 e i 12 mesi.

La rilevazione degli indici antropometrici conferma che vi è un diverso pattern di crescita in lattanti allattati al seno e alimentati con formula[1]. Per esempio, nelle curve dei percentili di peso dei bambini maschi allattati al seno fino a 6 mesi, e soprattutto tra 2 e 4 mesi, il peso è considerevolmente più alto di quello dei bambini alimentati con formula; a circa 6 mesi le due curve si incrociano e per tutto il secondo semestre i bambini allattati al seno pesano meno di quelli che assumono latte formulato. A 12 mesi, nei bambini alimentati con formula il 3° percentile di crescita corrisponde a circa a 8.4 kg ed il 97° percentile a 12.7 kg; nei bambini allattati al seno a 7.8 kg e 11.8 kg: una differenza del 7%. Differenze simili sono evidenziabili anche per il sesso femminile per altri indici antropometrici. Quindi l'allattato al seno cresce piu' rapidamente nei primi 2-3 mesi di vita, per poi, a partire dai 6 mesi fino ai 12 mesi, avere un peso, una lunghezza, un peso per lunghezza e un indice di massa corporea inferiore a quelli del lattante alimentato con formula. A causa del rallentamento della velocità di crescita dai 3 mesi di vita, in passato i lattanti allattati al seno rischiavano di andare incontro a inutili supplementazioni con formula oppure alla sostituzione dell'allattamento al seno con altre forme di alimentazione, perché non ancora presenti le curve di crescita del bambino allattato al seno.

Proprio sulla base di queste osservazioni, l'OMS il 27 aprile del 2006 ha pubblicato le nuove curve di crescita, a conclusione di un percorso iniziato nel 1994, quando era stata riconosciuta l'inadeguatezza delle curve del National Centre for Health Statistics (Nchs) del 1977, basate su un campione di bambini statunitensi prevalentemente alimentati con latte artificiale. Per produrre le nuove curve è stato condotto il Multicentre Growth Reference Study Group con l'obiettivo di disegnare nuove curve di crescita descrittive di "come dovrebbe crescere ciascun bambino", includendo nei criteri di selezione comportamenti salutari fortemente raccomandati come allattamento materno, disponibilità di adeguate cure pediatriche, non esposizione al fumo, ecc.

Le nuove curve di crescita, costruite su una popolazione di bambini allattati al seno, riconoscendo l'adeguatezza del latte materno non solo per sostenere una crescita salutare a breve e a lungo termine, ma anche per garantire un appropriato sviluppo cognitivo, sono quindi fortemente raccomandate come strumento di riferimento per tutti i bambini indipendentemente dal tipo di alimentazione. Utilizzando questo nuovo strumento è inoltre auspicabile che si eviti di incorrere nell'errore di interpretare un pattern di crescita fisiologico come uno scarso accrescimento (nell'allattato al seno).

Sono stati inoltre pubblicati dati che evidenziano che il tasso di crescita ponderale nelle prime epoche di vita predice in maniera indipendente il rischio di obesità nelle epoche successive della vita[2]. I nutrienti maggiormente coinvolti in questo processo sarebbero le proteine (in particolare, le proteine animali e soprattutto quelle del latte, in virtù del loro elevato contenuto di aminoacidi insulinogenici). Infatti il maggior tasso di crescita ponderale dei bambini alimentati con formula rispetto agli allattati al seno potrebbe essere spiegato dall'assunzione diversa di substrati metabolizza-

bili, in particolare delle proteine: nei lattanti alimentati con formula l'intake proteico per unità di peso è del 55-80% più elevato rispetto agli allattati al seno. Va infatti ricordato che durante l'allattamento al seno la concentrazione di proteine nel latte materno si riduce passando da 1.6 g/dl a 0.8-0.9 g/dl fornendo, nel primo anno di vita, il 7-8% dell'energia totale giornaliera[3]. Se invece si considerano le formule queste forniscono da 1.2 a 1.9 g/dl sotto forma di proteine. Inoltre le indagini nutrizionali dimostrano che, al divezzamento o all'introduzione del latte vaccino nell'alimentazione del lattante, l'intake di proteine subisce un incremento molto elevato fino a 3-5 g/kg nonostante con il passare dei mesi il fabbisogno proteico tenda a diminuire (1.37 g/kg da 6 a 12 mesi).

Proprio per riconoscere correttamente un'accellerazione della velocità di crescita ponderale (peso/lunghezza) precoce è molto importante utilizzare le nuove curve di crescita dell'OMS[4].

Bibliografia

1. Michael S. Kramer et al. Breastfeeding and Infant Growth: Biology or Bias? Pediatrics Vol. 110 No. 2 August 2002
2. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H."Early nutrition programming of longterm health". Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71, 371–78.
3. Short and long term effects of breastfeeding: a systematic review. World Health Organization 2013
4. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Breastfeeding in The WHO Multicentre Growth Reference Study. Acta Paediatrica, 2006; suppl 450: 16-26

VALENZA ANTINFETTIVA DELL'ALLATTAMENTO AL SENO

A partire dalle prime ore dopo la nascita, il latte materno comincia a esercitare la propria valenza antinfettiva; infatti, grazie all'elevato contenuto in proteine funzionali (per esempio immunoglobuline A, lattoferrina e lisozima) e in cellule immunitarie del colostro, il neonato acquisisce l'immunizzazione passiva. Una madre può così trasmettere al proprio figlio immunoglobuline specifiche sia per antigeni gastroenterici, sia per quelli di provenienza respiratoria, giunti alla ghiandola mammaria attraverso le vie linfatiche, rispettivamente, entero-mammaria e bronco-mammaria. Le proprietà antinfettive continuano a manifestarsi durante tutto il periodo dell'allattamento. Di tutti i carboidrati contenuti nel latte materno, il 25% è rappresentato da oligosaccaridi non assorbibili dall'intestino e a funzione prebiotica in grado di permettere la colonizzazione da parte di microrganismi saprofiti, capaci di proteggere dalla colonizzazione e dall'invasione di germi patogeni. Nei Paesi in via di sviluppo, evitando la preparazione di latte in polvere con acque non potabili, il latte materno protegge indirettamente da infezioni gastroenteriche, che in tali Paesi causano la morte di più di 1.5 milioni di lattanti ogni anno. Il latte materno non protegge solo dalle gastroenteriti, ma anche dall'otite media acuta, acquisendo così una valenza antinfettiva fondamentale oltre che nei Paesi in via di sviluppo, nei Paesi industrializzati. Nel Regno Unito è stato recentemente verificato che, rispetto a quello con formula, l'allattamento al seno esclusivo per almeno quattro mesi riduce del 72% l'ospedalizzazione per infezioni delle vie aeree inferiori di lattanti fino ai dodici mesi di vita. Anche nei Paesi industrializzati, l'allattamento al seno mostra quindi un considerevole impatto sulla morbilità[1,2].

PATOLOGIE ALLERGICHE E ALLATTAMENTO AL SENO

Si rimanda al relativo capitolo in LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI DELLA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA. Allergie

OBESITÀ E ALLATTAMENTO AL SENO

Nei primi quindici giorni di vita del neonato, si assiste alla transizione da colostro a latte maturo, costituito da lipidi (circa 4 g/dl), carboidrati (circa 6-7 g/dl) e da scarso contenuto proteico (circa 0.8 g/dl). Rispetto al latte vaccino (3-4 g di proteine/dl), il latte materno possiede il trenta per cento circa delle proteine. Fin dagli anni '90 è noto che la minor quantità di proteine garantita dal latte materno non è associata a deficit di sviluppo psico-motorio che, anzi, andrebbe incontro a maggiore stimolazione. La letteratura internazionale è ormai unanime nel sottolineare l'importanza dello scarso apporto proteico nell'alimentazione nel primo anno di vita per la protezione contro lo sviluppo di sovrappeso e di obesità (*early protein hypothesis*), e nel definire il latte materno come principale fattore protettivo nei confronti di tali patologie. La rilevazione degli indici antropometrici conferma che vi è un diverso pattern di crescita in lattanti allattati al seno e in lattanti alimentati con formula. In particolare, l'allattato al seno cresce più rapidamente nei primi 2-3 mesi di vita, per poi, a partire dai 6 mesi ai 12 mesi, avere un peso, una lunghezza e un peso per lunghezza inferiori a quelli del lattante alimentato con formula. È stato inoltre osservato che il con-

sumo di latti formulati ad elevato contenuto proteico aumenta il rischio di sviluppare obesità all'età di 6 anni in misura maggiore rispetto al consumo di formule con basso contenuto proteico (Odd Ratio pari a 2.43), sottolineando come l'effetto protettivo dell'allattamento al seno si manterrebbe non solo nel primo anno di vita, ma anche oltre[1,2].

Il maggior tasso di crescita ponderale dei bambini alimentati con formula rispetto agli allattati al seno potrebbe essere spiegato dall'assunzione diversa di substrati metabolizzabili, in particolare delle proteine; nei lattanti alimentati con formula l'intake proteico per unità di peso è del 55-80% più elevato rispetto agli allattati al seno. Va, infatti, ricordato che durante l'allattamento al seno la concentrazione di proteine nel latte materno si riduce passando da 1.6 g/dl a 0.8-0.9 g/dl fornendo, nel primo anno di vita, il 7-8% dell'energia totale giornaliera. Se invece si considerano le formule queste forniscono da 1.2 a 1.9 g/dl di proteine (almeno fino alle più recenti acquisizioni scientifiche). Recentemente due revisioni sistematiche della letteratura hanno riportato l'associazione tra rapido tasso di crescita ponderale nei primi anni di vita e successivo sviluppo di obesità. Il tasso di crescita ponderale sarebbe quindi un marker precoce antropometrico dello sviluppo di obesità in età adolescenziale e adulta, e quindi delle conseguenze metaboliche a esse associate (diabete tipo 2), con maggiore predittività rispetto anche al solo peso alla nascita. Questa sarebbe la plausibilità biologica suggerita per spiegare l'effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti dell'obesità e del diabete tipo 2. Infatti una recente meta analisi ha evidenziato come l'allattamento al seno riduca il rischio di obesità in età scolare del 13-26%, e di diabete tipo 2 del 24-35% rispetto all'alimentazione con formula, in maniera indipendente dalle variabili biologiche e socio-demografiche confondenti. Dal punto di vista biochimico l'*early protein hypothesis* è spiegata con il riscontro di maggiori livelli sierici di *Insulin like Growth Factor* (IGF) in lattanti con un elevato e precoce intake di proteine, che ecceda le richieste metaboliche (>14% dell'apporto calorico). Alti livelli di insulina e di Insulin-like Growth Factor-1 (IGF1) porterebbero ad avere un incremento del tasso di crescita ponderale nei primi 2 anni di vita e un aumento dell'iperplasia dei precursori delle cellule adipose (preadipociti), base biologica per lo sviluppo di obesità nelle fasi successive.

Sono stati inoltre pubblicati dati che evidenziano che il tasso di crescita ponderale nelle prime epoche di vita predice in maniera indipendente il rischio di autoimmunità a livello delle isole pancreatiche in bambini con parenti di primo grado affetti da diabete tipo 1. Quindi secondo l'"ipotesi dell'acceleratore" una rapida crescita ponderale nelle prime epoche di vita, probabilmente determinata da un eccesso proteico, può favorire la distruzione delle cellule beta del pancreas in soggetti geneticamente predisposti, favorendo l'insorgenza di diabete tipo 1. Una volta presenti, anche se non visibili, i preadipociti, passata la fase "iperplastica" (ovvero di moltiplicazione del numero delle cellule), passerebbero più facilmente alla fase "ipertrofica" (riempiendosi di grasso) in presenza dei più comuni errori alimentari (eccesso di energia, di grassi saturi e di carboidrati ad alto indice glicemico) già a partire dal secondo anno di vita. Ipertrofizzandosi, gli adipociti darebbero quindi luogo al fenomeno del cosiddetto "*early adiposity rebound*", ovvero l'aumento fisiologico dell'indice di massa corporea che, anziché al quinto-sesto anno di vita, avverrebbe più precocemente. L'early adiposity rebound sarebbe un altro marker antropometrico precoce, oltre la velocità di crescita ponderale, del successivo sviluppo di obesità in adolescenza ed età adulta.

Come precedentemente menzionato, lattanti allattati al seno mostrano una crescita sovrapponibile a coloro che sono allattati con formula nelle prime due settimane di vita, mentre mostrano una velocità di crescita inferiore nel periodo compreso tra il terzo e il dodicesimo mese. Dal momento che un'aumentata velocità di crescita nelle epoche precoci di vita è correlata con il rischio di patologie croniche, quali obesità e sindrome metabolica, il latte materno ha di nuovo una valenza protettiva nei confronti di tali malattie. A causa del rallentamento della velocità di crescita, in passato i lattanti allattati al seno rischiavano di andare incontro a inutili supplementazioni con formula oppure alla sostituzione dell'allattamento al seno con altre forme di alimentazione. Utilizzando le recenti curve di crescita create dall'OMS e basate sulla crescita di lattanti allattati al seno in modo esclusivo o predominante per almeno quattro mesi, è auspicabile che si eviti di incorrere nell'errore di interpretare un pattern di crescita fisiologico come uno scarso accrescimento.

Inoltre una delle proprietà oggi meglio valorizzate dell'allattamento al

seno è quello di favorire la capacità di autoregolazione del lattante nei confronti dell'alimentazione. Fin dalla nascita, l'allattato al seno rimarrebbe maggiormente capace di richiedere l'alimentazione solo per rispondere alla sensazione di fame, in rapporto quindi al proprio consumo energetico, cessandola una volta soddisfatta la stessa. La capacità di autoregolazione tende a mantenersi nelle epoche successive della vita e costituisce un ulteriore fattore protettivo nei confronti di assunzioni energetiche in eccesso rispetto ai fabbisogni.

Il latte materno proteggerebbe quindi dall'obesità mediante tre meccanismi, strettamente interconnessi, ovvero attraverso:

1. una minore stimolazione di tipo neuroendocrino (*early protein hypothesis*);
2. una velocità di crescita fisiologica nel primo anno di vita, con minore tendenza ad accelerazioni del tasso di incremento staturo-ponderale;
3. un maggiore senso di autoregolazione del senso di fame e sazietà.

PRESSIONE ARTERIOSA E ALLATTAMENTO AL SENO

Studi recenti hanno suggerito che l'allattamento al seno può esercitare la propria influenza a lungo termine sulla pressione arteriosa, determinandone una riduzione di -0.71 mmHg della pressione sistolica e – 0.27 mmHg della pressione diastolica[1]. Dal punto di vista patogenetico, il latte materno potrebbe agire sia grazie allo scarso contenuto in cloruro di sodio e quindi preservando il parenchima renale, sia grazie al contenuto in acidi grassi polinsaturi a lunga catena, in grado di migliorare l'elasticità di membrana dell'endotelio vascolare. Qualora tale effetto fosse confermato, l'impatto a lungo termine del latte materno sulla salute pubblica acquisirebbe una valenza ancora più ampia. Sebbene alcuni studi suggeriscano che l'allattamento al seno possa agire a lungo termine anche sull'incidenza di ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa, ad oggi non è possibile affermare che esso abbia effetto su mortalità e morbilità cardiovascolari.

SVILUPPO NEUROCOGNITIVO E ALLATTAMENTO AL SENO

Il latte materno non costituisce un fattore determinante solo della crescita somatica, ma anche di quella neuro-cognitiva[1]. Sebbene molti studi abbiano verificato che l'allattamento al seno è associato ad un miglior sviluppo neuro-cognitivo, è difficile stabilire una relazione diretta tra le due variabili, poiché intervengono rilevanti fattori di confondimento, quali il rapporto mamma-bambino e le condizioni socio-economiche della famiglia. Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena contenuti nel latte materno sono associati, con effetto dose-dipendente, a un maggior quoziente intellettivo (QI) a quattro anni di vita e ad una più precoce acquisizione di alcune tappe di sviluppo neuro-comportamentale e motorio da parte dei soggetti allattati al seno rispetto a quelli non allattati al seno. Gli stessi LCPUFA sembrano essere responsabili di una maggiore acuità visiva a quattro mesi. In particolare il DHA gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo sia cerebrale sia retinico. L'associazione tra allattamento al seno e miglior sviluppo neuro-cognitivo potrebbe anche essere influenzata da determinati polimorfismi genetici, in particolare dall'espressione allelica del gene FADS2 che codifica la delta-6 desaturasi, enzima chiave nella catena di reazioni che dall'acido arachidonico conducono alla biosintesi di DHA. Recentemente l'allattamento al seno è stato associato ad una migliore performance nei test di intelligenza in età infantile e in adolescenza, di circa 3,5 punti in media (2.2 se si considerano solo studi di elevata qualità).

TUMORI E ALLATTAMENTO AL SENO

Per il latte materno è stata anche proposta una valenza antineoplastica[4]. Tale attività potrebbe essere semplicemente legata al miglior sviluppo del sistema immunitario, che si osserva in lattanti allattati al seno rispetto a quelli allattati con formule o latte vaccino. Un'ottimale maturazione del sistema immunitario non soltanto protegge da allergie e malattie autoimmuni, ma può anche contrastare la proliferazione di cellule potenzialmente maligne. È stato verificato che il livello di mutazioni genomiche delle cellule del sangue periferico è maggiore nei lattanti allattati con latte vaccino rispetto a quelli allattati al seno. Dal punto di vista epidemiologico, l'allattamento al seno per più di sei mesi è stato associato a una limitata ma significativa riduzione dell'insorgenza di leucemia linfatica acuta.

MICROBIOTA INTERSTINALE E ALLATTAMENTO AL SENO

Il latte materno contiene sostanze ad azione immunomodulante che favoriscono lo sviluppo di tolleranza immunologica e potenziano le difese immunitarie del bambino; nell'ambito del microbiota intestinale, facilita lo sviluppo di ceppi batterici ad attività immunomodulante (Bifidobatteri e Lattobacilli)[3].
Il latte materno, quindi, ha un importante ruolo protettivo contro le infezioni gastrointestinali e respiratorie (compreso il virus respiratorio sinciziale). In particolare, focalizzandosi sulle malattie respiratorie, l'allattamento al seno è sicuramente un fattore protettivo: sono state evidenziate una riduzione sia della morbidità (30%) che della mortalità (60%) oltre che della necessità di ospedalizzazione. Anche infezioni respiratorie superiori, come per esempio l'otite o la rinite, sono meno frequenti nei piccoli che assumono latte materno.
Pattern batterici aberranti nell'ambito dell'ecosistema intestinale, inoltre, sono imputati nella flogosi low-grade, caratteristica peculiare dell'obesità e delle malattie non trasmissibili.
L'associazione tra disbiosi e obesità è stata largamente dimostrata in studi eseguiti su animali e umani. Animali di laboratorio alimentati con un regime dietetico di tipo occidentale evidenziavano, oltre all'eccessivo incremento ponderale, una significativa alterazione percentuale dei principali phila batterici: aumento dei Firmicutes (clostridi) e riduzione dei Bacteroidetes. Tale pattern microbico riflette modificazioni riscontrate in soggetti obesi.
Studi prospettici hanno mostrato che alterazioni compositive del microbiota, riscontrabili già nella prima infanzia, precedono lo sviluppo di soprappeso/obesità. In particolare, la prevalenza di bifidobatteri, protagonisti dell'ecosistema intestinale in lattanti nati da parto vaginale e allattati al seno, sembra associata ad un minor rischio di sovrappeso, contrariamente a quanto si verifica per il Bacteroides fragilis la cui preponderanza incrementa il rischio di sviluppare obesità.
La disbiosi comporta alterata permeabilità intestinale, incremento dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi (LPS, componenti della parete cellulare esterna dei batteri gram-negativi), produzione di citochine pro infiammatorie, persistente flogosi low-grade, disregolazione del sistema endocannabinoide (eCB). Tali fattori sono imputati nella modulazione del bilancio energetico e dell'obesità.

FUMO DI TABACCO E ALLATTAMENTO AL SENO

Degli effetti nocivi del fumo sul latte materno si è già parlato nel capitolo FUMO, ALCOOL, CAFFÈ, a cui si rimanda .
Si sottolinea brevemente il danno per il neonato esposto al fumo ambientale che rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, la compromissione dello sviluppo cognitivo, della memoria e dell'apprendimento anche in epoche successive della vita, instabilità emozionale, disturbo dell'attenzione, aggressività e comportamenti distruttivi nonché obesità.[5,6,7]
Altri componenti del fumo di tabacco, come il tiocianato (derivato dal metabolismo del cianuro), è in grado di compromettere la funzionalità tiroidea del lattante.
Inoltre figli di madri che fumano durante l'allattamento hanno una maggiore probabilità di diventare a loro volta fumatori durante l'adolescenza o l'età adulta, verosimilmente perché abituati al sapore di tabacco presente nel liquido amniotico e nel latte materno e perché l'esposizione a nicotina nel liquido amniotico e nel latte materno causa una sovra-esposizione di recettori nicotinici presenti a livello del Sistema Nervoso Centrale predisponendo questi soggetti all'insorgenza di dipendenza.
L'abitudine al fumo di tabacco sia durante la gravidanza che durante l'allattamento comporta modificazioni quantitative e qualitative nella composizione del latte materno. In particolare una riduzione della quantità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LC-PUFA), non influenzata dalla dieta materna, ma dall'inibizione dell'attività dell'enzima Δ5-desaturasi.

CONTAMINANTI, FARMACI, MEZZI DI CONTRASTO E ALLATTAMENTO AL SENO

Contaminanti

Il latte materno può essere contaminato da sostanze chimiche inquinanti presenti nell'ambiente.
Il monitoraggio nazionale dei contaminanti ambientali presenti nel latte materno viene raccomandato dall'OMS come indicatore della presenza di contaminanti nella popolazione generale.
Sebbene la possibile presenza di in-

quinanti ambientali, il latte materno risulta comunque preferibile rispetto ad un allattamento con formule lattee. Non essendo dimostrabili manifestazioni avverse riconducibili a tali composti, l'eventuale presenza nel latte materno di inquinanti ambientali quali i bifenili policlorurati (PBC) e la diossina non compromettono il valore globale positivo dell'allattamento al seno per il bambino.

Farmaci

Molti farmaci possono essere trasferiti nel latte materno, ma nella maggior parte dei casi in concentrazioni minime, tali da consentire la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il trattamento. La scelta del trattamento terapeutico è tuttavia estremamente importante ed è sempre consigliabile la scelta dei farmaci con i minori effetti avversi[8].
Il problema della sicurezza dei farmaci riguarda in particolare i lattanti nei primi 2 mesi di vita, quando il metabolismo è ancora immaturo. Il rischio da farmaci assunti dalla madre in corso di lattazione va ampiamente ridimensionato in caso di allattamento misto o dopo iniziato lo svezzamento.
La valutazione della sicurezza d'uso di un farmaco in corso di allattamento deve tener conto del bilancio costi/benefici. È opportuno far riferimento a fonti autorevoli e in particolare al website LactMed.
L'allattamento al seno è controindicato in madri che assumono, a scopo terapeutico, isotopi radioattivi o che sono esposte a materiali radioattivi. Come regola generale, un farmaco è somministrabile per la madre se lo è anche per il lattante. Il Committee on Drugs dell'American Academy of Pediatrics (AAP) ha rivisto i rischi per i lattanti causati da farmaci assunti dalla madre durante l'allattamento. Sebbene esistano eccezioni importanti, la maggior parte degli agenti antimicrobici assunti dalla madre in allattamento è compatibile con l'allattamento. Le caratteristiche del lattante devono essere valutate per stabilire gli effetti di specifici agenti antimicrobici presi dalla madre. Se il lattante ha un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi deve essere evitato l'uso da parte della madre di acido nalidixico, di nitrofurantoina o di sulfamidici. Nel caso di lattanti prematuri, itterici, con distress respiratorio o affetti da patologia, l'uso di sulfamidici da parte della madre deve essere evitato.

Mezzi di contrasto diagnostici

Le indagini radiologiche (radiografie dirette, RMN, TAC) sono del tutto compatibili con l'allattamento. L'uso di mezzi di contrasto radiodiagnostici solo raramente rappresenta una controindicazione ad allattare al seno. I mezzi di contrasto iodati e la maggioranza dei mezzi di contrasto sono compatibili, senza necessità di gettare il latte dopo l'indagine radiologica. Solo i mezzi di contrasto cosiddetti ad alto rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), rara condizione caratterizzata da ispessimento e fibrosi della cute, contratture articolari e fibrosi degli organi interni, (gadopentetato dimeglumina, gadodiamide, gadoversetamide) vanno prudenzialmente evitati in corso di allattamento, ma possono essere sostituiti comodamente da altri mezzi di contrasto d'uso comune e del tutto sicuri.
I radionuclidi usati in corso di scintigrafia implicano una sospensione dell'allattamento, la cui durata dipende dal tempo di decadimento della singola sostanza radioattiva; in alcuni casi però l'interruzione dell'allattamento potrà essere così lunga da divenire, agli effetti pratici, definitiva.

DROGHE E ALLATTAMENTO AL SENO

La maggior parte delle sostanze lecite e illecite consumate dalla donna che allatta passando nel latte possono modificarne la produzione, il volume e la composizione, così come ipoteticamente hanno effetti a breve e a lungo termine sul neonato[9].
Deve quindi continuare ad allattare una madre che consuma o abusa abitualmente di sostanze potenzialmente tossiche?
Qualsiasi decisione di limitare una madre nell'allattamento al seno deve essere giustificata dall'evidenza che i rischi per il neonato sono chiaramente maggiori dei benefici offerti.
La quantità di sostanza escreta dal plasma nel latte materno dipende dalle caratteristiche della sostanza: peso molecolare, ionizzazione, lipofilicità e legame con le proteine plasmatiche. In generale, un basso legame con le proteine plasmatiche, un basso peso molecolare, un'elevata lipofilicità, un basso pH e un alto contenuto lipidico contribuiscono ad una maggiore escrezione della sostanza dal plasma al latte materno.
L'escrezione delle sostanze nel latte materno avviene per lo più per diffusione passiva, solo in alcuni specifici casi sono coinvolte le proteine di trasporto.

La concentrazione di una sostanza nel latte dipende inoltre dalla dose consumata, dalla durata del consumo nel tempo e dalla quantità di latte prodotto giornalmente.
L'escrezione renale delle sostanze dipende dalla filtrazione glomerulare e dalla secrezione tubulare. La filtrazione glomerulare nei neonati a termine alla nascita è soltanto circa il 25% di quella di un adulto (si raggiungono i valori dell'adulto a 3-5 mesi).
In conclusione, l'esposizione ad una sostanza nel latte materno dipende: dalla concentrazione della sostanza, dalla quantità di latte consumato e dalla clearance del neonato.

Cannabis

La cannabis è abbondantemente consumata tra le donne in età fertile per uso ricreativo, ma anche per ragioni mediche quali depressione, ansia o dolore. La cannabis è più frequentemente fumata o inalata, ma può anche essere ingerita oralmente.
Il principale componente della cannabis: delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) è altamente liposolubile, rapidamente distribuito nel sistema nervoso centrale e nel tessuto adiposo e con un forte legame con le proteine plasmatiche. THC è inoltre escreto nel latte materno, dove si accumula. È metabolizzato dal fegato e, a causa del circolo enteropatico e della sua liposolubilità, ha un tempo di eliminazione di 20-36 ore. Poiché si accumula nel grasso corporeo, in caso di uso cronico, il tempo di eliminazione può durare anche 4 giorni.
Il neonato in una poppata assume attraverso il latte materno circa lo 0.8% della dose materna/kg.
Sono stati riportati effetti a breve termine nel neonato dopo esposizione a THC attraverso il latte materno: sedazione, letargia, debolezza e inappetenza. Uno studio di Astley et al. Suggerisce che l'esposizione a THC attraverso il latte materno nel primo mese di vita causa un ritardato sviluppo motorio all'anno di vita.
Nessuno studio è in grado di correlare la concentrazione di THC nel latte materno con gli outcomes clinici neonatali.
L'APP considera il consumo di cannabis controindicato durante l'allattamento al seno.

Cocaina

Con l'aumento del consumo di Cocaina in America e in Europa durante le ultime decadi, si è posta maggiore attenzione agli effetti sul feto e sul neonato nato da madre che ne abusa.
La cocaina viene consumata per iniezione endovenosa, aspirazione nasale o fumo.
La cocaina è escreta nel latte materno in concentrazioni abbastanza elevate. Nel modello murino si è osservato che la concentrazione di cocaina nel latte è maggiore di quella nel sangue.
Il tempo di eliminazione della cocaina nell'uomo è approssimativamente di 1 ora, la sua distribuzione nel latte materno avviene quindi rapidamente. A livello epatico e dalle colinesterasi plasmatiche, la cocaina viene rapidamente metabolizzata in metaboliti inattivi. Poiché le colinesterasi sieriche sono scarse nel neonato, il neonato è meno abile dell'adulto a metabolizzare la cocaina risultandone così un maggiore accumulo. La cocaina e i suoi metaboliti si riscontrano nelle urine del neonato allattato al seno 24-36 ore dopo l'avvenuto consumo materno.
Gli effetti avversi dovuti all'assunzione di cocaina attraverso il latte materno sono: estrema irritabilità, tremori, pupille dilatate (midriasi), tachicardia e ipertensione.
L'uso abituale di cocaina da parte della madre corrisponde ad una elevatissima esposizione alla sostanza da parte del neonato. 100 ml di latte materno trasportano in media 1,2 mg di cocaina al neonato, di cui si stima un reale assorbimento da parte del neonato di 0,7 mg (60%). Se un neonato di 4 kg di peso consuma questa dose ogni tre ore attraverso la poppata, la sua concentrazione ematica di cocaina può raggiungere i 200 ng/ml; paragonabile alla concentrazione misurata in un adulto dopo l'aspirazione nasale di 1mg/kg di cocaina o all'uso intravenoso di 16 mg di cocaina.
Alla luce di queste evidenze, l'allattamento al seno in corso di abuso di cocaina è assolutamente poco sicuro. L'APP, sulla base della dimostrata tossicità della cocaina nel neonato allattato al seno, considera fortemente controindicato il consumo di cocaina durante l'allattamento al seno.

Amfetamine

Le amfetamine sono tra le sostanze maggiormente consumate e abusate ad uso ricreativo nei paesi a risorse limitate. Si differenziano i derivati veri delle amfetamine e le amfetamine sintetiche (ecstasy). Sono consumate principalmente oralmente, ma possono essere usate per via endovenosa.
Le amfetamine sono sostanze stimolanti a basso peso molecolare. Queste caratteristiche permettono una facile diffusione attraverso le membrane cellulari e nei tessuti un

pH maggiormente acido del sangue come il latte.
L'eliminazione delle amfetamine avviene per via epatica e renale, con un tempo di clearance di 6-12 ore.
L'esposizione alle amfetamine a lungo termine danneggia i neuroni coinvolti nel controllo dell'umore, del pensiero e del senso critico. Il neonato che assume amfetamine attraverso il latte materno manifesta irritabilità, insonnia, agitazione e pianto. L'insufficienza cardiopolmonare può essere la conseguenza di un grave ed elevato accumulo di amfetamine.
Poiché l'emivita delle amfetamine nel latte materno non supera le 28 ore, dopo l'assunzione occasionale di amfetamine è opportuno rimandare e posticipare di 48 ore la poppata.
L'AAP considera l'allattamento al seno controindicato se la madre consuma amfetamine. Inoltre, l'uso di tali sostanze riduce le competenze e le abilità materne di accudire adeguatamente il proprio neonato.

Oppioidi

Molti oppioidi, come morfina, meperidina, metadone e codeina, somministrati a dosaggi terapeutici, sono escreti nel latte materno in minime quantità compatibili con l'allattamento al seno.
L'eroina è un derivato della morfina utilizzata per via endovenosa. Essa è escreta nel latte materno in quantità sufficienti da causare effetti al neonato: tremori, irrequitezza, vomito e inappetenza.
L'uso di eroina in corso di allattamento al seno è fortemente controindicato.
Il metadone è largamente utilizzato nei programmi di mantenimento dei soggetti tossicodipendenti. La sua utilità dipende dalla lunga emivita sierica che permette una graduale riduzione della dose, una lenta velocità di azione con minori effetti euforici rispetto ad altri oppiacei.
Dal 2001, l'AAP considera il metadone compatibile con l'allattamento al seno a qualsiasi dosaggio e incoraggia i consumatori di eroina ad incominciare il trattamento sostitutivo con metadone.
È consigliabile attaccare al seno il neonato prima dell'assunzione della dose quotidiana di metadone e posticipare la poppata di 2-4 ore dalla sua somministrazione.
Nei casi in cui la madre assume una dose quotidiana di metadone elevata, è opportuno scalare con cautela anche la dose percepita dal neonato al fine di prevenire una sindrome da astinenza neonatale.

ALLATTAMENTO AL SENO PROLUNGATO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità[2] raccomanda l'allattamento al seno con modalità esclusiva per i primi 6 mesi di vita del lattante da proseguire, una volta iniziato il divezzamento, idealmente finchè la madre e il bambino lo desiderano. Non viene assolutamente raccomandato un timing di interruzione dell'allattamento.
Oltre il primo anno di vita la valenza nutritiva e biologica del latte materno non è più determinante, ma resta invece rilevante la valenza relazionale. La dipendenza del bambino da sua madre implicita nell'allattamento materno prolungato non va confusa con l'autonomia del bambino, che non risulta compromessa. Eventuali disagi psicologici del bambino e/o della madre non hanno con l'allattamento al seno un rapporto di causa-effetto: sono piuttosto condizioni contemporanee ad un allattamento al seno che si prolunga.
È quindi necessario riconoscere il valore di una scelta naturale, informata e serena della donna che allatta a lungo termine e supportare quanto più a lungo possibile la delicata diade madre-bambino.

Bibliografia

1. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H."Early nutrition programming of longterm health". Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71, 371–78.
2. Short and long term effects of breastfeeding: a systematic review. World Health Organization 2013
3. Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. Nutr J. 2016; 15 :43.
4. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. Nutrients 2014; 6:1711-1724.
5. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. Pediatrics 2007; 120:497-502.
6. Primo CC, Ruela PB, Brotto LD, Garcia TR, Lima Ede F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. Rev Paul Pediatr 2013; 31:392-7.
7. Szlagatys-Sidorkiewicz A., Martysiak-Zurowska D, Krykowski G, Zagierski M, Kaminska B. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. Acta Paediatr 2013; 102:e353-9.
8. Frigus et al. A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs. Anal Bioanal Chem 2010; 397:1157-1179

LE FORMULE

NUTRIENTI CRITICI NELLE FORMULE

Nel caso in cui l'allattamento al seno non sia possibile, o in caso di insufficienza del latte materno clinicamente accertata, è necessario utilizzare le formule per l'infanzia, e posticipare l'introduzione del latte vaccino almeno dopo il dodicesimo mese di vita compiuto (per evitare l'eccessivo apporto proteico e per i possibili microscopici sanguinamenti intestinali ad esso associati).
Nel primo semestre di vita la scelta del latte formulato deve avvenire tra le formule per lattanti da 0 a 6 mesi basandosi principalmente sull'apporto di macronutrienti.
Se è impossibile imitare il latte materno dal punto di vista della composizione per la sua specie-specificità, esso rappresenta comunque il modello da imitare dal punto di vista delle conseguenze funzionali. Le formule per l'infanzia sono finalizzate a conseguire gli effetti organico-funzionali più simili a quelli del latte materno, senza necessariamente replicare le sue caratteristiche qualitative e quantitative.
Nel 2014, l'EFSA (European Food Safety Authority)[1] ha fornito il proprio parere riguardo i latti formulati (in particolar modo, formule per lattanti e formule di proseguimento); ha sottolineato come i latti destinati all'infanzia debbano essere sicuri, adatti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali e a promuovere la crescita e lo sviluppo dei bambini.
L'EFSA ha raccomandato, pertanto, livelli minimi e massimi di energia per i lattanti (fino a un anno di età) rispettivamente di 60 kcal e 70 kcal per 100 ml di formula. Per quanto riguarda i macronutrienti, fondamentale è l'attenzione alle proteine, il cui quantitativo deve essere ridotto: le formule che derivano dal latte vaccino devono avere un contenuto proteico massimo compreso tra 1.8 e 2.5 g/100 kcal.
Le modificazioni di composizione del latte vaccino, fonte di partenza delle formule, riguardano soprattutto la quantità delle proteine e dei sali minerali, che sono ridotti, e la qualità dei grassi e degli zuccheri. In questo modo i latti formulati sono in grado di fornire al bambino una crescita e uno sviluppo soddisfacenti, per il minore apporto di proteine, per il maggiore apporto di acidi grassi polinsaturi essenziali e ferro e per il potenziale minor carico di soluti a livello renale.
I recenti sviluppi nella formulazione di quelli che un tempo erano chiamati "latti artificiali" sono indirizzati a riprodurre gli effetti funzionali rispetto alla semplice composizione quantitativa del latte materno attraverso l'aggiunta di molecole a valenza "funzionale".

Proteine

Le raccomandazioni suggeriscono attualmente una concentrazione proteica ottimale per le formule compresa tra 1.8-2.5 g/100 kcal. La progressiva riduzione del contenuto proteico delle formule è oggi finalizzata in primo luogo a ridurre il rischio di sviluppare sovrappeso e obesità nelle epoche successive[2]. Nel tentativo di abbassare il più possibile la concentrazione proteica delle formule adattate per avvicinarle alla concentrazione proteica del latte materno, il rischio è di ridurre eccessivamente la disponibilità (con conseguente deficit) di alcuni aminoacidi, tra cui cisteina e triptofano.
Il triptofano è l'aminoacido limitante nelle formule a basso contenuto proteico. Nel neonato, il triptofano e i suoi metaboliti, serotonina e melatonina, sono essenziali per un ottimale sviluppo cerebrale e un corretto sviluppo dei sistemi di regolazione dei bioritmi di fame-sazietà e sonno-veglia. Grazie all'elevata concentrazione di triptofano nel latte materno rispetto agli altri aminoacidi neutri, il trasporto del triptofano stesso attraverso la barriera ematoencefalica è ottimale. Al contrario, le formule adattate in commercio presentano una bassa concentrazione di triptofano con una quota più elevata degli altri aminoacidi neutri. Questo sembra essere legato principalmente alla minore concentrazione di α-lattoalbumina nel latte vaccino rispetto al latte materno. L'α-lattoalbumina, infatti, rappresenta circa il 25-30% della quota proteica del latte materno, a fronte del 3-5% della quota proteica del latte vaccino. Si osservano altre modificazioni del pattern aminoacidico in conseguenza della riduzione della quota proteica complessiva. È dimostrato, infatti, che con una formula a predominanza caseinica (sieroproteine:caseina 18:82), si determina una concentrazione plasmatica maggiore di tirosina e fenilalanina e minore di treonina, rispetto a una formula a prevalenza sieroproteica (60:40). Al contrario, con le formule a prevalenza sieroproteica si osservano elevati livelli plasmatici di treonina.
Al fine di ridurre la quota proteica delle formule senza determinare un'alterazione del quadro aminoacidico, attualmente si utilizzano due

tipi di interventi:

1. rimozione di glicomacropeptide dalle sieroproteine, con conseguente riduzione della quota di treonina;
2. arricchimento delle formule adattate con α lattoalbumina, ricca in triptofano.

In questo modo si cerca di migliorare la qualità proteica delle formule per ridurre l'apporto proteico, garantendo un adeguato tasso di crescita, un minore stress metabolico e un profilo aminoacidico più fisiologico.

Acidi grassi polinsaturi a lunga catena

Il modello del latte materno ha suggerito alcune ipotesi sul possibile ruolo degli LCPUFA. Con il termine LCPUFA si intende in particolare l'acido arachidonico (ArA, 20:4n-6) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6n-3), che derivano rispettivamente dall'acido linoleico (LA, 18:2n-6) e dall'acido alfa-linolenico (ALA, 18:3n-3). L'ipotesi che gli LCPUFA possano avere un ruolo nella performance del tessuto nervoso è supportata da dati sperimentali, anatomopatologici e clinici. Numerosi studi hanno evidenziato effetti benefici legati alla somministrazione di ALA, con il significato di una maggiore disponibilità di substrati per la sintesi di DHA. Le differenze relative al contenuto di DHA nel tessuto nervoso cerebrale, studiate in bambini deceduti per morte in culla, in relazione al diverso tipo di alimentazione (il contenuto in DHA risulta maggiore del 30-40% nei lobi frontali nei bambini allattati al seno), ha focalizzato l'attenzione sul ruolo del DHA nello sviluppo del tessuto nervoso nelle prime fasi della vita. Di conseguenza, gli studi clinici sono stati indirizzati, oltre all'aspetto neurofisiologico, anche agli effetti a lungo termine sul quoziente intellettivo. Anche se i neonati di peso molto basso alla nascita sono in grado di sintetizzare gli LCPUFA, il problema fondamentale è relativo alla possibilità di sintetizzare un quantitativo di LCPUFA adeguato a permettere un ottimale sviluppo. Il problema della definizione del ruolo (essenzialità? Essenzialità condizionata? Semi-essenzialità?) di ArA e DHA nell'infanzia, è stato ampiamente analizzato tramite revisioni sistematiche con meta-analisi. Il problema si focalizza sull'evidenza di un outcome misurabile. La supplementazione esogena con LCPUFA ne determina un aumento dei livelli plasmatici circolanti facilmente misurabile. È poi possibile effettuare accertamenti comportamentali e neurofisiologici (funzionalità visiva). Ad oggi non sono pubblicate revisioni riguardanti gli effetti della supplementazione sul quoziente intellettivo. Per bambini nati pretermine esiste un ampio accordo sugli effetti benefici svolti da LCPUFA sulla funzione neuronale, relativi agli effetti a breve termine, mentre saranno necessari ulteriori studi per verificare la persistenza di tali effetti a medio e a lungo termine. Per i bambini nati a termine i risultati sono meno definiti. D'altra parte, considerando un'ampia gamma di studi pubblicati, alcuni esperti hanno raccomandato che "le formule per i nati a termine dovrebbero contenere almeno lo 0.2% degli acidi grassi totali come DHA e lo 0.35% come ArA, mentre le formule per i pretermine dovrebbero includere almeno lo 0.35% di DHA e lo 0.4% di ArA". Sebbene secondo il Panel dell'EFSA non vi siano ancora prove consistenti circa eventuali effetti funzionali a lungo termine derivanti dall'aggiunta di DHA alle formule, il Panel stesso ne consiglia comunque la sua presenza per i noti effetti positivi a livello del Sistema Nervoso Centrale (sinaptogenesi, sviluppo neuronale e retinico). Il Panel dell'EFSA suggerisce un contenuto di DHA nelle formule da un minimo di 20 mg/100 (0.36-0.49 FA %) Kcal ad un massimo di 50 mg/100 Kcal (0.90-1.23 FA %), con una quantità di acido eicosapentaenoico (EPA) che non dovrebbe eccedere quello di DHA. Il latte materno contiene LCPUFA legati sia ai trigliceridi sia ai fosfolipidi. Il quantitativo assoluto di ArA e DHA non cambia nei 12 mesi di allattamento, e nelle donne che assumono una dieta libera e varia, le concentrazioni sono di 10-15 mg/dl per l'ArA e di 5-7 mg/dl per il DHA.

