10. Abubakar I, Laundy M, Frenche CE, Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999 to 2006. Arch Dis Child 2008;93:1017-21.

11. Adalat S, Paliwalla M, Novelli V, Riordan FA. A survey of tuberculosis services in the UK. Arch Dis Child 2008:93:575-7.

12. Taylor RE, Cant AJ, Clark JE. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening. Arch Dis Child 2008;93:200-3.

13. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidente of HIV among women in Tanzania. N Engl J Med 2008;358:1560-71.

14. Chopra M, Rollins N. Infant feeding in the time of HIV: rapid assessment of infant feeding policy and programmes in four African countries scaling up prevention of mother to child transmission programmes. Arch Dis Child 2008;93:288-91.

15. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007;357:1903-15.

16. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febbrile children whithout localizing signs post-pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child 2008 Jun 6. 17. Quian J, Ruettimann R, Romero C, et al. Impact

of universal varicella vaccination of one-vear-olds in Uruguay: 1997-2005. Arch Dis Child 2008;93:845-50. 18. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. N Engl J Med 2008;358:1580-9.

19. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. BMJ 2008;336:1487-91.

20. Pace D, Snape MD, Westcar S, et al. A novel com-

bined Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine as a booster dose for toddlers: a phase 3 open randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008;93:963-70.

21. Brabin L, Roberts SA, Stretch R, et al. Uptake of first two doses of the human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester. BMJ 2008:336:1056-8.

22. Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/ASO2D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double-blind randomised control phase I/IIb trial. Lancet 2007;370:1543-51.

23. Ehrlich HJ, Mueller M, Oh HM, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. N Engl J Med 2008;358:2573-84

24. Nicoll A. Children, avian influenza H5N1 and preparing for the next pandemic. Arch Dis Child 2008:93:433-8.



EFRO-UROLOGIA

AUMENTARE LA DOSE DI STEROIDI NELLA **NEFROSI DURANTE GLI EPISODI INFETTIVI INTERCORRENTI**

Sono stati seguiti nel tempo 40 bambini con sindrome nefrosica in remissione e terapia di mantenimento a basso dosaggio (0,6 mg/kg a giorni

> alterni). Alternativamente, durante gli episodi infettivi (virali) intercorrenti. è stata somministrata una dose di placebo ovvero una dose aggiuntiva di 5 mg di prednisolone x 7 giorni. La probabilità di una ricaduta della nefrosi passa dal 48% dopo gli episodi che avevano ricevuto il placebo al 18% dopo la terapia "rinforza-

ta"2.

IL CORTISONE FA BENE, OLTRE CHE AL DOLORE, ANCHE ALLA NEFRITE DI SCHÖNLEIN-HENOCH (DARLO SUBITO A TUTTI?)

Dai 201 articoli raccolti dai database Medline e dal Cochrane Controlled Trial Register sono stati individuati 15

lavori eleggibili per una meta-analisi. I pazienti con porpora di Schönlein-Henoch trattati con corticosteroidi hanno ottenuto una risoluzione del sintomo entro le prime 24 ore alquanto più sovente che nei pazienti non trattati; il trattamento precoce con corticosteroidi inoltre riduce significativamente la probabilità di andare incontro a una nefropatia cronica³.



Bibliografia

1. de Kort EH, Bambang Oetomo S, Zegers SH. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive follow-up. Acta Paediatr 2008; 97:708-13.

2. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008;93:226-8.

3. Weiss PF. Feinstein IA. Luan X. Burnham IM. Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. Pediatrics

Solo tre voci, ma tutte importanti.

IDRONEFROSI PRENATALE

Sono state studiate retrospettivamente l'evoluzione e la storia clinica di 125 casi di idronefrosi diagnosticata in epoca prenatale, divisi in due gruppi: i casi con modesto aumento dello spessore antero-posteriore delle pelvi (tra 1,5 a 14 mm, 106 casi) e quelli con uno spessore > 15 mm (19 casi). Nel primo gruppo si verificarono 4 sole infezioni urinarie, e un intervento chirurgico fu considerato opportuno in un solo caso; nel secondo gruppo si registrarono 5 infezioni urinarie e un intervento chirurgico fu richiesto in 7 casi. La conclusione è stata che nei soggetti con dilatazione pelvica < 15 mm è giustificato soltanto un controllo post-natale non invasivo, e che nemmeno la cistouretrografia è indicata¹.

N EUROPSICHIATRIA



Tanta materia, ma con "applicabilità" più per i servizi che per il medico di famiglia. Comunque, fa cultura.