Non vi sono evidenze di effetti avversi legati alla supplementazione dietetica con LCPUFA, come è stato dimostrato in studi il cui obiettivo era dimostrare la sicurezza della supplementazione.

Prebiotici

I probiotici sono micro-organismi vivi ad effetto benefico sulla flora batterica intestinale, mentre i prebiotici sono il substrato, indigeribile per l'organismo umano, utilizzato dai probiotici per espletare la loro azione. I prebiotici sono componenti non digeribili che stimolano selettivamente la crescita e l'attività di un limitato numero di batteri residenti nel colon. I principali prebiotici sono oligosaccaridi, frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi e inulina. I prebiotici resistono all'azione degli

enzimi digestivi e raggiungono il colon inalterati, prevenendo l'adesione di batteri patogeni a livello della mucosa intestinale e svolgendo un'azione di recettori solubili per i batteri patogeni e per le tossine da essi prodotti, con un effetto preventivo nei confronti dello sviluppo di infezioni. Il latte materno contiene oltre 130 differenti carboidrati e, in media, una quantità di oligosaccaridi pari a 12-15 g/l, pertanto può essere considerato il prebiotico per eccellenza. Numerosi studi hanno infatti dimostrato una minor incidenza di infezioni nel primo anno di vita nei lattanti allattati al seno. Un recente studio ha dimostrato che l'assunzione di prebiotici dopo un trattamento antibiotico con amoxicillina ha permesso di incrementare la quantità di bifidobatteri presenti nelle feci. I dati attualmente disponibili dimostrano l'assenza di effetti avversi correlati alla supplementazione di formule per l'infanzia con prebiotici. Tuttavia sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati per valutare gli effetti funzionali di una supplementazione con prebiotici nei latti formulati.

Probiotici

La supplementazione con probiotici è generalmente considerata sicura, in quanto sono identici ai microrganismi presenti nella flora vaginale materna e nel tratto digerente umano. Sono stati pubblicati numerosi studi per valutare l'effetto dei probiotici nella prevenzione e nel controllo di infezioni gastrointestinali acute e croniche e anche di patologie non gastrointestinali e dello stato atopico. Una recente revisione ha valutato gli effetti dei probiotici sulla salute. Il "microbiota intestinale" (termine che sostituisce la vecchia denominazione di "microflora") è un ecosistema formato da una varietà di nicchie ecologiche costituite da varie specie batteriche e da numerosi ceppi; è in stretto contatto con la mucosa intestinale, che svolge la funzione di interfaccia epiteliale e, dopo la superficie respiratoria, costituisce la più ampia superficie dell'organismo, occupando infatti circa 250-400 metri quadrati. Il microbiota di ogni individuo ha una specifica "impronta digitale batterica", vale a dire un profilo batterico specifico differente da quello degli altri individui; ciononostante, esiste un nucleo di almeno 57 specie batteriche che possono essere considerate comuni a tutti gli individui. Un recente studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'effetto dei probiotici sulla riduzione delle infezioni in età pediatrica. Questo studio ha dimostrato che l'assunzione di formula contenente probiotici (in particolare *Lactobacillus rhamnosus GG* e *Bifidobacterium lactis Bb-12*) potrebbe essere una strategia utile nel ridurre il rischio di otite media acuta e l'utilizzo di antibiotici per infezioni ricorrenti delle alte vie aeree nel primo anno di vita. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio che ha coinvolto 326 bambini di età compresa tra i tre e i cinque anni. Tale studio ha evidenziato una riduzione del 65% dell'incidenza nell'utilizzo di antibiotici e una riduzione del 25% dei giorni di scuola persi nel gruppo di bambini che assumevano probiotici rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia sono necessari ulteriori trial clinici per valutare gli effetti a breve e lungo termine di una supplementazione con probiotici nelle formule.

Nucleotidi

I nucleotidi (NT) svolgono un ruolo chiave in numerosi processi biologici. I NT possono essere sintetizzati dall'organismo e quindi non vengono considerati nutrienti essenziali. Il contenuto in NT del latte materno, assunti sotto forma di acidi nucleici, nucleotidi, nucleosidi e metaboliti correlati, è molto più elevato rispetto al contenuto in NT delle formule adattate derivate dal latte vaccino. I NT assunti con la dieta migliorano la funzionalità della mucosa gastrointestinale e il sistema immunitario; è stato dimostrato che bambini che assumono una formula supplementata con NT, rispetto ad una formula non supplementata, hanno una minore incidenza di diarrea, un maggiore titolo anticorpale in seguito alla vaccinazione anti *Haemophilus influenzae tipo b*, e una migliore attività delle cellule Natural Killer.
L'ipotesi che i nucleotidi siano nutrienti semiessenziali deve essere ulteriormente studiata, in particolare nel caso di prematurità, ritardo di crescita intrauterino, malattie intestinali e stato di malnutrizione. Poiché non sono stati riportati effetti negativi dalla supplementazione delle formule adattate con nucleotidi, tali prodotti sono considerati sicuri anche nel caso in cui la quota totale di nucleotidi ricalchi quella del latte materno. Sono però necessari studi per definire quale sia il preciso ruolo biologico dei nucleotidi contenuti nel latte materno, e per stabilire con cognizione critica quali siano i benefici e i livelli appropriati della supplementazione delle formule adattate con questi nutrienti.

Bibliografia

1. EFSA NDA Panel, European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014;12:3760
2. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2014; 99: 1041-51.

PROGRAMMING E RE-PROGRAMMING DEL GUSTO

Scelte alimentari errate possono essere considerate dei fattori di rischio per molte delle "non-communicable diseases" che affliggono la società moderna, come l'obesità, il diabete e l'ipertensione arteriosa. Le scelte alimentari si basano su un ampio range di determinanti a livello sociale, comunitario, familiare ed individuale, che includono anche la disponibilità ed i costi dei differenti alimenti e le abitudini alimentari socioculturali. Anche se c'è una struttura complessa di fattori che determina le abitudini alimentari dei bambini, le preferenze gustative sono state identificate come uno dei principali determinanti e pertanto influiscono sulle scelte (1).

Il gusto, insieme all'odore e alla chemestesi determina la formazione del sapore che identifica un alimento. Il gusto è la sensazione che si avverte quando sostanze chimiche entrano in contatto con i recettori gustativi, portando alla percezione qualitativa di 5 gusti "base" (dolce, salato, amaro, aspro e umami o "saporito") ed ulteriori gusti, al momento non compresi tra i gusti "base", come il grasso e il metallico (Figura 1). A differenza dei gusti base che sono in numero ristretto, ci sono milioni di odori, percepiti dall'olfatto, legati a sensazioni diverse e che contribuiscono alla grande varietà di aromi che percepiamo negli alimenti. Per chemestesi, invece, si intendono le sensazioni gustative indotte chimicamente ma senza l'attivazione dei recettori del gusto e dell'olfatto. Esempi di chemestesi sono il freddo, il formicolio, il prurito e la scottatura (2-4).

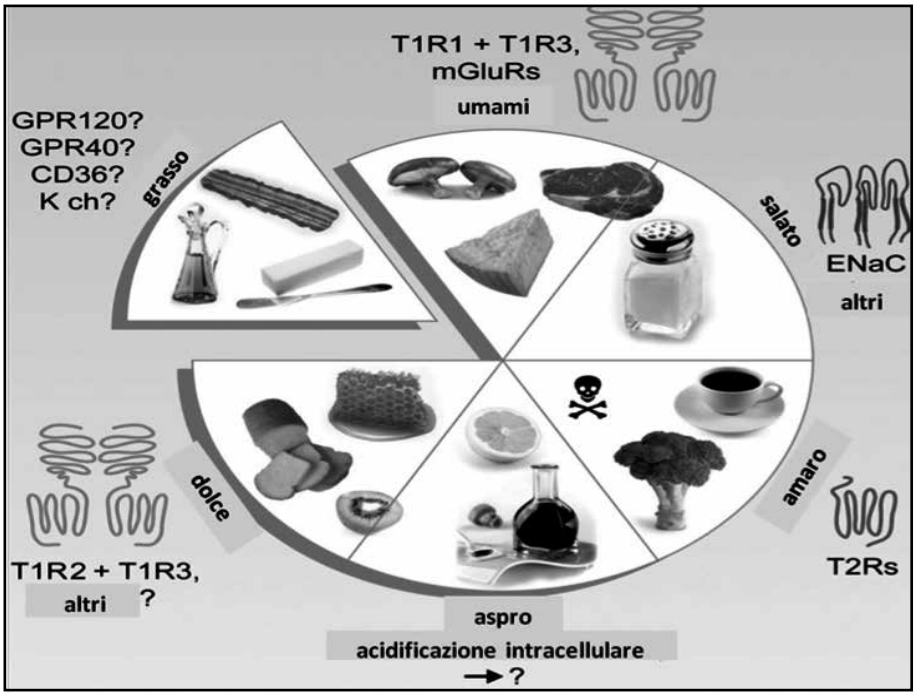


Figura 1. Le qualità gustative, i recettori gustativi che li percepiscono ed esempi di stimoli naturali. Cinque sono i gusti qualitativi riconosciuti dalle papille gustative: dolce, aspro, amaro, salato e umami. Si pensa che il gusto amaro protegga dall'ingestione di veleni, molti dei quali sono amari. Il gusto dolce indica l'assunzione di zuccheri e carboidrati. Il gusto umami è associato ad L-aminoacidi e nucleotidi. Il gusto salato lo si avverte principalmente dall'assunzione di Na+, mentre il gusto aspro da acidi organici. Sebbene non sia del tutto certo, alcuni studi supportano che anche il grasso potrebbe essere percepito dalle papille gustative attraverso dei recettori appropriati. Accanto all'immagine bianca sono presenti i nomi dei recettori gustativi e le immagini che li rappresentano [Figura modificata da J.Cell Biol. 2010;190: 285–296] (5).

Preferenze innate e fattori genetici

Le preferenze gustative sembrano essere fortemente influenzate da fattori innati e si pensa siano presenti anche nel feto (3). L'evoluzione, inoltre, ha aiutato a definire le tipologie di alimenti apprezzate e quelle sgradite dai neonati. È stato osservato che i neonati, naturalmente, preferiscono alimenti con un elevato quantitativo di zuccheri (indice di energia) e di sale (espressione del contenuto di minerali) e rifiutano gli alimenti minimamente amari, che potrebbero indicare la presenza di sostanze velenose (3,4). Al tempo stesso, però, alcune verdure che contengono composti anticancerogeni, come i cavolfiori e i broccoli hanno un leggero gusto amaro e alcuni frutti ricchi in vitamine e antiossidanti, sono aspri. Comprendere tali alimenti nel proprio "schema" alimentare e di conseguenza accettare tali gusti è necessario per mantenere una dieta sana (1).

I neonati distinguono e rispondono

in modo differente ai gusti "base" sia attraverso la quantità di alimento consumata che attraverso espressioni facciali che possono indicare la sensazione di piacere o di repulsione (3,4). Difatti, sono state osservate sin dalle prime ore di vita risposte edonistiche, come rilassamento facciale o movimenti di suzione, per il gusto dolce e per l'umami (figura 2). Sebbene ancora non si sappia molto sullo sviluppo della sensibilità del bambino al gusto umami, è noto che il gusto dolce piace universalmente ai neonati. La preferenza per il gusto dolce rimane accentuata per tutta l'infanzia ed inizia a ridursi nella tarda adolescenza (6,7). Diversamente da quanto è stato osservato per il gusto dolce, alla nascita sono state rilevate risposte di repulsione per il gusto amaro (smorfie; figura 2) e per l'aspro (contrazione delle labbra e strizzata di occhi). L'abilità di percepire e di rispondere al gusto salato, invece, non si manifesta prima dei 2-6 mesi di vita (3,4). Innata sarebbe anche la preferenza per alimenti con un'alta densità energetica, così come la capacità di autoregolarsi a seconda del contenuto calorico di un pasto (6).

Tali preferenze gustative sembrano determinate, in parte, dalla genetica. L'esistenza di una variabilità interindividuale riguardante le preferenze e la percezione dei gusti potrebbe mettere in evidenza l'influenza della genetica sulle scelte alimentari (3). Infatti, pur essendo stata registrata una preferenza innata per il gusto dolce, non a tutti piace il gusto dolce allo stesso modo, in modo particolare quando si trova in alte concentrazioni: le differenze nella sensibilità ai dolciumi sono dovute (in parte) alle varianti genetiche nei recettori del dolce (7). Recenti ricerche hanno identificato i diversi geni correlati alla variabilità interindividuale della percezione dei gusti dolce, umami e amaro. La percezione di tali gusti coinvolge recettori accoppiati alle proteine G che vengono codificati dalle famiglie geniche TAS1R e TAS2R. Polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di queste famiglie geniche sono associati ad una variazione funzionale nella percezione del dolce, dell'umami e dell'amaro, anche se i meccanismi sottostanti, ad oggi, non sono ben noti. Le variazioni geniche maggiormente studiate sono quelle riguardanti il gusto amaro; gran parte delle ricerche si sono focalizzate sul gene TAS2R38 (3). Progetti Europei, quali l'Early Nutrition (contratto n°FP7-KBBE-2011-289346) e l'IDEFICS (contratto n°FP6- FOOD-CT-2006-016181-2) hanno recentemente studiato l'influenza della genetica sulle preferenze alimentari. In una coorte di bambini Europei (Italia, Belgio, Germania, Polonia, Spagna) di età compresa tra 1 e 6 anni, è stato osservato che il consumo di alimenti dolci è influenzato dalla genetica dei recettori del gusto amaro. Ovvero, i bambini maggiormente sensibili al gusto amaro "taster", caratterizzati da una variante genica di TAS2R38, hanno mostrato un maggior intake energetico da alimenti dolci ad alta densità energetica (≥ 200Kcal/100g) rispetto ai bambini meno sensibili al gusto amaro "non taster". L'ipotesi è che i bambini più sensibili al gusto amaro consumino più zuccheri e più alimenti dolci per compensare la percezione del gusto amaro e per tale motivo siano più propensi a consumare una die-

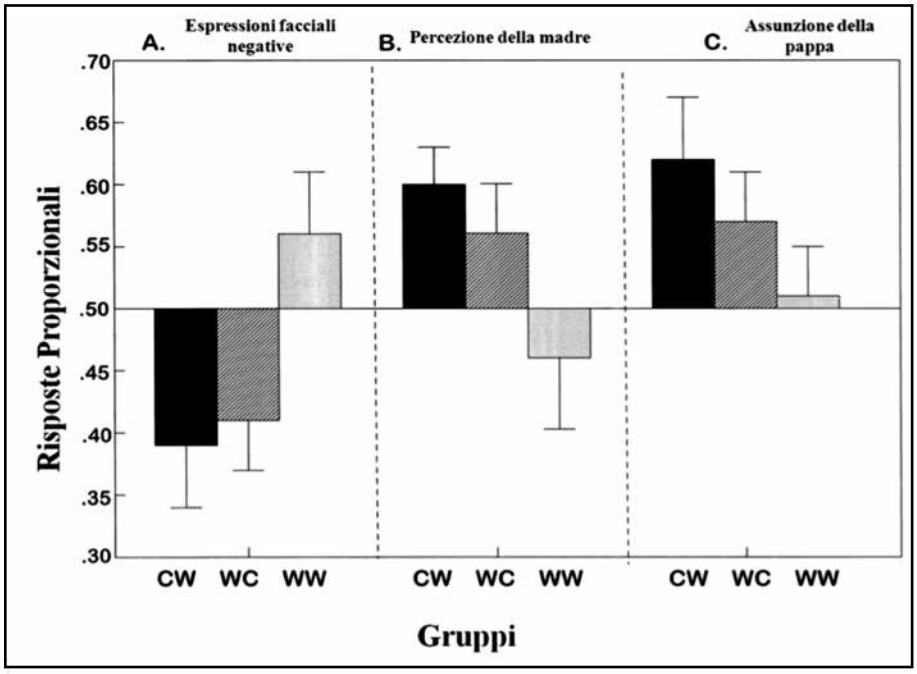


Figura 2. L'accettazione durante l'alimentazione complementare delle pappe a base di carota attraverso: le espressioni facciali (riquadro di sinistra), la percezione della madre in merito al gradimento della pappa (riquadro centrale) e la quantità assunta (riquadro di destra). I gruppi CW e WC rappresentano i gruppi di bambini esposti al sapore di carota tramite il fluido amniotico e nel latte materno, rispettivamente; il gruppo WW è il gruppo di controllo, i bambini non sono stati esposti al sapore di carota né attraverso il fluido amniotico né con il latte materno. [Figura modificata da Pediatrics 2001; 107: E88] (9).

ta meno bilanciata e salutare (dati non pubblicati). Inoltre, in un altro studio multicentrico coinvolgente bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, provenienti da 8 Paesi Europei (Germania, Ungheria, Italia, Cipro, Spagna, Estonia, Svezia e Belgio) è stato osservato che i livelli di mRNA del gene TAS1R3 nelle cellule del sangue periferico, codificante per una subunità del recettore per il gusto dolce, è associato con il consumo di alimenti dolci. È emerso che i bambini che avevano una bassa frequenza di consumo di alimenti dolci mostravano una maggiore espressione del gene TAS1R3 nelle cellule di sangue periferico, rispetto a quelli con intermedia o elevata frequenza di consumo di tali alimenti. Tali risultati suggeriscono che i livelli di espressione del gene TAS1R3 nelle cellule del sangue periferico potrebbero indicare la frequenza di consumo di alimenti dolci (8).

Fattori ambientali che precocemente influenzano le scelte alimentari

Le risposte innate ai gusti dolce, aspro e amaro e la predisposizione genetica nel preferire alimenti ad elevata densità energetica vengono "modellate" precocemente dalle esperienze gustative, dal contesto in cui l'alimento viene offerto e dalle conseguenze fisiologiche avvertite dopo che si assume un particolare alimento. Le preferenze alimentari nei bambini aumentano e si evolvono considerevolmente nei primi due anni di vita (6). Nei primi periodi di vita lo sviluppo cerebrale è molto sensibile a fattori ambientali: sono epoche di plasticità cerebrale in cui l'ambiente a cui si è esposti può formare circuiti neuronali e futuri comportamenti. Iniziando molto presto, dalle prime epoche di vita, la esperienze sensitive formano e modificano le preferenze alimentari e gustative (2,3).

Studi comportamentali suggeriscono che sin dall'ultimo trimestre di gravidanza i recettori del gusto e dell'olfatto sono funzionanti e capaci di percepire i continui cambiamenti di sapore del liquido amniotico. Oltre a contenere numerose sostanze chimiche con distinte proprietà gustative, il liquido amniotico contiene anche numerose sostanze chimiche volatili, che vengono trasmesse dalla dieta della madre attraverso la placenta. Sin da prima della nascita, il feto è esposto ad un'ampia varietà di sapori, che riflettono le abitudini alimentari della mamma e, se il bambino sarà allattato al seno, il neonato ritroverà tali sapori anche nel latte materno. La prima evidenza sperimentale che l'esperienze gustative del feto influenzano le risposte ai gusti di alimenti solidi postnatali si è avuta nel 2001. Nel primo trial clinico randomizzato sullo sviluppo delle preferenze gustative sono state reclutate 46 donne in gravidanza e suddivise in 3 gruppi: ad un gruppo è stato indicato di bere il succo di carota in gravidanza e acqua in allattamento (CW), al secondo acqua in gravidanza e succo di carota in allattamento (WC) e al terzo gruppo solo acqua sia durante la gravidanza che durante l'allattamento (WW) . Poche settimane dopo l'inizio del divezzamento, è stato osservato che solo i lattanti abituati al sapore di carota tramite il fluido amniotico o nel latte materno mostravano meno risposte facciali negative rispetto ai figli di madri che avevano assunto solo acqua durante il trial (Figura 3; 9).

Attraverso queste prime esperienze sensoriali il bambino, quindi, impara a conoscere i cibi della cultura della propria famiglia il che, al momento del divezzamento, aumenta il gradimento e la preferenza di alimenti con sapori simili (2,3,10; Figura 4). Il neonato alimentato con formula, invece, è esposto ad un gusto monotono e potrebbe gradire meno gli alimenti che si allontanano dal sapore della formula (2,3).

Nel 2011 Mennella et al. hanno pubblicato uno studio con lo scopo di indagare quale fosse il periodo maggiormente sensibile nei neonati per l'apprendimento del gusto di formule estesamente idrolizzate (extensively Hydrolyzed Formulas – eHF), caratterizzate da sapori molto

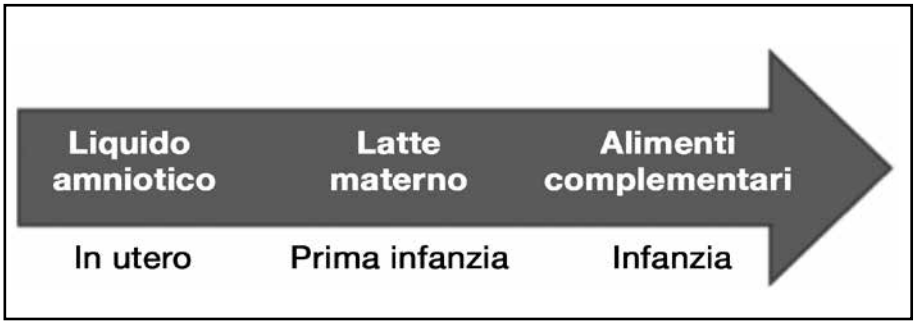


Figura 3. Il continuum di opportunità per l'esposizione primaria a sapori "sani" durante l'infanzia. L'esposizione ai differenti sapori inizia presto nella vita. I neonati riconoscono i sapori prima di ingerire alimenti solidi attraverso il liquido amniotico e il latte materno. Il regime dietetico materno e familiare determina un ruolo importante nel timing e nella tipologia di sapori e di alimenti complementari offerti ai neonati [figura modificata da Ann Nu tr Metab 2012; 60: 40–50] (10).

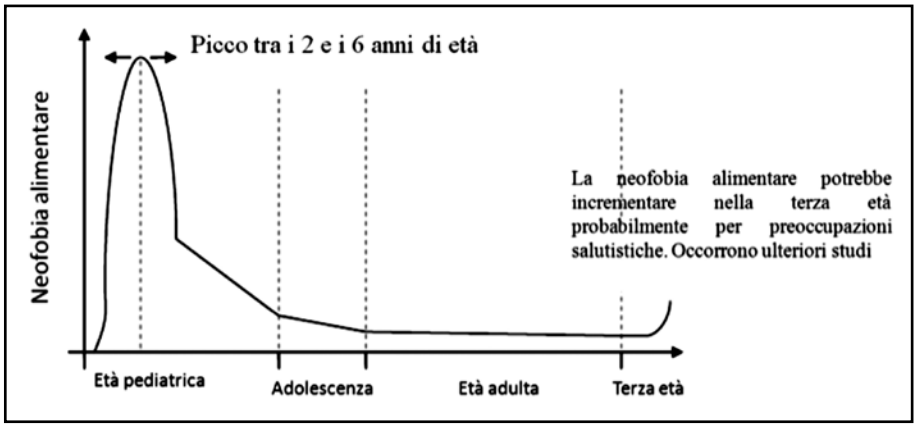


Figura 5. Un potenziale modello dei livelli di neofobia lungo tutto il corso della vita [figura modificata da Appetite 2008; 50: 181-193] (12).

aspri e amari. È stato quindi osservato che inizialmente tutti i neonati rifiutavano le formule eHF, ma che i lattanti di età compresa tra 1.5 e 3.5 mesi, diversamente dai lattanti di età superiore a 3.5 mesi, imparavano ad accettare le formule eHF se esposti a questo tipo di formule per più di un mese. Ciò potrebbe far pensare ad un "programming" del gusto precedente ai 3.5 mesi (11). Dai risultati di una recente revisione sistematica è emerso che il programming per l'accettazione dei gusti nelle epoche future è evidente per il gusto amaro e per gusti specifici (aglio, piselli, fagiolini, carvi, mela), mentre per quanto riguarda gli altri gusti gli studi sono ancora limitati o i loro risultati non univoci (1).

Con l'introduzione di alimenti complementari, il bambino continua ad imparare dalle diverse esperienze sensoriali. I bambini che sono continuamente esposti ad una grande varietà di alimenti "sani" imparano ad apprezzarli e mostrano una maggiore predisposizione ad assaporare cibi nuovi (2). L'esposizione ripetuta ad alimenti nuovi in fasi precoci della vita può ridurre le tendenze neofobiche e aumentare le preferenze alimentari nei bambini. È stato osservato che comportamenti neofobici sono quasi assenti al momento del divezzamento, ma che incrementano vertiginosamente non appena il bambino inizia a gattonare/camminare, raggiungendo il picco tra i 2 e i 6 anni di età (Figura 5, 12). Diversi studi suggeriscono che per aumentare il gradimento di un alimento in un bambino è importante sia il numero delle volte in cui viene proposto al bambino sia l'ambiente in cui avviene l'esposizione: si è osservato che per aumentare il consumo e il gradimento di un alimento nuovo è necessario proporre al bambino tale alimento tra le 6 e le 15 volte e che proporre alimenti nuovi in un ambiente sociale positivo farà aumentare la disponibilità dei bambini a mangiarli (3,6,13). Anche le sensazioni provate dopo l'ingestione influenzano le preferenze e possono promuovere l'accettazione di un alimento inizialmente non gradito.

Inoltre, ciò che sembra influire molto sulle scelte alimentari dei bambini sono gli alimenti consumati dai genitori che sono alla portata dei loro figli. Studi sperimentali hanno osservato che le preferenze e l'accettazione di nuovi alimenti nei bambini possono essere influenzate dalle preferenze alimentari degli adulti e degli altri bambini. Al contrario, invece, non determinano effetti positivi a lungo termine le "promesse" dei genitori per invogliare il proprio figlio ad assumere un alimento (ad esempio, "se mangi i piselli, per dolce potrai mangiare il gelato") o la proibizione dell'assunzione di alimenti non "sani", ma graditi al bambino (3,14).

Sebbene non sia ancora certa l'esistenza di un unico periodo di "programming" del gusto piuttosto che di diversi periodi sensitivi di "reprogramming", è stato osservato che dopo l'età di 3-4 anni, le abitudini/pattern alimentari rimangono abbastanza stabili, per questo è importante abituare il bambino ad una «sana» alimentazione nelle iniziali epoche di vita (<3 anni) (2,15).

Cambiamenti nelle preferenze alimentari dopo l'infanzia

Inoltre, sebbene molte delle preferenze alimentari si sviluppino nella prima infanzia, queste continuano a cambiare durante l'adolescenza e in età adulta. Tali cambiamenti saranno influenzati da fattori complessi che vanno di pari passo con la maturazione dell'individuo. Le preferenze alimentari in età adulta, infatti, dipendono dall'età, dal sesso, dallo stato di salute, dall'educazione, dal reddito e dalla salubrità dei cibi. Ciò indica un cambiamento delle preferenze alimentari: dalle primarie con base edonistica, nelle prime epoche di vita, alle preferenze che comprendono considerazioni sulla salute, sulla vita sociale e sull'impatto economico, in età adulta. Inoltre, l'età avanzata porta ad ulteriori considerazioni per le preferenze gusta-

tive e alimentari: gli anziani spesso hanno una sensibilità ridotta per l'odore (iposmia) e per il gusto (ipogeusia) o una distorsione della sensibilità del gusto (disgeusia) o degli odori (disomia) (3).

Conclusioni

In conclusione, le preferenze e le repulsioni alimentari di ogni individuo sono basate su fattori biologici, ma vengono ulteriormente modificate attraverso l'esperienza. Dati disponibili suggeriscono che i bambini sono biologicamente predisposti a preferire e a consumare alimenti dolci, salati e saporiti, così come sapori associati ad un'alta densità energetica. Le preferenze alimentari sono tuttavia malleabili e si modificano in risposta a fattori sociali ed ambientali (2). È necessario, quindi, che non solo durante le prime epoche di vita, ma anche nelle fasi successive, gli alimenti "sani" facciano parte del regime dietetico familiare in modo che una volta che le preferenze alimentari si sviluppano, il bambino possa continuare ad essere esposto agli stessi alimenti e a conservare tali preferenze, imparando ad apprezzare anche aromi e consistenze eterogenee. Aumentare le conoscenze relative all'esistenza di periodi sensibili in cui l'esperienza può promuovere una preferenza alimentare e, nel lungo termine, favorire un'alimentazione sana, potrebbe essere il modo migliore per prevenire le patologie associate a scelte alimentari errate.

Bibliografia

1. Nehring I., Kostka T., von Kries Rüdiger, Rehfuess Eva A. Impacts of In Utero and Early Infant Taste Experiences on Later Taste Acceptance: A Systematic Review. J Nutr. 2015;145:1271-9.
2. Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. Am J Clin Nutr. 2014;99:S704–711.
3. Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences. Curr Biol. 2013; 23:R401-8.
4. Beauchamp GK, Mennella JA. Early Flavor Learning and Its Impact on Later Feeding Behavior. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48:S25-30.
5. Chaudhari N, Roper S. D. The cell biology of taste. J. Cell Biol. 2010;190: 285–296.
6. Birch LL. Psychological influences on the childhood diet. J Nutr 1998; 128: 407S –410S.
7. Heitmann BL, Westerterp KR, Loos RJF, Sørensen TI A, O'Dea K, McLean P, Jensen T. K, Eisenmann J, Speakman JR, Simpson SJ, Reed DR and Westerterp-Plantenga MS. Obesity: lessons from evolution and the environment. Obes Rev. 2012;13:910-22.
8. Priego T, Sánchez J, Picó C, Ahrens W, De Henauw S, Kourides Y, Lissner L, Molnár D, Moreno LA, Russo P, Siani A, Veidebaum T, Palou A. TAS1R3 and UCN2 transcript levels in blood cells are associated with sugary and fatty food consumption in children. J Clin Endocrinol Metab. 2015:JC20151976.
9. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and Postnatal Flavor Learning by Human Infants. Pediatrics 2001; 107: E88.
10. Mennella JA, Trabulsi JC. Complementary Foods and Flavor Experiences: Setting the Foundation. Ann Nutr Metab 2012; 60: 40–50.
11. Mennella JA, Lukasewycz LD, Castor SM, Beauchamp GK. The timing and duration of a sensitive period in human flavor learning: a randomized trial. Am J Clin Nutr 2011;93:1019–24.
12. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JCG. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: A review. Appetite 2008; 50: 181-193.
13. Anzman-Frasca S, Savage JS, Marini ME, Fisher JO, Birch LL. Repeated exposure and associative conditioning promote preschool children's liking of vegetables. Appetite 2011; 58:543-553.
14. Forestell CA, Mennella JA. Early Determinants of Fruit and Vegetable Acceptance. Pediatrics 2007;120:1247–1254
15. Domìnguez PR. Flavor exposure during sensitive periods of development as a key mechanism of flavor learning: implications for future research. Am J Clin Nutr 2011;93:909–10.

ALTRI FATTORI DI RISCHIO ED INTERVENTI PREVENTIVI

Sull'efficacia e l'appropriatezza di interventi per la **prevenzione delle allergie**, da attuare nei primi 6 mesi di vita, (allattamento al seno, formule idrolisate, prebiotici e probiotici, supplementi, profilassi ambientale, ecc.), nonchè sui **principali fattori di rischio** (inquinanti, fumo, alcool), si rimanda ai capitoli "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI" e "LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE".

SECONDO SEMESTRE DI VITA

Key points

Da alcuni studi di coorte si evincerebbe un'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età successive. Nello studio CHOP l'effetto è spiegato in gran parte dalle differenze di indice di massa corporea nel quartile superiore della sua distribuzione, ad indicare un possibile rapporto causa-effetto in presenza di un background genetico.
Gli studi condotti sono tutti gravati da bias metodologici, riguardanti soprattutto la perdita al follow-up.

Si raccomanda la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il periodo di introduzione dei "complemetary foods".
Le formule per lattanti o quelle di proseguimento potrebbero essere usate in aggiunta o al posto del latte materno qualora la madre non potesse allattare o non avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte.
È necessario scegliere accuratamente il latte da offrire, preferendo una formula a basso apporto proteico (1A).

Grande importanza viene data alle quote percentuali di Calorie e di Proteine ed alle variabili di contesto e relazionali correlate all'AC, con la raccomandazione alla pratica del cosiddetto responsive feeding, un approccio globale alla nutrizione infantile che privilegia gli aspetti di cura, nel rispetto dei tempi, delle sensazioni di fame e di sazietà dei bambini, in un contesto rilassato nel quale essi possano imparare a mangiare in modo diverso e nuovo, mentre stanno sperimentando una relazione di affetto e non di coercizione.

Assunzioni raccomandate di riferimento – LARN 2014
Mantenimento di un elevato apporto lipidico anche nel 2° anno di vita e la riduzione della percentuale di zuccheri a rapido assorbimento, viene confermata la raccomandazione ad un'importante riduzione della quota proteica durante tutto il periodo che va dai 6 mesi ai 24 mesi di vita, anche in relazione al rischio di early adiposity rebound per assunzioni superiori al 15% dell'energia totale.

Estremamente varie sono le modalità temporali, quantitative, qualitative, relazionali e ambientali di introduzione dell'alimentazione complementare, a partire dal quinto-sesto mese di vita.
La difficoltà di condurre studi randomizzati non ha consentito di avere risposte sulle conseguenze che i diversi "stili" con cui essa viene condotta potranno avere sul futuro degli individui.

Le evidenze sulle caratteristiche prettamente relazionali sono contrastanti.
L'approccio relazionale di tipo responsivo guida anche il metodo del Baby-led Weaning.

L'impatto che i diversi macronutrienti dell'AC possono avere sul futuro metabolismo dei soggetti in età evolutiva, è stato studiato con riferimento particolare alle fonti liquide dell'alimentazione (latte, bevande zuccherate), e mai differenziando in modo specifico le introduzioni dovute alle singole fonti semisolide di provenienza.
Decisamente più mirati invece i filoni di ricerca sull'AC nella Malattia Celiaca e nelle Malattie Allergiche.
Le evidenze disponibili sembrano essere inequivocabilmente a sfavore della possibilità di prevenire a lungo termine l'insorgenza di Celiachia attraverso un'assunzione del Glutine ritardata all'anno di vita anziché dopo il compimento dei 4 mesi ***(1D)****.*

Le evidenze scientifiche non permettono di fare specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione di "complementary foods" in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né di incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico. ***(1D)***

NUTRIENTI E BMI. FABBISOGNI PROTEICI DELLA PRIMISSIMA INFANZIA E ADIPOSITY REBOUND

Un elemento importante della nuova edizione dei LARN 2014 è rappresentato dalla riduzione, in tutte le fasce di età del fabbisogno proteico, rispetto a quanto raccomandato precedentemente (LARN 1996).
Difatti i valori relativi all'assunzione raccomandata per la popolazione passano da 15-19 g/die a 11 g/die nel secondo semestre di vita, da 13-23 g/die a 14 g/die nella fascia di età compresa tra 1-3 anni e da 21-28 a 19 g/die tra i 4 e i 6 anni.
Questa riduzione riguarda anche, e soprattutto, la primissima infanzia: nel secondo semestre di vita, difatti, i fabbisogni proteici si riducono passando da 1,87 g/kg a 1,32 g/kg mentre nel primo e nel secondo anno di vita si riducono da 1,48 g/die a 1,00 g/die (Tabella 1).
I potenziali effetti negativi associati ad apporti elevati di proteine in età pediatrica sono un argomento ancora oggi ampiamente dibattuto.
Tuttavia, alcuni studi di coorte hanno dimostrato un'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età successive. Sulla base di un recente documento dell'EFSA (2012) si ritiene sicura un'assunzione di proteine doppia rispetto al fabbisogno; infatti tali apporti si osservano frequentemente nella dieta dei paesi industrializzati senza evidenti conseguenze negative per lo stato di salute. Ciò significa che nella pianificazione dietetica il PRI può esser considerato il punto di partenza e, nel caso delle proteine, può essere effettivamente raddoppiato senza superare però il 15% dell'energia totale.
D'altra parte invece tra i 6-24 mesi di vita, per valori al di sopra del 15% dell'energia derivante da proteine, sembra si possano innescare dei meccanismi in grado di predisporre il bambino verso un'*adiposity rebound* precoce e lo sviluppo di eccesso ponderale in età scolare.
La maggior evidenza di tale associazione deriva dal Progetto Childhood Obesity Project (CHOP). Partendo dall'ipotesi che un elevato e precoce apporto di proteine sia in grado di aumentare in modo sensibile il rischio di sviluppo di obesità, un progetto finanziato dalla Comunità Europea CHOP di intervento in doppio cieco in più di 1.000 lattanti in 5 Paesi Europei (Italia, Germania, Spagna, Polonia e Belgio).
Il progetto è caratterizzato dallo studio di 500 neonati allattati al seno, gruppo di riferimento, e 500 neonati che, per mancanza di latte materno e/o impossibilità ad allattare al seno, sono stati randomizzati in doppio cieco in uno dei 2 gruppi degli alimentati con formula a differente assunzione proteica, formule a più alta (High Protein (HP): 2,9 g/100 Kcal, 2.05g/dl) o a più bassa concentrazione (Low Protein (LP): 1,77g/100 Kcal, 1.25 g/dl) di proteine, rappresentanti rispettivamente il limite massimo e minimo delle raccomandazioni di composizione proteica degli alimenti per lattanti della Comunità Europea (DIRETTIVA 2006/141/CE DELLA COMMISSIONE del 22 dicembre 2006). Dal 6° mese i lattanti assumevano successivamente una formula "follow-on" con concentrazioni rispettivamente diverse, di 2.2 g/100 Kcal e 4.4 g/100 Kcal (con 1.6 e 3.2 in termini di g/dl). Le differenti formule sono state fornite per il primo anno di vita (periodo di intervento), mentre è previsto un follow-up dei soggetti reclutati (valutazioni antropometriche, alimentari e comportamentali) in modo da seguire la loro crescita nel tempo fino all'età di 11 anni di vita.
A 6 anni il rischio di obesità, difatti, è risultato 2,43 volte più elevato nel gruppo allattato con formula ad elevato contenuto proteico rispetto ai bambini alimentati con formula a basso contenuto proteico. Va tuttavia osservato che l'effetto è spiegato in gran parte dalle differenze di indice di massa corporea nel quartile superiore della sua distribuzione, ad indicare un possibile rapporto causa-effetto in presenza di un background genetico.
Questi risultati contribuiranno a migliorare le indicazioni per una corretta alimentazione, volta a pre-

Tabella 1. Fabbisogno proteico in bambini di 6-24 mesi: confronto LARN 1996-LARN 2014

Età	LARN, 1996 (Livello di Sicurezza "corretto") g/kg peso corporeo	LARN, 2014 (Assunzione Raccomandata per la popolazione) - PRI g/kg peso corporeo
6 mesi	1,87	1,32
12 mesi	1,87	1,32
18 mesi	1,48	1,00
24 mesi	1,48	1,00

venire, più che a curare, patologie cronico-degenerative, fin dalla primissima infanzia, con un' attenzione particolare all'assunzione di proteine.

I diversi nutrienti sono in grado di influenzare il pattern di accrescimento staturo-ponderale del soggetto e quindi, possono condizionare il BMI.

Alla luce delle recenti evidenze scientifiche, l'apporto qualitativo e quantitativo delle proteine gioca un ruolo essenziale soprattutto nelle prime epoche della vita (primi 2 anni di vita), quando un apporto superiore al 15% dell'energia totale sembra determinare un precoce adiposity rebound, a sua volta fattore di rischio per obesità e per altre NCDs[1].

Secondo la cosiddetta *early protein hypothesis* un elevato intake proteico nelle prime epoche della vita incrementerebbe la concentrazione di aminoacidi circolanti a catena ramificata, responsabili di un aumento della secrezione di insulina e di IGF1 che favorirebbero l'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti. Particolarmente associate a questo meccanismo sembrano essere le proteine di origine animale, soprattutto del latte vaccino. Il latte materno, con il suo basso contenuto proteico (0.9 g/dL) rispetto a quello del latte vaccino (3.2 g/dL) rappresenta l'alimento ideale per contenere l'apporto di tale nutriente. In caso di mancanza di latte materno, è opportuno optare per formule a basso contenuto di proteine, avendo cura anche della qualità delle stesse. Dopo l'anno di vita, in bambini che assumono elevati quantitativi di latte (superiori a 200-400 ml/die), è opportuno scegliere apposite formule 12/24-36 mesi, caratterizzate da un apporto proteico inferiore[2].

Evidenze recenti hanno mostrato che un ridotto apporto di lipidi nelle prime epoche della vita potrebbe condizionare sfavorevolmente il metabolismo, causando una maggiore suscettibilità allo sviluppo di disordini metabolici nelle epoche successive della vita, in coincidenza con l'aumento dell'assunzione di grassi con l'alimentazione. Infatti una dieta povera di grassi precocemente sembrerebbe condizionare l'insorgenza di resistenza all'azione della leptina, ormone anoressizzante, in età adulta. A differenza delle proteine, quindi, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotecare sfavorevoli indici di adiposità; al contrario, essa potrebbe esercitare un ruolo protettivo a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina in età adulta)[3,4].

Di conseguenza è importante notare che i LARN 2014[5] raccomandano un apporto lipidico pari al 40% dell'energia nel secondo semestre di vita e del 35-40% fino a 3 anni. La riduzione della quota lipidica a livelli del 20-35% per energia viene raccomandata a partire dai 4 anni di vita.

Particolarmente importante è la qualità dei grassi assunti. Studi su animali hanno evidenziato che una dieta ad elevato contenuto di PUFA n-6 si associa ad un incrementato differenziamento e proliferazione dei preadipociti con conseguente accumulo di tessuto adiposo. Quindi diete con un elevato rapporto n-6/n-3 PUFA possono avere dei potenziali effetti negativi sull'obesità pre e post-natale ma sono necessari ulteriori studi[6].

Per quanto riguarda l'apporto degli zuccheri semplici i nuovi LARN 2014 e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[7] raccomandano di limitare l'assunzione di zuccheri semplici ad un massimo del 10% dell'energia totale (escludendo gli zuccheri naturalmente presenti in frutta fresca, vegetali e latte) quali gli zuccheri aggiunti ad alimenti e bevande, e gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta.

Infatti un recente studio ha dimostrato come la prevalenza di obesità all'età di 6 anni sia circa il doppio nei bambini che consumano più di 3 volte alla settimana bevande zuccherate a 12 mesi rispetto a chi non li assume[8].

Contenuto proteico di alcuni alimenti (g/100g). Modificato da EFSA Journal 2012[8]

Alimento	Contenuto proteico (N x 6.25 g/100 g)
Latte vaccino intero	1,80- 2,50 g/100 kcal
Latte di capra	1,80-2,50 g/100 kcal
Carne rossa	20-33 g/100 g
Pollame	22-37 g/100 g
Pesce	15-25 g/100 g
Uova	11-13 g/100 g
Formaggio a pasta dura	27-34 g/100 g
Formaggio a pasta molle	12-28 g/100 g
Legumi	4-14 g/100 g

Introduzione dei "complementary foods": quale latte

Si raccomanda la prosecuzione dell'allattamento al seno durante il periodo di introduzione dei *"complemetary foods"*. Le formule per lattanti o quelle di proseguimento potrebbero essere usate in aggiunta o al posto del latte materno qualora la madre non potesse allattare o non

avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte.

La scelta del latte formulato deve basarsi principalmente sulle qualità in termini di apporto di macronutrienti. Il bambino di 7 mesi allattato al seno assume 13 g/die di proteine, pari al 7,5% dell'energia totale e pertanto all'interno del'intervallo di sicurezza. In caso di mancanza di latte materno, per ottenere il medesimo risultato nel lattante con formula è necessario scegliere accuratamente il latte da offrire, preferendo una formula a basso apporto proteico che consente di rientrare nei limiti di assunzione proteica consigliati. Lo stesso discorso vale pe un lattante di 12 mesi, il cui fabbisogno proteico è di pari a 14 g/die.

Il *timing* di introduzione del latte vaccino è invece molto controverso in letteratura. La maggior parte dei paesi raccomanda almeno non prima dei 12 mesi di vita. Uno dei principali motivi, oltre all'eccessivo apporto proteico, di ritardo nell'introduzione di latte vaccino risiede nel suo scarso contenuto di ferro. Alcuni dati suggeriscono che la precoce introduzione di latte vaccino può provocare microscopici sanguinamenti intestinali, ma limitati tra i 6 ed i 9 mesi di vita (38% a 6, 29% a 9 mesi, 7% a 12 mesi).

Conclusioni

In conclusione, poiché esistono periodi critici dello sviluppo del bambino in cui l'intervento nutrizionale può condizionare la salute dell'adulto, un'introduzione adeguata dei "*complementary foods*" puo' contribuire a sviluppare scelte alimentari equilibrate che si manterranno poi negli anni successivi fino all'età adulta. I genitori e il pediatra hanno una grande responsabilità nell'indirizzare le scelte alimentari, la loro dovrà essere un'alleanza finalizzata alla salute dell'adulto.

Bibliografia

1. Michaelsen KF et al. Protein needs early in life and long-term health. Am J Clin Nutr2014;99:718S-722S; Koletzko B et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. Am J Clin Nutr 2016;103:303-304.
2. Koletzko B et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. Am J Clin Nutr 2016;103:303-304.
3. Agostoni C et al. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22:775-780
4. Rolland-Cachera MF et al. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. Int J Obes 2013;37:1116-1122.
5. LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014.
6. Nettleton JA et al. Role of dietary fats in the prevention and treatment of the metabolic syndrome. Ann Nutr Metab 2014;64:167-178.
7. Sugar intake for adults and children. World Health Organization, 2015. Available online on WHO web site (www.who.int)
8. Pan L et al. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. Pediatrics. 2014; 134:S29-S35.
9. EFSA Journal 2012;10(2):2557 EFSA Journal 2014;12(7):3760.

Differenti modalità di introduzione dei cibi durante il periodo dell'Alimentazione Complementare

Estremamente varie sono le modalità temporali, quantitative, qualitative, relazionali e ambientali con le quali il lattante umano, a partire dal quinto-sesto mese di vita, viene introdotto all'assunzione di alimenti diversi dal latte materno e/o dai suoi sostituti assunti fino a quel momento.

Questa grande diversità è da attribuire a motivi etnici, geografici, culturali, economici e sociali; essa rappresenta uno dei principali motivi per cui lo studio sperimentale dell'Alimentazione Complementare (AC) non ha ancora potuto fornire adeguate risposte sulle conseguenze che i diversi "stili" con cui essa viene condotta potranno avere sul futuro degli individui. Altri motivi per questa relativa insufficienza di evidenze scientifiche possono essere riconosciuti prima di tutto nella difficoltà di svolgere studi randomizzati durante la prima infanzia, poi nel lungo tempo che intercorre fra il periodo dell'AC intesa come *esposizione* e la comparsa di quegli effetti a distanza sulla salute che si vorrebbero studiare, e ancora, nell'enorme impatto che possono avere i fattori confondenti nel corso di studi osservazionali che durano molti anni, oltre che nella difficoltà di distinguere l'impatto funzionale di ogni singolo nutriente rispetto all'impatto determinato dai cibi nella loro interezza.[1]

Sono oggi pubblicati, o accessibili online, numerosi documenti di indirizzo delle principali organizzazioni, agenzie e società scientifiche internazionali, dedicati all'AC e al suo più corretto svolgimento. I documenti di consenso dell'Organizzazione Mondiale della Sanità[2] sono dedicati in modo particolare alle popolazioni del Terzo Mondo, laddove gli obbiettivi di salute fondamentali sono l'allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di vita ed il suo mantenimento fino ai 2 anni, al fine di evitare la malnutrizione e le sue gravi conseguenze in termini di mortalità infantile. Della stessa OMS sono pure i documenti che si occupano dei rapporti che dovrebbero intercorrere, durante il periodo dell'AC, fra l'assunzione di calorie e nutrienti attraverso il latte e l'assunzione attraverso gli alimenti solidi o semisolidi.

Forte rilievo viene dato infatti in

questi documenti alle importanti quote percentuali di Calorie e di Proteine che dovrebbero ancora essere assunte attraverso il latte sia durante il terzo che durante il quarto trimestre di vita, con quote rispettive attorno al 70% e al 45%[5]. Notevole importanza viene riservata anche alle variabili di contesto e relazionali correlate all'AC, con la raccomandazione alla pratica del cosiddetto *responsive feeding*, un approccio globale alla nutrizione infantile che privilegia gli aspetti di *cura*, nel rispetto dei tempi, delle sensazioni di fame e di sazietà dei bambini, in un contesto rilassato nel quale essi possano imparare a mangiare in modo diverso e nuovo, mentre stanno sperimentando una relazione di affetto e non di coercizione[6,7]. Alcuni documenti, non recentissimi peraltro, prodotti da organizzazioni e società scientifiche dei paesi industrializzati[8,9], laddove le risorse alimentari sono sostanzialmente illimitate, focalizzano invece l'attenzione sulle possibili relazioni fra i vari Macronutrienti e lo sviluppo di Malattie Non Trasmissibili (Non Communicable Diseases - NCDs), in particolar modo dell'Obesità Infantile[10].

Durante gli ultimi decenni, nelle popolazioni agiate di quei Paesi, sono stati studiati soprattutto gli aspetti temporali (epoca di inizio dell'AC) e qualitativi (percentuali dei vari Macronutrienti e loro relativi rapporti durante il periodo dell'AC), nel tentativo di mettere in relazione tali aspetti con la comparsa di NCD nelle successive fasi dell'infanzia, nell'adolescenza e nell'età adulta.

Per quanto riguarda l'epoca di inizio dell'AC, le migliori evidenze attualmente disponibili sembrano dimostrare una relazione inversa fra inizio dell'AC prima dei 3-4 mesi di vita e sviluppo di Obesità infantile[11] ed un verosimile rapporto di causalità inversa fra epoca di inizio e valori auxologici antecedenti[12].

In merito invece alle differenze nell'intake dei vari Macronutrienti durante il periodo dell'AC, i dati più concreti sembrano quelli riguardanti le Proteine, per le quali appare chiara, anche se con gradi diversi di evidenza a seconda degli studi, non solo una relazione diretta fra livelli di introduzione nel primo e secondo anno di vita e sviluppo di Obesità fra i 7 e gli 8 anni [13,14,15,16] ma anche una relazione diretta fra gradienti di intake proteico e maggior sviluppo di Obesità[17,18]. In linea con questi riscontri si può considerare la pubblicazione dei nuovi LARN (*Livelli di Assunzione di Riferimento dei Nutrienti*)[19],avvenuta nel 2014 a distanza di 18 anni dai precedenti: qui, oltre alle raccomandazioni per il mantenimento di un elevato apporto lipidico anche nel 2° anno di vita e la riduzione della percentuale di zuccheri a rapido assorbimento, viene confermata la raccomandazione ad un'importante riduzione della quota proteica durante tutto il periodo che va dai 6 mesi ai 24 mesi di vita, anche in relazione al rischio di *early adiposity rebound* per assunzioni superiori al 15% dell'energia totale[20].

Qualche dato, non certo conclusivo ma ancora conflittuale, è poi presente in letteratura sull'impatto che diverse proporzioni di Zuccheri e Grassi assunte durante il periodo dell'AC avrebbero sulla crescita futura dei bambini [21,22].

Le caratteristiche squisitamente relazionali del processo dell'Alimentazione Complementare (*responsive* e *non-responsive feeding*) alle quali fanno spesso riferimento i documenti ufficiali dell'OMS, sono state recentemente studiate in numerosi lavori e in due revisioni sistematiche, ma le evidenze disponibili in merito al possibile rapporto fra stili di nutrizione e sviluppo di Obesità, appaiono ancora conflittuali [23,24].

L'approccio relazionale di tipo responsivo guida anche il metodo del Baby-led Weaning[25,27] proposto in Inghilterra nei primi anni 2000, nel quale viene lasciata al bambino la libertà di afferrare e mangiare autonomamente pezzi di cibo intero adeguatamente preparati a questo scopo; egli può così scegliere cosa mangiare, quanto mangiare e in quali tempi, mentre ai genitori viene lasciato soltanto il compito di decidere cosa offrire. Il Baby-led Weaning si differenzia dai metodi convenzionali di svezzamento in quanto, fin dall'inizio, viene introdotta una più larga varietà di cibi complementari, nel rispetto dell'autonomia decisionale del bambino, favorita anche dalla minor probabilità che le madri lo costringano a mangiare o che ne limitino l'accesso al cibo, due riconosciute pratiche di nutrimento non-responsivo.

È possibile dunque dire che, a tutt'oggi, l'impatto che i diversi macronutrienti dell'AC possono avere sul futuro metabolismo dei soggetti in età evolutiva, è stato studiato con riferimento particolare alle fonti liquide dell'alimentazione (latte, bevande zuccherate), e mai differenziando in modo specifico le introduzioni dovute alle singole fonti semisolide di provenienza, approccio che risulterebbe molto interessante al fine di orientare una migliore scelta della qualità degli alimenti in un periodo così cruciale dell'alimentazione e della crescita

umana.

Decisamente più mirati alla conoscenza degli specifici rapporti fra singoli alimenti introdotti nel periodo dell'AC e sviluppo successivo di patologie sono invece i filoni di ricerca sull'AC nella Malattia Celiaca e nelle Malattie Allergiche. Molto di recente infatti, fra il 2014 e il 2016, sono stati condotti e pubblicati importantissimi trials randomizzati in popolazioni a rischio familiare di sviluppare Malattia Celiaca e Allergia Alimentare alle Arachidi. Le evidenze disponibili sembrano essere inequivocabilmente a sfavore della possibilità di prevenire a lungo termine l'insorgenza di Celiachia attraverso un'assunzione del Glutine ritardata all'anno di vita anziché dopo il compimento dei 4 mesi[28]. Per quanto riguarda invece l'Allergia alle Arachidi, problema con prevalenza molto più bassa nel nostro Paese rispetto al mondo anglosassone, lo studio recente che ha valutato la possibilità preventiva dell'introduzione precoce e continuativa dell'alimento (dai 3 mesi ai 5 anni), pur raggiungendo conclusioni favorevoli all'intervento studiato, risulta gravato di problemi metodologici che limitano al momento la validità dei suoi risultati e la loro applicabilità in contesti non sperimentali[29]. Altre prospettive interessanti, al momento limitate ai risultati di un unico studio[30] caratterizzato da importanti problemi di aderenza al protocollo negli appartenenti al gruppo sperimentale, derivano dalle ricerche sulla possibilità di prevenire le Allergie Alimentari, in una popolazione non a rischio di lattanti al seno, attraverso l'introduzione più o meno precoce di alimenti allergizzanti (arachidi, latticini, uovo, pesce, sesamo, grano).

Bibliografia

1. Caroli M. http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-nutrition-food-choices-eating-behavior/weaning-practices-later-obesity/
2. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/a85622/en/
3. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593431/en/
4. Complementary feeding: family foods for breastfed children http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/nhd_00_1/en/
5. Dewey KG. Nutrition, growth, and complementary feeding of the breastfed infant. Pediatr Clin North Am. 2001 Feb;48(1):87-104.
6. Engle PL, Bentley M, Pelto G. The role of care in nutrition programmes: current research and a research agenda. Proc Nutr Soc 2000;59:25-35
7. Pelto G, Levitt E, Thairu L. Improving feeding practices: current patterns, common constraints, and the design of interventions. Presentation at the WHO Global Consultation on Complementary Feeding, Geneva, December 2001.
8. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, MichaelsenKF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Jan;46(1):99-110.
9. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition: Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Jun;52(6):662-9.
10. Krebs NF, Jacobson MS; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):424-30.
11. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2013 Oct;37(10):1295-306.
12. Vail B, Prentice P, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK. Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. J Pediatr. 2015 Aug;167(2):317-24.e1
13. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrout M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995 Aug;19(8):573-8
14. Pearce J, Langley-Evans SC. The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2013 Apr;37(4):477-85
15. Gunther ALB, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? Am J Clin Nutr 2007; 86: 1765–1772.
16. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2014 May;99(5):1041-51
17. Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB; ALSPAC Study Team. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. Pediatrics. 2006 Mar;117(3): e503-8
18. Gunnarsdottir I, Thorsdottir I. Relationship between growth and feeding in infancy and body mass index at the age of 6 years. Int J Obes 2003; 27: 1523–1527.
19. Società Italiana di Nutrizione Umana, SINU. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, IV revisione. Milano: SICS Editore, 2014.
20. Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? Int J Obes (Lond). 2005 Sep;29 Suppl 2:S8-13.
21. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013 Oct;98(4):1084-102
22. Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E, Siltala M, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari OT, Jula A, Marniemi J, Näntö-Salonen K, Simell O. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. Circulation. 2007 Aug 28;116(9):1032-40.
23. DiSantis KI, Hodges EA, Johnson SL, Fisher JO. The role of responsive feeding in overweight during infancy and toddlerhood: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2011 Apr;35(4):480-92.
24. Hurley KM, Cross MB, Hughes SO. A systematic review of responsive feeding and child obesity in high-income countries. J Nutr. 2011 Mar;141(3):495-501.
25. Rapley G. Can babies initiate and direct the weaning process? Unpublished MSc interprofessional health and community studies (care of the breastfeeding mother and child). Kent: Canterbury Christ Church University College; 2003.
26. Rapley G, Murkett T. Baby-led-weaning: helping your baby to love good food. London: Vermillon; 2008.
27. Cameron SL, Heath LM, Taylor RW. How feasible is Baby led Weaning as an approach to Infant feeding? A Review of the evidence. Nutrients. 2012;2:1575–609.)
28. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med. 2014 Oct 2;371(14):1295-303.
29. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015 Feb 26;372(9):803-13
30. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, Brough H, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Lack G; EAT Study Team. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. N Engl J Med. 2016 Mar 4.

Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie

Si rimanda al relativo capitolo in "LA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE"

In sintesi, riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti le evidenze non giustificano né di ritardarne né incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

12-24 MESI

Key points

La primissima infanzia è un periodo molto delicato, che impone la necessità di scelte alimentari corrette per garantire al bambino un futuro sano.

Un apporto proteico elevato all'età di 2 anni si associa ad una anticipazione dell'adiposity rebound, ossia del valore minimo raggiunto dal BMI prima del suo fisiologico aumento. Un early adiposity rebound si associa ad un maggiore rischio di sviluppare obesità. Pur con alcuni bias, le evidenze suggeriscono che l'assunzione di latti con più alto contenuto proteico si associa ad un peso, peso per lunghezza ed indice di massa corporea significativamente più elevato rispetto a formule a minor apporto proteico. Per evitare squilibri alimentari, assicurando al tempo stesso crescita e sviluppo ottimali, è raccomandato l'uso di tali formule laddove venga riconosciuto dai caregivers (genitori e pediatri) un regime alimentare sbilanciato sia sul piano proteico che in termini di assunzioni di macro e micronutrienti.

Nei primi 2 anni di vita, un modello alimentare basato su una dieta relativamente ricca in grassi e più povera in proteine (come il latte materno) non sembra essere dannosa, né l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita sembra ipotecare sfavorevoli indici di adiposità. Sembrerebbe, anzi, essere il passaggio improvviso ad una alimentazione opposta (cioè ricca in proteine e povera di grassi) ad essere potenzialmente pericoloso, in quanto potrebbe predisporre a squilibri metabolici. ***(1A)***

Un punto fondamentale è la limitazione degli zuccheri semplici, (glucosio e fruttosio) e disaccaridi (saccarosio), aggiunti ad esempio ad alimenti e bevande molto presenti nell'alimentazione del bambino nella prima infanzia, laddove si generano le abitudini alimentari e si crea il gusto.

Per quanto riguarda il ferro, a fronte di fabbisogni elevati, l'intake con la dieta è spesso scarso: gli alimenti ricchi di ferro (quali legumi, vegetali a foglia verde, spinaci) non sono consumati volentieri dai bambini che, quindi, rischiano di sviluppare molto precocemente dei deficit. I rischi di una carenza marziale soprattutto qualora non diagnosticata precocemente, sono quelli di un ridotto outcome neuromotorio oltre a una minore resistenza alle infezioni.

Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano in tutto il mondo un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D e ne indicano la supplementazione, almeno nel primo anno di vita in tutti i lattanti e oltre, anche fino all'adolescenza, nei gruppi a rischio (ad esempio, in coloro che si espongono molto poco alla luce del sole oppure in coloro che hanno la pelle scura). ***(2A)***

Le preferenze e le repulsioni alimentari di ogni individuo sono basate su fattori biologici, ma vengono ulteriormente modificate attraverso l'esperienza. I bambini che sono continuamente esposti ad una grande varietà di alimenti "sani" imparano ad apprezzarli e mostrano una maggiore predisposizione ad assaporare cibi nuovi. L'esposizione ripetuta ad alimenti nuovi in fasi precoci della vita può ridurre le tendenze neofobiche e aumentare le preferenze alimentari nei bambini. ***(2A)***

La durata e la qualità del sonno dovrebbero essere considerate nelle campagne di prevenzione a breve termine, per un miglioramento della qualità della vita e della performance giornaliera, ma soprattutto a lungo termine, come contributo alla riduzione del rischio di obesità. ***(2A)***

La prima infanzia (in particolare la delicata fascia di età dei *toddlers*, ossia la fascia 12-36 mesi) rappresenta una finestra di massima vulnerabilità per lo sviluppo del bambino. In questo periodo, infatti, l'organismo e, in particolar modo, il SNC, sono plastici e pertanto suscettibili di possibili modifiche epigenetiche che sono in grado di modificare il rischio di malattia a lungo termine.
Nonostante l'interesse e l'attenzione per la nutrizione sia in aumento, tuttavia, recenti ricerche indicano che il 43% delle madri dichiara di non aver ricevuto informazioni sufficientemente esaustive per migliorare le abitudini alimentari dei bambini nei primi tre anni di vita e ben il 27% richiederebbe una maggiore attenzione su tale argomento da parte del personale sanitario cui si rivolge.[1]
La primissima infanzia è un periodo molto delicato, in cui il raggiungimento dei Reference Dietary Intake (RDI) può essere difficile con un'alimentazione "normale"; anche l'European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)[2], quindi, ha evidenziato la necessità di un'alimentazione dedicata al bambino, con alimenti a "misura di bambino" appositamente fortificati. È necessario ricordare che il bambino non è un piccolo adulto e che, pertanto, richiede un'alimentazione specifica; scelte alimentari corrette sin dalla prima infanzia rappresentano, quindi, la "chiave di volta" per un futuro sano[3].

Bibliografia

1 https://www.infantandtoddlerforum.org
2 Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014, 58:119-29
3 Decsi T, Lohner S. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. Ann Nutr Metab. 2014; 65:22-28

LARN 2014 (IV REVISIONE)

Nel 2014 è stato pubblicato il IV documento relativo alla Revisione dei LARN, ove vengono definiti i fabbisogni di macro e micronutrienti relativi all'età evolutiva.

MACRONUTRIENTI

Per quanto riguarda i macronutrienti, si riportano i fabbisogni per la fascia 12-24 mesi [LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014]:

- **Proteine**: il PRI (*population reference intake*, assunzione raccomandata per la popolazione) è pari a 14 g/die. Rispetto alle precedenti raccomandazioni, quindi, i fabbisogni proteici sono stati ridotti. Nel 2012, l'EFSA (*European Food Security Authority*) ha pubblicato una *scientific opinion*[1] in cui viene riportato che si possa ritenere sicura un'assunzione di proteine doppia rispetto al fabbisogno; tali apporti si osservano frequentemente nella dieta dei paesi industrializzati senza evidenti conseguenze negative per lo stato di salute. Ciò significa che nella pianificazione dietetica il PRI può esser considerato il punto di partenza e, nel caso delle proteine, può essere effettivamente raddoppiato senza superare però il 15% dell'energia totale.
- **Carboidrati**: il RI (*reference intake*, intervallo di riferimento) è pari al 45-60% dell'energia totale. Viene sottolineata la necessità di promuovere l'assunzione di fonti alimentari amidacee a basso indice glicemico (evitando, però, l'assunzione di alimenti in cui la riduzione del carico glicemico è ottenuta mediante l'utilizzo di fruttosio o di lipidi).
- **Lipidi**: Tra i 12 e i 36 mesi l'intervallo di assunzione di riferimento (IR) per l'assunzione di lipidi diviene 35-40% dell'energia totale. Una novità rispetto alla precedente versione dei LARN è data dall'introduzione del fabbisogno DHA. Nello specifico, non essendo presenti dati sufficienti per la stima dell'AR e del PRI per questo importante nutriente si è provveduto a definire l'assunzione adeguata, un valore ricavato quindi da dati epidemiologici: secondo le indicazioni dei nuovi LARN, nella fascia di età 1-3 anni, è infatti raccomandata l'assunzione di 100 mg di DHA al giorno. **(A1)**

Bibliografia

1. European Food Society Authority (EFSA). Scientific opinion on dietary reference values for protein. EFSA Journal 2012;10:2557.

Proteine

Un apporto proteico elevato all'età di 2 anni porta ad una anticipazione dell'*adiposity rebound*, ossia del valore minimo raggiunto dal BMI prima del suo fisiologico aumento. Un early adiposity rebound, come è noto, si associa ad un maggiore rischio di sviluppare obesità, oltre che a valori più elevati di BMI e ad un maggiore spessore delle pliche cutanee all'età di 8 anni.[1] Studi di coorte compiuti successivamente

hanno confermato l'associazione positiva tra elevata assunzione proteica (>15% En) nelle prime fasi della vita, e aumentato rischio di sviluppare obesità e altre patologie cronico-degenerative nelle età successive.[2]

Come già approfondito in precedenti capitoli, secondo la cosiddetta *early protein hypothesis*, l'elevato intake proteico nelle prime epoche della vita (non con carne e cereali, ma quelle assunte con il latte) incrementerebbe i livelli plasmatici e tissutali di aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina), responsabili di un aumento della secrezione di insulina e di fattore di crescita insulino simile 1 (*insulin like growth factor*, IGF-1)[3]. Elevati livelli di IGF-1, inoltre, determinano una ridotta secrezione di ormone delle crescita (*growth hormone,* GH) con conseguente riduzione della lipolisi e dello sviluppo e del mantenimento dei depositi di grasso. Alti livelli di IGF1, promuovendo la differenziazione dei preadipociti in adipociti, causerebbero iperplasia del tessuto adiposo, favorendo così una maggiore crescita ponderale nelle fasi successive.

La maggiore evidenza dell'associazione esistente tra elevato intake proteico ed aumentato rischio di sviluppare obesità nelle epoche successive deriva dallo studio europeo Childhood Obesity Project (CHOP). Punto di partenza è proprio l'*early protein hypothesis*.

Il progetto, finanziato dalla Comunità Europea, è uno studio di intervento in doppio cieco condotto su più di 1.000 lattanti in 5 Paesi Europei (Italia, Germania, Spagna, Polonia e Belgio) e avviato nel 2002; il campione in studio è costituito da un gruppo di riferimento (neonati allattati al seno) e da un gruppo di intervento, costituito da neonati che, per mancanza di latte materno e/o impossibilità ad allattare al seno, sono stati randomizzati in doppio cieco in uno dei 2 gruppi degli alimentati con formula, che è stata offerta per tutto il primo anno di vita (periodo di intervento). Le due formule differivano per il contenuto proteico (che, comunque, rispettava le raccomandazioni di composizione proteica degli alimenti per lattanti della Comunità Europea, DIRETTIVA 2006/141/CE DELLA COMMISSIONE del 22 dicembre 2006). La prima formula aveva una più alta concentrazione proteica (HP, 2.9 g/100 Kcal, 1.9 g/dl, ossia il limite massimo consentito), la seconda, invece, una minore concentrazione di proteine (LP, 1.77g7100 Kcal, 1.2 g/dl, ossia il limite minimo consentito). I soggetti reclutati nello studio sono stati seguiti nel tempo mediante visite di follow-up che prevedevano valutazioni antropometriche, alimentari e comportamentali) in modo da seguire la loro crescita nel tempo fino all'età adolescenziale. L'ultima valutazione è stata effettuata all'età di 11 anni.

Dai primi dati nutrizionali è emerso che il gruppo HP presenta una maggior assunzione di proteine dal reclutamento fino ai 12 mesi rispetto al gruppo LP. Inoltre, ad un anno di vita l'assunzione proteica giornaliera (sia totale sia pro kg) del gruppo LP risulta paragonabile a quella del gruppo di riferimento, cioè gli allattati al seno.

I dati ottenuti hanno documentato come un precoce e differente apporto proteico condizioni una differente crescita: è infatti emerso che, a 24 mesi di vita, il più alto contenuto proteico della formula si associa ad un peso, peso per lunghezza ed indice di massa corporea significativamente più elevato rispetto alla formula a minor apporto proteico. Inoltre il gruppo di allattati al seno e alimentati con formula a minor apporto proteico non hanno mostrato alcuna differenza significativa per quanto riguarda i parametri antropometrici nel periodo studiato.[4]

É quindi chiaro che la formula a più basso contenuto di proteine è in grado di determinare una curva di crescita simile a quella degli allattati al seno, quindi una crescita sicuramente più fisiologica.

Il differente contenuto proteico delle formule, tra l'altro, sembra influenzare anche il rischio di sviluppare obesità in età scolare. A 6 anni il rischio di obesità, difatti, è risultato 2.43 volte più elevato nel gruppo allattato con formula HP rispetto ai bambini alimentati con formula LP.[5]

Dai risultati di questo imponente studio, quindi, emerge chiaramente che sono proprio le primissime fasi della vita quelle più delicate e potenzialmente a maggior rischio, quelle in cui bisogna prestare una maggiore attenzione; l'attenzione all'alimentazione nei primi 24 mesi di vita deve essere elevata. Proprio in questa fascia di età, infatti, sembra che per apporti energetici provenienti dalle proteine superiori al 15% dell'energia totale si possano innescare dei meccanismi in grado di predisporre il bambino verso un *adiposity rebound* precoce, condizione che, come più volte sottolineato, predispone il bambino al successivo sviluppo di eccesso ponderale in età scolare.[6]

Se tale ipotesi venisse confermata il consumo di formule a basso contenuto proteico potrebbe rappresentare un valido intervento preventivo

nei confronti del sovrappeso, dell'obesità e delle complicanze associate. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che replichino tali effetti.[7]

Bibliografia

1 Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrout M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:573-8.

2 Michaelsen KF, Larnkjær A, Mølgaard C. Amount and quality of dietary proteins during the first two years of life in relation to NCD risk in adulthood. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012; 22 (10):781-6.

3 Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Escribano Subìas J, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, and Koletzko B for the European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. Eur J Clin Nutr. 2011; 94(6 Suppl):1776-178S.

4 Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2009, 89: 1836-45.

5 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2014, 99: 1041-51

6 Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? Int J Obes 2005, 29 Suppl 2:S8-13.

7 Patro-Gotab B, Zalewski BM, Kouwenhoven S MP, Karas J, Koletzko B, von Goudoever JB, Szajerwska H. Protein concentration in milk formula, growth, and later risk of obesity: a systematic review. J Nutr 2016;146:551-64.

Lipidi

I lipidi rappresentano una importante fonte di energia, in particolare nei primi anni di vita, quando i fabbisogni sono particolarmente elevati.

Ruolo fondamentale dei grassi è l'assorbimento di vitamine liposolubili; inoltre, gli acidi grassi a lunga catena (LC-PUFA) α-linolenico e l'acido linoleico sono essenziali e pertanto devono essere assunti con la dieta.[1]

La funzione essenziale degli acidi grassi a lunga catena α-linolenico e acido linoleico è la regolazione della fluidità delle membrane cellulari; inoltre, tali componenti sono i precursori dell'acido arachidonico (ArA), dell'acido eicosapentaenoico (EPA) e, soprattutto, dell'acido docosaesaenoico (DHA).

In particolare, il DHA è essenziale per lo sviluppo del SNC e per la retina e si accumula a livello di questi siti molto precocemente, durante la gravidanza e nella primissima infanzia.[2]

L'essenzialità del DHA è dimostrata dalla sua presenza nel latte materno in concentrazioni pari a 7-8 mg/dL. Nel latte vaccino, al contrario, il DHA è quasi del tutto assente mentre è presente in discrete quantità in alcuni tipi di pesce (ad esempio salmone, sgombro) e ancor di più negli oli ricavati da questi animali.[3]

Potenzialmente pericoloso, però, è il quantitativo di metilmercurio contenuto nel pesce; l'azione tossica del metilmercurio si esplica principalmente a carico del SNC e del rene, dove il metallo si deposita con maggiore facilità, ma anche a carico degli apparati riproduttore, respiratorio e cardiovascolare.

I *toddlers*, i bambini e le donne in età fertile, pertanto, devono aumentare il consumo di specie a basso contenuto di metilmercurio (pesce azzurro) e limitare pesci che invece ne sono ricchi (tonno, pesce spada, merluzzo e luccio).[4]

Nei primi 2 anni di vita, un modello alimentare basato su una dieta relativamente ricca in grassi e più povera in proteine (come il latte materno) non sembra essere dannosa. Sembrerebbe, anzi, essere il passaggio improvviso ad una alimentazione opposta (cioè ricca in proteine e povera di grassi) ad essere potenzialmente pericoloso, in quanto potrebbe predisporre a squilibri metabolici.[5]

Secondo Rolland-Cachera et al, infatti, un ridotto apporto di lipidi nelle prime epoche della vita potrebbe condizionare sfavorevolmente il metabolismo, causando una maggiore suscettibilità allo sviluppo di disordini metabolici nelle epoche successive della vita, in coincidenza con l'aumento dell'assunzione di grassi con l'alimentazione. Una dieta povera di grassi, infatti, sembra condizionare l'insorgenza di resistenza all'azione della leptina, or-

Tabella 1

Contenuto di Energia e Composizione dei Nutrienti (valori medi)		
Tipologia di Latte	**Latte di crescita (a base di latte vaccino) presente sul mercato europeo**	**Latte vaccino intero**
Energia (kcal/100g)	**67**	**69**
Proteine (g/100 kcal)	**2.6**	**4.8**
Taurina (mg/100 kcal)	**8.1**	**-**
Carboidrati (g/100 kcal)	**12.6**	**6.8**
Lipidi (g/100 kcal)	**4.3**	**6.1**
Acidi Grassi Saturi (g/100 kcal)	**1.4**	**-**
DHA (mg/100 kcal)	**6.4**	**0**
ALA (mg/100 kcal)	**103**	**0**
Ferro (g/100 kcal)	**1.8**	**<0.1**
Vitamina D (µg/100 kcal)	**2.1**	**0.1**

mone anoressizzante, in età adulta.[6] A differenza delle proteine, quindi, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotecare sfavorevoli indici di adiposità; al contrario, essa potrebbe esercitare un ruolo protettivo a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina) in età adulta. Secondo tale ipotesi nutrizionale, inoltre, gli effetti di un elevato apporto proteico con la dieta si osservano nei primi anni di vita (rapida crescita, precoce *adiposity rebound*) come conseguenza di un rapido incremento di IGF-1; al contrario, gli effetti dovuti ad una ridotta assunzione di grassi si manifestano solo nelle epoche successive della vita e dipendono dal lento e progressivo sviluppo di resistenza alla leptina (Figura 1).

Altro punto essenziale, è la limitazione dell'assunzione di acidi grassi saturi. Secondo il documento EFSA, pubblicato nel 2010[8] l'introduzione di acidi grassi saturi deve essere il più bassa possibile. Dalla IV Revisione dei LARN, emerge l'indicazione a considerare come livello massimo di assunzione di tali nutrienti il 10% dell'energia totale. Gli acidi grassi saturi (principalmente di origine animale), infatti, sono potenzialmente nocivi per la salute dell'uomo, essendo associati ad aterosclerosi e a sindrome coronarica acuta.[9]

Bibliografia

1 European Food Society Authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013; 11(10):3408

2 Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. J Pediatr 1992; 120:S129-138

3 LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014

4 Fernandes Azevedo B, Barros Furieri L, Maciel Peçanha F, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2012;949048

5 Agostoni C, Caroli M. Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2012; 22:775e780.

6 Rolland-Cachera MF, Maillot M, Deheeger M, Souberbielle JC, Peneau S, Hercberg S. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. Int J Obes (Lond) 2013;37:1116-22.

7 Rolland-Cachera MF, Scaglioni S. Role Of Nutrients In Promoting Adiposity Development. European Childhood Obesity Group. Available at http://ebook.ecog-obesity.eu.

8 EFSA Scientific Opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA Journal 2010; 8:1461,

9 Lee JH. Polynsaturated fatty acids in children. PGHN 2013; 16:153-161

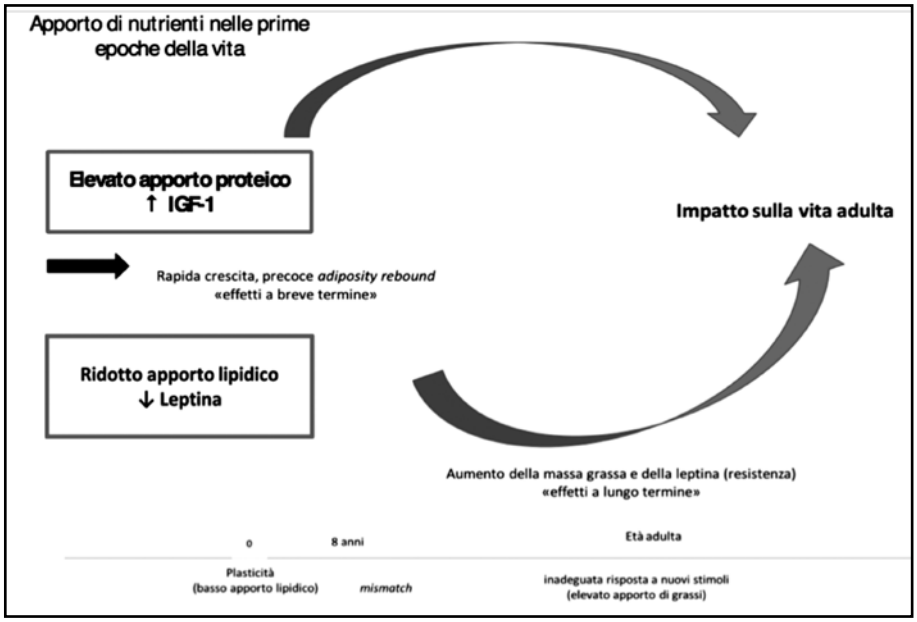


Figura 1. Effetti a breve e lungo termine di una dieta ad elevato apporto proteico e a basso apporto lipidico (in inglese, high protein-low fat diets) Modificato da [Rolland-Cachera7 MF, Scaglioni S. Role Of Nutrients In Promoting Adiposity Development. European Childhood Obesity Group. Available at http://ebook.ecog-obesity.eu].

Carboidrati

Un aspetto che viene sottolineato sin dalle prime epoche della vita è l'attenzione nei confronti della qualità dei carboidrati che vengono assunti.[1]

Un punto fondamentale è la limitazione degli zuccheri semplici, ossia i monosaccaridi (glucosio e fruttosio) e disaccaridi (saccarosio), aggiunti ad esempio ad alimenti e bevande molto presenti nell'alimentazione del bambino; vi sono poi gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta.

Nonostante i possibili eventi avversi per la salute si verifichino se la percentuale di energia derivante dagli zuccheri semplici supera il 25% dell'energia totale, il consumo di questi alimenti e bevande, abitudine diffusa anche tra i bambini più piccoli, può provocare un aumento rapido della risposta gluco-insulinemica e un aumento della trigliceridemia che, alla lunga, si associa ad un maggiore rischio di patologie cardio-vascolari, obesità e sindrome metabolica.[2]

I nuovi LARN, quindi, raccomandano di limitare l'assunzione di zuccheri semplici ad un massimo del 15% dell'energia totale (includendo

gli zuccheri naturalmente presenti negli alimenti). Meglio prediligere alimenti a basso indice glicemico, proprio per evitare risposte ormonali non ottimali che, a lungo andare, possono associarsi ad alterazioni del metabolismo glucidico.

Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente pubblicato nuove linee guida relative all'assunzione di zuccheri in età pediatrica ed adulta[3]. In tale documento si raccomanda la riduzione dell'assunzione giornaliera di zuccheri al di sotto del 10% dell'intake energetico totale; un'ulteriore riduzione, al di sotto del 5%, determinerebbe ulteriori effetti positivi per la salute. A differenza di quanto riportato dai LARN, inoltre, la raccomandazione dell'OMS riguarda unicamente i monosaccaridi (glucosio e fruttosio) e i disaccaridi (saccarosio), aggiunti ad alimenti e bevande, e gli zuccheri naturalmente presenti in miele, sciroppi, succhi di frutta e concentrati di succhi di frutta. Gli zuccheri presenti nella frutta fresca e nei vegetali e gli zuccheri naturalmente presenti nel latte, invece, non vengono inclusi poiché non vi sono evidenze di effetti avversi legati alla loro assunzione.

Molti studi, infatti, hanno dimostrato come l'assunzione precoce di bevande zuccherate si associ allo sviluppo di obesità in età pediatrica, in primo luogo in virtù del loro elevato contenuto calorico. Le meta-analisi suggeriscono che il consumo di bevande zuccherate si associ ad un aumentato rischio di diabete, sindrome metabolica e di patologie cardiovascolari. La riduzione del consumo di queste bevande si associa, invece, a una riduzione dell'incremento ponderale.[4]

L'ESPGHAN, pertanto, raccomanda di promuovere l'assunzione di acqua quale unica fonte di liquidi per il bambino.[5]

Analoghe conclusioni sono tratte da un lavoro pubblicato su Pediatrics nel 2014. In particolare, viene sottolineato come la prevalenza di obesità all'età di 6 anni sia circa il doppio nei bambini che consumano precocemente bevande zuccherate rispetto a coloro che non hanno questa abitudine (17% vs 8.6%). I bambini tra i 10 e i 12 mesi che consumano tali prodotti più di 3 volte alla settimana hanno un odd ratio per obesità doppio rispetto a coloro che non le assumono.[6]

Come riportato dai LARN, come raccomandato dall'OMS e come dimostrato anche dai lavori riportati, quindi, è altamente raccomandato ridurre l'intake di zuccheri semplici, in particolare di quelli provenienti da succhi di frutta, dolciumi e zucchero in generale, anche e soprattutto nella prima infanzia, laddove si generano le abitudini alimentari e si crea il gusto.[7]

Un altro punto fondamentale, preso in considerazione dalla IV revisione di LARN, è l'assunzione di adeguate quantità di fibra alimentare. Il timore che l'assunzione precoce di fibra possa compromettere la crescita è in realtà infondato, perché è dimostrato che essa correla positivamente con l'intake energetico e negativamente con l'intake di grassi, con conseguente riduzione dei livelli di colesterolo LDL.[8]

Secondo i LARN, in età evolutiva, il quantitativo di fibra assunta con la dieta è di 8.4 g/1000 kcal; è meglio preferire alimenti naturalmente ricchi in fibra alimentare quali cereali integrali, legumi, frutta e verdura.

Bibliografia

1 LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014.

2 Niinikoski H, Routtinen B. Is carbohydrate intake in the first years of life related to future risk of NCDs? Nutrition, Metabolism, & Cardiovascular diseases. 2012; 22:770e-774.

3 Sugar intake for adults and children. World Health Organization, 2015. Available online on WHO web site (www.who.int).

4 Bray GA, Papkin BM. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes? Diabetes Care. 2014; 37:950-956.

5 ESPGHAN Committee on Nutrition. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN. 2012; 6:662-669.

6 Pan L, Li R, Park S, Galuska DA, Sherry B, Freedman DS. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. Pediatrics. 2014; 134:S29-S35.

7 Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. Italian Journal of Pediatrics. 2015; 41:36.

8 Ruottinen S et al. Dietary fiber does not displace energy but is associated with decreased serum cholesterol concentrations in healthy children. Am J Clin Nutr 2010 ;91(3):651-61.

MICRONUTRIENTI

I deficit di vitamine e minerali interessano più di due milioni di persone nel mondo; lattanti e bambini sono i gruppi più vulnerabili a causa dell'elevata quantità di vitamine e minerali di cui necessitano per la rapida crescita, anche e soprattutto di organi e sistemi delicati quali il Sistema Nervoso centrale. Un ulteriore problema è rappresentato dal fatto che spesso, a causa delle inevitabili difficoltà nel garantire un'alimentazione varia e completa ai più piccoli, si possono verificare simultaneamente deficit multipli di vitamine e minerali. Se avviene durante il periodo critico dei primi 1000 giorni di vita, questa condizione si può associare a conseguenze fisiche e cognitive irreversibili, oltre che ad aumentata mortalità perinatale.

Ferro

Questo micronutriente possiede

funzioni fondamentali per l'organismo. Oltre a trasportare ossigeno dai polmoni ai tessuti periferici dell'organismo e a costituirne un deposito a breve termine nel muscolo, contribuisce alla respirazione cellulare e alla sintesi di ATP, partecipa alla sintesi di colesterolo, ormoni steroidei, acidi grassi e organici, eicosanoidi (prostaglandine), vitamina A, D e K, al metabolismo/escrezione di xenobiotici e farmaci. È dotato, quando legato alle cisteine, di attività ossido-reduttasica ed ha anche azione battericida; è coinvolto nella sintesi del DNA e nei processi di divisione cellulare.

Infine, il ferro ha azioni fondamentali a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che si rendono evidenti soprattutto nei primi 1000 giorni di vita, laddove si verifica la maturazione delle strutture cerebrali. Monossigenasi ferro dipendenti come la tirosina idrossilasi e la triptofano idrossilasi, infatti, sono coinvolte nella sintesi dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina, contribuendo alla trasmissione nervosa. Da ultimo, questo minerale è implicato nella sintesi della mielina ed è il cofattore dell'enzima che sintetizza l'ossido nitrico (NO), importante modulatore della vasodilatazione e della trasmissione nervosa.[1]

La criticità del bilancio marziale risiede nella concomitanza temporale di processi maturativi del SNC che possono favorire stati di sideropenia, a causa dell'intensa crescita e delle elevate richieste energetiche.