SCLEROSI TUBEROSA E ASTROCITOMA GIGANTE

Su 179 soggetti con diagnosi di sclerosi tuberosa, una storia di astrocitoma gigante GCA sintomatico era presente in 10 casi. Ai restanti è stato effettuato un esame radiologico con gadolinio, e di questi il 59% mostrava la presenza di noduli subependimali, che nel 17% dei casi superavano il cm di diametro. Ce n'è abbastanza per considerare opportuno uno screening sistematico nei soggetti con sclerosi tuberosa¹.

IPOTIROIDISMO CONGENITO E SVILUPPO COGNITIVO

L'ipotiroidismo congenito modifica le capacità cognitive? Sembra di no, naturalmente se è trattato tempestivamente: di 21 bambini, trattati entro la prima quindicina di giorni, il QI era in media di 100, senza valori al di sotto della norma. C'era semmai un eccesso di sovrappeso e di soggetti con impaccio motorio².

AGENESIA ISOLATA DEL CORPO CALLOSO E NEUROSVILUPPO

L'agenesia "pura" del corpo calloso influisce, di per sé, poco sulle performance di sviluppo: lo conferma un follow-up di 3-16 anni di 20 bambini, di cui 11 con assenza completa del corpo calloso (negli altri l'agenesia era solo parziale). Le tappe normali dello sviluppo venivano raggiunte in epoca normale nella metà dei pazienti e relativamente poco in ritardo in un altro 25%. Le disabilità più gravi erano quasi sempre associate ad altre anomalie di formazione coesistenti³.

RESEZIONE CHIRURGICA DEI GLIOMI E MAPPAGGIO DELLE FUNZIONI LINGUISTICHE DELLA CORTECCIA

Questa segnalazione ci appare interessante sia dal punto di vista delle conoscenze di fisiopatologia del linguaggio sia dal punto di vista dell'approccio chirurgico. Si tratta di 250 pazienti con glioma, sottoposti a studio preliminare per identificare le aree funzionalmente coinvolte nel linguaggio ed evitarle al momento della resezione, che veniva praticata a non meno di 1 cm di distanza dal confine di ciascuna area sensibile.

Il risultato pratico di questa strategia è stato buono: dopo una settimana dall'intervento 194 pazienti non avevano avuto nuovi disturbi del linguaggio; in 56 sono stati registrati dei peggioramenti o dei deficit nuovi: ma a 6 mesi dall'intervento solo 4 su 243 sopravvissuti presentavano ancora qualche difetto residuo. Il mappaggio preoperatorio della corteccia permette dunque di ridurre al minimo i danni funzionali.

Ma, forse più interessante ancora, lo stesso mappaggio ha dimostrato una sorprendente variabilità nella localizzazione delle aree linguistiche all'interno dell'emisfero dominante; queste aree, verosimilmente, si sono strutturate in epoca post-natale e comunque hanno dovuto "tener conto" dell'esistenza dei gliomi nella loro localizzazione/strutturazione.

PARALISI CEREBRALE: LE ATTESE DELLA FAMIGLIA

Lo studio riguarda le famiglie di 21 bambini con tetraplegia, seguiti in un ambulatorio multidisciplinare anche per motivi alimentari, all'interno di un ospedale di insegnamento, a Sydney. Lo scopo era quello di confrontare le attese, le percezioni e i sentimenti della famiglia, comparate con quelle dell'équipe terapeutica, su cinque sub-temi: l'interazione bambino-genitore, la qualità dei servizi sanitari, il benessere emotivo dei bambini, il loro benessere fisico, la socializzazione.

Non inattesamente, i criteri di valutazione e la percezione d'insieme e su questi singoli aspetti erano molto diversi nei genitori rispetto all'équipe: per esempio, l'attenzione all'aumento di peso da parte di quest'ultima e al sentimento del bambino di essere amato da parte della famiglia. La discussione è risultata fruttuosa e ha messo in rilievo la capacità dei genitori di valutare puntualmente il benessere emozionale e sociale del bambino⁵.

LA SINDROME DEL COMPLESSO REGIONALE DOLOROSO

La sindrome (Complex Regional Pain Syndrome type 1, CRPS 1), in passato definita distrofia simpatico-riflessa (RSD), consiste in un disturbo doloroso e incapacitante, che si verifica a seguito di un intervento, o di una lesione "minore" a un arto: condizione non rara nell'adulto, ma alquanto più infrequente e meno nota nel bambino.