Dopo i 6 mesi di vita, le scorte di ferro iniziano a essere fortemente deplete, favorendo eventuali carenze. A fronte di fabbisogni elevati, infatti, l'intake con la dieta è scarso: gli alimenti ricchi di ferro (quali legumi, vegetali a foglia verde, spinaci) non sono consumati volentieri dai bambini che, quindi, rischiano di sviluppare molto precocemente dei deficit. La carenza marziale porta ad una non ottimale ossigenazione cerebrale e ad una inadeguata produzione di energia da parte dell'encefalo, che espongono il bambino al rischio di alterato sviluppo neuromotorio.[2]

In bambini di età inferiore ai 4 anni, la prevalenza stimata di carenza marziale varia dal 20% nei Paesi industrializzati al 39% nei Paesi a risorse limitate, per cui è assai comune.[3]

Dati ancora più recenti (2016) suggeriscono che la carenza marziale interessa l'11.8% dei toddler (12-36 mesi) nei Paesi dell'Europa Occidentale. Ci sono gruppi particolarmente a rischio: clampaggio precoce del cordone ombelicale, basso peso alla nascita, prematurità, allattamento al seno esclusivo oltre i 6 mesi di vita, 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 immigrati.[4]

Non solo l'anemia, ma anche la sideropenia, ossia lo stato di deplezione delle scorte di ferro che la precede, sono rischiose e associate a numerosi effetti negativi per la salute, anche permanenti.

Bambini con ridotte scorte di ferro hanno una scarsa memoria spaziale nell'adolescenza, una riduzione delle performance cognitive, che si manifesta con minor resa scolastica, scarsa performance nei test, e una riduzione dell'attenzione, oltre che maggiore irritabilità ed irrequietezza.[5]

Altrettanto importante è il ruolo del ferro 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 quelli di un ridotto outcome neuromotorio e di una minore resistenza alle infezioni.

È quindi essenziale prevenire, ancor prima che trattare, l'eventuale carenza di ferro, in particolare nel bambino molto piccolo. Fondamentale è riuscire a garantire un corretto intake di ferro in primo luogo con l'alimentazione; bisogna però ricordare che, nei primi due anni di vita, spesso il bambino non assume, perché non li gradisce, prodotti ricchi di ferro (ad esempio, i legumi). Inoltre, alimenti, come ad esempio la carne, vanno limitati per contenere l'intake proteico.

Per quanto riguarda il latte, è noto che l'assunzione precoce, prima dei 12 mesi di vita, di latte vaccino espone ad un maggiore rischio di microscopici sanguinamenti gastrointestinali: se assunto in dosi generose (>400 - 500 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica.[6]

Anche l'utilizzo di prodotti adeguatamente fortificati (cereali, prodotti quali pane, biscotti, latte e prodotti caseari) rappresenta un modo per superare il rischio di possibili deficit marziali legati all'alimentazione.

È necessario scegliere prodotti adeguati, che facciano fronte alle

specifiche richieste nutrizionali del bambino. Le principali Linee Guida internazionali promuovono infatti l'utilizzo di alimenti fortificati ed arricchiti di ferro nella delicata fascia di età 12-36 mesi.[4]

La IV Revisione dei LARN, pubblicata nel 2014, raccomanda un PRI per il ferro di 8 mg per la fascia di età compresa tra i 12 e i 36 mesi.

Bibliografia

1 LARN, Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia 2014, IV Revisione. Milano: SICS Editore, 2014.

2 Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015; 66:80-92.

3 Hermoso M, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, Roman-Vinas B, Iglesia-Altaba I, Gurinovic M, Koletko B. The effect of iron on cognitive development and functions in infants, children and adolescents: a systematic review.

4 Rachel K. Dunn and Praveen S. Goday Fe-D Up: Ending Iron and Vitamin D Deficiency in Toddlers. JPGN 2016; 62.

5 Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014, 58:119-29.

6 Decsi T, Lohner S. Gaps in meeting nutrient needs in healthy toddlers. Ann Nutr Metab. 2014; 65:22-28.

Vitamina D

Un altro micronutriente essenziale per il bambino è la vitamina D. Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano in tutto il mondo un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D, definita come livelli di 25(OH)D ridotti, ossia inferiori a 30 ng/mL. Nell'ambito dell'ipovitaminosi D, si riconoscono poi le condizioni di insufficienza (vitamina D 20-30 ng/mL) e di deficit (<20 ng/mL).

Dall'analisi dei dati, la situazione italiana appare in linea con i dati epidemiologici mondiali: gli studi riportano infatti un'elevata prevalenza (superiore al 50%) di deficit ed insufficienza di vitamina D su tutto il territorio italiano durante le varie epoche dell'età pediatrica.[1]

Per quanto riguarda i dati disponibili riguardo i primi anni di vita, Franchi et al. riportano una prevalenza di ipovitaminosi D nei toddler superiore al 70%. Il gruppo di studio veronese ha inoltre mostrato come in questa fascia di età i livelli di vitamina D siano strettamente correlati alla stagione nella quale viene eseguito il dosaggio, all'età, all'etnia, ed in misura minore al peso alla nascita. In particolare, a partire dal compimento del primo anno di vita i valori di vitamina D tendono a ridursi progressivamente raggiungendo valori minimi in adolescenza; tale riduzione è risultata maggiore nei bambini africani ed indiani rispetto a quelli caucasici, probabilmente a causa di differenze nella capacità di sintesi vitaminica della cute e di differenze genetiche.[2]

I più recenti studi sottolineano come la vitamina D giochi un ruolo di primo piano non solo nel metabolismo calcio-fosforo, per la salute dell'osso, ma anche in altri campi (effetti extra-scheletrici).[3]

È stato infatti osservato che molti organi e tessuti (quali cervello, prostata, mammella, colon) e molte cellule del nostro organismo (comprese anche quelle del sistema immunitario) presentano sia il sistema enzimatico necessario per convertire il calcidiolo (25OHD) nella sua forma attiva calcitriolo (1,25OHD), sia il recettore per la vitamina D (VDR). Il calcitriolo esercita le sue azioni legandosi al VDR e regola l'azione di oltre 200 geni coinvolti nella proliferazione e nella differenziazione cellulare, nell'apoptosi e nell'angiogenesi. Risulta pertanto chiaro che ad oggi non si possa proprio più pensare alla vitamina D solo nell'ottica della prevenzione del rachitismo.

Diversi studi hanno messo in evidenza l'esistenza di una relazione tra la carenza di vitamina D e il rischio di sviluppare asma o un aumento della sua morbidità, mediante diversi meccanismi (aumento del rischio di infezioni virali respiratorie per ridotta attivazione macrofagica, aumento del rischio di sviluppare atopia, benchè i dati in merito non sono conclusivi, riduzione della risposta ai corticosteroidi inalatori, rallentamento nello sviluppo e nella maturazione polmonare). La Vitamina D stimola la sintesi di DNA dei pneumociti di II ordine e la produzione di surfactante e promuove la formazione degli alveoli: in caso di un suo deficit lo sviluppo polmonare nei primi periodi della vita risulta alterato e il rischio di sviluppare asma, anche in forme gravi, è aumentato. Non c'è ad oggi evidenza della necessità di eseguire uno screening per il deficit di vitamina D in tutti i soggetti affetti da asma. È tuttavia ragionevole dosare i livelli ematici della vitamina (1-25 (OH)2-D) nei pazienti, sia bambini sia adulti, appartenenti a categorie a rischio per lo sviluppo di un suo deficit (Afro-americani, ispanici, obesi e soggetti che si espongono poco alla luce solare). La supplementazione per via orale potrebbe ridurre l'incidenza e la gravità di infezioni respiratorie in soggetti con ipovitaminosi, sebbene i risultati dei molti studi siano ancora controversi e solo alcuni sono chiaramente a favore di un effetto protettivo della vitamina D. Al momento pertanto non si possono dare specifiche indicazioni riguardo la supplementazione con tale sostanza nell'ottica di prevenire disordini respiratori[4], eccezion fatta per condizioni di ipo-

vitaminosi D documentata.[5]
Seppur le evidenze scientifiche, soprattutto in ambito pediatrico, al momento non consentano di stilare delle precise linee guida per gli utilizzi "extra" della vitamina D, l'ESPGHAN ha sottolineato come sia importante che tutti i pediatri conoscano il ruolo della vitamina D e ne indichino la supplementazione, almeno nel primo anno di vita in tutti i lattanti e oltre (anche fino all'adolescenza), nei gruppi a rischio (ad esempio, in coloro che si espongono molto poco alla luce del sole oppure in coloro che hanno la pelle scura).[6]
Nella fascia di età tra i 12 e i 36 mesi i LARN (2014) raccomandano un PRI per vitamina D pari a 15 g. La quasi totalità di vitamina D viene sintetizzata direttamente dall'individuo (sintesi endogena), mediante l'esposizione alla luce solare. Gli alimenti contenenti buone quantità di vitamina D sono pochi e, in generale, non molto amati dai bambini: pesce (in particolare pesci grassi come il salmone oppure olio di fegato di merluzzo), uova (in particolare il tuorlo). Fondamentale, pertanto, è il ruolo svolto dagli alimenti fortificati, come ad esempio le formule 12/24-36 mesi e i cereali fortificati. In particolare, la fortificazione delle formule per l'infanzia è assolutamente ben regolamentata: in accordo con la Direttiva 2006/141/EC della Comunità Europea, le formule 12/24-36 mesi devono contenere tra le 40 e le 120 UI/100 kcal di vitamina D, un apporto lievemente superiore a quello suggerito per le formule per lattanti. Questo non esclude, per altro, la necessità di un'ulteriore supplementazione per bocca con preparati a base di vitamina D durante l'infanzia. Infatti, nonostante l'utilizzo di formule idonee, l'apporto di vitamina D con la dieta può comunque non essere ancora sufficiente a soddisfare le richieste del bambino.

Bibliografia

1 Vitamina D in età pediatrica. Atti XXVII Congresso nazionale SIPPS//CONSENSUS 2015
2 Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. 25-hydroxyvitamin D serum level in children of different ethnicity living in Italy. Eur J Pediatr 2015; 174(6): 749-57.
3 Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. Dermatoendocrinol 2013, 5:331-347
4 Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health – Feature review. Nutrients. 2015; 7:1618-1643
5 Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013; 136:321-329.
6 Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Vitamin D in the healthy European paediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013, 56:692-701

LATTE DI CRESCITA

Se la valenza funzionale di un prolungato allattamento al seno è condivisa da tutti, non c'è accordo su quale sia il latte più idoneo a sostituire quello materno dopo il primo anno di vita, in caso di indisponibilità.
È noto che l'assunzione precoce, prima dei 12 mesi di vita, di latte vaccino espone ad un maggiore rischio di microscopici sanguinamenti gastrointestinali: se assunto in dosi generose (>400 - 500 ml/die) incrementa il rischio di anemia sideropenica. Nel caso di toddlers che assumano ancora elevati quantitativi di latte, sarebbe pertanto più prudente utilizzare specifiche formule lattee dedicate (formule 12-24/36 mesi), appositamente fortificate con ferro e altri micronutrienti, che permettono, inoltre, di limitare anche il carico proteico che, come già spiegato, rappresenta un altro importante fattore di rischio per obesità in questa fascia di età (il latte vaccino contiene 5.4 g di proteine/100 Kcal (21.6% dell'energia)
La vivace *querelle* scientifica verte sull'alternativa tra latte vaccino intero pastorizzato e i cosiddetti "latti di crescita", alimenti a base principalmente di latte vaccino. Sul mercato europeo sono difatti presenti anche formule di crescita vegetali (soia, riso) o derivate da latte caprino.
In realtà il termine 'crescita' (*growing-up formulas*), pregiudicando tale prerogativa per il latte vaccino non formulato, è stato contestato da Società scientifiche e Organismi internazionali. In un documento sui fabbisogni e intake nutrizionali di lattanti e bambini piccoli, pubblicato nel 2013 dall'EFSA (*European Food Safety Authority*)[1], tali alimenti vengono definiti con una accezione meno esclusiva: '*young-child formulae*'. Per praticità narrativa e adesione ad una consuetudine terminologica adottata da mamme e pediatri nel testo continueranno ad essere indicati come 'latti di crescità.
Il razionale per il loro utilizzo si basa fondamentalmente su due parametri compositivi: il tasso proteico inferiore a quello del latte vaccino intero e la supplementazione con micronutrienti quali ferro, zinco, acido docosaesaenioco (DHA), acido α-linolenico (ALA) e vitamina D. Il contenuto medio di tali supplementi rientra nel range delle concentrazioni presente nelle formule di proseguimento e, ad eccezione del ferro, in quelle per lattanti.
I latti di crescita sono stati commercializzati come "latti per la prima infanzia" e in quanto tali "adeguati per l'alimentazione di bambini da 1

a 3 anni". In realtà il *claim* è rimasto per lungo tempo solo teorico considerando il *gap* legislativo e la mancanza di indicazioni nutrizionali *evidence-based* o perlomeno *consensus-based*.

Sebbene disciplinati da atti giuridici dell'Unione Europea (Direttiva 2009/39/CE), il latte di crescita non è contemplato da specifiche misure in vigore, applicabili agli alimenti destinati al lattante e al bambino nella prima infanzia (indicato nella letteratura internazionale con il termine *toddler*). Dal momento che "esistono opinioni diverse sul fatto che tali prodotti rispondano alle esigenze nutrizionali specifiche della popolazione a cui sono destinati" (Regolamento 609/2013), il Parlamento europeo è ricorso all'EFSA perché potesse esprimersi a riguardo.

Dichiarando che "*no unique role of young-child formulae with respect to the provision of critical nutrients in the diet of infants and young children living in Europe can be identified*", il documento EFSA conclude categoricamente che i latti di crescita non possono essere considerati "*as a necessity*" per soddisfare i fabbisogni nutrizionali dei bambini nella prima infanzia, in virtù dell'apporto di altri alimenti (latte materno, formula per lattanti e di proseguimento, latte vaccino).

In altre parole, un regime alimentare completo e bilanciato non implicherebbe la necessità di ricorrere a questa tipologia di latte formulato dopo il primo anno di vita. Ma a questo punto è doveroso chiedersi quanto venga verificato dai *caregivers* (genitori e pediatri) in termini di assunzioni di macro e micronutrienti per evitare squilibri alimentari, assicurando al tempo stesso crescita e sviluppo ottimali. A tal proposito, è opportuno segnalare che il panel di esperti EFSA ha evidenziato nei lattanti e toddler europei elevati apporti proteici, calorici e salini nonchè ridotti intake di ferro, vitamina D e acidi grassi polinsaturi (DHA e ALA). Attualmente mancano tuttavia studi clinici randomizzati che dimostrino un differente effetto funzionale tra chi assume latte vaccino o formule di crescita dopo il primo anno di vita[2]. Il latte di crescita rappresenterebbe un'alternativa al latte vaccino, indicata soprattutto in quei lattanti la cui assunzione di latte vaccino supera i 300-400 ml al giorno (che comportebbe un intake proteico PE% superiore al 15%) per non andare incontro ad un eccesso proteico che potrebbe portare a conseguenze sull'adiposità.

Il differente apporto proteico correlato alla modalità di allattamento rappresenta una tematica cruciale per il *programming* dell'obesità, considerata dall'OMS "emergenza sanitaria del terzo millennio". L'intake proteico del lattante e del toddler rappresenta una componente determinante nella multifattoriale eziopatogenesi dell'obesità[3].

A differenza delle proteine, l'assunzione di grassi nei primi 2 anni di vita non sembra ipotecare sfavorevoli indici di adiposità. Rolland-Cachera et al. hanno ipotizzato un ruolo protettivo dei lipidi a vari livelli (prevenzione di sovrappeso, disordini metabolici e resistenza alla leptina in età adulta)[4].

Come già specificato,l'*early protein hypothesis* comporta un meccanismo adipogenico sequenziale: l'elevato intake proteico (>15% delle kcal totali) incrementerebbe livelli plasmatici e tissutali di aminoacidi ramificati, la produzione di insulina e di insulin like growth factor-1 (IGF-1) e il numero di preadipociti, precursori delle cellule adipose (fase iperplastica). In epoche di vita successive alla prima infanzia, squilibri dietetici (eccessivo intake di grassi animali e vegetali "tropicali", carboidrati ad alto indice glicemico) favorirebbero l'infarcimento dei preadipociti (aumentati di numero) e la consequenziale trasformazione in adipociti (fase ipertrofica).

A tal proposito, Kim Michaelsen e Frank Greer precisano: "*considering the emerging evidence for the negative effects of a high protein intake, it seems prudent to limit the intake of cow milk, particularly reduced fat cow milk (which has a high energy from protein), during the second year of life because of its high protein content*"[5]. In un periodo di elevato fabbisogno energetico quale la prima infanzia un insufficiente intake calorico potrebbe indurre la precoce programmazione epigenetica di un "fenotipo a risparmio energetico", come accade nell'iponutrizione fetale e perinatale.

Al fine di individuare il periodo critico dell'età evolutiva in cui l'eccessiva assunzione di proteine può ipotecare l'alterata composizione corporea è stata realizzata una recente revisione sistematica, validata dall'adozione della rigorosa metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*). Dopo aver classificato le evidenze in *convincing*, *probable*, *limited-suggestive* e *limited-inconclusive*, il panel di esperti conclude che un alto intake proteico nella dieta del lattante e del toddler è *convincingly* associato ad un più elevato BMI in epoche successive[6]. Nell'ambito dell'*Early Nutrition Project*, finalizzato a valutare l'impatto a medio

e lungo termine di interventi nutrizionali precoci, i risultati del progetto europeo CHOP (*CHildhood Obesity Programm*)[7] confermano l'early protein hypothesis. Il follow up a 6 anni del trial prospettico ha confermato valori elevati di BMI e precoce adiposity rebound (2-3 anni) nel gruppo alimentato con formula a più alto tasso proteico. In questi lattanti, inoltre è stato riscontrato un maggior rischio di sviluppare obesità (circa 2,5 volte) rispetto al gruppo che assumeva formula a basso apporto proteico.

Nel corso della prima infanzia un regime dietetico inadeguato a soddisfare il fabbisogno marziale non può più essere integrato dal ferro di deposito, risorsa a cui solo il lattante attinge nel primo semestre. In un trial neozelandese[8] furono arruolati toddler non sideropenici (12–20 mesi), randomizzati in 3 gruppi per ricevere latte vaccino fortificato con ferro (1,5 mg/100 g), latte vaccino non supplementato (0,01 mg/100 g) o carne rossa che garantisse l'apporto di 2.6 mg di ferro. Alla fine dello studio i valori di ferritina sierica risultarono incrementati del 44% (p = 0,002) nel gruppo che assumeva latte arricchito con ferro, immodificati in quello della carne rossa e ridotti (-14%) nei bambini alimentati con latte non fortificato.

L'ultima position paper del Committee on Nutrition ESPGHAN *(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) raccomanda che "*unmodified cow's milk should not be fed as the main milk drink to infants before the age of 12 months and intake should be limited to <500 ml daily in toddlers"*[9]

I risultati di una recente indagine condotta nel nostro Paese su lattanti e toddlers, evidenziano sensibili squilibri nutrizionali ("*high intake of proteins, simple carbohydrates, saturated fats and sodium, and a low intake of iron and fiber*")[10].

Considerando i potenziali deficit di nutrienti cruciali nei primi 3 anni di vita (ferro, zinco, calcio, iodio, vitamine A, D, B12 e folati), i latti di crescita potrebbero essere assunti nell'ambito di una dieta diversificata e appropriata per età in quantitativo giornaliero di 200–400 ml (circa 15% dell'intake energetico totale).

Condizioni in cui è necessario il latte di crescita per squilibri dietetici.

1. Assunzione di quantitativi eccessivi di latte vaccino intero o parzialmente scremato (più di 2 poppate al giorno di 150-180 ml).
2. Eccessivo intake proteico.
3. Riferita assunzione di grandi quantità di proteine animali da alimenti solidi (carne, pesce, salumi).
4. Riferito rifiuto di assunzione di carne e pesce nel regime alimentare (rischio di assunzione ridotta di Ferro e LCPUFA).

Bibliografia

1 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: 3408.

2 Przyrembel H, Agostoni C. Growing-up milk: a necessity or marketing? World Rev Nutr Diet. 2013; 108: 49-55.

3 Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, et al. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. Am J Clin Nutr. 2016; 103: 303-4.

4 Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. World Rev Nutr Diet. 2013; 106:127-34.

5 Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. Am J Clin Nutr. 2014; 99: S 718-22.

6 Hörnell A, Lagström H, Lande B, et al. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. Food Nutr Res. 2013; 57: 1-42.

7 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow- up of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2014; 99: 1041-51.

8 Szymlek-Gay EA, Ferguson EL, Heath AL, et al. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2009; 90: 541-5.

9 Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 119-29.

10 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: 3169-86

GUSTO

Per la trattazione si rimanda al capitolo PRIMI 6 MESI DI VITA - PROGRAMMING E RE-PROGRAMMING DEL GUSTO.

In sintesi

Da un punto di vista sensoriale, il gusto non si può scindere dall'olfatto: è principalmente l'unione dei due (il sapore) a costruire l'identità di ogni cibo e a determinare la base delle nostre preferenze.[1]

Nei primi due anni di vita, pertanto, le preferenze alimentari nei bambini aumentano e si evolvono considerevolmente. Estremamente importante è quindi la variabilità della dieta della donna gravida e della madre nutrice, che consente al bambino di imparare a conoscere i cibi della cultura della propria famiglia, cosicchè al momento del divezzamento, aumenti il gradimento e la preferenza di alimenti con sapori simili.

Le preferenze e le repulsioni alimentari di ogni individuo sono basate su fattori biologici, ma vengono ulteriormente modificate attraverso l'esperienza. Dati disponibili suggeriscono che i bambini sono biologicamente predisposti a preferire e a consumare alimenti dolci, salati e saporiti, così come sapori associati

ad un'alta densità energetica[2]. Tuttavia le preferenze alimentari sono malleabili e si modificano in risposta a fattori sociali ed ambientali.
È necessario, quindi, che non solo durante le prime epoche di vita, ma anche nelle fasi successive, gli alimenti "sani" facciano parte del regime dietetico familiare in modo che una volta che le preferenze alimentari si sviluppano, il bambino continui ad essere esposto agli stessi alimenti e a conservare tali preferenze, imparando ad apprezzare anche aromi e consistenze eterogenee. Aumentare le conoscenze relative all'esistenza di periodi sensibili in cui l'esperienza può promuovere una preferenza alimentare e, nel lungo termine, favorire un'alimentazione sana, potrebbe essere il modo migliore per affrontare le patologie associate a scelte alimentari errate.

In conclusione

Dopo il primo compleanno le preferenze alimentari si strutturano e si definiscono con un impatto permanente sugli stili alimentari ed estremamente difficile risulta essere il recupero di eventuali carenze nutrizionali, carenze che possono facilmente verificarsi in questo periodo in cui spesso il bambino rifiuta cibi nuovi (neofobia) ed assume frequentemente quello che viene definito comportamento schizzinoso.
Il pediatra ha la preziosa opportunità di sensibilizzare attraverso il bambino tutta la famiglia a un corretto stile alimentare , impostando i principi di una vera e propria educazione alimentare, correggendo abitudini sbagliate che possono contribuire al rifiuto di un'alimentazione idonea.
Diffusa e da correggere, la cattiva abitudine di proporre alcuni alimenti come premio, in tal modo rendendo "speciali" solitamente "cibi spazzatura" e contemporaneamente "punitivi" cibi in genere di alto valore nutrizionale: verdure, legumi , ecc. A tal proposito è invece da incoraggiare il consumo di frutta e verdura , giocando insieme al bambino con i colori della natura.
I genitori dovrebbero essere accompagnati inoltre nella scelta delle strategie migliori per bambini difficili quali ad esempio i bambini inappetenti ai quali si può servire il cibo in piatti grandi o viceversa i piccoli golosi a cui la giusta porzione in piatti piccoli può sembrare di maggiore quantità. Porre inoltre l'accento sulla ritualità del pasto, famiglia riunita e tv e altri strumenti multimediali rigorosamente spenti.
Educare ad un corretto stile di vita e ad un'alimentazione equilibrata sin dalle primissime epoche della vita vuol dire gettare le basi per la salute futura. È importante quindi scegliere la qualità e non solo la quantità degli alimenti, promuovere l'assunzione di prodotti a misura di bambino e responsabilizzare il genitore e più in generale i caregivers.

Bibliografia

1 Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. Am J Clin Nutr. 2014;99:S704–711.
2 Birch LL. Psychological influences on the childhood diet. J Nutr 1998; 128: 407S –410S.

SONNO

Il sonno è un processo fisiologico fondamentale nella vita di ogni individuo e in età pediatrica contribuisce alla salute e alla crescita del bambino, essendo coinvolto nel ritmo circadiano di diversi ormoni legati alla maturazione dell'organismo in crescita.
Il bambino trascorre dormendo un tempo maggiore rispetto all'adulto, tanto che nei primi mesi di vita, più del 50% della giornata del neonato/lattante è occupato da sonno, con una media di circa 16-18 ore per il neonato a termine. La durata totale delle ore di sonno quotidiano si riduce progressivamente con l'età passando da una media di 14.2 ore a 6 mesi ad una media di 8.1 ore a 16 anni. Questo fenomeno è dovuto principalmente al fatto che il bambino tende ad andare a dormire sempre più tardi, ma non a posticipare l'orario di sveglia al mattino; durante il primo anno di vita, inoltre, si riduce progressivamente il numero di ore di sonno diurno.[1]
Dal punto di vista qualitativo, una delle principali differenze del sonno tra l'età pediatrica e quella adulta è la progressiva riduzione della quota di sonno REM con il passare degli anni. Nel neonato il sonno è equamente distribuito tra sonno non-REM e sonno REM, che si alternano per periodi di durata simile e sono interrotti da risvegli di breve durata. A sei-dodici mesi il sonno REM comincia a ridursi fino a rappresentare il 30% circa della durata totale del sonno del lattante. La struttura del sonno continua a modificarsi nel corso degli anni, con la progressiva diminuzione della componente del sonno REM e delle fasi più profonde del sonno non-REM.
La riduzione della durata media del sonno è stata recentemente annoverata tra i possibili elementi concausali contribuenti allo sviluppo di obesità in età pediatrica. L'ipotesi

di una possibile associazione tra ridotta durata del sonno e obesità è insorta osservando che nelle ultime decadi i due fenomeni hanno mostrato un trend parallelo. Nel 2010, la National Sleep Foundation ha stimato che negli Stati Uniti la prevalenza di cosiddetti "brevi dormitori" (sonno notturno <6 ore) si aggira intorno al 17-18%. Un trend simile nella riduzione della durata media del sonno si è potuto osservare anche in età pediatrica. Per ridotta durata del sonno nel bambino si intende una durata variabile tra le otto e le undici ore per notte a seconda degli studi[2]

Cambiamenti d'umore, sonnolenza, astenia, irritabilità e difficoltà di concentrazione sono fenomeni tipicamente riferiti dal soggetto sottoposto a deprivazione di sonno. La durata del sonno sembra però anche essere associata a patologie croniche tra cui obesità, insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2, disturbi cardiovascolari e mortalità. La metanalisi degli studi pediatrici mostra come per ogni ora di sonno in più il rischio di sovrappeso e obesità risulti ridotto in media del 9%. Non è ancora stato possibile, ad oggi definire una relazione causale tra deprivazione di sonno e obesità, ossia la deprivazione di sonno potrebbe favorire l'aumento di peso, ma la stessa condizione di obesità potrebbe causare una riduzione della durata del sonno in modo indipendente o a causa di complicanze quali le apnee ostruttive del sonno, il reflusso gastroesofageo o i dolori articolari che essa può determinare. Tuttavia, diversi studi hanno confermato l'associazione tra restrizione di sonno ed aumentato rischio di obesità.[3]

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi per spiegare tale associazione: aumento dell'appetito tramite alterato pattern delle adipochine, aumento del tempo disponibile per assumere calorie durante la giornata, alterati meccanismi di termoregolazione, astenia e riduzione dell'attività fisica con conseguente riduzione del dispendio energetico. Tra le adipochine secrete dal tessuto adiposo, la leptina segnala la condizione di sazietà al nucleo arcuato nell'ipotalamo e la sua secrezione, inibendo l'appetito, riduce lo stimolo all'assunzione di cibo. I suoi livelli oscillano fisiologicamente nell'arco delle 24 ore, presentando valori minimi al mattino e un aumento progressivo nel corso della giornata, fino ad un massimo durante la notte, favorendo l'inibizione dell'appetito durante il digiuno notturno. Al contrario, la grelina, peptide rilasciato dalle cellule gastriche, si riduce rapidamente dopo l'ingestione di cibo e aumenta invece poco prima del pasto successivo per stimolare l'appetito. Sia la leptina che la grelina sono parte del sistema dell'oressina, neuropeptide sintetizzato dai neuroni ipotalamici, avente un ruolo fondamentale nella regolazione di alcuni meccanismi fisiologici, quali l'appetito, il mantenimento dello stato di veglia e la spesa energetica.[4]

Esperimenti sugli animali hanno mostrato che la deprivazione di sonno si associa ad un'aumentata attività del sistema dell'oressina. Quest'ultima, stimolando il drive simpatico e la produzione di neuropeptide Y (NPY) da parte del nucleo arcuato, potrebbe essere implicata nella riduzione del rilascio della leptina dagli adipociti e nella riduzione della sensibilità all'insulina, rilevate in numerosi studi di laboratorio e clinici in caso di deprivazione di sonno.[5]

Studi condotti su soggetti sottoposti ad una importante restrizione del sonno (4 ore per notte), hanno mostrato come la riduzione delle ore di sonno si associ ad alterazioni dose dipendente dei valori di leptina, grelina, cortisolo ed HOMA-index; in particolare in condizione di restrizione di sonno si sono osservati valori minori di leptina e più elevati di grelina, cortisolo e di HOMA-index. Dopo la restrizione di sonno, l'aumento del rapporto grelina/leptina è risultato essere responsabile di un aumento dell'appetito del 23%.

In seguito a deprivazione di sonno sono state riportate anche alterazioni nel profilo della secrezione della somatotropina (GH). Nell'adulto normale, un picco della concentrazione plasmatica di GH si verifica nella prima parte della notte. Spiegel e altri, nel valutare sperimentalmente gli effetti della deprivazione parziale di sonno, evidenziano una secrezione bifasica di GH con un picco prima dell'inizio del sonno e un più importante picco durante la veglia (corrispondente all'incirca all'orario dell'inizio dell'addormentamento in un regime di regolare sonno notturno di otto ore). Questa secrezione bifasica implica una maggiore esposizione dei tessuti ad elevate concentrazioni di somatotropina in seguito alla restrizione di sonno, evento che potrebbe contribuire alle alterazioni del metabolismo glucidico riscontrate nella cronica deprivazione di sonno.[6]

Le deprivazione di sonno sembra anche interferire con il metabolismo glucidico e lipidico. Per quel che riguarda il metabolismo glucidico, è

stata dimostrata un'associazione tra deprivazione di sonno e aumento dell'indice HOMA, indicativo di una ridotta tolleranza glucidica e/o di una ridotta sensibilità insulinica.[7]

Relativamente al metabolismo lipidico, una riduzione delle ore di sonno risulta essere associata a livelli più alti di colesterolo totale e più bassi di colesterolo HDL. I meccanismi ipotizzabili come causa di tale associazione potrebbero essere legati all'aumentata astenia che la deprivazione di sonno comporta e alla conseguente riduzione dell'attività fisica, ma soprattutto all'aumentato intake calorico giornaliero e alla condizione di stress che, tramite l'aumento del tono simpatico e la ridotta sensibilità all'insulina, stimolerebbe la lipolisi.[8]

In generale, più lunga e più stabile è la durata del sonno, minore è il rischio che nel bambino si manifestino alterazioni metaboliche. La regolarità, e non solo la durata media, del sonno sarebbe dunque importante a fini preventivi.[9]

La deprivazione di sonno sembra avere ripercussioni anche sui valori di pressione arteriosa e sullo stato infiammatorio dell'organismo. La pressione sistolica e la pressione diastolica sembrano presentare valori più elevati dopo una riduzione di sonno; la riduzione delle ore di sonno potrebbe infatti funzionare da fattore stressante per l'organismo e determinare quindi un aumentata attivazione del tono simpatico, responsabile dell'aumento della frequenza cardiaca e delle resistenze periferiche, principali determinanti della pressione arteriosa, ed un aumento dei valori di cortisolo, responsabile dell'attivazione della risposta infiammatoria. Tale correlazione è stata anche identificata da un associazione inversa tra le ore di sonno ed i livelli di proteina C reattiva. Inoltre, altri studi hanno dimostrato che i bambini che soffrono di disturbi respiratori nel sonno, come le apnee ostruttive del sonno (OSAS), presentano, indipendentemente dal valore di BMI, livelli più elevati di PCR, che possono contribuire all'aumento del rischio cardiovascolare in questi pazienti.[10]

Va infine comunque ricordato che alcuni studi pubblicati negli ultimi anni non hanno rilevato l'associazione prevista tra riduzione della durata del sonno e obesità. Sembra tuttavia che la mancata correlazione possa in questi casi essere spiegata con un periodo di restrizione del sonno troppo breve, lasciando intuire che verosimilmente è necessario che la deprivazione totale o parziale di sonno si verifichi cronicamente perché possa determinare effetti sull'appetito e sui meccanismi da cui esso dipende. La maggior parte degli studi pubblicati negli ultimi cinque anni sembra infatti confermare l'esistenza di un'associazione tra durata del sonno e sovrappeso/obesità in età pediatrica.

Possiamo dunque concludere che la durata e la qualità del sonno dovrebbero essere considerate nelle campagne di prevenzione a breve termine, per un miglioramento della qualità della vita e della performance giornaliera, ma soprattutto a lungo termine, come contributo alla riduzione del rischio di obesità.

Bibliografia

1. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics 2003; 111(2):302- 307.
2. NationalSleepFoundation.SleepinAmericanPoll. http://www.sleepfoudation.org/sites/default/files/2006_summary_of_findings.pdf.
3. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. Obesity (Silver Spring) 2008; 16(3):643-653.
4. Hayes AL, Xu F, Babineau D, Patel SR. Sleep duration and circulating adipokine levels. Sleep 2011; 34(2):147-152
5. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. Eur J Endocrinol 2008; 159 Suppl 1:S59-S66.
6. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999; 354(9188):1435-1439.
7. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9):3242-3250.
8. Gangwisch JE, Malaspina D, Babiss LA, Opler MG, Posner K, Shen S et al. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. Sleep 2010; 33(7):956-96]
9. Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. Pediatrics 2011; 127(2):e345-e352.
10. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. Sleep Med Rev 2012.

BMI

Per malnutrizione si intende una condizione caratterizzata da carenze, eccessi o squilibri negli apporti energetici o di macro e micronutrienti; può manifestarsi sotto forma di denutrizione, in cui l'apporto energetico è insufficiente oppure vi è un malassorbimento, oppure sotto forma di sovranutrizione, in cui l'apporto di nutrienti e di energia è eccessivo.

Per la definizione di quadri di malnutrizione per eccesso (sovrappeso ed obesità) e per difetto (denutrizione o magrezza) si utilizzano gli indici di adiposità, come convenzionalmente stabilito nella Consensus Italiana sull'Obesità e dall'European Childhood Obesity Group[1]. Nei primi 24 mesi di vita viene impiegato il rapporto peso/lunghezza, valutato secondo le curve di crescita pubblicate dal WHO (World Health Organization) tra il 2008 e il 2010[2]: la

condizione di obesità è definita da un valore ≥ + 2 deviazioni standard (DS) dal valore di normalità. L'utilizzo delle curve del WHO ha il vantaggio non trascurabile di descrivere uno *standard* di crescita: queste curve, infatti, si basano sul principio di come i bambini *dovrebbero* e *potrebbero* crescere se sottoposti a condizioni ambientali ottimali, con l'eliminazione di possibili fattori negativi che potrebbero influenzarne negativamente la crescita (ad esempio, fumo di sigaretta da parte della madre nutrice). I Growth Standards del WHO sono delle curve internazionali, valide sia nei Paesi economicamente avanzati che nei Paesi a risorse limitate; le nuove curve sottolineano la crescita corretta del bambino e, quindi, permettono di identificare precocemente eventuali eccessi. Le nuove curve di crescita WHO possono aiutare a seguire meglio la crescita dei bambini e, quindi, ad individuare più precocemente eventuali condizioni di malnutrizione [http://www.who.int/childgrowth/faqs/en/].

Dopo i 24 mesi l'indice di adiposità adottato è l'indice di massa corporea o Body Max Index (BMI), calcolato dal rapporto tra il peso ed il quadrato dell'altezza (Kg/m^2). L'utilizzo di tale parametro è consigliabile poiché presenta un'elevata associazione dimostrata con il grasso corporeo e poichè offre la possibilità di comparare tra loro dati relativi a diverse popolazioni. Il BMI viene valutato sia secondo le curve internazionali IOTF (*International Obesity Task Force*) pubblicate da Cole et al.[4,5] e le curve WHO[6] che secondo le curve nazionali, pubblicate, per i bambini italiani, da Cacciari et al.[7].

Le curve internazionali per il BMI pubblicate dall'IOTF nel 2000, sono state "costruite" sulla base di campioni rappresentativi di sei Paesi differenti (Brasile, Gran Bretagna, Hong Kong, Paesi Bassi, Singapore, Stati Uniti). I cut-off per sovrappeso e obesità sono regolati per sesso e costruiti per appaiarsi ai valori di 25 e di 30 kg/mq, rispettivamente, all'età di 30 anni. Tali valori, corrispondenti al rischio significativamente aumentato di mortalità in età adulta, sono comparabili con le definizioni WHO per gli adulti. Recentemente (2007) lo stesso del BMI dovrebbe accompagnarsi sempre alla misurazione delle pliche cutanee e delle circonferenze corporee. Tali procedure, infatti, consentono di confermare che l'eccesso ponderale riscontrato si associa anche ad un eccesso di tessuto adiposo, evitando quindi falsi positivi nei soggetti con notevole massa muscolare e i brevilinei. Le pliche tricipitali misurano lo spessore del grasso sottocutaneo. Nei bambini la plica tricipitale è il migliore indicatore del grasso corporeo totale: valori superiori al 95° percentile proposto da Barlow e Dietz sono indicativi di obesità[10] valori sotto il 5° percentile indicativi di magrezza . Le pliche sottocutanee rilevate al tronco (es plica sottoscapolare) meglio correlano con il tessuto adiposo viscerale e rappresentano un importante parametro per valutare il rischio cardio-vascolare. La misurazione della circonferenza vita consente una accurata valutazione del rischio cardiovascolare del paziente obeso, unitamente al calcolo del rapporto vita/altezza, predittore di aumentato rischio di patologie quali ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia se superiore a 0.5[11].

Ad oggi numerosi studi clinici hanno analizzato come la condizione di eccesso ponderale presente durante l'infanzia possa persistere in età adulta. Fattori determinanti in tal senso sono l'età di insorgenza della condizione di obesità e l'andamento del BMI nel tempo. La diagnosi di obesità deve pertanto essere formulata con tempestività, mediante il monitoraggio periodico dei parametri auxologici e il calcolo degli indici di adiposità. In tal senso, quindi, la possibilità di definire la condizione di eccesso ponderale sin dai primi anni di vita rappresenta un innegabile vantaggio; nei primi anni di vita, l'utilizzo dei Growth Standards del WHO, sottolineando quale dovrebbe essere la crescita corretta del bambino, permettono di identificare precocemente eventuali eccessi.

Seguendo una traiettoria fisiologica il BMI aumenta in modo rapido fino al settimo mese di vita, quando raggiunge il cosiddetto *infant BMI peak*; successivamente decresce fino a raggiungere un valore minimo (*adiposity rebound,* AR) in età pre-scolare (5-6 anni) per poi aumentare nuovamente fino alla fine del processo di crescita. Questo andamento è simile a quello osservato per i valori di pliche sottocutanee e circonferenze, indicatori del grasso corporeo. La massa adiposa infatti (circa il 10-15% del peso corporeo totale del neonato) aumenta in modo importante durante il primo anno di vita, al termine del quale costituisce circa il 25% del peso corporeo totale; successivamente la percentuale di grasso diminuisce rispetto al peso corporeo totale fino all'età di 6 anni, con successivo incremento durante l'età pre-adolescenziale. L'analisi dei campioni bioptici del tessuto adiposo eseguita nella regione glutea ha messo in evidenza che tra i 6 e

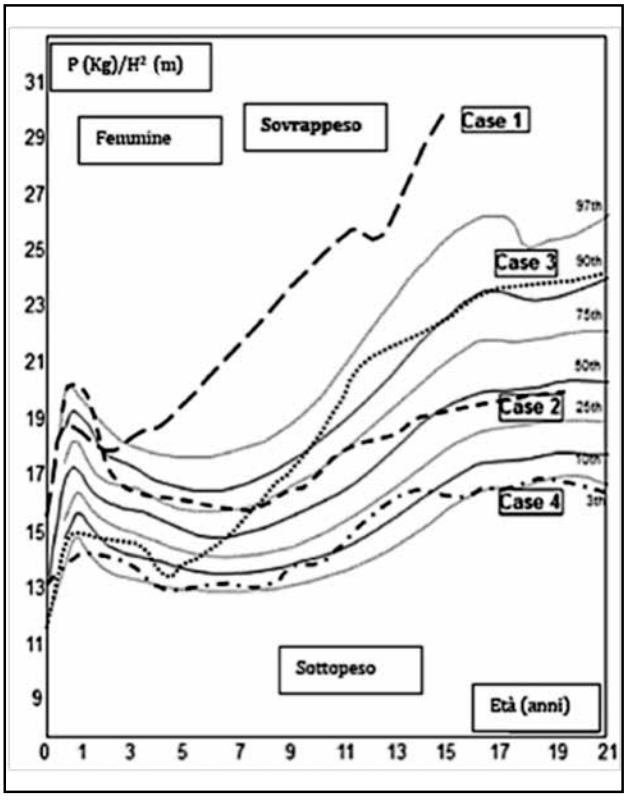
i 18 mesi il numero degli adipociti aumenta di circa 10 volte; anche la dimensione degli adipociti aumenta durante la prima infanzia, per poi diminuire dopo il primo anno di vita ed aumentare nuovamente in epoca prepuberale. Al contrario la massa magra continua a crescere con l'avanzare dell'età.

Il timing e l'entità dell'*infant BMI peak* è determinante nel caratterizzare lo stato nutrizionale del bambino in età prescolare ed il rischio di sviluppare precoci condizioni di adiposità. È stato osservato che sia il peso alla nascita che la modalità di allattamento influenzano il picco[12]. Un basso peso alla nascita si associa ad una velocità di crescita maggiore a partire dal primo mese di vita e fino ai sei mesi; successivamente (secondo semestre di vita) l'influenza di tale fattore si riduce drasticamente e la modalità di allattamento diviene il protagonista principale dell'accrescimento del bambino. I lattanti allattati al seno presentano un incremento ponderale rapido nel primo mese di vita, per l'elevato intake di latte in questo periodo, ed un incremento costante nei mesi successivi, raggiungendo un *infant BMI peak* elevato. I lattanti alimentati con formula, invece, crescono più lentamente nel primo semestre fino a raggiungimento del picco di BMI; successivamente l'incremento ponderale diviene rapido. La diversa modalità di crescita nei due gruppi di lattanti sembra essere principalmente conseguente al fatto che nei primi l'intake energetico totale è costante, mentre nei secondi varia poiché la quantità di latte formulato offerta aumenta con l'aumentare del peso. Ancora oggetto di dibattito è il ruolo che i macronutrienti del latte possono avere nell'influenzare il pattern di crescita[13].

Anche il momento in cui si verifica il cosiddetto ***adiposity rebound*** rappresenta un fattore determinante lo stato nutrizionale del soggetto in età adolescenziale ed adulta. Bambini che vanno incontro ad un *adiposity rebound* tardivo (oltre i 6 anni) presentano generalmente valori di BMI indicativi di normopeso in età scolare e nelle epoche successive, qualunque sia il grado di adiposità al primo anno di vita (caso 2 in Fig 1). Al contrario, l'anticipazione della fisiologica inversione della curva di adiposità (*early adiposity rebound*, EAR) si associa all'insorgenza di obesità nelle epoche successive (caso 1 in Fig 1) ed al riscontro di età ossea avanzata, indicativa di un processo di crescita accelerato. Questo fenomeno è stato osservato non solo nei bambini con elevato grado di adiposità al primo anno di vita, ma anche in bambini di peso normale o basso (caso 3 Fig 1)[14].

In letteratura sono presenti differenti definizioni di EAR: secondo Koyama et al.[15], si definisce precoce un *rebound* che si verifica prima dei 4 anni di vita, secondo altri Autori invece il limite temporale è fissato ai 5 anni[16] o ai 5 anni e mezzo[17]. Williams et al.[18], infine, distinguono tra bambini (5.5 anni) e bambine (5 anni).

Rolland-Cachera et al. hanno ipotizzato l'esistenza di diversi pattern di incremento dell'indice di massa corporea che poi possono favorire l'obesità in età adulta. Una prima possibilità è quella caratterizzata da un elevato BMI in tutte le epoche della vita, definita dei *metabolically healthy obese subjects*; in questo caso, l'aumento dell'indice di massa corporea sarebbe legato ad un incremento tanto della massa grassa quanto della massa magra. Una seconda traiettoria, invece, è quella dei soggetti in cui il BMI dapprima



Modificato da Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Avons P, Guilloud-Bataille M, Patois E, Sempé M: Tracking adiposity patterns from 1 month to adulthood. Ann Hum Biol 1987,14:219-22.

è normale o ridotto e successivamente aumenta, a rispecchiare l'incremento del tessuto adiposo. Questo secondo pattern è quello maggiormente associato a successiva insulino-resistenza e a patologia cardiovascolare. L'EAR sarebbe secondario ad un precoce aumento degli adipociti, processo verosimilmente mediato da fattori ormonali e dalla dieta che agisce però molto precocemente[19]. La bassa percentuale di tessuto adiposo prima dell'adiposity rebound e il successivo incremento della massa grassa suggerisce che, nei primi stadi della vita (già nelle fasi di vita intrauterina), potrebbe essersi verificato un deficit energetico che si ripercuoterebbe negativamente nelle epoche successive, nel senso di maggior incremento ponderale, soprattutto nei soggetti sovralimentati (è questo il cosiddetto *fenotipo risparmiatore*)[20].

Un recentissimo studio di coorte retrospettivo condotto da Peneau et al. ha evidenziato che una anticipazione dell'adiposity rebound si associa non solo a valori di BMI e circonferenza vita aumentati in età adulta, ma anche a valori di trigliceridi, colesterolo LDL e pressione arteriosa aumentati nelle donne ed aumentato rischio di sindrome metabolica in uomini e donne[21].

Esistono diversi fattori di rischio che predispongono al fenomeno dell'*early adiposity rebound*. In particolare, è stata riconosciuta una associazione tra EAR e stato nutrizionale dei genitori: figli di soggetti sovrappeso od obesi hanno maggiore probabilità di andare incontro ad una anticipazione dell'AR fisiologico. Anche l'età dei genitori sembra essere un fattore di rischio, così come lo stato socio- economico della famiglia, l'inattività fisica e l'abitudine a trascorrere molte ore davanti alla televisione sin dall'età prescolare. Ancora dibattuto, invece, è l'effetto dell'alimentazione nei primi anni di vita sul timing dell'*adiposity rebound*. Secondo Dorosty et al. non v'è alcuna associazione con l'intake energetico e di macronutrienti (in particolare proteine)[22]. Rolland- Cachera et al. hanno invece notato una associazione tra elevato intake proteico a 24 mesi di vita e EAR[23]. Recentemente Gunther et al. hanno mostrato, nell'ambito dello studio DONALDS, che un elevato consumo abituale di proteine tra i 12 e i 24 mesi di vita si associa a valori di BMI maggiori al momento dell'*adiposity rebound* nelle femmine, ma non nei maschi. Lo studio ha inoltre dimostrato che l'età alla quale si verifica l'AR non è influenzata dall'intake proteico nel primo anno di vita, sebbene i lattanti maschi con ridotto consumo di proteine siano andati incontro ad un AR più tardivo[24]. In quest'ottica, l'allattamento al seno rappresenta un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di obesità. Nel latte materno, infatti, la concentrazione di proteine varia tra 1.6 g/dl a 0.8-0.9 g/dl e fornisce, nel primo anno di vita, il 7-8% dell'energia totale giornaliera; le formule invece fino alle nuove indicazioni europee fornivano 1.2 a 1.9 g/dl di proteine. Nei lattanti alimentati con formula, pertanto, l'intake proteico per unità di peso è del 55-80% più elevato rispetto agli allattati al seno. Un elevato apporto di proteine stimola la secrezione di insulina, con conseguente stimolo all'adipogenesi e alla formazione di depositi di grasso. È stato inoltre osservato che lattanti con un elevato e precoce intake di proteine, eccedente le richieste metaboliche, hanno maggiori livelli sierici di *Insulin like Growth Factor* (IGF)- 1. L'IGF-1 favorisce la crescita ossea e stimola lo sviluppo della massa muscolare; inoltre, è implicato nella differenziazione degli adipociti. Alti livelli di insulina e di IGF-1 porterebbero ad avere un incremento del tasso di crescita ponderale nei primi 2 anni di vita e un aumento dell'iperplasia dei precursori delle cellule adipose (preadipociti), base biologica per lo sviluppo di obesità nelle fasi successive[25].

La rapidità dell'incremento ponderale (di cui, per altro, non esiste una definizione univoca) è un fattore di rischio determinante nell'insorgenza del futuro eccesso ponderale. Lo studio di Sacco e colleghi, per esempio, ha evidenziato che i primi 12-24 mesi di vita sono caratterizzati da marcate variazioni del peso corporeo, soprattutto in coloro che sono stati sottoposti alla cosiddetta *intrauterine restraint (growth restriction?)*. Lo studio ha coinvolto 98 bambini brasiliani seguiti fino a 5 anni di età con misurazioni antropometriche e con indagine bioimpedenziometrica; è emerso che i bambini con maggiore incremento ponderale nei primi 2 anni di vita avevano un maggior rischio di successivo eccesso ponderale. La stessa cosa era evidenziabile in coloro con maggior peso alla nascita oppure con madri obese[26]. Da questo lavoro, pertanto, emerge ancora una volta come la fascia di età 0-24 mesi sia estremamente delicata e quindi fondamentale da seguire per garantire la salute futura.

La condizione di eccesso ponderale in età adolescenziale ed adulta ha quindi origini nei primi anni di vita, in particolare nell'epoca della vita.

Estremamente importante, pertanto, è il precoce e costante monitoraggio degli indici di adiposità per identificare tempestivamente soggetti a rischio di sviluppare obesità e le complicanze ad essa associate[27].

Bibliografia

1. Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. Int J Pediatr Obes 2011;6:325-31.
2. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blossner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. Public Health Nutr. 2012;15(9):1603-10.
3. Cole TJ, MC. Bellizzi, KM. Flegal, WH. Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320:1240-1243.
4. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in Children and adolescents: international survey. BMJ 2007;335:194. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blossner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. Public Health Nutr. 2012;15(9):1603-10.
5. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Dammacco F, De Luca F, Chiarelli F, Pasquino AM, Tonini G, Vanelli M. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y) Eur J Clin 2002;56:171-80.
6. Cole TJ, MC. Bellizzi, KM. Flegal, WH. Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320:1240-1243.
7. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in Children and adolescents: international survey. BMJ 2007;335:194.
8. Barlow SE and Dietz WH. Obesity and treatment: Export Committee Recommendations. Pediatrics,
9. 1998; 102(3):e29.
10. Maffeis C, Banzato C, Talamini G, Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. J Pediatr 2008;152:207-13.
11. Jensen SM, Ritz C, Ejlerskov KT, Molgaard C, Michaelsen KF. Infant BMI peak, breastfeeding, and body composition at age 3 y. Am J Clin Nutr 2015;101:319-25.
12. Kupers LK, L'Abee C, Bocca G, Stolk RP, Sauer PJ, Corpeleijn E, Determinants of Weight Gain during the First Two Years of Life—The GECKO Drenthe Birth Cohort. PLoS One 2015;10(7):e0133326.
13. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Avons P, Guilloud- Bataille M, Patois E, Sempe M: Tracking adiposity patterns from 1 month to adulthood. Ann Hum Biol 1987,14:219-22.
14. Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the
15. development of metabolic syndrome. Pediatrics 2014; 133: 114-119.
16. Freedman DS, Kettel KL, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 543-549.
17. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity.
18. Am J Clin Nutr 1984; 39: 129-135. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. Obesity (Silver Spring) 2009; 17: 335-341.
19. Rolland-Cachera MF, Peneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. World rev Nutr Diet. 2013; 106:127-34. doi: 10.1159/000342564.
20. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causea and consequences for obesity in children and adults. IntJ Obes. 2006; Suppl 4:S 11-7.
21. S Peneau , R Gonzalez-Carrascosa, G Gusto, D Goxe, O Lantieri, L Fezeu, S Hercberg, MF Rolland-Cachera. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. International Journal of Obesity (2016) 1 – 7.
22. Dorosty AR, Emmett MP, Cowin IS, Reilly JJ and the ALSPAC Study Team Factors Associated With Early Adiposity Rebound. Pediatrics 2000; 105: 1115-111.
23. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrout M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19: 573-578.
24. Gunter ALB, Buyken AE, Kroke A. The influence of habitual protein intake in early childhood on BMI and age at adiposity rebound: results from the DONALD Study. Int J Obes(Lond) 2006; 30: 1072-1079.
25. Ejlerskov KT, Lamkjaer A, Pedersen D, Ritz C, Mølgaard C, Michaelsen KF. IGF-I at 9 and 36 months of age - relations with body composition and diet at 3 years - the SKOT cohort. Growth Horm IGF res. 2014; 24(6):239-44. doi: 10.1016/j.ghir.2014.10.005.
26. Sacco MR, de Castro NP, Euclydes VLV, Souza JM, Rondo PHC. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. Eur J clin Nutr. 2013; 67(11):1147-53.
27. Rolland-Cachera MF, Peneau S, Akrout. History and Meaning of the Body Mass Index. Interest of Other Anthropometric Measurements. ebook.ecog-obesity. eu/chapter-growth-charts-body-composition/ history-meaning-body-mass-indexinterest-anthropometric- measurements.

FUMO

Per la trattazione si rimanda al relativo capitolo in "PRINCIPALI AGENTI (EPI)GENOTOSSICI".

In sintesi

In età pediatrica l'esposizione al fumo può avvenire secondo diverse modalità. L'esposizione può iniziare già in età prenatale, attraverso la circolazione feto-placentare, per il fumo materno attivo "di prima mano" (in inglese *First-Hand Smoking* FHS) o per il fumo materno passivo "di seconda mano" (in inglese, *Second-Hand Smoking* SHS).

Durante l'infanzia e l'adolescenza il soggetto può essere esposto non solo al fumo di prima e seconda mano, ma anche al cosiddetto fumo di "terza mano" (in inglese, *Third-Hand Smoking THS*), rappresentato dai residui tossici rilasciati nell'ambiente da sigarette spente che si depositano su pelle, capelli, vestiti, tappezzeria, oggetti, mobili e che possono essere inalati con effetti nocivi per la salute, soprattutto dei bambini.

Il fumo che si libera dalla sigaretta consiste di più di 4000 composti chimici, dei quali più di 250 sono stati identificati come cancerogeni o tossici (es, monossido di carbonio, acido cianidrico, butano, arsenico, idrocarburi policiclici aromatici). Il fumo passivo, prodotto dal tabacco che brucia ad alte temperature è più tossico del fumo inalato dal fumatore.

L'esposizione al fumo ambientale nei primi anni di vita compromette la funzionalità respiratoria e comporta una maggiore incidenza di patologie dell'orecchio medio (otite media, perforazione timpanica, colesteatoma, perdita

dell'udito), ipertrofia adenoidea, faringo-tonsillite, broncopatia. L'ETS incrementa anche il rischio di sviluppare infezioni delle basse vie respiratorie.
Bambini esposti in epoca pre-natale al fumo materno hanno un rischio aumentato (circa 10%) di sviluppare neoplasie. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare tale associazione

CRITICALLY APPRAISED TOPICS

ETÀ FERTILE E CONCEPIMENTO

Qual è il BMI ideale per il concepimento?

Per rispondere al quesito sono state analizzate innanzitutto quattro Linee Guida. Quelle Australiane 2012 affermano che è necessario evitare sia il sovrappeso che il sottopeso, valutando la necessità di rischio di deficit nutrizionali associati a determinate diete o a patologie particolari (1). Le Linee Guida NICE del 2013 (2) pongono l'attenzione sul problema della fertilità associata all' obesità preconcezionale, sia nella donna che nell' uomo, con la necessità che tali donne siano inviate e seguite in Centri specializzati. Infine, le altre due Linee Guida consultate (3,4) pongono l' attenzione sul problema del diabete correlato con l' eccessivo peso pre-concezionale: donne diabetiche rappresentano una popolazione che va seguita individualmente con consigli dietetici mirati e personalizzati a partire da prima della gravidanza, con indicazioni particolari per perdere peso in coloro con BMI >27 kg/mq.
Sono stati inoltre presi in considerazione delle revisioni Sistematiche della letteratura (RS), non tutte concordi tra di loro. La revisione di Dean 2014 (5), di moderata qualità metodologica, ha analizzato l' obesità preconcezionale in 146 studi associata al rischio di complicanze gestazionali e fetali, non in linea con quanto sottolineato nella RS di Opray 2014 (6). La RS di Agha del 2014 (7), di buona qualità metodologica, invece si è concentrata soprattutto sulla valutazione dell'efficacia degli interventi per la riduzione di un eccessivo incremento ponderale in gravidanza. Infine, nella RS di Forsum 2013 (8) solamente due studi soddisfacevano i criteri di inclusione, uno studio dimostrava un'efficacia protettiva della riduzione di peso nel ridurre il rischio di diabete gestazionale, mentre il secondo studio non confermava tali risultati probabilmente perché condotto su donne con peso inferiore.
Gli studi primari inclusi riportano risultati favorevoli all' intervento pre-concezionale e dimostrerebbero un effetto protettivo di diversi interventi volti a modificare il BMI pre-gravidanza. Tra questi lo studio di Chavarro del 2012 (9), studio di coorte condotto su 170 donne, e lo studio di Sim del 2014 (10), studio controllato randomizzato condotto su una coorte non ampia di 49 soggetti, confermano che la fertilità è preservata maggiormente in donne con BMI che rientrano nella categoria del normopeso.
Gli studi che hanno preso in considerazione l'entità dell'incremento ponderale e il rischio di complicanze gravidiche e fetali sono concordi nel concludere che indipendentemente dal BMI pre-gravidico, gli sforzi per arrivare ad avere un adeguato incremento ponderale in gravidanza sono essenziali per ridurre il rischio di nascita di un bambino piccolo per età gestazionale o grande per età gestazionale (11,13). Inoltre, uno studio di coorte condotto su una popolazione di 607.693 donne ha dimostrato come la riduzione del peso tramite chirurgia bariatrica, nei casi di obesità grave in cui era indicata, risulti protettivo (14). Infine due studi dimostrano che una dieta a basso contenuto di carboidrati e proteine e grassi di origine vegetale e non animale riducono il rischio di sviluppare diabete gestazionale (15,16).

Conclusione e raccomandazioni

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'obesità pre-gravidica (BMI >30) influisce innanzitutto sulla fertilità.
Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in sovrappeso (BMI >25 ma <30) che sottopeso (BMI <18.5) anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.
Le donne diabetiche dovrebbero ricevere raccomandazioni personalizzate prima dell'inizio della gravidanza, dovendo seguire una dieta a basso contenuto di carboidrati e con apporto di proteine e grassi di origine vegetale (45% di carboidrati (complessi e a basso indice glicemico), 20% di proteine e 35% di lipidi (come raccomandato dai LARN del 2014).
Donne diabetiche e con un BMI >27 kg/mq dovrebbero ricevere consigli adeguati su come perdere peso.
Anche eccessivi o inadeguati incrementi ponderali sono correlati ad un aumento di rischio per ipertensione, pre-eclampsia,

parto mediante taglio cesareo urgente, macrosomia alla nascita o, viceversa basso peso neonatale e complicanze post-partum quali ad esempio emorragia.
Quindi durante la gravidanza va strettamente monitorato anche l'aumento di peso che secondo i riferimenti dell' Istituto di Medicina (17) dipendono dal BMI con cui la donna inizia la gravidanza:

- **BMI <18.5 aumento di peso totale consentito: 12.5-18 kg;**
- **BMI >18.5 e <25 aumento di peso totale consentito: 11.5-16 kg;**
- **BMI >25 e <30 aumento di peso totale consentito: 7-11.5 kg;**
- **BMI >30 aumento di peso totale consentito: 5-9 kg.**

L'uso di sostanze stupefacenti può essere associato allo sviluppo di malattie non trasmissibili?

Abbiamo incluso nella nostra analisi due LG (AU 2012 e CC SNLG 2011, entrambe di buona qualità metodologica)[1,2], ed una Revisione non sistematica più recente (Committee on Obstetric Practice 2015)[3]. La Linea Guida SNLG evidenzia un'associazione positiva tra assunzione di cocaina e lo sviluppo di DSA, ma i dati provengono da un solo studio, condotto su un campione di ampiezza moderata, e non sono confermati da altri studi. Il Redbook 2012 sulle attività preventive nella pratica quotidiana conclude che le sostanze stupefacenti possono comportare serie conseguenze per il feto e devono essere interrotte prima del concepimento **(3A).** La revisione non sistematica del Committee on Obstetric Practice del 2015 suggerisce che si dovrebbe chiedere a tutte le donne l'eventuale assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.

Conclusioni e Raccomandazione.
Le sostanze stupefacenti possono comportare serie conseguenze per il feto e devono essere interrotte prima del concepimento (3A). Si dovrebbe chiedere a tutte le donne di interrompere l'eventuale assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.

Bibliografia

1. RACGP - Redbook Guidelines for preventive activities in general practice http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/ 2012
2. Disturbi specifici dell'apprendimento - SNLG-ISS. 2011. www.snlg iss.it/cms/files/Cc_Disturbi_Apprendimento_sito.pdf
3. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009

Alcool e fumo: quali comportamenti in previsione di una gravidanza?

Fumo:
Abbiamo incluso nella nostra analisi una LG (Nice 2013 Fertility)[1] una revisione sistematica (Huang 2014)[2] e tre studi di coorte (Ting-Jung 2013, Orsi 2015 e Blatt 2015)[3,4,5] di buona qualità metodologica. Le Nice 2013 Fertility concludono che il fumo ed il fumo passivo riducono la fertilità nella donna e nell'uomo. Non ci sono evidenze sull'effetto della caffeina sulla fertilità. La metanalisi di Huang del 2014 di ottima qualità metodologica (Amstar 9) da studi su animali, afferma che il fumo in gravidanza, anche passivo, ha un effetto mutageno e di danno citogenetico per cui agisce come un cancerogeno transplacentare. Nell'uomo sono stati condotti studi CC e di coorte su bambini con nitrosamine carcinogeniche tabacco-specifiche. RR pooled statisticamente non significativi per fumo materno prima della gravidanza (RR= 0.93, 95% CI 0.85–1.00). Fumo paterno prima della gravidanza (RR= 1.09, 95% CI 1.00–1.20). Lo studio di Ting-Jung del 2013 conclude che le donne che hanno fumato prima della gravidanza erano il 7,7%. Se la donna fumava >20 sigarette/die in epoca preconcezionale e nel 1° trimestre, poteva avere un bambino di più basso peso alla nascita. Lo studio di Orsi del 2015 non evidenzia associazione con il fumo materno, mentre è riscontrata un'associazione con fumo paterno "pre-conception" (OR = 1.5; 1.0-2.3); in gravidanza OR = 1.7 (1.1–2.5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcool non cambiano il risultato. Blatt nel suo studio di coorte storica del 2015 su 927.424 madri di nati vivi evidenzia che il 23.8 % erano fumatrici solo preconcezionali (in media 11.8 +/- 9.6 sigarette al giorno), il 75,2 erano non fumatrici. Il rischio di deficit di crescita fetale <10° o <5° percentile è aumentato con il fumo in età preconcezionale.

Alcool:
Abbiamo incluso nella nostra analisi una LG (Nice 2013 Fertility)[1] ed uno studio di coorte (Kesmodel 2015)[6] entrambi di buona qualità metodologica. Le Nice 2013 Fertility concedono 1-2 unità di alcool al massimo 1 – 2 volte alla settimana per la donna e 3-4 unità per l'uomo. Non ci sono evidenze sull'effetto della caffeina sulla fertilità. Lo studio di Kesmodel del 2015 non evidenzia differenze SS tra esposti e non esposti fino a 15 drinks/settimana (1 drink = 12 gr alcool). Assunzioni >22 drinks/

settimana sono invece associate a più bassi scores per QI ed attenzione. Non ci sono differenze SS nelle funzioni esecutive e motorie.

GRAVIDANZA

In gravidanza è pericoloso anche il fumo passivo?

Sono state incluse due Linee Guida (CC SNLG 2011 sui disturbi dell'apprendimento e le Nice 2008-16 Antenatal Care)[7,8] entrambe di buona qualità metodologica, otto revisioni sistematiche, di buona ed ottima qualità metodologica. (Jones 2012, Chen 2013, Been 2014, Riedel 2014, Feleszko 2014 , Huang 2014, Farber 2015 , Fernandes 2015)[9-15] e sei studi (Grarup 2014,Ting-jung 2013, Milne 2011, Polanska 2015, Orsi 2015 e Pei 2015)[16-21] tutti di buona qualità metodologica.

Le CC SNLG 2011 concludono che i dati a disposizione sono insufficienti a dimostrare un'associazione tra esposizione al fumo durante la gravidanza e/o fumo passivo postpartum e sviluppo di disturbi delle abilità di ortografia e della lettura. Le Nice 2008-16 evidenziano l'importanza di informare sui danni del fumo passivo e fornire supporto per smettere di fumare.

La metanalisi di Jones del 2012 (Amstar 10) conclude che gli studi di di coorte dimostrano che non ci sono associazioni significative tra fumo in gravidanza (sia attivo che passivo, come il fumo paterno) con l' OMA.

La metanalisi di Chen (Amstar 7) evidenzia che, per quanto riguarda lo sviluppo cognitivo, la quantificazione dell'esposizione è in molti studi self-reported. Alcuni hanno dosato il livello di cotinina nel cordone ombelicale (0.16-14 ng/ml). Tranne poche eccezioni, i risultati confermano una riduzione di una serie di scores su vari test nelle diverse età. A 6 mesi -2,82 punti del Bayley Scales of Infant Development e Mental Development Index (BSIDeMDI); +1,36-fold rischio (IC 95% 1,21-4,59) di moderato ritardo dello sviluppo (score <85). A 2 anni score ridotti: totale (7,9 punti), cognitivo (5,4 punti), e linguaggio (7,9 punti) nei Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers.

A 6 e 7 anni, bambini esposti in utero hanno uno score di 1/3 - 2/3 DS più basso su 6 misurazioni di intelligenza (p<0,05). Differenze irrilevanti tra gruppi nelle abilità visuospaziali e nei risultati scolastici.

La metanalisi di Been del 2014 (Amstar 9), evidenzia come la legislazione Smoke-free sia associata alla riduzione di nascite pre-termine (4 studi, 1.366.862 pazienti; -10,4% [IC 95% -18,8--2,0]; p=0,016), e ricoveri ospedalieri per asma (3 studi, 225.753 eventi: -10,1% [IC 95% -15,2--5,0]; p=0,0001). Non è stato identificato alcun effetto sul basso peso alla nascita (6 studi, >1,9 milioni di pazienti: -1,7% [IC 95% -5,1-1,6]; p=0,31). Non significativi quando aggiustati per fattori confondenti come il livello di istruzione materno.

La metanalisi di Riedel del 2014 (Amstar 8) conclude che il fumo materno in gravidanza rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo, in età infantile, di obesità (OR = 1.60 (95% CI =1.37;1.88)), e sovrappeso (OR= 1.33 (95% CI =1.23;1.44)). Il rischio correlato al fumo paterno è più basso (OR 1.23 (95% CI= 1.10;1.38)) e (pooled OR 1.07(95% CI =1.00;1.16)). Il rischio è correlato a fumo di conviventi, per obesità e sovrappeso (OR= 1.31 (95% CI =1.15;1.50)) e (OR=1.28 (95% CI =1.07;1.54)). L'importanza dell'effetto del fumo materno rispetto a quello passivo è confermata anche dalle analisi aggiustate per BMI materno/paterno, per livello di istruzione, stili di vita, qualità degli studi ed altri fattori confondenti.

La metanalisi di Faleszko del 2014 (Amstar 9) evidenzia che l'esposizione al fumo è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di atopia e di patologie allergiche. L'esposizione prenatale è cruciale.

Nella metanalisi di Huang 2014 (Amstar 9) in studi su animali, il fumo in gravidanza, anche passivo, ha un effetto mutageno e provoca danno citogenetico per cui agisce come un cancerogeno transplacentare. Nell'uomo sono stati condotti studi CC e di coorte su bambini con nitrosamine carcinogeniche tabacco-specifiche. RR pooled statisticamente non significativi per fumo materno in gravidanza (RR=0,96, IC 95% 0,86-1,07) e fumo paterno in gravidanza (RR=1,09, IC 95% 0,97-1,22).

La metanalisi di Farber del 2015 (Amstar 9) conclude che l'esposizione al tabacco è dannosa per il feto e l'esposizione in utero aumenta il rischio di asma, di sovrappeso in età infantile,rischio di asma, wheezing, wheezing esercizio-indotto nell'infanzia OR: 1,84 [IC 95% 1,16-2,92], 1,77 [IC 95% 1,14-2,75], e 2,29 [IC 95% 1,37-3,85], rispettivamente.

Rischio di ospedalizzazione e ossigenoterapia per bronchiolite (OR: 2,45 [IC 95% 1,60-3,74] e 5,49 [IC 95% 2,78-10,83], rispettivamente.Obesità e sovrappeso: studio prospettico (OR aggiustato: 1.33 [95% CI=1.15–1.55]). Metanalisi OR aggiustato = 1.47 [95% CI= 1.26–

1.73]).
Infine nella metanalisi di Fernandes del 2015 (Amstar 9) l'esposizione prenatale al fumo, sia attivo che passivo, costituisce un fattore di rischio per patologie oculari come strabismo, errori refrattivi, retinopatie. La qualità degli studi è maggiore (studi di coorte) per il fumo materno, mentre è minore (studi trsversali o CC, solo 1 di coorte) per il fumo passivo. Le strutture che più risentono dell'esposizione al fumo sono i muscoli intraoculari ed i neuroni retinici. Controversa l'associazione di fumo passivo con strabismo e disturbi refrattivi. Più robusta (studio di coorte) l'associazione con ROP e l'associazione tra fumo attivo e strabismo.
Lo studio caso controllo di Milne del 2011 rileva maggior rischio di LLA con fumo materno, e con fumo paterno (>15 sigarette/die) intorno al periodo del concepimento e >20 sigarette/die (OR= 1.44 (95% confidence interval= 1.24, 1.68).
Ting-Jung 2013 evidenzia che le donne esposte a fumo passivo paterno erano >46%. La gravidanza non era un fattore che induceva il padre a smettere di fumare. Insignificante l'associazione tra fumo paterno e rischio di parto prematuro o basso peso alla nascita o SGA.
Lo studio di Grarup del 2014 è prospettico su 500 donne in gravidanza, 65 (18.4%) esposte a fumo passivo. Rispetto alle fumatrici non esposte avevano un <FEV1 e FENO e sono trattate con dosi più alte di ICS. Il 55.4% riferisce almeno un episodio di asma non controllata, rispetto alle non esposte. Rischio di avere almeno un episodio di asma non conrollato: Odds Ratio =2.9 (95% CI=1.4 to 5.9; p = 0.004). Nessuna interazione con l'intensità dell'asma, valutata come step di trattamento, ed esposizione a fumo attivo o passivo.
Lo studio di Polanska del 2015 non fa differenza tra fumo attivo e passivo, ma valuta l'esposizione in base al livello di cotinina nella saliva. Il livello di cotinina è inversamente correlato allo sviluppo cognitivo, del linguaggio e della motilità ad 1 e 2 anni.
Per lo studio di Orsi del 2015 non ci sono associazioni con fumo materno, è riscontrata un'associazione con fumo paterno pre-conception OR=1,5 (1,0-2,3); in gravidanza OR=1,7 (1,1-2,5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcool non cambiano il risultato.
Lo studio di Pei del 2015 su quasi 30000 bambini rileva 216.17 BD per 10000 nati vivi. Analisi aggiustate per fattori socio-demografici confondenti. Il fumo passivo è correlato a malformazioni di occhio, orecchio, testa e collo (PRR: 1.95, IC 95% 1,15-3,33), CVS (PRR:1,70, IC 95% 1,25-2,31) e sistema respiratorio (RS) (PRR:9,94, IC 95% 2,37-41,76) BD complessivo (PRR: 1,53, IC 95% 1,27-1,84).

In conclusione
Studi di di coorte, anche se spesso gravati da bias per la presenza di fattori confondenti, riportano associazioni significative tra fumo in gravidanza (sia attivo che passivo, come il fumo paterno) e malformazioni, disturbi cognitivi, patologie respiratorie.

È possibile assumere quantità limitate di alcool in gravidanza (es. 1/2 bicchiere al giorno)? Possono essere pericolose assunzioni occasionali?
Sono state incluse tre LG (NICE 2008-2016 Antenatal Care, AU 2012 Preventive Activity Redbook, SOGC GL 2015 Canadian Alchool in Pregnancy Guidelines)[7,22,23] tutte di buone qualità metodologica, due revisioni sistematiche (Lukas 2014 e Flak 2013)[24,25] entrambe di buona qualità metodologica (Amstar 8) e 5 studi di coorte (Skogerbø 2013, Underbjerg 2012, Polanska 2015,Orsi 2015 e Pei 2015)[26,27,19-21] tutti di buona qualità metodologica (Newcastle Quality Assessment Scale Cohort Studies). Le AU 2012 Preventive Activity Redbook consigliano di avvisare che il comportamento più sano è quello di non bere alcolici. Le Linee Guida Canadesi classificano come Low-risk drinking 2 standard drinks in 1 giorno o non più di 9 standard drinks a settimana per le donne mentre il binge drinking viene definito come il consumo di alcool che porta l'alcoolemia a >0.8%. Si ha in genere dopo assunzione di 4 o più drinks in 2 ore. Non ci sono evidenze sulla sicurezza o i rischi di piccole assunzioni di alcool in gravidanza, né è possibile definire un valore soglia. L'astinenza deve essere il comportamento prudenziale per chi programma o è in gravidanza. L'assunzione di piccole quantità di alcool non sono motivo di interruzione della gravidanza. Se la gravida continua ad assumere piccole quantità è necessario dare informazioni anche per altri fattori di rischio e mettere comunque in atto tutte le strategie necessarie per indurre a smettere. Le NICE 2008-2016 Antenatal Care affermano che l'assunzione di alcool deve essere evitata nei primi 3 mesi per l'aumentato rischio di aborto spontaneo. Bisogna raccomandare alle donne che vogliono assumere alcool di non superare 125-200 ml di birra 1-2 vol-

te a settimana o 25 ml di liquore. Assumere costantemente alcool o assumerne grandi quantità occasionalmente (>6-700 ml in una sola volta) può essere dannoso per il nascituro. Nella metanalisi di Flak del 2013 gli studi inclusi presentano quasi tutti un recall bias relativo alla quantità di alcool assunto ed al periodo considerato (primo trimestre o intera gravidanza). La quantità di alcool è self-reported. Il binge drinking è associato a deficit cognitivi generali e specifici. (differenze statisticamente significative tra esposti e non esposti, ma non è calcolato l'OR). Limitatamente agli studi di buona qualità metodologica, l'assunzione di piccole quantità di alcool (fino a 3 drinks / settimana) favorirebbe lo sviluppo cognitivo (ma occorre tener conto di fattori confondenti), mentre con moderate quantità il risultato è a favore dei non esposti.

Nella metanalisi di Lukas del 2014 gli studi sugli effetti dell'esposizione prenatale ad alcool sulla funzionalità motoria sono estremamente eterogenei: variano in base alle età ed alla durata del follow-up, al tipo di esposizione (moderata, alta, sindrome feto-alcoolica, occasionale), alla definizione dell'esito (in base all'operatore, fisioterapista o psicologo o neuropsichiatra, ed alla scala di valutazione). Complessivamente, l'esposizione prenatale a quantità moderate/alte di alcool o a sindrome feto-alcoolica è associata a deficit motori (OR= 2.9; 95% CI=2.1–4.0, random effects meta-analysis, I2 = 8%). Episodi isolati di binge dinking (max 3 nelle prime 8 settimane di gestazione) non sono però associati nè a deficit motori, nè a differenti tempi di reazione degli arti superiori. Lo studio di Polanska del 2015 non registra differenze SS, per il consumo registrato (max 1-3 volte al mese), nello sviluppo neurocognitivo o abilità motorie o linguaggio. Skogerbo 2013 non rileva differenze SS tra esposti e non esposti; tuttavia i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >5 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza. Per lo studio di Underbjerg del 2012 non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti; i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >9 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza, ma la differenza non è SS quando si aggiusta per fattori confondenti. Nello studio di Orsi del 2015 non ci sono associazioni con assunzione di caffè ed alcool (ma trend dose risposta che aumenta per associazione alcool e fumo). Pei nel 2015 ha valutato una popolazione cinese di quasi 30000 bambini di cui 629 presentavano malformazioni (216.17 BD per 10000 nati vivi; le analisi sono state aggiustate per fattori socio-demografici confondenti). La popolazione materna è stata suddivisa in base a nessuna assunzione, assunzione meno di una volta alla settimana e più di una volta alla settimana; non sono segnalate le quantità. Le madri che avevano consumato alcool presentavano una aumentata prevalenza per bambini con alcuni difetti, in particolare del sistema nervoso (PRR=14.67, 95%CI= 1.94, 110.92), del sistema cardiovascolare (CVS) (PRR=3.22, 95%CI= 1.02, 10.16) e cavo orale. Questi risultati devono tener conto anche di fattori confondenti non noti.

PRIMO SEMESTRE

Sono possibili danni da fumo e alcool durante l'allattamento?

Sono state incluse due Linee Guida (AU 2012 Infant Feeeding Guidelines e NHLBI Expert Panel 2012 cardiovascular risk)[28,29] entambe di buona qualità metodologica, cinque revisioni sistematiche (Burke 2012, Jones 2012, Faleszko 2014, Saulyte 2014 e Farber 2015)[30-34] tutte di buona qualità metodologica e tre studi (Milne 2011, Carlsten 2012, Moller 2014)[35-37] di buona qualità metodologica.

Le Linee Guida AU 2012 consigliano di incoraggiare i genitori, caregivers e conviventi di evitare il fumo attivo e passivo. Anche se, però, la madre continuasse a fumare, l'allattamento al seno rimane la scelta raccomandata. La madre che allatta deve evitare di bere alcoolici. Nel caso decidesse di assumerli, consigliare la quantità massima ed il timing di assunzione in rapporto all'allattamento.

Le NHLBI raccomandano una casa smoke-free e consigliano di indirizzare i genitori verso programmi antifumo.

I dati di Burke del 2012 (Amstar 7) riguardano gli aspetti respiratori. Wheezing Fumo materno. Incidenza di wheezing a <2 anni (OR=1,70, IC 95% 1,24-2,35, I2=0%, 4 studi) a 3-4 anni (OR=1,65, IC 95% 1,20-2,68, I2=48,5%, 4 studi), e 5-18 anni (OR=1,18, IC 95% 0,99-1,40, I2=1,4%, 3 studi). Fumo paterno dati più limitati; solo per 5-18 anni (OR = =1,38, IC 95% 1,05-1,85, I2=0%, 2 studi). Fumo di con-

viventi wheezing <2 anni studi di più alta qualità: (OR=1,27, IC 95% 1,06-1,52, I2=51,7%, 6 studi). Asma Fumo materno 5-18 anni (OR=1,20, IC 95% 0,98-1,46, p=0,08, I2=65,3%, 8 studi). Fumo paterno non associato 5-18 anni (OR=0,98, IC 95% 0,71-1,36, I2=0%, 4 studi). Fumo di conviventi wheezing dati contrastanti (OR=1,30, IC 95% 1,04-1,62, I2=37,7%, 5 studi). Rischio di esacerbazioni in 12 mesi in chi vive con 1 fumatore e chi con 2 fumatori (OR=1,8 (IC 95% 1,4-2,2). Non ci sono dati sufficienti per fare una valutazione dose-risposta, per valutare, cioè, il rischio in rapporto al tempo di esposizione.

Jones nel 2012 (Amstar 10) conclude che il fumo paterno costituisce un fattore di rischio per la chirurgia da OMA (OR0 1.83; 95% CI= 1.61-2.07; 4 studi). Per quanto riguarda il fumo passivo, i risultati sono a favore di un aumentato rischio di intervento chirurgico per OMA (OR = 1.62; 95% CI=1.32-1.98; 11 studi) ma non di infezione. Per la revisione sistematica di Saulyte del 2014 (Amstar 9), al contrario, i risultati sull'effetto del fumo in gravidanza non comportano un aumentato rischio di rinite allergica né di dermatite atopica, né di allergie alimentari (RR = 1.01; 95% CI =0.56–1.82), il fumo passivo comporta un rischio significativamente più alto di allergie alimentari (RR = 1.43; 95% CI =1.12–1.83). Il dato è significativo negli studi di coorte, non in quelli CC.

In contrapposizione abbiamo la metanalisi di Faleszko 2014 (Amstar 9) per la quale l'esposizione al fumo è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di atopia e di patologie allergiche. I primi anni di vita sono considerati un'età critica per lo sviluppo del profilo di risposta immunitaria respiratoria. Infine Farber nel 2015 (Amstar 7) nel Technical Report dell'AAP; Evidenze strong: l'esposizione al tabacco è dannosa per i bambini, anche di terza mano. (OR variabili in tutti gli studi = 1.43 (95% CI=1.31–1.57 / OR= 3.35 (95% CI= 1.16–9.72)). C'è l'esposizione alla nicotina, carcinogeni, ed altre sostanze tossiche: le sostanze possono essere inalate, ingerite, assorbite. Aumenta la mortalità infantile, con un aumento del rischio di SIDS (OR: 5.8 [95% CI: 2.2–15.5]). Aumenta la prevalenza e la severità dell'asma. ORs range da 1.35 (95% CI= 1.01–1.81) a 1.51 (95% CI= 1.17–1.96) Ospedalizzazioni (adjusted OR= 2.35 [95% CI= 1.22–4.55]). Aumenta la severità ed il rischio di bronchiolite e di altre malattie respiratorie. Aumenta il rischio di alterazioni precliniche di aterosclerosi. (media: 0.652 vs 0.637 mm; P = .003 in fully adjusted analysis) Evidenze good: aumenta il rischio di tumori infantili. Tumore cerebrale prima dei 2 anni (caso controllo ORs = 5.06 (95% CI= 1.35–19.00) e 4.61 (95% CI= 1.08–19.63). LLA (Prospettico) OR = 1.15 (95% CI=1.06–1.24). Una casa smoke-free riduce l'esposizione al fumo.

Lo studio caso-controllo di Milne del 2011 associa un a maggior rischio di LLA con fumo materno, ma con fumo paterno (>15 sigarette/die) intorno al periodo del concepimento e >20 sigarette/die (OR= 1.44 (95% confidence interval= 1.24, 1.68).

Nello studio di coorte prospettico di Carlsten nel 2012 su 545 neonati di Vancouver e Winnipeg viene dosata la cotinina sul cordone alla nascita in 275 bambini e in 365 dosaggio urine cotinina: cra 12 mesi. Questionari ai genitori alla fine della gravidanza, ad 1 ,2 e 7 anni. Presenza di wheezing a 2 anni e di asma a 7. Sia con questionario che con i biomarker, lo studio dimostra associazione tra fumo passivo del bambino e rischio di wheezing ed asma.

Infine lo studio di Moller del 2014, Danish National Birth Cohort (DNBC), 388 casi 868 controlli, seguiti fino a 15 anni. Genitori spesso in sovrappeso o obesi di basse condizioni socio-economiche. Fumo in gravidanza (OR= 1.31, 95% CI= 1.15– 1.48) e dopo la nascita (OR= 1.76, 95% CI= 1.58–1.97, respettivamente) è significativamente associato a sovrappeso a 7 anni (9.4%).

Per valutare questo periodo abbiamo incluso una LG (AU 2012 Infant Feedeing Guidalines) di buona qualità metodologica che suggerisce di incoraggiare i genitori, caregivers e conviventi a evitare il fumo attivo e passivo. Anche se, però, la madre continuasse a fumare, l'allattamento al seno rimane la scelta raccomandata. La madre che allatta deve evitare di bere alcoolici. Nel caso decidesse di assumerli, consigliare la quantità massima ed il timing di assunzione in rapporto all'allattamento.

Conclusioni e raccomandazioni

<u>Fumo</u>

I dati in letteratura sono eterogenei prendendo in considerazione diverse patologie correlabili all'esposizione al fumo di sigaretta, dall'obesità, al basso peso alla nascita, dalle malformazioni, alle forme respiratorie ed allergiche, a quelle infettive. I dati non sono conclusivi anche per la presenza di possibili fattori confondenti

tuttavia in genere le conclusioni sono per l'astensione da fumo sia attivo che passivo (anche di terza mano).

Evitare il fumo deve essere il comportamento di chi programma o è in gravidanza.