Il lavoro censito mette a confronto 78 bambini e ragazzi (età media 13 anni) con 951 adulti: la localizzazione è più frequente agli arti inferiori che agli arti superiori; l'arto colpito è in genere più freddo all'esordio, e le manifestazioni simpatiche sono più marcate⁶.

In realtà, la comparsa di CRPS 1 nel bambino deve far sospettare l'esistenza di un disturbo funzionale/disautonomico sottostante (dismotilità gastrointestinale, emicrania, vomito ciclico, stanchezza cronica), spesso dovuto a una malattia mitocondriale ereditata dalla madre.

È quanto è stato rilevato su 500 pazienti seguiti per problemi genetici, sette dei quali erano andati incontro a CRPS 1: tutti avevano, in realtà, un difetto mitocondriale⁷.

AUTISMO: MICRODELEZIONE E MICRODUPLICAZIONE SU 16P11.2; ASSENZA DI PEPTIDI OPIOIDI SOSPETTI

L'autismo (spettro autistico) è un'alterazione di sviluppo del SNC, che dà luogo a una sindrome complessa, ereditaria, a penetranza incompleta, probabilmente oligo-fattoriale, quasi sicuramente non avente un'unica causa. L'autismo è associato a numerose sindromi genetiche ben definite, a particolari Single Nucleotid Polymorphism (SNP) e anche ad alcune significative deviazioni metaboliche a carico di neuromediatori, come la reelina e la donamina. L'associazione con una microdelezione di 593 kb è stata ritrovata complessivamente 10 volte, in uno studio sistematico su 751 famiglie con almeno un malato, su 512 bambini con una diagnosi certa o sospetta di sindrome autistica e in altri 299 adulti egualmente affetti: una incidenza di circa 1%. Con circa la stessa incidenza è stata trovata anche la microduplicazione reciproca. L'anomalia è stata considerata come un fattore di rischio di alta penetranza8.

Un'ipotesi patogenetica un po' obsoleta, e forse una questione intrigante sulla complessità della sindrome autistica, è legata alla presunta associazione con disturbi intestinali, i persensibilità al latte e al glutine, difetto secretorio pancreatico, malassorbimento o iperassorbimento. In questo panorama un po' confuso è stata avanzata l'idea di un assorbimento patologico di peptidi opioidi. Uno studio caso-controllo sull'urina di 65 ragazzi autistici e su 158 controlli studiata in cromato-

grafia liquida ad alta pressione (HPLC) non ha trovato alcuna differenza tra le due serie e in particolare ha mancato di individuare nelle urine picchi interpretabili come opioidi⁹.

IPOTERMIA COME PREVENZIONE DEL NEURODANNO: ESPERIMENTO SENZA SUCCESSO

L'argomento non è nuovo per queste pagine (*vedi* Novità 2007). Si tratta di una sperimentazione clinica controllata (ipotermia, iniziata entro 8 ore dall'evento lesivo, 32,5 °C x 24 h, contro normotermia 37 °C), su un totale di 225 bambini che avevano ricevuto un insulto traumatico encefalico grave. I risultati non sono stati favorevoli, con un maggior numero di morti e di sequele nel gruppo sottoposto a ipotermia. Forse l'intervento va ristretto ai casi neonatologici, nei quali i risultati erano in precedenza apparsi promettenti¹⁰.

LA SINDROME TENSIONE-STANCHEZZA NEL BAMBINO DI MENO DI 12 ANNI: ESISTE?

Sì, sembra che esista. Gli Autori, al-l'interno di un servizio sanitario a Bath, utilizzando strumenti di rilevamento "obiettivi" ("inventory"), hanno raccolto, dal 2004 al 2007, 178 casi di sindrome tensione-stanchezza, su 216 valutati, rigidamente rispondenti agli stessi criteri RCPCH utilizzati per l'adulto. Di questi, 32 (16%) erano sotto i 12 anni: presentavano un 40% di assenze scolastiche sul totale dei giorni, un punteggio di Chadler di 8,29 (score massimo possibile 11) e un pain visual analogue score di 39,7 (score possibile da 0 a 20)¹¹.

NB. Anche da questa ricerca risulta, evidentemente, una sostanziale rarità della sindrome al di sotto di una certa età; tuttavia, il recensore non può fare a meno (presuntuosamente) di asserire che la cosa non rientra nella sua lunga esperienza, anche se abbastanza spesso la cosiddetta febbricola innocente, quasi sempre accompagnata da sintomi dolorosi e da assenze scolastiche (e tuttavia, nella sua esperienza, sempre esitata in guarigione), può per alcuni versi somigliare alla sindrome tensione-fatica.