Alcool

I dati in letteratura sono eterogenei e non conclusivi anche per la presenza di possibili fattori confondenti. In diversi studi l'assunzione di piccole quantità di alcool (fino a 3 drinks alla settimana) non registra differenze SS tra esposti e non esposti mentre l'assunzione di quantitativi superiori sia in termini di continuità temporale sia in termini di quantità singola occasionale possono essere dannosi per il nascituro. Lo studio di Pei su una popolazione molto numerosa correla le patologie con una frequenza anche inferiore alla settimana, tuttavia non definisce le quantità. In conclusione non ci sono evidenze sulla sicurezza o i rischi di piccole assunzioni di alcool in gravidanza, ne è possibile definire un valore soglia.

L'astinenza deve essere il comportamento di chi programma o è in gravidanza.

Bibliografia

1. Fertility problems: assessment and treatment - NICE guidelines [CG156] Published date: February 2013 Last updated: August 201
2. Huang y, et al..A meta-analysis of parental smoking and the risk of childhood brain tumors. Plos one. 2014 jul 24;9(7):e102910.
3. Ting-Jung Ko et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. Pediatrics and Neonatology (2014) 55, 20e27
4. Orsi L. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. Cancer Causes Control (2015) 26:1003–1017
5. Blatt. K. et al. Association of Reported Trimester-Specific Smoking Cessation With Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol VOL. 125, NO. 6, JUNE 2015
6. Kesmodel US, et al. The association of pre-pregnancy alcohol drinking with child neuropsychological functioning Bjog. 2015 dec; 122(13):1728-38. Epub 2014 nov 14.
7. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. 2016 NICE https://www.nice.org.uk/guidance/cg62
8. Disturbi specifici dell'apprendimento - SNLG-ISS. 2011. www.snlg iss.it/cms/files/Cc_Disturbi_Apprendimento_sito.pdf
9. Jones, Hassanien A, et al. Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis. Arch pediatr adolesc med. 2012 jan;166(1):18-27.
10. Chen R. et al. Is exposure to secondhand smoke associated with cognitive parameters of children and adolescents? Annals of epidemiology 23 (2013) 652e661
11. Been J et al. Eff ect of smoke-free legislation on perinatal and child Health: a systematic review and meta-analysis. Published online March 28, 2014 Http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(14)60082-9
12. Riedel c. Et al., parental smoking and childhood obesity: higher Effect estimates for maternal smoking in Pregnancy compared with paternal smoking—a Meta-analysis. International journal of epidemiology, 2014, vol. 43, no. 5
13. Feleszko W, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic Review and meta-analysis. Arch dis child 2014;99:985–992
14. Farber HJ, et al. Protecting children from tobacco, Nicotine, and tobacco smoke. Pediatrics volume 136, number 5, november 2015
15. Fernandes M, et al. smoking during pregnancy and vision difficulties in children: a systematic review. Acta ophthalmol. 2015 may;93(3):213-23.
16. Grarup PA, Janner JH, Ulrik CS (2014) Passive Smoking Is Associated with Poor Asthma Control during Pregnancy: A Prospective Study of 500 Pregnancies. PLoS ONE 9(11): e112435
17. Ting-Jung Ko et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. Pediatrics and Neonatology (2014) 55, 20e27
18. Milne E, Greenop KR. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.. Am j epidemiol. 2012 jan 1;175(1):43-53.
19. Polańska K , Muszyński. P et al. Maternal lifestyle during pregnancy and child psychomotor development — polish mother and child cohort study. Early human development 91 (2015) 317–325
20. Orsi L. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. Cancer Causes Control (2015) 26:1003–1017
21. Pei L, Kang Y, Cheng Y, Yan H (2015) The Association of Maternal Lifestyle with Birth Defects in Shaanxi Province, Northwest China. PLoS ONE 10 (9): e0139452
22. RACGP - Redbook Guidelines for preventive activities in general practice
23. http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/ 2012
24. SOGC Clinical Practice Guideline. Alcohol Use and Pregnancy Consensus Clinical Guidelines No. 245, August 2010
25. Lucas BR, JLatimer j, et al. Gross motor deficits in children prenatally exposed to alcohol: a meta-analysis. Pediatrics. 2014 jul;134(1):e192-209
26. Flak AL, SSu s, et al. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. alcohol clin exp res. 2014 jan;38(1):214-26
27. Skogerbø å, The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on behaviour in 5-year-old children: a prospective cohort study on 1628 children. BJOG. 2013 aug;120(9):1042-50.
28. Underbjerg M, et al.The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on selective and sustained attention in 5-year-old children. bjog. 2012 sep;119(10):1211-21.
29. EAT FOR HEALTH Infant Feeding Guidelines. 2012. https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/n56
30. Nhlbi 2012 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescent. NIH Publication No. 12-7486° https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf
31. Burke et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence Of asthma and wheeze: systematic review and Meta-analysis. Pediatrics volume 129, number 4, april 2012
32. Jones, Hassanien A, et al. Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis. Arch pediatr adolesc med. 2012 jan;166(1):18-27.
33. Feleszko W, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic Review and meta-analysis. Arch dis child 2014;99:985–992
34. Saulyte j, regueira c, montes-martı´nez a, khudyakov p, takkouche b (2014) active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, Allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and Meta-analysis. Plos med 11(3): e1001611
35. Farber HJ, et al. Protecting children from tobacco, Nicotine, and tobacco smoke. Pediatrics volume 136, number 5, november 2015
36. Milne E, Greenop KR. Parental prenatal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.. Am j epidemiol. 2012 jan 1;175(1):43-53.
37. Carlsten C, Dimich-Ward H, DyBuncio A, Becker AB, Chan-Yeung M. Cotinine versus questionnaire: early-life environmental tobacco smoke exposure and incident asthma. BMC Pediatr. 2012 Dec 5;12:187. doi: 10.1186/1471-2431-12-187.
38. Møller SE, Ajslev TA, Andersen CS, Dalga°rd C, Sørensen TIA (2014) Risk of Childhood Overweight after Exposure to Tobacco Smoking in Prenatal and Early Postnatal Life. PLoS ONE 9(10): e109184.

Si può bere caffè in gravidanza?

Non sono state trovate Linee Guida evidence-based con raccomandazioni relative al quesito.

Sono state pertanto considerate quattro Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura. Una prima revisione di Jahanfar del 2015 (18) condotta tuttavia unicamente su un unico studio, non ha riscontrato alcuna correlazione tra l'assunzione di caffè e basso peso neonatale o altri parametri antropometrici alla nascita (circonferenza cranica, lunghezza del femore). Tuttavia altre due RS, quella di Chen del 2014 (19) e Rhee del 2014 (20), entrambe con Metanalisi, sono concordi. Entrambe le RS sono state condotte includendo studi che valutano il rischio di basso peso neonatale e consumo di caffeina in gravidanza. Entrambe concludono che tanto maggiore è il consumo di caffeina in gravidanza, tanto maggiore è il rischio di basso peso neonatale, e il rischio di basso peso neonatale aumenta del 13% per ogni 100 mg di aumentato consumo quotidiano di caffeina nella RS di Chen (2), mentre nella RS di Rhee per ogni 100 mg di caffeina (1 tazza di caffè americano o 2 tazze di the) al giorno il rischio aumenta del 3%.

Il consumo di caffeina è stato inoltre studiato in relazione allo sviluppo di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA). In particolare sono stati presi in considerazione una RS e uno studio caso-controllo. Sia la RS di Thomopoulos del 2015 (21), che comprende una metanalisi, sia lo studio di Orsi del 2015 (22) concludono che l' assunzione di più di 2 tazze al giorno di caffè aumenti il rischio di LLA; in entrambi i lavori i risultati sono stati aggiustati per fattori confondenti come fumo e consumo di alcool. In particolare la RS di Thomopoulos (4), sottolinea però che l' assunzione di the non comporti lo stesso rischio, probabilmente per il minor contenuto di caffeina e per il contenuto di sostanze protettive come i folati.

Infine uno studio condotto da Pei e colleghi nel 2015 (23), su una coorte storica di più di 30.000 bambini, correla il consumo di caffè e the con lo sviluppo di malformazioni congenite in particolare con malformazioni del sistema cardiovascolare e degli organi genitali. Tuttavia la valutazione globale del rischio di malformazioni congenite derivante dal consumo materno di caffeina o the non è significativa. Analogamente, in questo studio viene analizzato il rischio di sviluppare malformazioni congenite in seguito all'esposizione di alcool risultando significativa per aumentato rischio di malformazioni al sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare e palatoschisi. Tuttavia, anche per il consumo di alcool, la valutazione globale del rischio non è statisticamente significativa. Infine, sempre in questo stesso studio viene analizzato il rischio di malformazioni congenite in seguito all' esposizione di fumo passivo in gravidanza risultando significativa per il rischio di malformazioni a carico di orecchio, occhio, testa, collo ed apparato respiratorio, con una significatività anche alla valutazione globale. Pertanto da questo studio possiamo concludere che uno stile di vita poco sano in gravidanza, che comprende anche un eccessivo consumo di caffè, possa aumentare il rischio di malformazioni congenite. Tuttavia una limitazione importante è che i risultati vanno aggiustati per fattori potenzialmente confondenti non noti come lo stato di salute materno, lo stile alimentare, la storia riproduttiva della donna e l'esposizione a fattori potenzialmente tossici durante la gravidanza che potrebbero contribuire a sovrastimare il rischio calcolato.

Conclusione e raccomandazione

Lo stato attuale delle conoscenze permette di affermare che l' assunzione di caffè in gravidanza è associata alla nascita di bambini di basso peso neonatale, piccoli per età gestazionale o con ritardo di crescita intrauterino. Tale effetto sembra essere dose-dipendente per cui tanto maggiore è l'assunzione di bevande a contenuto di caffeina tanto maggiore è il rischio di basso peso neonatale. Tale rischio aumenta a partire dall' assunzione di 50 mg di caffeina al giorno (1 tazzina di espresso o moka contengono 40-80 mg di caffeina).

È bene sottolineare che la caffeina è presente non solo nel caffè ma anche in altre bevande (ad esempio nella cola, oppure nel thè) e in alcuni alimenti (ad esempio cioccolata).

Assunzioni quotidiane di caffeina inferiori ai 200 mg potrebbero essere consentite, mentre quantità maggiori non possono essere ritenute sicure.

Quantità di caffeina
Espresso o moka 40-80 mg per tazzina - Caffè americano 115-120 mg per tazza - Caffè istantaneo 65-100 mg per tazza - Caffè decaffeinato <5 mg per tazzina - Cappuccino 70-80 mg per tazza - Cioccolata 30-40 mg per barretta da 60 gr - Tè 40-50 mg per tazza - Bevande tipo cola 35-50 mg per lattina - Bibite energetiche con caffeina o guaranà 50-100 mg.

Sono necessari integratori in gravidanza?

Per rispondere al quesito sono state utilizzate diverse Linee Guida in riferimento ai diversi supplementi: le raccomandazioni per iodio e acido folico sono state tratte dal "Preventive acitivity redbook " (24), quelle per il calcio dalle raccomandazioni WHO (25), per la vitamina D è stata utilizzata la Consensus della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale del 2015 (26). Infine le raccomandazioni sulla somministrazione di probiotici e il possibile effetto sulla patologia allergica sono state tratte da più fonti (27,28,29) tutte concordi nell' affermare che la somministrazione non previene la patologia allergica, eccezione fatta per la dermatite atopica anche se negli studi disponibili è riportato un effetto modesto ma costante.

Sono state prese in considerazione poi Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura sui diversi supplementi. La revisione di Dean 2014 (30) di moderata qualità metodologica ha considerato la somministrazione di acido folico in un contesto in cui i soggetti analizzati erano donne obese concludendo che la somministrazione di acido folico, meglio se in associazione ai multivitaminici, è efficace se assunto già prima della gravidanza e in somministrazioni settimanali. Un'altra RS di Haider 2015 (31), di buona qualità metodologica, include 17 trial clinici su 137.791 donne in cui è stata studiata la supplementazione con multipli micronutrienti ferro e acido folico versus ferro con o senza acido folico con effetti protettivi su basso peso neonatale, piccolo per età gestazionale e mortalità alla nascita, non sono stati sottolineati effetti sulla gravidanza. La raccomandazione che ne scaturisce è che la supplementazione è raccomandata soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Tuttavia un RS di Devakumar del 2016 (32), che include 20 studi con un totale di 88.057 donne, conclude che a parte la supplementazione con ferro e acido folico, che resta raccomandata anche nei Paesi in via di sviluppo, la supplementazione con micronutrienti multipli non è raccomandata. Infatti, data la mancanza di evidenze protettive (nessuna differenza di mortalità, composizione corporea, pressione arteriosa e parametri respiratori) e l'elevata spesa sanitaria, per queste supplementazioni nei paesi in via si sviluppo non sono state formulate delle raccomandazioni. Pena-Rosas nel 2015 (33) sottolinea come la somministrazione di ferro intermittente abbia un'efficacia sovrapponibile a quella giornaliera essendo gravata da meno effetti collaterali. Tuttavia, tali risultati scaturiscono da evidenze di bassa qualità per cui tale modalità di somministrazione deve essere riservata solamente a donne non anemiche e con un buon livello di cure prenatali.

Bupassiri nel 2015 (34) sottolinea come per la supplementazione di calcio in gravidanza non via sia nessuna differenza significativa in termini di effetti materni, fetali e neonatali (non considerata ipertensione). De Regil nel 2016 (35), riporta che la supplementazione con vitamina D in gravidanza sia protettiva nei confronti del peso alla nascita e della prematurità, l'associazione di vitamina D e calcio è protettiva nei confronti della pre-eclampsia. Tuttavia non ci sono ancora chiare evidenze per poter consigliare una supplementazione di routine nell' ambito della medicina prenatale.

Per quanto riguarda altri micronutrienti come vitamina E, vitamina C e zinco non ci sono elementi per poter consigliare una supplementazione routinaria (36,37,38).

La RS di Ota nel 2015 (39) di buona qualità metodologica, valuta l'effetto di programmi nutrizionali o supplementazioni di proteine e calorie assunte. Da questa RS non emergono elementi per poter consigliare a tutte le donne una supplementazione di routine, anche perché molti dei dati derivano da donne sottonutrite, e la supplementazione deve quindi tenere in considerazione i parametri antropometrici di partenza. In accordo con questa conclusione è lo studio (randomizzato in aperto) di Alderman 2014 (40) in cui non emergono differenze in termini di neurosviluppo tra i gruppi che hanno ricevuto supplementazione calorica e proteica in gravidanza o durante l' allattamento.

Infine la RS di Gould 2013 (41) sull' effetto della supplementazione di LCPUFA sullo sviluppo neurocognitivo (sviluppo cognitivo, motorio e del linguaggio) fino a 5 anni di età non ha fatto emergere differenze sui vari parametri considerati. Analogamente gli studi di Hauner 2012 (42) e Makrides 2010 (43) sulla supplementazione dietetica con DHA e EPA non fanno emergere differenze in termini rispettivamente di composizione corporea e di sviluppo cognitivo tra il gruppo dei trattati e il gruppo dei controlli. Inoltre, anche le estensioni del follow-up di questo stesso studio a 3 anni (44) e a 7 anni (45) non hanno fatto emergere differenze a lungo termine per quanto riguarda la composizione corporea e sviluppo neurologico.

Conclusione e raccomandazione

La letteratura in merito all'utilizzo di supplementazioni in gravidanza è molto vasta.
Si può affermare con certezza che sono raccomandate la supplementazione con acido folico e iodio (quest'ultimo alla dose di 250 ugr/die). In particolare l'assunzione di acido folico è raccomandata da un mese prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza nelle donne a rischio (anamnesi positiva per precedenti figli affetti da difetti del tubo neurale, anamnesi personale positiva per difetti del tubo neurale, donne che assumono farmaci antiepilettici, donne diabetiche). (1A)

Per quanto riguarda l'assunzione di vitamina D non è raccomandato uno screening routinario per testare i livelli di vitamina D nelle donne in gravidanza. Si raccomanda tuttavia l'assunzione di vitamina D in tutte le donne in gravidanza e durante il periodo dell'allattamento. Il dosaggio raccomandato è di 600 UI/die, con un aumento fino a 1.000-2.000 UI/die per donne a rischio di deficit di vitamina D (ovvero donne in condizioni particolari: elevata pigmentazione cutanea, ridotta esposizione alla luce solare, obesità, malassorbimento, adolescenza, precedente figlio affetto da rachitismo, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D – quali anticonvulsivanti, glucocorticoidi assunti per lungo tempo, antifungini, farmaci per il trattamento dell'AIDS, farmaci immunosoppressori- aumentato rischio di pre-eclampsia). (1A)

La supplementazione di ferro in gravidanza è stata studiata associata alla supplementazione con altri micronutrienti (vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, rame, iodio, selenio e zinco) con effetti protettivi sul peso alla nascita, riduzione della mortalità e sul numero di nati morti. È raccomandata nei Paesi in via di sviluppo. Per donne non anemiche e con un buon livello di cure prenatali, non è raccomandata di routine ma deve essere stabilita sulla base di una valutazione clinica individuale. (1A)
La supplementazione di prebiotici e probiotici per la prevenzione di patologie allergiche quali allergie alimentari, asma e rinite allergica non è raccomandata. Tuttavia la somministrazione di alcuni ceppi di probiotici durante e dopo la gravidanza congiuntamente alla somministrazione al bambino durante i primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione per la prevenzione della dermatite atopica in soggetti a rischio di atopia. (1 debole)

Dalla letteratura non è possibile evincere delle raccomandazioni riguardanti la supplementazione proteica nella dieta, acidi grassi a catena lunga (LC PUFA) e altri supplementi come zinco, vitamina E, vitamina C, supplementi con micronutrienti multipli.

Una dieta vegetariana o vegana è adeguata in gravidanza?

Per rispondere a tale quesito non sono state trovate Linee Guida.
Le revisioni sistematiche (RS) della letteratura prese in considerazione sono due.
La RS di Foster del 2015 (46), di buona qualità metodologica, mette in rilievo il problema della carenza di zinco. La differenza nell' assunzione di tale micronutriente è più bassa nelle donne vegetariane ma anche in quelle donne che, pur essendo vegetariane assumono piccole quantità di pesce e carne, e, in ogni caso, resta più bassa rispetto ai livelli raccomandati. In tale RS tuttavia non vi è poi una differenza in termini di biodisponibilità dello zinco così come non vi sono differenze in termini di effetti relativi alla gravidanza (età gestazionale e peso alla nascita). È comunque necessario raccomandare una supplementazione di zinco, per arrivare a raggiungere i livelli raccomandati.
La seconda RS che abbiamo analizzato (47), di qualità metodologica piuttosto bassa perché manca una valutazione metodologica degli studi analizzati, non permette di trarre un risultato univoco per quanto riguarda possibili effetti della dieta vegetariana sulla gravidanza, sul parto e sul feto. Da tale RS se emerge che i risultati sullo zinco sono piuttosto discordanti, si sottolinea invece di prestare attenzione a possibili deficit di vitamina B12 e ferro, così come ad un sovraccarico di folati e magnesio.

Conclusione e raccomandazione

Le diete vegetariane e vegane hanno recentemente suscitato grande interesse. Le diete vege-

tariane sono tutte accomunate dalla rigorosa esclusione di carne di qualsiasi animale. Tra le diete vegetariane sono incluse: la dieta latto-ovo-vegetariana in cui vengono esclusi gli alimenti che derivano dall' uccisione di animali terrestri e marini mentre sono ammessi prodotti di origine vegetale e i prodotti di derivazione animale come ad esempio le uova, il latte e derivati; la dieta latto-vegetariana in cui l' unica differenza con la latto-ovo-vegetariana è l' ulteriore esclusione delle uova dalla dieta; la dieta pesco-vegetariana in cui è consentita anche l' assunzione di pesce; il vegetalismo o veganismo dietetico in cui vengono esclusi tutti gli alimenti di origine animale (carne, pesce, molluschi e crostacei, latte e derivati, uova, miele e altri prodotti delle api) e ammette qualunque alimento di origine vegetale, oltre ad alghe, funghi e batteri. Una pratica dietetica molto più restrittiva è il fruttarismo: pratica alimentare che prevede soltanto il consumo di frutta dolce (come la mela) e ortaggi a frutto (come i pomodori). Sono escluse tutte le parti vitali delle piante e quindi le radici (come le patate), i fusti (come il sedano), le foglie (come la lattuga), i fiori (come i carciofi) e i semi (come i fagioli). Infine a parte va considerata la dieta vegana in cui sono esclusi dall'alimentazione la carne di qualsiasi animale e tutti i prodotti di origine animale.

Nel 2009 l'American Dietetic Association ha affermato che una dieta vegetariana ben strutturata, sia essa vegetariana o vegana, ha un impatto positivo sulla salute, con un apporto bilanciato di nutrienti e con potenziali effetti positivi sulla salute, e nella prevenzione e trattamento di alcune patologie. Tuttavia la gravidanza è l'unico periodo della vita in cui la dieta influenza non solo lo stato di salute della donna ma anche quello del nascituro.

Non sono molte le evidenze scientifiche su questo tipo di diete in gravidanza, con particolare riguardo ai potenziali effetti su possibili complicanze gestazionali, intra-partum e sul nascituro. Tuttavia è possibile affermare che le donne vegetariane possono andare incontro a problemi di carenza di zinco, vitamina B12 e Ferro, mentre da tali diete può risultare una maggiore assunzione di folati e magnesio.

Pertanto se le donne decidono di continuare a seguire tali abitudini alimentari anche durante la gravidanza, è opportuno che vengano seguite da personale esperto e monitorate sia durante la gravidanza che durante il periodo dell'allattamento.

PRIMO SEMESTRE

Quale è l'effetto di farmaci assunti per patologia cronica dalla madre nutrice sullo sviluppo neuro cognitivo del bambino?

Sono state incluse nella nostra analisi due Linee Guida (Sign 2012 e SOGC 2011)[1,2] entrambe di buona qualità metodologica, una revisione sistematica (Bolea-Alamanac 2013)[3] di discreta qualità metodologica (AMSTAR 7), due non sistematiche (Metz 2015 AMSTAR 6 e Parikh 2014)[4,5] ed uno studio di coorte prospettico (Meador 204)[6]. Le SOGC si esprimono per quanto riguarda l'assunzione del metadone la cui assunzione non è controindicata durante l'allattamento valutando rischi e benefici caso per caso. Le SIGN 2012 sui disturbi perinatali dell'umore, evidenziano come interventi preventivi efficaci sulla depressione post-natale riducano il rischio di depressione nella madre ed abbiano un impatto favorevole sul bambino e sulla relazione madre-figlio. Non ci sono evidenze per raccomandare interventi psicologici e psicosociali. Non ci sono, inoltre, evidenze nè a favore, nè contro gli antidepressivi (sertralina e nortriptilina) e la terapia con estrogeni mentre i progestinici potrebbero peggiorare l'outcome. Le donne in profilassi per psicosi devono mantenerla anche dopo il parto. Quando ci sono segni di alterazione della relazione madre-figlio devono essere messi in atto specifici interventi. In ogni caso, bisogna privilegiare gli interventi non-farmacologici, a meno che non siano chiari i benifici dovuti ai farmaci. Nella depressione post-partum moderata e severa possono essere somministrati gli inibitori della ricaptazione della serotonina e gli antidepressivi triciclici. Non è raccomandata la somministrazione di routine di estrogeni. Le psicosi devono avere lo stesso trattamento del periodo prenatale, con attenzione alle controindicazioni per l'allattamento al seno. Durante l'allattamento evitare doxepina, luoxetine, citalopram ed escitalopram: è opportuno cominciare con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e considerare sia la dose assoluta che l'emivita. È controindicato l'allattamento in corso di terapia con litio. Se la madre vuole

allattare è necessario minitorare nel bambino la litiemia, la funzionalità renale e tiroidea. L'assunzione di farmaci antiepilettici non comporta la controindicazione all'allattamento, discutendo con la madre rischi e benefici. Come ipnotici devono essere privilegiate le benzodiazepine a breve azione e somministrate a dosi frazionate. Occorre monitorare il bambino per letargia, debole suzione, diminuita reattività. L'assunzione dell'antipsicotico clozapina controindica l'allattamento. La revisione sistematica di Bolea-Alamanac del 2013 riporta solo un case report ed un case series sull'assunzione di metilfenidato per ADHD. In entrambi l'allattamento non è esclusivo e non sono specificate le quantità di latte assunto. In ogni caso, dopo poche ore dall'assunzione il metilfenidato non è più dosabile nel sangue nè si ritrova nel latte, per cui coordinare le dosi e le poppate può minimizzare gli eventuali eventi avversi. Tutti i bambini hanno avuto un normale sviluppo nel 1° anno di vita. Per quanto riguarda le revisioni non sistematiche quella di Metz del 2015 raccomanda di evitare la marijuana durante l'allattamento. Le sostanze si ritrovano nel latte nella misura dello 0.8% (effetti farmacologici con il 10%). Sono possibili effetti sul neurosviluppo a breve termine; alcuni studi hanno riportato Psychomotor Developmental Index scores a 1 anno più bassi nei bambini esposti a marijuana. Non è però possibile separare l'effetto dell'esposizione con l'allattamento da quello correlato al precedente uso durante la gravidanza, poichè l'84% delle donne che fumano marijuana in gravidanza continuano anche dopo il parto. Il counselling è necessario, ma l'allattamento al seno deve essere comunque incoraggiato. La revisione non sistematica di Parikh del 2014 afferma che dati sulla sicurezza dei farmaci antipsicotici durante l'allattamento sono limitati perché, per motivi etici, non è possibile condurre RCT. Si hanno risultati da ampi studi retrospettivi. Nessun neurolettico sembra essere completamente sicuro, la clorpromazina sembra avere effetti sul neurosviluppo, comportando un ritardo a 12 e 18 mesi. Si raccomanda quindi di valutare bene il rapporto efficacia/sicurezza di ciascun farmaco e di utilizzare la dose più bassa per il controllo dei sintomi. Infine lo studio di Meador del 2014 rileva differenze significative in QI e funzioni verbali nei bambini all'età di 6 anni non allattati al seno, essenzialmente nel gruppo che assumeva Valproato. L'allattamento al seno è raccomandato anche per le madri che assumono antiepilettici.

Conclusioni e Raccomandazione

Nessun neurolettico sembra essere completamente sicuro. Differenze significative in QI e funzioni verbali nei bambini all'età di 6 anni non allattati al seno, essenzialmente nel gruppo che assumeva Valproato. La clorpromazina sembra avere effetti sul neurosviluppo, comportando un ritardo a 12 e 18 mesi.
Si raccomanda di valutare bene il rapporto efficacia/sicurezza di ciascun farmaco e di utilizzare la dose più bassa per il controllo dei sintomi. L'allattamento al seno è raccomandato anche per le madri che assumono antiepilettici

Bibliografia

1. LG SIGN 2012. Management of perinatal mood disorders. http://www.sign.ac.uk
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 637: Marijuana Use During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol. 2015 Jul;126(1):234-8
3. Bolea-Alamanac BM, et al. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence.Br J Clin Pharmacol. 2014 Jan;77(1):96-101
4. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol. 2015 Dec;213(6):761-78.
5. Parikh T, Goyal D et al. Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. South Med J. 2014 Nov;107(11):686-8
6. Meador KJ, Baker GA, et al Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. See comment in PubMed Commons belowJAMA Pediatr. 2014 Aug;168(8):729-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.

Il deficit di micronutrienti (ferro) comporta alterazioni dello sviluppo neurocognitivo?

Per la risposta sono state prese in considerazione 5 revisioni sistematiche di buona qualità metodologica . Sull'argomento non ci sono raccomandazioni né linee guida. Studi e revisioni sistematiche sono molto eterogenei tra loro, per età, durata dello studio , per parametri considerati, psicomotorio e/o neurocognitivo, in assenza e/o presenza di anemia ferropriva.
Hermoso 2011. 7 studi in età prescolare hanno dimostrato che la supplementazione influisce positivamente sullo sviluppo psicomotorio, ma non su quello mentale o sul comportamento. 7 studi in età scolare non sono concordanti ed, in ogni caso, non ci sono effetti in bambini non anemici.
Abdullah 2012 produrrebbe risultati a favore della profilassi marziale ma non é presente il *p* value.
Low 2013 riporta miglioramento delle performance cognitive dopo somministrazione di ferro in bambini in carenza marziale.

La revisione sistematica di Wang 2013 con test validati e in cieco studia gli effetti della terapia marziale sulle funzioni motorie e lo sviluppo cognitivo a 3 anni di bambini con anemia ferropriva evidenziando differenze non significative dopo 30 e 60 gg dall'inizio della terapia ed evidenze statisticamente significative solo per periodi di terapia superiore a 4 mesi.
Infine nell'U.S. Preventive Task Force 2015 si è valutata l'appropriatezza dello screening e della profilassi marziale in bambini di 6-24 mesi. Nonostante la profilassi consenta di migliorare i parametri ematici, i risultati sullo sviluppo comportamentale non sono dimostrabili.

Conclusioni e Raccomandazione

Il feto deve ricevere una quantità adeguata di nutrienti essenziali nel giusto equilibrio affinché sia garantito lo sviluppo ottimale degli organi, il ferro è nutriente essenziale per il corretto sviluppo e funzionamento del Sistema Nervoso. Il cervello si sviluppa rapidamente nei primi 2-3 anni, periodo in cui triplica il suo peso raggiungendo l'85% del volume dell'adulto, In questo periodo il suo sviluppo presenta "finestre" di plasticità, che sono opportunità per cambiamenti progressivi ma anche vulnerabilità.
Dalle evidenze scientifiche emerge che soggetti con carenza marziale migliorano in maniera significativa lo sviluppo psicomotorio e neurocognitivo dopo terapia con ferro protratta per 4 mesi.
La correzione deve essere fatta entro i 24 mesi.
Tali risultati non si estendono alla popolazione pediatrica sana, senza carenza marziale, tranne che in caso di allattamento materno esclusivo oltre il 6° mese e di alimentazioni complementari non adeguate.
È pertanto da considerare di non provata evidenza scientifica la raccomandazione della profilassi marziale a bambini non in carenza in questa fascia d'età, purchè le assunzioni di Ferro con l'alimentazione risultino adeguate.

Bibliografia

1) Ann Nutr Metab. 2011;59(2-4):154-65. doi: 10.1159/000334490. Epub 2011 Dec 2. The effect of iron on cognitive development and function in infants, children and adolescents: a systematic review. Hermoso M1, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, Roman-Viñas B, Iglesia-Altaba I, Gurinovic M, Koletzko B
2) Public Health Nutr. 2013 Aug;16(8):1497-506. doi: 10.1017/S1368980012003709. Epub 2012 Aug 16. Efficacy of oral iron therapy in improving the developmental outcome of pre-school children with non-anaemic iron deficiency: a systematic review. Abdullah K1, Kendzerska T, Shah P, Uleryk E, Parkin PC
3) CMAJ. 2013 Nov 19;185(17):E791-802. doi: 10.1503/cmaj.130628. Epub 2013 Oct 15. Review. PMID: 24130243 Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR.
4) Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;(6):CD001444.doi 10.1002/14651858.CD001444.pub2. Review. PMID: 23744449 Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L.
5) Pediatrics. 2015 Oct;136(4):746-52. doi: 10.1542/peds.2015-2567. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347426 Screening for Iron Deficiency Anemia in Young Children: USPSTF Recommendation Statement. Siu AL; US Preventive Services Task Force

SECONDO SEMESTRE

Esiste una relazione fra l'essere stati allattati al seno (o esserlo stati più o meno a lungo) e lo sviluppo successivo delle Non Communicable Diseases (NCDs) e dell'intelligenza?

Sintesi delle evidenze. Per rispondere al quesito abbiamo individuato 3 Revisioni Sistematiche; una di buona qualità (Yan 2014 - AMSTAR 10/11)[1] che si è occupata degli effetti dell'allattamento al seno sullo sviluppo della sola Obesità a varie età della vita (1-16 anni) e altre due RS di moderata qualità (AMSTAR 7/11 e 8/11)[2] che si sono occupate, rispettivamente, degli effetti sullo sviluppo di varie non-communicable diseases (NCDs) e dello sviluppo dell'intelligenza.
La RS con Metanalisi sullo sviluppo di Obesità di Yan e colleghi[1] ha incluso soltanto gli studi (15 di coorte e 10 cross-sectional) in cui erano stati prodotti risultati "aggiustati" per i principali fattori confondenti quali il peso alla nascita, il sesso, l'età, sovrappeso-fumo-livello educativo della madre, stato socio-economico, abitudini alimentari e di esercizio fisico dei bambini. I risultati della Metanalisi principale mostrano un'associazione significativa dell'allattamento materno (di qualsiasi tipo) con lo sviluppo di Obesità nelle età successive della vita: adjusted Odds Ratio 0.78 (IC95% 0.74-0.81). Rilievo importante è che, in tutte le analisi di sensitività condotte dagli autori con il fine di verificare l'omogeneità dei risultati (per diverso disegno di studio, per le diverse tipologie di allattamento materno in rapporto alla durata, all'esclusività o non-esclusività oppure all'avere o non aver mai allattato al seno, per le diverse definizioni di sovrappeso/obesità, per il diverso numero di ore dedicate all'attività fisica o alla permanenza davanti alla televisione), l'importanza del risultato non cambiava mai in modo sostanziale (aOR variabili da 0.73 a 0.81). Inoltre, un'analisi di sottogruppo relativa a

bambini con diverse durate dell'allattamento al seno, ha mostrato come durate superiori ai 7 mesi fossero associate ad aOR di 0.79 (IC95% 0.70-0.88) mentre durate inferiori a 3 mesi erano associate ad aOR di 0.90 (IC95% 0.84-0.95), venendo con ciò a dimostrare un evidente *gradiente dose-risposta* che, negli studi osservazionali, tende a chiarire e confermare la presenza di un'associazione causale fra esposizione ed evento.

La due RS di Horta e colleghi pubblicate su Acta Pediatrica nel 2014 sono di qualità metodologica non ottimale per difetti nelle aree della selezione degli studi e della loro valutazione qualitativa; esse meritano comunque un commento, anche in considerazione del fatto che si tratta del gruppo di ricerca che ha prodotto, negli anni immediatamente precedenti, una importante revisione per conto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nella prima[2] gli Autori selezionano, a causa dei meno rigidi criteri di inclusione, un numero molto maggiore di studi sullo sviluppo di Obesità rispetto alla RS di Yan e colleghi, e dimostrano un'associazione significativa fra allattamento al seno e riduzione dell'obesità nelle successive epoche della vita, con OR 0.74 (IC5% 0.70-0.78), molto simile al risultato ottenuto nella metanalisi di Yan. Gli accorpamenti separati hanno evidenziato differenze molto più importanti rispetto alle metanalisi di Yan, dimostrando un grado di associazione più stretto fra allattamento materno e riduzione dell'obesità negli studi a maggiore numerosità campionaria, nelle età più piccole, nei disegni di coorte, negli studi più recenti e negli studi in cui non erano stati fatti aggiustamenti per i fattori confondenti. Le Metanalisi sulle associazioni potenzialmente causali fra allattamento al seno e sviluppo di Diabete di II tipo, livelli di Colesterolo e Pressione Sanguigna non hanno invece evidenziato risultati statisticamente significativi. Interessanti sono anche le risultanze della Metanalisi di Horta e colleghi [3] relativa all'influenza dell'allattamento al seno sullo sviluppo cognitivo. Essa include 16 studi di coorte e 1 cross-sectional nei quali era stato effettuato un aggiustamento per la variabile "stimolazione ambientale": i bambini allattati al seno dimostravano valori medi di QI (ad età variabili da 1 a 15 anni di vita) superiori di 3.44 punti (IC95%= 2.30-4.58) rispetto ai non allattati al seno, indipendentemente dal tipo di allattamento ricevuto. Si tratta di differenze oggettivamente modeste e, a ridurre ancor più la rilevanza del suddetto risultato, contribuiscono la dimostrazione che l'aggiustamento per il QI materno riduceva la differenza del QI dei bambini a + 2.62 (IC95% =1.25-3.98) e la dimostrazione che nei 4 lavori di qualità metodologica migliore tale differenza si riduceva a + 1.76 (IC95%= 0.25-3.26).

Non abbiamo trovato studi primari pertinenti pubblicati dopo la conclusione della più recente Revisione Sistematica.

Conclusione e raccomandazione

Il corpus di evidenze attualmente disponibile conferma che esiste una relazione verosimilmente causale solo fra l'allattamento al seno ed una riduzione di Obesità e Sovrappeso nella età successive approssimabile, sulla base dei risultati concordanti di numerosi studi osservazionali, attorno al 20-25%. Tale relazione sembra essere confermata dall'esistenza di un gradiente relativo alla durata dell'allattamento stesso. Attualmente non è però possibile raccomandare l'allattamento al seno con questa specifica finalità. Le evidenze disponibili sembrano confermare anche una associazione, per quanto modesta, fra allattamento al seno e sviluppo intellettivo del bambino e dell'adolescente, ma i potenziali fattori confondenti residui sono in questo caso molto più importanti.

Bibliografia

1. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. BMC Public Health. 2014 Dec 13;14:1267
2. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015 Dec;104(467):30-7.
3. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015 Dec;104(467):14-9.

È stata dimostrata una correlazione tra vaccinazioni e disturbo dello spettro autistico?

Per rispondere a questo quesito non sono state reperite Linee Guida, pertanto sono state utilizzate le Revisioni Sistematiche (RS) di De Micheli 2012 della Cochrane Collaboration, di M. Maglione su Pediatrics del 2014, e di L. Taylor su Vaccine del 2014 quest'ultima comprendente al suo interno anche una Metanalisi. I risultati di tutte tre queste RS, di buona o ottima qualita' metodologica sono concordanti tra loro nelle conclusioni. L'analisi sistematica delle letteratura da esse condotta, comprendente studi osservazionali di coorte sia prospettici che retrospettivi, studi caso-controllo

e case-series non hanno potuto dimostrare alcuna correlazione tra la somministrazione di vaccini, in particolare il vaccino MPR, preso in considerazione nella RS della Cochrane svolta da Demicheli e collaboratori e l'insorgenza di Autismo o di Disturbi dello Spettro Autistico. In particolare la RS di M. Maglione , di ottima qualita' metodologica (AMSTAR 9/11) seleziona 67 studi tra studi di coorte , studi caso controllo e case-series e utilizzando un' efficace sistema di sorveglianza di eventi avversi che riguarda tutte le vaccinazioni effettuate regolarmente negli USA in eta' pediatrica tramite Vaccine Injury Compensation Program, Vaccine Adverse Event a Reporting System, e the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program . La RS di Maglione utilizza il sistema GRADE e per quanto riguarda il Livello di Evidenza tra vaccinazione MPR viene classificato come " High" con la raccomandazione di " "favors rejection" of a causal relationship between MMR and autism". Tale raccomandazione è basata su tre studi caso-controllo.

La RS Cochrane di Demicheli e coll. del 2012 prende in considerazione in maniera specifica sia l'efficacia della vaccinazione MPR (effectiveness) ma anche la "safety" della suddetta vaccinazione. La RS include 5 RCTs, 1 controlled clinical trial (CCT), 27 cohort studies, 17 case-control studies, 5 time-series trials, 1 case cross-over trial, 2 ecological studies, 6 case series self che arruolano complessivamente 14,700,000 soggetti. Si tratta di un'ottima RS con un punteggio AMSTAR di 10/11. Gli Autori affermano che per quanto riguarda la correlazione tra MPR e insorgenza di autismo questa è stata valutata in tre studi di coorte retrospettivi con il seguente OR 0.74 (95% CI =0.35-1.52, P = 0.49) in pazienti che erano stati vaccinati con MPR vs i non vaccinati. Anche in tre studi caso-controllo esaminati i risultati erano i seguenti OR 0.74 (95% CI =0.35-1.52, P = 0.49) . Molto interessante uno studio osservazionale svolto in Giappone che ha seguito le coorti di nati tra il 1988 ed il 1996 dove si è osservato come non vi fosse alcuna correlazione tra vaccino ed autismo anche perchè i disturbi dello spettro autistico, nel tempo considerato continuavano ad aumentare anche di fronte ad una riduzione di programmi vaccinali .

Nella RS di L. Taylor su Vaccine del 2014, anch'essa di ottima qualita' metodologica con un punteggio AMSTAR di 10/11, gli Autori prendono in considerazione 10 studi osservazionali: 5 studi di coorte che hanno arruolato 1.256.407 bambini e 5 studi caso controllo che ne hanno invece arruolati 9,920. I risultati della metanalisi sono i seguenti : per quanto riguarda la correlazione tra vaccinazioni globalmente considerate ed autismo l'OR risultante è 0.99; 95% CI= 0.92-1.06) o ASD (OR=0.91; 95% CI= 0.68-1.20) . In maniera piu' specifica non vi è una relazione tra autismo e vaccinazione MMR, ovvero la vaccinazione maggiormente accusata (OR= 0.84; 95% CI= 0.70-1.01), nè per l'utilizzo del thimerosal (OR= 1.00; 95% CI= 0.77-1.31), o mercurio (Hg) (OR= 1.00; 95% CI=0.93-1.07) che sappiamo ad ogni modo non fanno piu' parte come conservanti nella preparazione dei vaccini.

Conclusione e raccomandazione

Allo stato attuale delle conoscenze si può ragionevolmente affermare che non vi è alcuna correlazione tra nessuna delle vaccinazioni somministrate e l'insorgenza di Autismo o di Disturbo o di Disturbo dello Spettro Autistico.

Bibliografia

1) Luke E. Taylor, Amy L. Swerdfeger, Guy D. Eslick Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies -Vaccine 32 (2014) 3623–3629
2) Margaret A. Maglione, Lopamudra Das, Laura Raaen, Alexandria Smith, Ramya Chari, Sydne Newberry, Roberta Shanman, Tanja Perry, Matthew Bidwell Goetz and Courtney Gidengil- Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review - Pediatrics; originally published online July 1, 2014;
3) Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C Vaccines for measles, mumps and rubella in children (Review) -2012 The Cochrane Collaboration

Una ritardata introduzione del Glutine nella dieta durante il periodo del divezzamento può prevenire lo sviluppo di Celiachia in bambini familiarmente predisposti? E l'essere o meno allattati al seno ha importanza ai fini della prevenzione?

Per rispondere al quesito non sono state trovate Linee Guida evidence-based. Una Linea Guida britannica[1] e i due documenti di consenso principali esistenti in letteratura[2,3] sulla Celiachia si occupano quasi esclusivamente della diagnosi e non toccano l'argomento della dieta priva di glutine in una prospettiva di prevenzione.

Sono state pertanto considerate la Revisione Sistematica (RS) di Szajewska del 2015[4] e quella di Silano del 2016[5] entrambe con Metanalisi. I risultati di queste due RS di buona qualità metodologica sono concordanti in merito ad una serie di problematiche: l'analisi sistematica della letteratura da esse portata avanti, comprendente sia studi retrospettivi che soprattutto due stu-

di prospettici su bambini con fattori di rischio familiare, ha dimostrato in modo stringente:

- la mancata efficacia del prolungato allattamento al seno nel prevenire o ritardare l'insorgenza della Malattia Celiaca;
- l'inesistenza di un'efficacia preventiva della maggior durata dell'allattamento al seno o dell'aver introdotto per la prima volta il Glutine durante l'allattamento al seno anzichè dopo la sua sospensione;
- la mancata possibilità di prevenire sia l'insorgenza della Malattia Celiaca sia la semplice positivizzazione degli autoanticorpi ritardando l'introduzione del Glutine ad un periodo successivo a quello raccomandato dei 4-6 mesi;
- la mancata possibilità di prevenzione attraverso la somministrazione di piccole quantità di glutine nella dieta a partire dalla sedicesima settimana di vita.

Detti risultati sfavorevoli ad interventi che, in un recente passato, erano stati reputati efficaci, si sono dimostrati concordanti nell'ambito degli studi prospettici esaminati nelle RS (numerosi studi di coorte e i due trial randomizzati controllati di più recente pubblicazione), mentre gli unici risultati apparentemente favorevoli derivavano da studi retrospettivi caso-controllo, notoriamente dotati di minor qualità metodologica. I due più recenti studi randomizzati, entrambi pubblicati nel 2014, oltre ai benefici determinati dal particolare disegno di studio, presentavano il vantaggio di essere stati effettuati su pazienti già noti per caratteristiche genetiche predisponenti la malattia (è comunque da segnalare che, in una percentuale di casi non irrilevante, la diagnosi era stata ottenuta in assenza di Biopsia, in osservanza ai nuovi Algoritmi diagnostici proposti congiuntamente da Espghan e Naspghan nel 2012-13[3]). Solo nell'RCT di Lionetti et al.[6] fu dimostrata una significativa riduzione dell'insorgenza di Celiachia a 2 anni di vita nel gruppo che aveva introdotto il Glutine a 12 mesi anziché a 6 mesi; questa differenza scompariva però nei risultati del follow-up a 5 anni. Segnaliamo soltanto, pur non includendola nell'analisi dei risultati, che in una RS pubblicata da Pinto-Sanchez e colleghi nel 2015 sul Journal of Pediatrics[7], i due trial randomizzati del 2014 pubblicati sul NEJM vengono inspiegabilmente esclusi; di conseguenza, nelle conclusioni di questo documento viene ipotizzata la possibilità che l'introduzione tardiva del Glutine favorisca l'insorgenza della malattia.

Conclusione e raccomandazione

Allo stato attuale delle conoscenze, si può ragionevolmente affermare che il ritardo nell'introduzione del Glutine nella dieta (fino all'anno di vita), così come la sua assunzione in piccole quantità dai 4 ai 6 mesi di vita, non sembrano in grado di prevenire l'insorgenza della Malattia Celiaca. Allo stesso modo, sembra essere indifferente che l'introduzione del Glutine avvenga mentre il lattante sta ancora assumendo latte materno o che egli sia stato nutrito più o meno a lungo con latte materno, in modo esclusivo o integrato. Queste affermazioni sono basate in prevalenza sui risultati di due soli e distinti trials randomizzati ed è pertanto corretto attendere conferme provenienti da ulteriori studi di analogo disegno.

Bibliografia

1. Coeliac disease: recognition, assessment and management NICE guideline Published: 2 September 2015 nice.org.uk/guidance/ng20
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136–60.
3. Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. Arch Dis Child 2013;98:806–11.
4. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al; PREVENTCD Study Group. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease--update 2015. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun;41(11):1038-54
5. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. BMJ Open. 2016 Jan 25;6(1):e009163
6. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med 2014; 371: 1295–303.
7. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, et al. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr. 2016 Jan;168:132-43.e3.

Il timing di introduzione degli alimenti complementari può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?

Sintesi delle evidenze. Il corpo delle evidenze in merito all'impatto che il tempo di inizio (Timing) dell'Alimentazione Complementare (AC) può avere sullo sviluppo futuro di Obesità è costituito fondamentalmente da tre Revisioni Sistematiche recenti (o molto recenti) caratterizzate da impostazioni diverse in rapporto alla modalità di ricerca dell'associazione. La RS di Pearce del 2013[1] di buona qualità metodologica, si è occupata della relazione causale, basandosi su evidenze provenienti solo da studi osservazionali, giungendo alla conclusione che il timing dell'introduzione dei cibi complementari non ha una chiara associazione con l'obesità infantile, ma l'introduzione molto precoce di cibi solidi potrebbe in effetti risulta-

re, sulla base di un ampio studio di coorte neonatale (Brophy 2009[2]) in un aumento dell'incidenza di obesità infantile. Una RS (Vail 2015[3]) di qualità metodologica decisamente bassa anche se prodotta da un gruppo di ricerca molto importante, giunge comunque a conclusioni analoghe; essa includeva anche gli unici due trials randomizzati di intervento, entrambi con risultati inconclusivi in merito all'associazione timing/obesità. Due RS si sono occupate invece in modo diretto dei fattori di rischio per obesità, riscontrabili nei diversi periodi, dal concepimento in avanti (Weng 2012[4] e Woo Baidal 2016[5]). Per quanto riguarda in particolare il periodo del secondo semestre e dell'AC, Weng e colleghi hanno individuato un fattore di associazione forte dell'Obesità con il rapido incremento di peso prima del divezzamento, e un fattore di associazione moderato con l'introduzione precoce dei cibi solidi. La RS di Baidal e colleghi, recentissima ma di modesta qualità metodologica (AMSTAR 6 su 10 applicabili) si occupa in particolare dei primi 1000 giorni di vita e individua nell'introduzione molto precoce dei cibi solidi l'unico fattore di rischio per il quale esistono evidenze, per quanto moderatamente robuste, in ciò concordando pienamente con le altre principali fonti di evidenza secondaria.

Conclusione e raccomandazione

Non esistono allo stato attuale evidenze scientifiche sufficienti per attribuire una relazione diretta, in senso generale, fra epoca di introduzione dei cibi solidi e sviluppo di obesità futura. Introduzioni sotto il quarto mese di vita sono invece sicuramente da evitare.

Bibliografia

1. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2013 Oct;37(10):1295-306.
2. Brophy S, Cooksey R, Gravenor MB,et al. Risk factors for childhood obesity at age 5: analysis of the millennium cohort study. BMC Public Health. 2009 Dec 16;9:467.
3. Vail B, Prentice P, Dunger DB, et al. Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. J Pediatr. 2015 Aug;167(2):317-24.e1
4. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, et al. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. Arch Dis Child. 2012 Dec;97(12):1019-26
5. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, et al. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. Am J Prev Med. 2016 Jun;50(6):761-79.

La diversa qualità dei cibi introdotti durante l'Alimentazione Complementare durante il secondo semestre, può influire sullo sviluppo di obesità nelle età successive?

Sintesi delle evidenze. La principale fonte di evidenza che abbiamo trovato per rispondere al quesito è la seconda RS di Pearce e colleghi, pubblicata nel 2013[1], che raccoglie solo studi osservazionali (come l'analoga RS dedicata al timing dell'AC) nei quali venivano valutati in qualità di "esposizioni" durante il periodo dell'AC, sia i Macronutrienti in quanto tali, in particolare le Proteine, sia l'introduzione dei diversi cibi solidi o di cereali ispessenti. Le uniche associazioni rilevanti, provenienti da questi studi di Coorte o Cross-Sectional di discreta qualità metodologica in cui le rilevazioni erano ottenute con questionari, registrazioni di intake alimentari o con interviste, furono quelle per le variabili relative alle proteine, con una relazione diretta fra livelli di introduzione proteica durante il primo (ed il secondo anno di vita) e sviluppo di Obesità a 7 e 8 anni; veniva inoltre dimostrata una relazione diretta fra gradienti di intake proteico e maggior sviluppo di Obesità. La maggior parte di questi risultati tendeva però a perdere la sua significatività statistica dopo l'aggiustamento per i vari fattori confondenti. A prescindere dalla scarsa robustezza dei risultati provenienti da questa RS, bisogna considerare che si trattava sempre ed in ogni caso di proteine globalmente introdotte durante il periodo dell'AC, in completa assenza di una differenziazione fra la quota di proteine introdotte con il latte e quella introdotta con i cibi solidi o semisolidi.

Molto recentemente è stata pubblicata una RS di elevata qualità, AMSTAR 10/11 (Patro-Golab 2016[2]), non del tutto pertinente alla risoluzione del quesito relativo alla tipologia degli alimenti introdotti con l'AC, ma riteniamo opportuno citarla e discuterla in quanto essa è basata, per la gran parte dei suoi dati e delle sue conclusioni, sullo studio multicentrico, con pubblicazioni seriate dal 2009 al 2014, denominato CHOP Study (Weber 2014 l'ultima[3]**).** In questo importante RCT, la cui ultima pubblicazione costituisce l'unico documento rilevante dopo la RS di Pearce del 2013, due gruppi di lattanti ricevevano, a partire dal terzo mese di vita, una formula a bassa concentrazione proteica oppure una formula ad elevata concentrazione proteica fino all'età di un anno, potendo ricevere dai 4 mesi compiuti un'AC liberale. All'ultimo follow-up dei 6 anni di vita, purtroppo, la perdita netta di pazienti è stata di circa il 40%, perdita che tende ad annullare quasi del tutto la validità dei risultati dell'intero lavoro, ovvero una maggior

frequenza di Obesità (adjusted OR 2.87 (95% CI= 1.22, 6.75; P = 0.016) nel gruppo dei bambini che durante il primo anno avevano ricevuto latti a maggior concentrazione proteica. Le conclusioni della RS di Patro-Golab e colleghi rimangono infatti molto conservative, del tutto condivisibili sulla base della nostra revisione dell'argomento: "L'evidenza attualmente disponibile è insufficiente per confermare l'efficacia di una riduzione della concentrazione proteica nei latti formulati sugli outcomes a lungo termine ma, se confermate, questo potrebbe rivelarsi un intervento promettente per ridurre il rischio di sovrappeso e obesità nell'infanzia".

Si può dunque affermare che l'impatto potenziale dei diversi macronutrienti introdotti con l'AC sul futuro metabolismo dei soggetti in età evolutiva è stato studiato in modo prospettico solo in riferimento alle fonti liquide dell'alimentazione, mai differenziando in modo specifico le introduzioni dovute alle singole fonti solide o semisolide di provenienza, unico approccio questo che risulterebbe finalizzato ad orientare una miglior scelta della qualità degli alimenti nel periodo dell'Alimentazione Complementare, periodo così cruciale per la crescita umana. In assenza di studi dotati di queste caratteristiche, la risposta al quesito non può che essere negativa.

Conclusione e raccomandazione

Nonostante la notevole mole di letteratura tendente a dimostrare che un apporto eccessivo di proteine di origine animale, in particolare lattea, durante il secondo semestre di vita, può avere un impatto negativo sul metabolismo infantile favorendo lo sviluppo di Obesità nelle età successive della vita, allo stato attuale delle conoscenze non è possibile affermare che la qualità globale dei cibi introdotti durante tale periodo sia sicuramente correlata ad un maggior o minore sviluppo di obesità futura.

Bibliografia

1. Pearce J, Langley-Evans SC. The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2013 Apr;37(4):477-85
2. Patro-Gołąb B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. J Nutr. 2016 Mar;146(3):551-64
3. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2014 May;99(5):1041-51

Come è possibile prevenire lo sviluppo dell'Obesità agendo durante l'infanzia, in particolare durante il secondo semestre di vita?

Sintesi delle evidenze. Per la risposta al presente quesito ci siamo affidati quasi esclusivamente alle risultanze di una Revisione Sistematica di discreta qualità metodologica (AMSTAR 7 su 10 applicabili) pubblicata molto recentemente da Redsell e colleghi[1], dedicata esclusivamente ai programmi di prevenzione attuati durante la prima e primissima infanzia. Un'altra importante revisione dell'AHRQ statunitense (Wang 2013[2]), pur qualitativamente ottima, aveva raccolto soltanto trials condotti nell'ambito della scuola primaria e quindi non è pertinente. Redsell e colleghi hanno raccolto 27 trials randomizzati corrispondenti ai criteri di inclusione da loro predeterminati (sovrappeso e obesità come indicatori d'esito fino all'età di 7 anni), solo 3 dei quali erano costituiti da interventi strettamente nutrizionali, mentre gli altri 24 prevedevano anche approcci comportamentali sulle famiglie e sui bambini. La grande maggioranza degli interventi studiati erano a componenti multiple, rivolte all'educazione alimentare in senso stretto e all'educazione in generale, alla promozione di stili parentali adeguati nell'approccio ai pasti, oppure rivolti a favorire l'atteggiamento materno di "responsiveness" verso le sensazioni di fame e sazietà del bambino e a favorire la conoscenza delle normali reazioni di diffidenza e rifiuto verso i nuovi cibi. Alcuni programmi di intervento preventivo che hanno mostrato risultati favorevoli a breve termine sui parametri antropometrici del sovrappeso, quanto meno nel breve termine, sono quelli in cui gli interventi avevano compreso approcci di tipo motivazionale (Verbestel 2013[3]) oppure dedicati al comportamento infantile e genitoriale, in particolare per quanto riguarda la promozione della *responsiveness* materna (Paul 2011[4], Nourish study-Daniels 2012-2013[5,6] e Healthy Beginning trial-Wen 2012[7]**).** I bias di selezione e di conduzione di cui sono afflitti questi trials non permettono di considerare robusti e generalizzabili i loro risultati.

Con la nostra ricerca degli studi successivi alla RS di Redsell, abbiamo potuto individuare solo la pubblicazione del follow-up a 5 anni del Nourish study (Daniels 2015[8]) nel quale viene confermata l'inefficacia di questo intervento multidisciplinare sugli indicatori d'esito antropometrici relativi al Sovrappeso ed all'Obesità a 5 anni di vita.

Conclusione e raccomandazione

Non ci sono al momento evidenze sufficienti per confermare l'efficacia degli interventi di prevenzione portati avanti nei primi due anni di vita, anche se alcuni lavori randomizzati che avevano incluso interventi di tipo motivazionale e comportamentale sulla famiglia sembrano più promettenti di altri che includevano interventi di tipo esclusivamente dietetico sul bambino.

Bibliografia

1. Redsell SA, Edmonds B, Swift JA, et al. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. Matern Child Nutr. 2016 Jan;12(1):24-38.
2. Wang Y, Wu Y, Wilson RF, Bleich S, Cheskin L, Weston C, Showell N, Fawole O, Lau B, Segal J. Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis. Comparative Effectiveness Review No. 115.
3. Verbestel V., De Coen V., VanWinckel M., et al. Prevention of overweight in children younger than 2 years old: a pilot cluster-randomized controlled trial. Public Health Nutrition 2013; 17(6), 1384–1392.
4. Paul I.M., Savage J.S., Anzman S.L., et al. Preventing obesity during infancy: a pilot study. Obesity (Silver Spring). 2011; 19, 353–361.
5. Daniels L., Mallan K.M., Battistutta D., et al. Evaluation of an inter vention to promote protective infant feeding practices to prevent childhood obesity: outcomes of the NOURISH RCT at 14 months of age and 6 months post the first of two intervention modules. International Journal of Obesity 2013; 36, 1292–1298.
6. Daniels L., Mallan K.M., Nicholson J.M., et al. Outcomes of an early feeding practices intervention to prevent childhood obesity. Pediatrics 2013; 132, e109–e118.
7. Wen L.M., Baur L.A., Simpson J.M., et al. Effectiveness of home based early intervention on children's BMI at age 2: randomized controlled trial. BMJ 2012; 344, e3732.
8. Daniels LA, Mallan KM, Nicholson JM, et al. An Early Feeding Practices Intervention for Obesity Prevention. Pediatrics. 2015; Jul;136(1):e40-9.

L'Autosvezzamento o Baby-Led Weaning comporta rischi o vantaggi?

Sintesi delle evidenze. L'approccio relazionale di tipo responsivo guida il metodo del Baby-led Weaning (BLW) proposto in Inghilterra nei primi anni 2000[1,2]. Con questo approccio viene lasciata al bambino la libertà di afferrare e mangiare autonomamente pezzi di cibo intero adeguatamente preparati a questo scopo; egli può così scegliere cosa mangiare, quanto mangiare e in quali tempi, mentre ai genitori viene lasciato soltanto il compito di decidere cosa offrire. Il Baby-Led Weaning si differenzia dai metodi convenzionali di svezzamento in quanto, fin dall'inizio, viene introdotta una più larga varietà di cibi complementari, nel rispetto dell'autonomia decisionale del bambino, favorita anche dalla minor probabilità che le madri lo costringano a mangiare o che ne limitino l'accesso al cibo, due riconosciute pratiche di nutrimento non-responsivo.

L'unica Revisione Sistematica esistente in letteratura (Cameron 2012[3]), di qualità metodologica peraltro molto scarsa (AMSTAR 4 su 10 applicabili), raccoglie 5 studi osservazionali (4 cross-sectional e 1 caso-controllo) basati su questionari o interviste semi-strutturate**.** I risultati più rilevanti, provenienti dai quattro studi Cross-Sectional, indicano che le madri BLW avevano un maggior livello culturale e minori livelli di comportamenti di restrizione alimentare, pressione, controllo e ansia per il peso del bambino, mentre si erano verificati 4 casi di soffocamento da mela cruda in un gruppo di 20 bambini. Al fine di determinare nel modo più scientifico possibile se l'Alimentazione Complementare Baby-Led può causare, oltre agli inevitabili problemi di soffocamento, anche problemi nutrizionali come carenza di ferro o difetti di crescita, è in corso in Nuova Zelanda il primo protocollo di studio randomizzato sul BLW, il Bliss study (Daniels 2015[4]**)** nel quale al gruppo attivo, sottoposto all'intervento BLW, vengono riservate cure anticipatorie durante i primi mesi di vita ma anche nel periodo della gravidanza; è inoltre prevista l'offerta fissa ad ogni pasto di un cibo ad elevato contenuto di Ferro e di un cibo ad elevato contenuto calorico.

Conclusione e raccomandazione

Rispetto all'usuale modalità di alimentazione complementare, la mancanza di studi comparativi non consente di considerare il Baby-Led Weaning vantaggioso.

Bibliografia

1. Rapley G. Can babies initiate and direct the weaning process? Unpublished MSc interprofessional health and community studies (care of the breastfeeding mother and child). Kent: Canterbury Christ Church University College; 2003.
2. Rapley G, Murkett T. Baby-led-weaning: helping your baby to love good food. London: Vermillon; 2008
3. Cameron SL, Heath LM, Taylor RW. How feasible is Baby led Weaning as an approach to Infant feeding? A Review of the evidence. Nutrients. 2012;2:1575–609.
4. Daniels L, Heath AL, Williams SM, et al. Baby-Led Introduction to SolidS (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding. BMC Pediatr. 2015 Nov 12;15

I PASSI RAGIONATI PER IL PEDIATRA

Da anni scienziati, nutrizionisti, igienisti, pediatri, neonatologi, neuropsichiatri infantili e psicologi di tutto il mondo e le principali istituzioni politiche e agenzie sociosanitarie nazionali e internazionali ricordano come **i primi mille giorni** di vita (dal concepimento al compimento del secondo anno di vita) rappresentino il periodo chiave per modificare in meglio la salute di milioni di bambini e delle generazioni future.

Questa consapevolezza deriva da una sempre miglior conoscenza dei meccanismi grazi ai quali il feto e il bambino definiscono il proprio programma biologico - sia a livello molecolare (epigenetico, genomico, ologenomico), sia a livello cellulare, tessutale e sistemico - in risposta alle sollecitazioni/informazioni sempre nuove provenienti da un ambiente in rapidissima trasformazione.

L'epigenetica e la teoria delle origini embrio-fetali delle malattie dell'adulto (DOHaD), che rappresenta un'estensione della teoria di Barker, sembrano poter fornire un modello interpretativo abbastanza soddisfacente e universale:

1. sia per inquadrare e interpretare la transizione epidemiologica in atto, consistente in una drammatica riduzione delle patologie trasmissibili (infettive e parassitarie) e da un altrettanto rapido incremento di patologie non trasmissibili, cronico-degenerative, infiammatorie, immuno-mediate e neoplastiche;
2. sia per la messa a punto di strategie efficaci di prevenzione primaria del danno e di inversione dei trend epidemiologici in atto.

Con la presente Consensus la SIPPS intende fornire al pediatra un primo inquadramento di questa tematica che sta letteralmente rivoluzionando la medicina, prendendo in esame le sempre più numerose evidenze scientifiche (epidemiologiche e sperimentali) in tema di fattori ambientali (soprattutto nutrizionali) che, in particolari fasi di sviluppo (finestre temporali di vulnerabilità), possono interferire sulla programmazione epigenetica dell'organismo (in particolare sul fetal programming).
Se nel Sud del pianeta sono essenzialmente la nutrizione insufficiente oltre che sbilanciata e lo stato incerto di salute della madre a determinare questi problemi, nel Nord del mondo altri fattori influiscono negativamente sulla salute dei figli e, potenzialmente, delle generazioni future, rischiando di innescare un pericoloso circolo vizioso: una nutrizione materna sbilanciata, con insufficienza di alcuni micronutrienti, il diffondersi di patologie psico-neuro-immuno-endocrine (in primis obesità e diabete 2) nei genitori, situazioni di stress materno fetale persistente e, soprattutto, la presenza di molecole e agenti inquinanti (metalli pesanti, interferenti endocrini) nelle catene alimentari, nell'atmosfera delle grandi città, nei tessuti (osseo e adiposo) delle mamme e persino nei gameti dei genitori.

Gli **inquinanti ambientali,** oltre 100mila molecole di sintesi e centinaia di migliaia di molecole di scarto derivate da processi industriali (pesticidi e insetticidi, solventi come toluene e benzene, idrocarburi policiclici aromatici, plastificanti come ftalati e bisfenolo A solo per elencarne alcuni), hanno modificato in pochi decenni la composizione stessa dell'ecosfera (atmosfera, idrosfera, biosfera, catene alimentari) interferendo negativamente, in misura inversamente proporzionale al livello di sviluppo raggiunto, su tutti i processi biochimici che avvengono nei nostri organismi. In particolare gli **interferenti endocrini**, molecole di sintesi, ormai pressoché ubiquitarie, sono in grado di interferire a tutti i livelli sul funzionamento del sistema endocrino negli organismi adulti e sulla stessa programmazione epigenetica di organi e tessuti nelle prime fasi della vita (agendo, in pratica, da pseudomorfogeni).
L'esposizione precoce a tali inquinanti, in epoca fetale, perinatale e nei primi anni di vita; condizioni di stress materno-fetale prolungato; sovraccarico o carenze nutrizionali; patologie materne acute, croniche o sopravvenute nel corso della gravidanza possono interferire, in ultima analisi, con il fetal programming, determinare un mismatch epigenetico e ipotecare il futuro biologico dell'individuo aprendo di fatto la strada a patologie croniche destinate a manifestarsi dopo diversi anni/decenni, o addirittura, nelle generazioni successive (trasmissione gametica, transgenerazionale del danno). Il continuo incremento di malattie cardiovascolari, immunomediate (allergie, patologie autoimmuni compresi diabete 1 e celiachia), endocrino-metaboliche (obesità, e diabete 2 giovanile), ma anche e soprattutto di cancro , disturbi del neurosviluppo (disturbi dello spettro autistico, ADHD, di-

slessia) e patologie neuropsichiche (depressione) e neurodegenerative, che non può ovviamente essere spiegato su base genetica sensu stricto, trova in questi meccanismi essenzialmente epigenetici una possibile spiegazione.

A questo proposito è importante sottolineare come tutto questo implichi:

1. la possibilità, necessità e urgenza di interventi socio-sanitari utili per la riduzione di tali patologie;
2. un ruolo-chiave del pediatra e in particolare del pediatra di famiglia il cui ruolo diventa, come meglio diremo tra poco, assolutamente insostituibile e strategico.

Per meglio intendere il primo punto possiamo semplicemente citare il sintetico aforisma secondo cui "se la genetica scrive a penna, l'epigenetica scrive a matita" che sottolinea le grandi possibilità di **prevenzione primaria** (grazie a strategie di riduzione collettiva e individuale dell'esposizione materno-fetale ai fattori di distress epigenetico sopra elencati) e **reversibilità** dei quadri patologici e dei trend epidemiologici sopra accennati.

Per quanto concerne il secondo punto, evidentemente di enorme importanza in questo contesto, è sufficiente ricordare come soltanto il pediatra e in particolare il pediatra di famiglia (se correttamente formato e informato) abbia la possibilità di mettere in atto, su tutto il territorio nazionale strategie di vigilanza, follow-up continuo e "correttive" su milioni di "triadi" genitori-bambino e più in generale di famiglie, abitazioni (inquinamento indoor e outdoor), stili di vita, abitudini alimentari.

La Consensus sottolinea a tal fine, la necessità di un miglior collegamento interdisciplinare e interprofessionale tra ginecologi, neonatologi, pediatri, neuropsichiatri, psicologi e, in generale, operatori socio-sanitari attivi sul territorio estendendo il periodo di massima attenzione anche oltre ai primi 1000 giorni e, in particolare, al periodo pre-concezionale, al fine di meglio definire e attuare interventi in grado di meglio identificare e ridurre i fattori di rischio (sociali, comportamentali, nutrizionali, biomedici) che condizionano la salute dei genitori e, in particolare, il buon esito della gravidanza.

La salute preconcezionale è unanimemente considerata come un elemento fondamentale della promozione della salute materna e dell'infanzia.

In questa Consensus si sottolinea l'importanza di determinanti quali l'età dei genitori, la supplementazione di acido folico, l'uso giudizioso di farmaci, il controllo del peso corporeo e delle patologie croniche già prima del concepimento.

Tutte le donne in età fertile dovrebbero evitare di iniziare la gravidanza sia in sovrappeso (BMI >25 ma <30) che sottopeso (BMI <18.5), anche nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita.

Sono stati trattati i principali fattori di rischio in gravidanza ed i possibili interventi preventivi.

La prevenzione si attua in primis informando correttamente i genitori e, in particolare la madre,

- circa i rischi connessi all'assunzione/uso di anche minime quantità di alcool caffè fumo di sigaretta farmaci o altre sostanze nel periodo pre-concezionale e durante la gravidanza,
- circa i pericoli ambientali e in particolare esposizioni a inquinamento atmosferico da traffico veicolare, radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici, pesticidi e altri interferenti endocrini.

Oltre a questi più noti, nella Consensus si affrontano anche argomenti meno usuali, come lo svantaggio socio-economico, l'attività fisica, le condizioni particolari come la gravidanza nelle adolescenti o quelle ravvicinate.

Per quanto riguarda il primo anno di vita, la letteratura internazionale è ormai unanime nel sottolineare l'importanza della corretta alimentazione considerando in primo luogo il **giusto apporto proteico** per la protezione contro lo sviluppo di sovrappeso e di obesità (early protein hypothesis), e nel definire il **latte materno come principale fattore protettivo.**

Al **pediatra** il compito di consigliare e **promuovere il latte materno** a cui si deve non solo il ruolo di prevenzione dell'obesità , ma quello di favorire il miglior sviluppo del bambino nel suo complesso.

Qualora la madre non potesse allattare o non avesse sufficienti quantità di latte materno per coprire adeguatamente il fabbisogno di latte, il pediatra deve scegliere accuratamente il latte da offrire, **preferendo una formula a basso apporto proteico**.

Per quanto attiene l'introduzione di "**complementary foods**", nella Consensus si analizzano le evidenze scientifiche relative al *timing,* alla composizione quali-quantitativa, all'efficacia preventiva sullo sviluppo

di allergie, malattia celiaca, obesità.

L'attenzione è comunque rivolta al bambino nel suo complesso, per questo non sono stati trascurati anche altri aspetti come lo sviluppo del gusto e le problematiche emergenti correlate allo sviluppo neuro-cognitivo: l'importanza del sonno, le esperienze precoci, l'uso degli strumenti multimediali.

La Consensus evidenzia quindi che il pediatra è la figura professionale con un'opportunità unica e fondamentale di poter modificare in meglio la salute di milioni di bambini e delle generazioni future.

In particolare:
- **attività di counseling** alle famiglie (necessaria una formazione ad hoc);
- **lavoro interdisciplinare** (con ginecologi, neonatologi, endocrinologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, epidemiologi, igienisti...) coordinato su territorio, ospedali, famiglie;
- adeguamento e miglior utilizzazione dei **bilanci di salute.**

I **Bilanci di Salute** rappresentano una risorsa ideata per consentire, direttamente sulla famiglia, interventi mirati di educazione sanitaria, volta non solamente ad aumentare il livello di salute del singolo, ma anche all'utilizzo razionale dei servizi sanitari. I Bilanci di salute rappresentano lo strumento ideale per il controllo dello sviluppo psicofisico del lattante e del bambino e per la ricerca di fattori di rischio per la individuazione precoce dei soggetti potenzialmente destinati a sviluppare disturbi del neurosviluppo, malattie endocrino-metaboliche, patologie immunomediate.
- **follow-up** accurato, mirato e costante delle **triadi genitori-bambini** nei primi 1000 giorni.
- **ruolo politico e di advocacy** di medici e operatori socio-sanitari per la riduzione di PM, benzene, metalli pesanti, pesticidi e insetticidi nell'aria che respiriamo, nell'acqua che beviamo, nelle catene alimentari.

L'American Academy of Pediatrics **ha recentemente chiamato i Pediatri**, sulla scorta delle recenti ricerche nel campo della biologia molecolare, della genomica, dell'immunologia, delle neuroscienze, a diventare leader **per una concreta promozione della salute per tutta la vita, basata su strategie scientificamente fondate**.
I pediatri sono in una posizione unica per contribuire al dibattito in corso in tema di salute pubblica e benessere sociale, per chiarire in che modo eventi che sembrano lontani dalla salute dei bambini possano, se affrontati correttamente, contribuire alla risoluzione di alcuni dei più complessi problemi di salute pubblica della nostra generazione.

APPENDICE

Servizi di informazione teratologica

Centro antiveleni degli Ospedali Riuniti di Bergamo, tel 800883300, attivo 24 ore su 24.

Filo Rosso presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale San Paolo di Milano, tel 02/8910207, attivo martedì ore 9.30-16.00, venerdì ore 9.30-12.30

Servizio di Informazione Teratologica. CEPIG (Centro per l'informazione genetica), Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, tel 049/8213513, attivo lunedì-venerdì ore 8.00-13.00

Telefono Rosso del Policlinico Universitario Gemelli di Roma, tel 06/3050077, attivo lunedì, mercoledì, venerdì ore 9.00-13.00, martedì e giovedì ore 14.30-18.30

Centro Tossicologia Perinatale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, tel 055/7946731, attivo lunedì-venerdì ore 9.00-20.00

CRITICALLY APPRAISED TOPICS
SINTESI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

BMI PRE-GRAVIDICO

Linea Guida	**Valutazione metodologica**			
	Multidisciplinarietà del panel	**Ricerca sistematica delle evidenze**	***Grading* delle raccomandazioni**	**Valutazione complessiva LG**
AU 2012 preventive activity redbook	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
SIGN 2010 rev. 2014 Diabete	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
NICE 2015 Diabetes Pregravidanza	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
NICE 2013 Fertility	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
ESCLUSE				
FIGO 2015 (Documento di Consenso)	Sì	No	No	Moderata qualità metodologica

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Agha 2014	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	9
Dean 2014	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	7
Forsum 2013	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	9
Opray 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SI	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	8

	Assessment risk of *bias*						
Studio	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al *follow-up*	Coerenza del reporting	Altri potenziali *bias*	Valutazione metodologica complessiva
Backer 2015	Alto rischio	Alto rischio	NO	Basso rischio	Basso rischio		Moderata
Sim 2014	Basso rischio	Basso rischio	Singolo cieco (lo specialista addetto alla fecondazione assistita)	Basso rischio	Basso rischio (10 = 20%)		Buona

	Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES							
	Selezione				Comparabilità	*Outcome*		
Studio	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	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 affinchè l'*outcome* si verifichi?	Adeguatezza del *follow-up* delle coorti
Bao 2014	1	1		1	1	1	10 anni	1
Bao 2013	1	1		1	1	1	10 anni	1
Haugen 2014	1	1	1	1	1	1	1	1
Jensen 2015	1	1	1	1	1	1	fino a 36 mesi	1
Moore Simans 2012	1	1	1	1	1	1	1	1
Chavarro 2012	1	1	1	1	1	1	1	1

Studio	**Disegno dello studio**	**Popolazione**	**Test**	***Outcome* primario**	***Outcomes* secondari**	***Follow-up***	**Risultati**
Backer 2015	RCT	26 donne obese che si sottopongono a IVF	programma di riduzione del P	Effetto della dieta su variabili metaboliche, leptin and ghrelin concentrations, e riproduttive		12 settimane	Nel gruppo trattato: 3 gravidanze spontanee, + 85,4% di oociti e maggiore riduzione in body mass, BMI,% di *body fat, waist: hip ratio*, e leptina nel LGI-*diet group* che nel *control group* (P <0.05).
Chavarro 2012	Coorte	170 donne sottoposte a ART	BMI (5 categorie: <20 kg/m^2, 20-22,4 kg/m^2, 22,5-24,9 kg/m^2, 25-29,9 kg/m^2 and ≥30 kg/m^2) e modifiche del P a breve termine, categorizzato: chi mantiene il proprio P entro 1kg del suo peso base aumento di P (1kg to 3kg, >3kg) perdita di P (−1kg to −3kg, <−3kg).	Assisted Reproductive Technology (ART) *outcomes*			The adjusted live birth rate (95%CI) è stato 42% (28%-58%) nelle donne con BMI tra 20 and 22,4 kg/m^2 and 23% (14%-36%) tra *overweight* o *obese women* (p,trend=0,03). La adjusted proporzione di oociti è stata 87% (80%, 92%) per donne che hanno perso 3kg o più e 76% (66%, 84%) per donne il cui P è rimasto stabile (p,trend=0.002) La perdita di P non era correlata con positive βhCG, gravidanza o *live birth rates*

Studio	**Disegno dello studio**	**Popolazione**	**Test**	***Outcome* primario**	***Outcomes* secondari**	***Follow-up***	**Risultati**
Haugen 2014	Coorte	56.101 donne del *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), reclutate dal 1999 al 2008	P pre-concezionale rilevato con questionario tra 6 e 18 mesi *post partum*	Valutare se il GWG diverso dalle IOM *recommendation* nella popolazione *Norwegian* è associato a <rischio di complicanze in gravidanza come *hypertension*, *low* e *high birth weight*, preeclampsia, cesareo d'urgenza, materno *post partum weight retention* (PPWR) a 6 e 18 mesi.		6 mesi *post-partum*	GWG <IOM rec.) aumenta il rischio di basso P alla nascita tra le nullipare di P normale. GWG >IOM rec. aumenta significativamente il rischio di ipertensione, alto P alla nascita, preeclampsia e *emergency cesarean delivery* sia nullipare che donne normopeso pluripare. Risultati simili nelle donne in sovrappeso, ma non >rischio di ipertensione *parous women* with GWG >IOM rec.
Sim 2014	RCT	49 donne partecipanti obese (*body mass index* [BMI]) ≥30 kg/m^2) female patients aged 18-37 years, intending to commence their IVF, ICSI				12 mesi	*Pregnancy rate* nel gruppo intervento = 48% in confronto a 14% del gruppo controllo (P = 0,007), 2 cicli di trattamento per fertilità per ottenere la gravidanza in confronto a 4 del gruppo controllo (P = 0,002), e sostanziale differenza nel n° di nati vivi (44% vs 14%; P = 0,02).
Bao 2014	Coorte	21,411 singleton pregnancies in the *Nurses' Health Study II*	Valutare 3 regimi di assunzione di carboidrati pre-concezionali registrato con questionario validato FFQ	Sviluppo di Diabete gestazionale		10 anni	Multivariable-adjusted RRs (95% CIs) of GDM for comparisons of highest with lowest quartiles were 1.27 (1.06, 1.51) for the overall LCD score (P-trend = 0.03), 1.36 (1.13, 1.64) for the animal LCD score (P-trend = 0.003), and 0.84 (0.69, 1.03) for the vegetable LCD score (P-trend = 0.08).
Bao 2013	Coorte	21,411 singleton pregnancies in the Nurses' Health Study II	Valutare due diversi regimi di assunzione di proteine pre-concezionali registrato con questionario validato FFQ	Sviluppo di Diabete gestazionale		10 anni	
Jensen 2015	coorte	311 Danish bambini nello SKOT (Complementary and Young Child Feeding - Impact on Short and Long Term Development and Health;	P, L, BMI; Body composition con impedenzometria. Analisi per le seguenti covariate: sex, birth weight, birth length, gestational age at birth (12 missing), maternal weight gain during pregnancy (8 missing), smoking during pregnancy (yes/no) (3 missing), duration of exclusive (3 missing) or any (11 missing) breastfeeding, and age at introduction to solids and each of the growth. curve	BMI e composizione corporea a 3 anni		fino a 36 mesi. Perdite al *follow-up*= 19/311	Un allattamento al seno più lungo è associato con un più precoce picco in infant BMI (P = 0.0003) ed una più bassa prepeak velocity (P , 0.0001). Il BMI al picco ed il pre-picco era positivamente associato con la massa magra e grassa a 3 anni. (all P = 0.0001), mentre picchi ad età successive erano associati con più basse fat mass, fat mass index and fat-free mass index. Tutte le caratteristiche del BMI peak sono associate con la composizione corporea a 3 anni, suggerendo che caratteristiche e determinanti del BMI peak sono importanti per comprendere l'early obesity a 3 anni (all P = 0.001).
Johansson 2015	coorte	627,693 gravidanze singole dal Swedish Medical Birth Register dal 2006 al2011, di cui 670 in donne sottoposte a chirurgia bariatrica e di cui si conosce il P precedente. Fino a 5 controlli per gravida, matched per pre-surgery body-mass index (BMI; we used early-pregnancy BMI in the controls), age, parity, smoking history, educational level, and delivery year		valutare il rischio di risks of gestational diabetes, large for-gestational-age infants, preterm birth, congenital malformations, and stillbirth nelle donne sottoposte a chirurgia bariatrica		dal 2006 al 2011	Le gravidanze dopo chirurgia bariatrica, se confrontate con *matched control pregnancies*, sono associate con <rischio di DMG (1.9% vs. 6.8%; odds ratio, 0.25; 95% confidence interval [CI], 0.13 to 0.47; P<0.001) e large-for-gestational- age infants (8.6% vs. 22.4%; odds ratio, 0.33; 95% CI, 0.24 to 0.44; P<0.001).Al cobntrario, sono correlate con >rischio di small-for-gestational- age infants (15.6% vs. 7.6%; odds ratio, 2.20; 95% CI, 1.64 to 2.95; P<0.001) e gravidanza di minore durata (273.0 vs. 277.5 days; mean difference −4.5 days; 95% CI, −2.9 to −6.0; P<0.001), sebbene il rischio di parto pretermine non sia SS (10.0% vs. 7.5%; odds ratio, 1.28; 95% CI, 0.92 to 1.78; P = 0.15). Il rischio di morte in gravidanza o infantlie è 1.7% versus 0.7% (odds ratio, 2.39; 95% CI, 0.98 to 5.85; P = 0.06). No differenze SS per malformazioni congenite
Li 2015	coorte storica	48,867 donne nelle proncipali regioni cinesi	pre-pregnancy BMI e GWG	BMI e composizione corporea a 3 anni		dal 1.1.2011 al 31.12.2011	Donne con eccessivo GWG hanno un aumentato rischio di ipertensione (Sovrappeso - adjusted OR 2.55; 95% CI = 1.92-2.80) Obesità - OR= 8.79[7.06-10.96]. Diabete gestazionale Sovrappeso OR= 2.22[1.98-2.49] Obesità - OR= 5.24[4.23-6.51]. Postpartum hemorrhage (adjusted OR = 1.50[1.30-1.74]); Eccessivo GWG LGA Sovrappeso - OR = 2.55[2.32-2.80] Obesità - OR = 3.95[3.20-4.87] Nelle donne sottopeso, il basso GWG era associato con un aumentato rischio di partorire un bambino SGA
Moore Simans 2012	coorte storica	11203 nati	GWG aderenza basata su raccomandazioni BMI-specifiche	Associazione tra SGA / LGA e GWG aggiustata per BMI pre-pregnancy e fattori confondenti		Fino al parto	Eccessivo GWG è associato ad aumentato ODDS per LGA (1.76 IC= 1.38-2,24) e diminuito per SGA (0.64 IC= 0.47-0.89). Risultati inversi e SS per GWG inadeguati. Indipendentemente dal BMI pre-pregnancy, gli sforzi per avere adeguati GWG sono essenziali per ridurre il rischio di LGA e SGA.

ALCOOL

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	**Ricerca sistematica delle evidenze**	***Grading* delle raccomandazioni**	**Valutazione complessiva LG**
NICE 2008-2016 Antenatal care	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2012 preventive activity redbook	Si	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
NICE 2013 Fertility	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
SOGC_GL_2015 Canadian Alcohol in Pregnancy Guidelines	SI (non nella stesura, ma nella revisione)	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2012 _infant_feeding_guidelines	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Lukas 2014	SI	solo l'estrazione dei dati	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8
Flak 2013	SI	no	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8

	Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES							
	Selezione				Comparabilità	*Outcome*		
Studio	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	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 affinchè l'*outcome* si verifichi?	Adeguatezza del *follow-up* delle coorti
Kesmodel 2015	1	1	self-reported	1	1	1	1	1
Skogerbø 2013	1	1	self-reported	1	1	1	1	1
Underbjerg 2012	1	1	self-reported	1	1	1	1	1
Polańska 2015	1	1	1	1	1	1	Ad 1 anno. Perdita al *follow-up* a 2 anni >30%	Ad 1 anno
Pei 2015	1	1	1	1	1	1	1	1
ESCLUSI								
Skogerbø 2012	1	1	self-reported	1	1	1	1	PERDITA AL *FOLLOW-UP* =25%

	Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES							
	Selezione				Comparabilità	Eposizione		
	La definizione di caso è adeguata	Rappresentatività dei casi	Selezioni dei controlli (community)	Definizione dei controlli (NO *outcome*)	Comparabilità dei casi e dei controllii sulla base del disegno o dell'analisi	Accertamento dell'esposizione	Stessa esposizione per casi e per controlli	Non response rate
Orsi 2015	SI	SI	SI	SI	Sì, matching	SI	SI	7%-14%

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	*Outcome* primario	*Outcomes* secondari	*Follow-up*	Risultati
Kesmodel 2015	coorte	154 donne arruolate al momento della consulenza pre-concezionale, suddivise in 3 gruppi (0, 15-21, =/>22 drinks/settimana)	Valutazione neuropsicologica completa a 5 anni. Intelligenza, WPPSI-R. Attenzione, TEACh5 - Funzioni esecutive, BRIEF - Funzioni motorie, MACB	Intelligenza, attenzione, funzioni esecutive e motorie del bambino a 5 anni		60-64 mesi	Non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti fino a 15 drinks/settimana (1 drink = 12 gr alcol) Assunzioni >22 drinks/settimana sono invece associati a più bassi scores per QI ed attenzione. Non ci sono differenze SS nelle funzioni esecutive e motorie
Polańska 2015	Studio di coorte	538 gestanti	Questionario e test specifici in relazione a fattori di esposizione ed *outcomes*	Sviluppo cognitivo a 12 e 24 mesi, linguaggio e attività motoria		a 12 mesi. Perdita al *follow-up* >30% a 24 mesi	Per il consumo registrato (max 1-3 volte al mese) non ci sono differenza SS nello sviluppo neurocognitivo o abilità motorie o linguaggio
Skogerbø 2013	coorte	1.628 donne, suddivise in base all'assunzione di alcol (0, 1-4, 5-8, ≥9 drinks per week) e in base agli episodi di *binge drinking* , definiti come ≥5 drinks in una occasione per settimane 1-2, 3-4, 5-8, 9 o più.	*Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), *screening* comportamentale a 5 anni	Valutazione del comportamento a 5 anni		60-64 mesi	Non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti; tuttavia i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >5 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di *binge drinking* all'inizio della gravidanza
Underbjerg 2012	coorte	1.628 donne, suddivise in base all'assunzione di alcol (0, 1-4, 5-8, ≥9 drinks per week) e in base agli episodi di binge drinking , definiti come ≥5 drinks in una occasione per settimane 1-2, 3-4, 5-8, 9 o più.	Teach 5	Valutazione dell'attenzione selettiva e sostenuta a 5 anni		60-64 mesi	Non ci sono differenze SS tra esposti e non esposti; i risultati dell'analisi stratificata riportano un maggior rischio nei bambini la cui madre ha bevuto >9 drinks/settimana o che ha avuto più di 2 episodi di binge drinking all'inizio della gravidanza, ma la differenza non è SS quando si aggiusta per fattori confondenti.
Orsi 2015	caso-controllo	747 casi, 1421 controlli, pazienti <15 anni dall'ESTEL-LE study. Casi dal *National Registry of Childhood Hematopoietic Malignancies* (NRCH) e controlli estratti dalla popolazione generale con il *quota sampling method*.	OR di differenti fattori di esposizione (fumo, alcol, caffè e bevande) per leucemie acute e croniche. Alcol-frequenza assunzione: (0;\1 glass/week; 1-2 glasses/week;[2 glasses/week). Caffè o the.(0, =<1 cup/day;[1-2 cups/day; >2 cups/day). Fumo materno 0= <1-4 cigarettes/day; 5-10 cigarettes/day; 11 o più cigarettes/day. Fumo passivo per >15 minuti al giorno. 0=<1-9 cigarettes/day; 10-15 cigarettes/day; 16 or more cigarettes/day	Valutare il ruolo di fumo parentale, alcool e caffè in gravidanza e la possibile interazione con le leucemie		Caso-controllo, reclutamento nel 2010-2011, <15 anni.	Non ci sono associazioni con assunzione di CAFFÈ e ALCOL (ma *trend dose* risposta che aumenta per associazione alcol e fumo). Per assunzioni >2 tazze al giorno (caffè americano) per ALL [OR = 1,3 (1,0-1,8)]. Nessun aumento del rischio per LMA. No associazione con FUMO MATERNO riscontrata un associazione con FUMO PATERNO *pre-conception* OR = 1,5 (1,0-2,3) *paternal smoking*; in gravidanza OR = 1,7 (1,1-2,5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcol non cambiano il risultato
Pei 2015	coorte storica	29.098 nati tra il 2010 -2013, 9% di tutti i nati della provincia di Shaanxi selezionati con randomizzazione.	Survey strutturata e condotta da personale specializzato, diagnosi definite in base al ICD-10 e controllate con dati da registri ospedalieri. Esposizione ai fattori di rischio categorizzata: Alcol-frequenza assunzione: (no, <1/week, 1/week). Caffè o the. (no, yes). Fumo passivo per >15 minuti al giorno. (no, <1/week, 1/week)	*Prevalence Risk Rate* (PRR) di differenti fattori di esposizione (fumo, alcol, caffè e bevande) *per Birth defects* (BD).		Dall'esposizione in gravidanza alla nascita	216,17 BD per 10.000 nati vivi. Analisi aggiustate per fattori socio-demografici confondenti. ALCOL - Nervous system (PRR:14,67, 95%CI: 1,94, 110,92), sistema cardiovascolare (CVS) (PRR:3,22, 95%CI: 1,02, 10,16) and oral clefts (PRR:9,02, 95%CI: 2,08, 39,10) PRR BD overall Non significativo. FUMO PASSIVO malformazioni occhio, orecchio, testa e collo (PRR:1,95, 95%CI: 1,15, 3,33), CVS (PRR:1,70, 95%CI: 1,25, 2,31) e sistema respiratorio (RS) (PRR:9,94, 95%CI: 2,37, 41,76) BD overall (PRR: 1,53, 95%CI:1,27, 1,84). CAFFÈ e THE - CVS (PRR: 2,44, 95%CI: 1,33, 4,46) e organi genitali (PRR:14,72, 95%CI: 1,87, 116,11). PRR BD overall non significativo. Questi risultati devono tener conto anche di fattori confondenti non noti.

FUMO

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	**Ricerca sistematica delle evidenze**	***Grading* delle raccomandazioni**	**Valutazione complessiva LG**
NICE 2008-2016 Antenatal care	SÌ	SÌ	SÌ	Buona qualità metodologica
AU 2012 preventive activity redbook	SÌ	SÌ	SÌ	Buona qualità metodologica
CC SNLG 2011_Disturbi_Apprendimento	SÌ	SÌ	SÌ	Buona qualità metodologica
NICE 2013 Fertility	SÌ	SÌ	SÌ	Buona qualità metodologica
NHLBI Expert Panel 2012 cardiovascular risk	NO	SÌ	SÌ	Buona qualità metodologica

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Rosen 2015 (?)	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Feleszko 2014	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Jones 2012	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	10
Baxi 2014 (?)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	10
Been 2014	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Chen 2013	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	8
Burke 2012	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	7
Farber 2015	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
Fernandez 2015	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Holland 2015	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Huang 2014	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	9
Riedel 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	8
Saulyte 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Tinuoye 2012	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
ESCLUSE												
Ferrante 2015												
Chen 2012	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	6
Clifford 2012	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	5
Ekblad 2014 (no RS)												
Hong 2014 (No RS)												
Klimentopoulou 2012	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI	6
Lee 2013	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	6
Liu 2014 (non RS)												
Meo 2014 (NO RS)												
Pirini 2015 (NO RS)												
Weng 2012	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
Shannon 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	8
Dick 2014	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	6
Jara 2014	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Aldrich 2015												
Wu 2014												
Brewer-Smyth 2014												
Black 2012												
CDC 2013												
Chu 2014												

	Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES							
	Selezione				Comparabilità	*Outcome*		
Studio	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	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 affinchè l'*outcome* si verifichi?	Adeguatezza del *follow-up* delle coorti
Blatt 2015 (Coorte storica)	1	1		1	1	1	1	1
Polańska 2015	1	1	1	1	1	1	A 1 anno. Perdita al *follow-up* a 2 anni >30%	A 1 anno
Grarup 2014	1	1		1	1	1	1	1
Ting-Jung 2013	1	1		1	1	1	1	1
Carlsten 2012	1	1	1	1	1	1	1	1
Møller 2014	1	1		1	1	1	1	1
Pei 2015	1	1	1	1	1	1	1	1

	Newcastle Quality Assessment Scale - CASO CONTROLLO STUDIES								
	Selezione				Comparabilità	Esposizione			
La definizione di caso è adeguata	Rappresentatività dei casi	Selezioni dei controlli (community)	Definizione dei controlli (no *outcome*)	Comparabilità dei casi e dei controllii sulla base del disegno o dell'analisi	Accertamento dell'esposizione	Stessa esposizione per casi e per controlli	La definizione di caso è adeguata	Rappresentatività dei casi	*Non response rate*
Milne 2011 CC	1	1							
Orsi 2015	SI	SI	SI	SI	SÌ, matching	SI	SI	7%-14%	7%-14%

Studio	**Disegno dello studio**	**Popolazione**	**Test**	***Outcome* primario**	***Outcomes* secondari**	***Follow-up***	**Risultati**
Blatt 2015	studio di coorte retrospettivo	927.424 sche nascita da madri fumatrici e non fumatrici. 75% non fumatrici		fetal growth restriction less than the 10th and less than the 5th percentiles		studio retrospettivo nascite dal 2006 -2012	OR se fumo solo 1 trimestre 10° e 5° P1.19 (1.13-1.24) and 1.25 (1.17-1.33) and 1.67 (1.57-1.78) . Se tutta la gravidanza 2.26 (2.22-2.31) and 2.44 (2.37-2.51)
Polańska 2015	Studio di coorte	538 gestanti	Questionario e test specifici in relazione a fattori di esposizione ed *outcomes*	Sviluppo cognitivo a 12 e 24 mesi, linguaggio e attività motoria		a 12 mesi. Perdita al *follow-up* >30% a 24 mesi	Nei figli di madri con alti livelli di cotinina, minore sviluppo cognitivo, di linguaggio e motorio a 1 e 2 anni
Carlsten 2012	studio di coorte prospettico	545 neonati di Vancouver e Winnipeg	dosaggio cotinina sul cordone alla nascita in 275 bambini e in 365 dosaggio urine cotinina: cra 12 mesi. Questionari ai genitori alla fine della gravidanza, ad1 ,2 e 7 anni.	presenza di *wheeazing* a 2 anni e di asma a 7 anni		7 anni	Biomarker- and questionnaire-based assessment of ETS in early life lead to similar estimates of ETS-associated risk of recurrent wheeze and asthma.
Ting-Jung 2013	studio di coorte	24.200 gestanti intervistate 6 mesi dopo la fine della gravidanza	questionario strutturato	association of the amount of parental smoking during the different pregnancy stages with birth weight and the incidence of preterm delivery			Maternal smoking decreased birth weight. Compared with the nonsmoking groups, all the maternal smoking groups had higher incidences of LBW, SGA, and preterm birth infants, especially when the mothers smoked >20 cigarettes/day. The association of paternal smoking with LBW, SGA, and preterm birth infants was insignificant.
Grarup 2014	studio di coorte	Studio prospettico su 500 donne in gravidanza, 65 (18,4%) esposte a fumo passivo.	questionario	valutare l'associazione tra diversi livelli di esposizione e frequenza e gravità di episodi di asma		Pregnansy	Rispetto alle fumatrici non esposte avevano un <FEV1 e FENO e sono trattate con dosi più alte di ICS. Il 55.4% riferisce almeno un episodio di asma non controllata, rispetto alle non esposte. Rischio di avere almeno un episodio di asma non controllato: Odds Ratio =2.9 (95% CI1.4 to 5.9; p = 0.004). Nessuna interazione con l'intensità dell'asma, valutata come step di trattamento, ed esposizione a fumo attivo o passivo.

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	*Outcome* primario	*Outcomes* secondari	*Follow-up*	Risultati
Møller 2014	coorte	Danish National Birth Cohort (DNBC). 101.042 donne. Ultimo questionario = 53.188	questionario			7 anni	Genitori spesso in sovrappeso o obesi di basse condizioni socio-economiche. Fumo in gravidanza (OR: 1.31, 95% CI: 1.15-1.48) e dopo la nascita (OR: 1.76, 95% CI: 1.58-1.97, rispettivamente) è significativamente associato a sovrappeso a 7 anni (9.4%)
Milne 2011	caso - controllo	388 casi 868 controlli		Sviluppo di LLA		dalla nascita a 15 anni	Associato a maggior rischio di LLA con fumo materno, ma con fumo paterno (>15 sigarette/die) intorno al periodo del concepimento e >20 sigarette/die (OR= 1.44 (95% *confidence interval*: 1.24, 1.68)
Orsi 2015	caso-controllo	747 casi, 1.421 controlli, pazienti <15 anni dall' ESTELLE study. Casi dal National Registry of Childhood Hematopoietic Malignancies (NRCH) e controlli estratti dalla popolazione generale con il *quota sampling method*.	OR di differenti fattori di esposizione (fumo, alcol, caffè e bevande) per leucemie acute e croniche. Alcol-frequenza assunzione: (0;\1 glass/week; 1-2 glasses/week;[2 glasses/week) . Caffè o the.(0, =<1 cup/day;[1-2 cups/day; >2 cups/day). Fumo materno 0= <1-4 cigarettes/day; 5-10 cigarettes/day; 11 o più cigarettes/day. Fumo passivo per >15 minuti al giorno. 0=<1-9 cigarettes/day; 10-15 cigarettes/day; 16 or more cigarettes/day	Valutare il ruolo di fumo parentale, alcol e caffè in gravidanza e la possibile interazione con le leucemie		Caso-controllo, reclutamento nel 2010-2011, <15 anni.	Non ci sono associazioni con assunzione di CAFFÈ e ALCOL (ma trend dose risposta che aumenta per associazione alcool e fumo) . Per assunzioni >2 tazze al giorno (caffè americano) per ALL [OR = 1.3 (1.0-1.8)]. Nessun aumento del rischio per LMA. No associazione con FUMO MATERNO riscontrata un associazione con FUMO PATERNO pre-conception OR = 1.5 (1.0-2.3) paternal smoking; in gravidanza OR = 1.7 (1.1-2.5). Aggiustamenti tra sigaretta ed alcool non cambiano il risultato
Pei 2015	coorte storica	29.098 nati tra il 2010 -2013, 9% di tutti i nati della provincia di Shaanxi selezionati con randomizzazione.	Survey strutturata e condotta da personale specializzato, diagnosi definite in base al ICD-10 e controllate con dati da registri ospedalieri. Esposizione ai fattori di rischio categorizzata: Alcol-frequenza assunzione: (no, <1/week, 1/week). Caffè o the. (no, yes). Fumo passivo per >15 minuti al giorno. (no, <1/week, 1/week)	Prevalence Risk Rate (PRR) di differenti fattori di esposizione (fumo, alcool, caffè e bevande) per Birth defects (BD).		Dall'esposizione in gravidanza alla nascita	216.17 BD per 10000 nati vivi. Analisi aggiustate per fattori socio-demografici confondenti. ALCOOL - Nervous system (PRR:14.67, 95%CI: 1.94, 110.92), sistema cardiovascolare (CVS) (PRR:3.22, 95%CI: 1.02, 10.16) and oral clefts (PRR:9.02, 95%CI: 2.08, 39.10) PRR BD overall Non significativo. FUMO PASSIVO malformazioni occhio, orecchio, testa e collo (PRR:1.95, 95%CI: 1.15, 3.33), CVS (PRR:1.70, 95%CI: 1.25, 2.31) and sistema respiratorio (RS) (PRR:9.94, 95%CI: 2.37, 41.76) BD overall (PRR: 1.53, 95%CI:1.27, 1.84).. CAFFÈ e THE - CVS (PRR: 2.44, 95%CI: 1.33, 4.46) and organi genitali (PRR:14.72, 95%CI: 1.87,116.11). PRR BD overall non significativo. Questi risultati devono tener conto anche di fattori confondenti non noti.

FARMACI

Linea Guida	**Valutazione metodologica**			
	Multidisciplinarietà del panel	**Ricerca sistematica delle evidenze**	***Grading* delle raccomandazioni**	**Valutazione complessiva LG**
AU 2012 preventive activity redbook	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
CC SNLG 2011_Disturbi_Apprendimento	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
SIGN 2012 Perinatal mood disorders	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
SOGC 2011 substance	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Bolea_Alamanac 2013	SI	NS	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	7
Committee on Obstetric Practice 2015 (Non RS)												
Metz 2015 (Non RS)	SI	NS	SI	NO	NO	SI	Sono riportati limiti e commenti	SI	NS	NO	SI	6
Parikh 2014 (Non RS)												
ESCLUSE												
Jaques 2014 (non RS)												
Orsolini 2015	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	4

	Newcastle Quality Assessment Scale - COHORT STUDIES							
	Selezione				Comparabilità	*Outcome*		
Studio	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	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 affinchè l'*outcome* si verifichi?	Adeguatezza del *follow-up* delle coorti
Meador 2014		1	1	1	1	1	1	1

Studio	**Disegno dello studio**	**Popolazione**	**Test**	***Outcome* primario**	***Outcomes* secondari**	***Follow-up***	**Risultati**
Meador 2014	Coorte, prospettico	177 madri (per 181 bambini) della coorte di 311 bambini di uno studio sugli AED. Gruppo BF (76 madri) e nBF (101). Differenze SS al baseline per QI ed assunzione di folati, inserite poi come covariate nel modello di correlazione. Madri che assumono AED in monoterapia.	*Differential Ability Scale*. Scale di valutazione QI ed abilità specifiche a 6 anni	QI a 6 anni	BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Function. Verbali, non verbali, memoria, esecutive, Parent BRIEF.	6 anni	Differenze SS in QI e Funzioni verbali nei bambini all'età di 6 anni NON ALLATTATI AL SENO , essenzialmente nel gruppo che assumeva Valproato.

DIETA VEGETARIANA-VEGANA

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Foster 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	10
Piccoli 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	NO	NO	SÌ	NO	SÌ	6

FERRO E NEUROSVILUPPO

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Hermoso 2011	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	10
Abdullah 2012	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SI	SÌ	SÌ	SI	SÌ	SÌ	SÌ	9
Wang 2013	SÌ	SÌ	SÌ	SI	SÌ	SÌ	SÌ	SI	SÌ	SÌ	SÌ	11
Low 2013	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SI	SÌ	SÌ	SÌ	10
U.S. Preventive Task Force 2015	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SI	SÌ	SÌ	SÌ	10
ESCLUSE												
Pasricha 2013 (dati già inclusi in RS 2015)												
Guo 2015	1	1	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	6

	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							
Lozoff 2014	*Follow-up* a 10 anni RCT	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio >30%	Basso rischio	Basso rischio	Bassa

SUPPLEMENTI

Linea Guida	**Valutazione metodologica**			
	Multidisciplinarietà del panel	**Ricerca sistematica delle evidenze**	**Grading delle raccomandazioni**	**Valutazione complessiva LG**
AU 2012 preventive activity redbook	SÌ	SÌ	SÌ	Buona qualità metodologica
LG EAACI 2014 Allergie Alimentari	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
Consensus SIPPS/SIAIP 2014 Prevenzione Allergie	NO	SI	NO	Buona qualità metodologica
WAO 2015 Probiotics	NO	SI	SI	Buona qualità metodologica
World Health Organization (WHO) 2013 Calcium	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
Consensus SIPPS 2015 vit. D	NO	SI	NO	Buona qualità metodologica
ESCLUSE				
FIGO 2015 (Documento di Consenso)	SÌ	NO	NO	Moderata qualità metodologica

	AMSTAR											
Revisione Sistematica	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
Dean 2014	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	7
Buppasiri 2015	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
De Regil 2016	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Haider 2015	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Rumbold 2016 (vit E)	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Rumbold 2016 (vit C)	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Ota 2015 (Kcal e protein)	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Ota 2015 (Zn)	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Pena-Rosas 2015	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	11
Devakumar2016 Follow-up Haider 2015)	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NA	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NA	SÌ	9
Gould 2013	SÌ	SÌ	SÌ	NO	NO	SÌ	SÌ	SÌ	SÌ	NO	SÌ	8
ESCLUSE												
Chmielewska 2014 (NON RS)												

	Assessment risk of bias						
Studio	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias	Valutazione metodologica complessiva
Alderman 2014	(Cluster stratificata) basso rischio	Alto rischio	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Moderata
Hauner 2012	Basso	Alto rischio	Basso rischio (cecità degli ecografisti)	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
Makrides 2010	Basso	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
Glould 2016	Basso	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
Muhlhausler 2016	Basso	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Buona
ESCLUSI							
Brei 2016	*Follow-up* di Hauner 2012	Alto rischio	Basso rischio	Alto rischio	Basso rischio	Basso rischio	Bassa

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Alderman 2014	Cluster RCT in aperto	1.460 donne in 28 villaggi africani per 2.057 gravidanze	Integrazione proteica/ calorica per 20 sett. In gravidanza o per 20 sett. durante l'allattamento	Valutare l'efficacia dell'integrazione dietetica nel favorire il neurosviluppo		20 anni	*Follow-up* a 19-20 anni sul neurosviluppo. Supplementazione calorica/proteica per 20 settimane in gravidanza (il gruppo controllo ha ricevuto la supplementazione durante l'allattamento!), Nessuna differenza SS ai vari test
Hauner 2012	RCT in aperto	208 gravide sane	1.020 mg DHA and 180 mg EPA dalla 15° settimana fino a 4 mesi in allattamento	BMI a 1 anno	valutazione grasso viscerale con ecografia	1 anno	Nessuna differenza tra trattati e controlli
Makrides 2010	RCT in doppio cieco contro placebo	2.399 gravide sane e 726 bambini, compresi i pre-termine	800 mg di DHA nella 2° metà di gravidanza	Depressione post-partum a 6 sett. e 6 mesi. Sviluppo cognitivo e linguaggio a 18 mesi		6 mesi per le madri, 18 mesi per i figli	Nessuna differenza tra trattati e controlli
Gould 2016	*Follow-up* a 3 anni di Makrides 2010 DOMINO RCT			QI valutato con la *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Second Edition*.	Misure specifiche di funzioni esecutive (Fruit Stroop and the Rey Complex Figure), attention (Test of Everyday Attention for Children), memory and learning (Rey Auditory Verbal Learning Test), language (Clinical Evaluation of Language Fundamentals, Fourth Edition) and basic educational skills (Wide Range Achievement Test, Fourth Edition)	7 anni	Nessuna differenza tra trattati e controlli
Muhlhausler 2016	*Follow-up* a 7 anni di Makrides 2010 DOMINO RCT			BMI z score e % grasso corporeo		3 anni	Nessuna differenza tra trattati e controlli

SECONDO SEMESTRE DI VITA

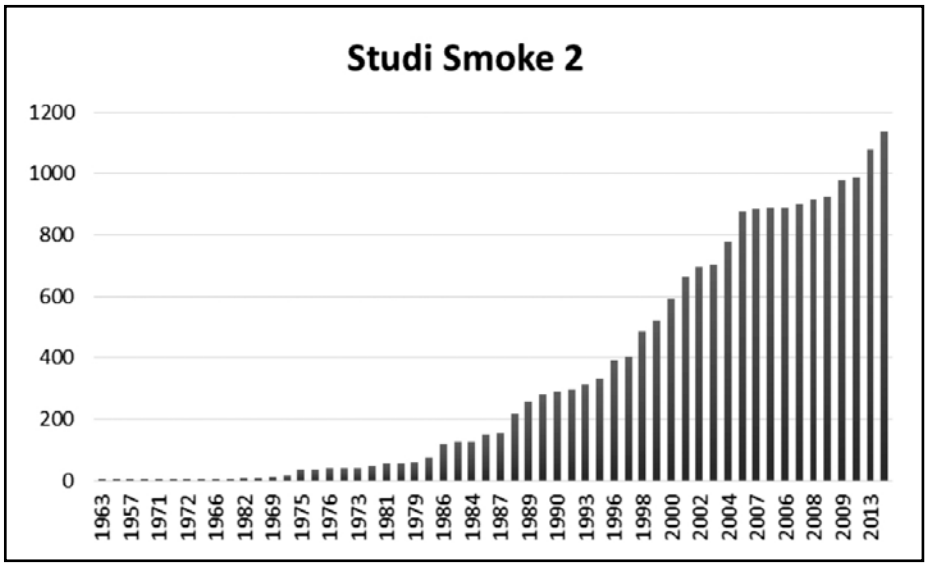
Linea Guida - Consensus	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
AHA 2012 Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease	NO	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2012 _infant_feeding_guidelines	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2013 n55_australian_dietary_ guidelines	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
AU 2012 preventive activity redbook	Si	Sì	Si	Buona qualità metodologica
LG EAACI 2014 Allergie Alimentari	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
Consensus SIPPS/SIAIP 2014 Prevenzione Allergie	No	SI	NO	Buona qualità metodologica
EFSA 2010 LIPIDI	SI	NO	NO ma le raccomandazioni sono ben motivate	Buona qualità metodologica
EFSA 2013 infant e children	SI	NO	NO ma le raccomandazioni sono ben motivate	Buona qualità metodologica
USPSTF 2015 Screening iron deficiency	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
NHLBI Expert Panel 2012 cardiovascular risk	NO	SI	SI	Buona qualità metodologica

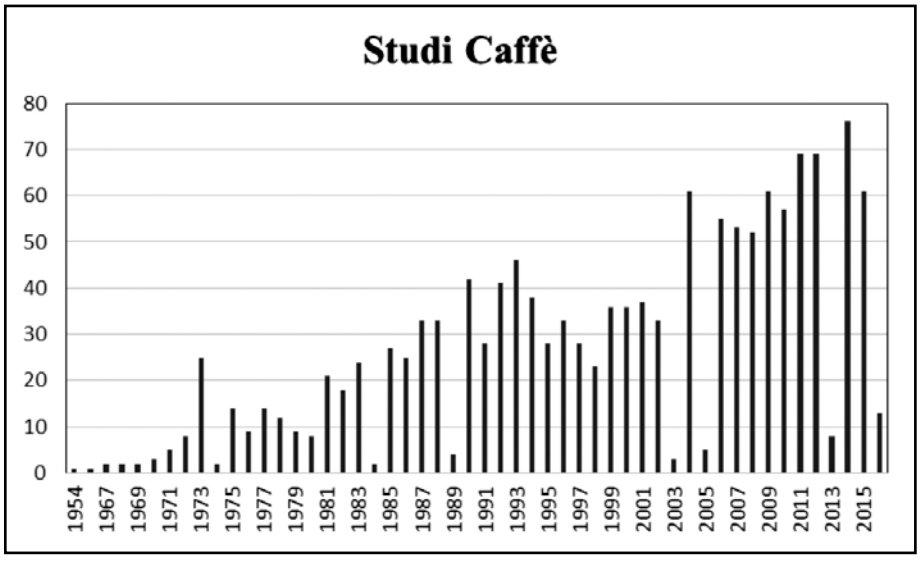
	AMSTAR											
Revisione Sistematica	1. È stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. È stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) 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
Demicheli 2012-Vaccines for measles, mumps and rubella in children	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SINO	SI	SI	NO	SI	10
Maglione 2014 Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children:	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	9
Taylor 2015- Vaccines are not associated with autism:	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	10
Szajewska 2015	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	9
Silano 2016	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Pierce 2015	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	non applicabile	NO	SI	8
Weng SF 2012	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9
Woo Baidal 2016												
Pierce 2013	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	non applicabile	SI	SI	8 su 10
Patro-Golab 2016	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	10
Radsell 2015	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	non applicabile	NO	SI	7 su 10
Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis Horta BL 2015	SI	SI	SI	can't answer	SI	SI	NO	SI	SI	can't answer	SI	8 su 11
Horta BL 2015	SI	SI	SI	can't answer	NO	SI	NO	SI	SI	can't answer	SI	7 su11
Yan 2015	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	10 su 11

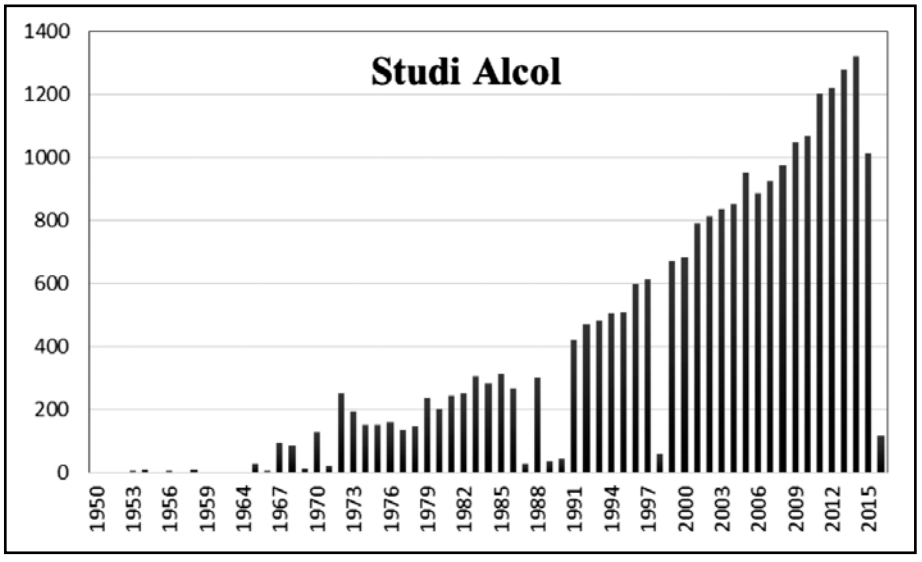
È STATA DIMOSTRATA UNA RELAZIONE TRA VACCINAZIONI E SINDROME DELLO SPETTRO AUTISTICO E/O PROBLEMI NEUROLOGICI?	**Demicheli 2012-Vaccines for measles, mumps and rubella in children**	**Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review-Maglione 2014**	**Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies -Taylor 2015**
	Per quanto riguarda la correlazione tra MPR e insorgenza di autismo questa è stata valutata in tre studi di coorte retrospettivi con il seguente OR 0,74 (95% CI 0,35 to 1,52, P = 0,49) in pazienti che erano stati vaccinati con MPR vs i non vaccinati. Anche in tre studi caso-controllo esaminati i risultati erano i seguenti OR di 0,74 (95% CI 0,35 to 1,52, P = 0,49	Il Livello di Evidenza tra vaccinazione MPR e autismo viene classificato come " *High*" con la raccomandazione di "*favors rejection" of a causal relationship between MMR and autism*". Tale raccomandazione è basata su tre studi caso-controllo.	I risultati della metanalisi sono i seguenti : per quanto riguarda la correlazione tra vaccinazioni globalmente considerate e autismo l'OR risultante è: 0,99; 95% CI: 0,92 to 1,06) o ASD (OR: 0,91; 95% CI: 0,68 to 1,20) . In maniera più specifica non vi è una relazione tra autismo e vaccinazione MMR, ovvero la vaccinazione maggiormente accusata (OR: 0,84; 95% CI: 0,70 to 1,01),
IL DIVEZZAMENTO *GLUTEN-FREE* PUÒ PREVENIRE LO SVILUPPO DI CELIACHIA?	**Szajewska 2015 Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease**	**Silano 2016 Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review**	**Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review-Woo Baidal 2016**
	L'introduzione di glutine in piccole quantità a 4 oppure a 6-12 mesi da luogo ad analoghe frequenza di diagnosi di MC nell'età successive. L'introduzione tardiva da solo luogo a un ritardo nello sviluppo dell'autoimmunità ma non a una riduzione del rischio . L'allattamento al seno non riduce la frequenza della MC.	Non vi sono evidenze riguardo la durata ottimale dell'allattamento al seno, o sulle modalita' di introduzione precoce (<4 mesi) o tardiva (>6 mesi o 12 mesi) del glutine in bambini a rischio di sviluppare una MC	
IL TIMING DI INTRODUZIONE DEGLI ALIMENTI COMPLEMENTARI PUÒ INFLUIRE SULLO SVILUPPO DI OBESITÀ NELLE ETÀ SUCCESSIVE ?	***Timing* of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Pierce 2015**	**Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. Weng 2012**	**Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. -Woo Baidal 2016**
	Il timing dell'introduzione dei cibi complementari non ha una chiara associazione con l'obesità infantile, ma l'introduzione molto precoce di cibi solidi potrebbe in effetti risultare, sulla base di un ampio studio di coorte neonatale (Brophy 2009 [2]), in un aumento dell'incidenza di obesità infantile	Weng e colleghi hanno individuato un fattore di associazione forte dell'Obesità con il rapido incremento di peso prima del divezzamento, e un fattore di associazione moderato con l'introduzione precoce dei cibi solidi	La RS di Baidal e colleghi, recentissima ma di modesta qualità metodologica (AMSTAR 6 su 10 applicabili) si occupa in particolare dei primi 1.000 giorni di vita e individua nell'introduzione molto precoce dei cibi solidi l'unico fattore di rischio per il quale esistono evidenze, per quanto moderatamente robuste, in ciò concordando pienamente con le altre principali fonti di evidenza secondaria.
LA DIVERSA QUALITÀ DEI CIBI INTRODOTTI DURANTE L'ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE DURANTE IL SECONDO SEMESTRE, PUÒ INFLUIRE SULLO SVILUPPO DI OBESITÀ NELLE ETÀ SUCCESSIVE?	**The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. Pierce 2013**	**Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review.Patro-Golab B 2016**	
	Le uniche associazioni rilevanti, provenienti da questi studi di Coorte o *Cross-Sectional* di discreta qualità metodologica in cui le rilevazioni erano ottenute con questionari, registrazioni di *intake* alimentari o con interviste, furono quelle per le variabili relative alle proteine, con una relazione diretta fra livelli di introduzione proteica durante il primo (e il secondo anno di vita) e sviluppo di Obesità a 7 e 8 anni; veniva inoltre dimostrata una relazione diretta fra gradienti di *intake* proteico e maggior sviluppo di Obesità. La maggior parte di questi risultati tendeva però a perdere la sua significatività statistica dopo l'aggiustamento per i vari fattori confondenti.	La gran parte dei suoi dati e delle conclusioni, della RS di basano sullo studio multicentrico, con pubblicazioni seriate dal 2009 al 2014, denominato CHOP *Study* (Weber 2014 l'ultima [3]). In questo importante RCT, due gruppi di lattanti ricevevano, a partire dal terzo mese di vita, una formula a bassa concentrazione proteica oppure una formula a elevata concentrazione proteica fino all'età di un anno, potendo ricevere dai 4 mesi compiuti un'AC liberale. All'ultimo *follow-up* dei 6 anni di vita, purtroppo, la perdita netta di pazienti è stata di circa il 40%, perdita che tende ad annullare quasi del tutto la validità dei risultati dell'intero lavoro, ovvero una maggior frequenza di Obesità (*adjusted* OR 2,87 (95% CI: 1,22, 6,75; P = 0,016) nel gruppo dei bambini che durante il primo anno avevano ricevuto latti a maggior concentrazione proteica.	

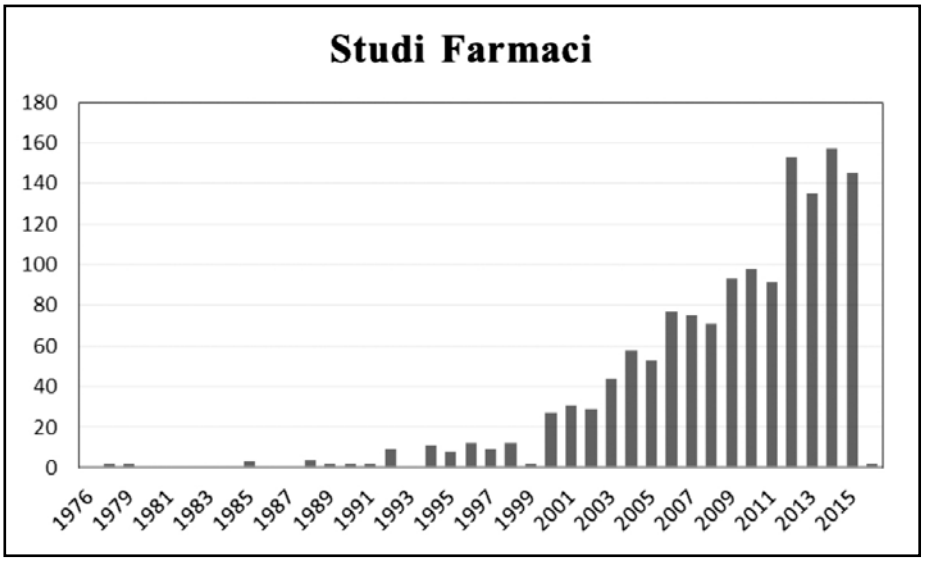
È POSSIBILE PREVENIRE LO SVILUPPO DELL'OBESITÀ AGENDO DURANTE L'INFANZIA, IN PARTICOLARE DURANTE IL SECONDO SEMESTRE DI VITA?	**Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. -Radsell 2016**		
SI	Redsell e colleghi hanno raccolto 27 trials randomizzati corrispondenti ai criteri di inclusione da loro predeterminati (sovrappeso e obesità come indicatori d'esito fino all'età di 7 anni), solo 3 dei quali erano costituiti da interventi strettamente nutrizionali, mentre gli altri 24 prevedevano anche approcci comportamentali sulle famiglie e sui bambini. La grande maggioranza degli interventi studiati erano a componenti multiple, rivolte all'educazione alimentare in senso stretto e all'educazione in generale, alla promozione di stili parentali adeguati nell'approccio ai pasti, oppure rivolti a favorire l'atteggiamento materno di "*responsiveness*" verso le sensazioni di fame e sazietà del bambino e a favorire la conoscenza delle normali reazioni di diffidenza e rifiuto verso i nuovi cibi.		
ESISTE UNA RELAZIONE FRA L'ESSERE STATI ALLATTATI AL SENO (O ESSERLO STATI PIÙ O MENO A LUNGO) E LO SVILUPPO SUCCESSIVO DELLE *NON COMMUNICABLE DISEASES* (NCDS) E DELL'INTELLIGENZA?	**The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. Ya J -2014**	**Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis -Horta BL 2015**	**Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis.-Horta BL 2015**
	I risultati della Metanalisi principale mostrano un'associazione significativa dell'allattamento materno (di qualsiasi tipo) con lo sviluppo di Obesità nelle età successive della vita: *adjusted Odds Ratio* 0,78 (IC95% 0,74-0,81) un'analisi di sottogruppo relativa a bambini con diverse durate dell'allattamento al seno, ha mostrato come durate superiori ai 7 mesi fossero associate ad aOR di 0,79 (IC95% 0,70-0,88) mentre durate inferiori a 3 mesi erano associate ad aOR 0,90 (IC95% 0,84-0,95), venendo con ciò a dimostrare un evidente gradiente dose-risposta che, negli studi osservazionali, tende a chiarire e confermare la presenza di un'associazione causale fra esposizione ed evento.	Gli studi dimostrano un'associazione significativa fra allattamento al seno e riduzione dell'obesità nelle successive epoche della vita, con OR 0,74 (IC5% 0,70-0,78), molto simile al risultato ottenuto nella metanalisi di Yan. Gli accorpamenti separati hanno evidenziato differenze molto più importanti rispetto alle metanalisi di Yan, dimostrando un grado di associazione più stretto fra allattamento materno e riduzione dell'obesità negli studi a maggiore numerosità campionaria, nelle età più piccole, nei disegni di coorte, negli studi più recenti e negli studi in cui non erano stati fatti aggiustamenti per i fattori confondenti. nessuna associazione tra allattamento e DM2, Pressione arteriosa, livello di colesterolo	I bambini allattati al seno dimostravano valori medi di QI (a età variabili da 1 a 15 anni di vita) superiori di 3,44 punti (IC95% 2,30-4,58) rispetto ai non allattati al seno, indipendentemente dal tipo di allattamento ricevuto. Si tratta di differenze oggettivamente modeste e, a ridurre ancor più la rilevanza del suddetto risultato, contribuiscono la dimostrazione che l'aggiustamento per il QI materno riduceva la differenza del QI dei bambini a + 2,62 (IC95% 1,25-3,98) e la dimostrazione che nei 4 lavori di qualità metodologica migliore tale differenza si riduceva a + 1,76 (IC95% 0,25-3,26).

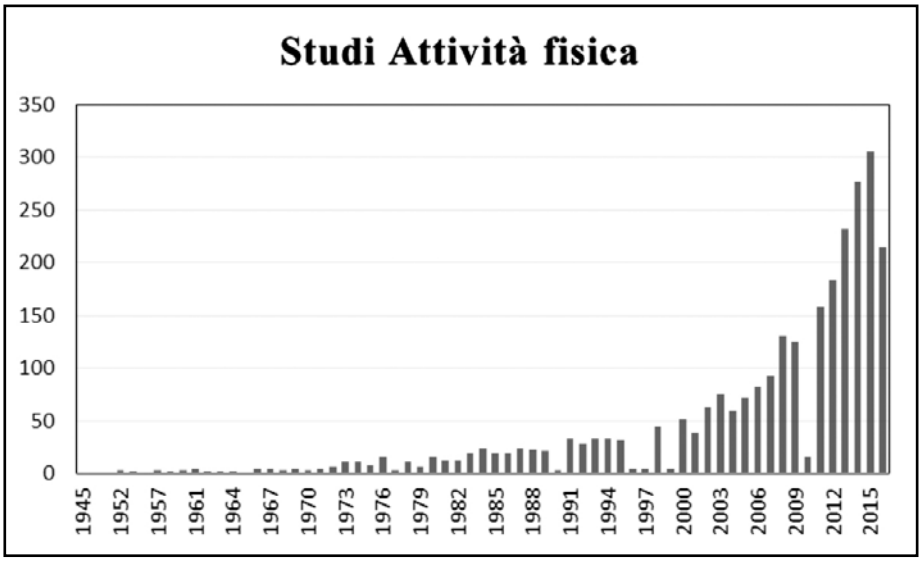
PUBBLIMETRIA

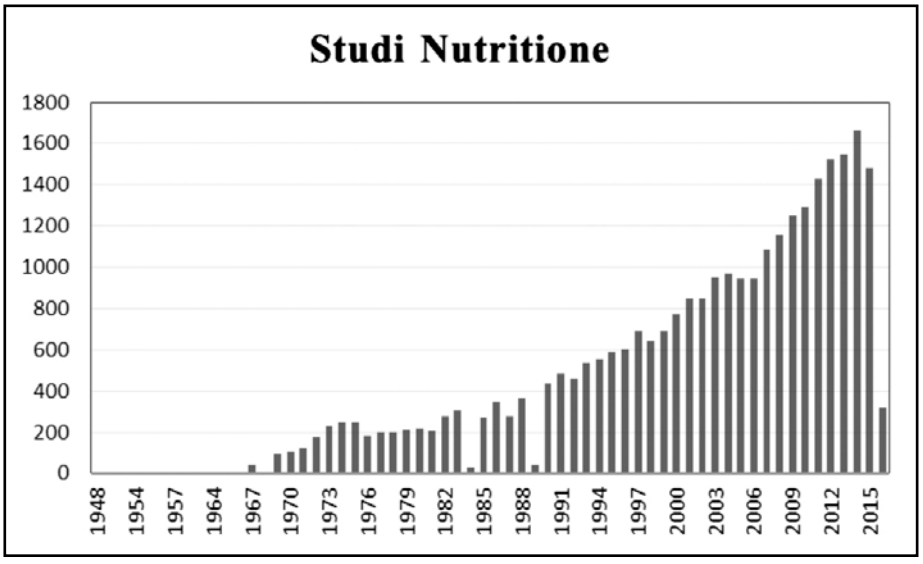







Studi Farmaci
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
1976
1979
1981
1983
1985
1987
1989
1991
1993
1995
1997
1999
2001
2003
2005
2007
2009
2011
2013
2015


Studi Attività fisica
350
300
250
200
150
100
50
0
1945
1952
1957
1961
1964
1967
1970
1973
1976
1979
1982
1985
1988
1991
1994
1997
2000
2003
2006
2009
2012
2015


Studi Nutritione
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
1948
1954
1957
1964
1967
1970
1973
1976
1979
1982
1985
1988
1991
1994
1997
2000
2003
2006
2009
2012
2015