DEPRESSIONE, INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA E SUICIDIO O AUTOLESIONISMO

Altra questione a lungo "trascinata". Questi inibitori, si è detto, aumentano i pensieri suicidi: ma, e i suicidi i di? (Quelli pare proprio di no.



rante gli anni 1999-2003 si è assistito a un raddoppio delle prescrizioni: durante questo periodo l'incidenza del suicidio "vero" è diminuita del 3,9% all'anno, mentre la percentuale di ricoveri per autolesionismo è aumentata del 5,7% all'anno per le femmine e dell'1,1% all'anno per i maschi. Dopo il 2003, a seguito di un regulatory act, il numero delle prescrizioni è tornato a quello del 1999, senza alcuna evidenza di un cambiamento statisticamente significativo nell'incidenza dei suicidi e degli atti autolesionistici.

Tanto rumore per nulla? In concreto, se vogliamo avere dei numeri con validità statistica, dobbiamo anticipare la data delle prime osservazioni al 1990: da quella data al 2005 il calo è stato significativo, e i valori del 2005 sono i più bassi degli ultimi 30 anni¹².

LA DEPRESSIONE ADOLESCENZIALE SI NASCONDE

Su 967 adolescenti medicalmente stabili e senza preoccupazioni di carattere psichiatrico, 197, cioè il 20%, presentavano invece, in accordo con il *Beck Depression Inventory II*, sintomi di depressione da moderata a severa. Caratteristiche del gruppo dei depressi erano rappresentate da una maggiore prevalenza del genere femminile, da uno scarso coinvolgimento sociale, da amicizia con persone decedute recentemente di morte violenta oppure andate incontro a episodi di autolesionismo, o comunque con problemi amorosi mal risolti.

Insomma, la depressione dovrebbe essere conosciuta meglio sia dai medici che dagli adolescenti, che dai loro genitori¹³.

LA DIAGNOSI DI DISTURBO NEUROPSICHIATRICO AUTOIMMUNE POST-STREPTOCOCCICO (TIC, DISORDINE OSSESSIVO, PANDAS) È SPESSO POSTA CON ECCESSIVA FACILITÀ

Si tratta di una ricerca su una serie di 176 pazienti, valutati retrospettivamente per una storia di tic e disturbo ossessivo-compulsivo (sindrome di Tourette), osservati in un ambulatorio specialistico ovvero in comunità; orbene, la diagnosi di disordine autoimmune post-streptococcico è stata posta più spesso in comunità che nell'ambulatorio specialistico; non solo, ma è stata posta quasi sempre senza un adeguato sostegno di laboratorio: si tratta di 27 casi, diagnosticati senza consulenza immunologica o psichiatrica, di cui 22 sono stati trattati impropriamente con antibiotici e 2 con terapia immuno-modulante, senza alcuna evidenza laboratoristica che suggerisse una diagnosi di infezione streptococcica in atto o pregressa.

Si tratta di un fenomeno abbastanza diffuso anche da noi, cioè a dire di una sostanziale inflazione della controversa diagnosi di PANDAS¹⁴.

ADHD E ADDITIVI

Questione che si trascina da molti anni, sempre, dobbiamo dire, confermata dall'esperienza obiettiva.

Anche qui, la ricerca condotta su 153 bambini di 3 anni e 144 bambini di 8-9 anni ha dimostrato che la somministrazione di sodio benzoato più una miscela di additivi produce un aumento dei segni misu-

rabili di iperattività in entrambe le classi di età. Insomma, gli additivi non saranno la causa diretta dell'ADHD, ma certamente non fanno bene, non solo agli iperattivi, ma anche ai bambini normali. Un motivo in più per non dare loro bevandine dolci o simili¹⁵.

SERVE, ALLO SVILUPPO EMOTIVO-COGNITIVO DEL BAMBINO, IL COINVOLGIMENTO DEL PADRE NELL'ALLEVAMENTO?

L'argomento viene affrontato in una rassegna di 22 studi su questo tema specifico, altri 16 sugli effetti dello stato socio-economico (SES) della famiglia, e altri 11 sul SES della popolazione: pare di sì. Il coinvolgimento attivo del padre (cominciando anche dalla semplice coabitazione) riduce la comparsa di proble-

suppl. 1 655



mi di comportamento nei ragazzi e di problemi psicologici nelle ragazze, e migliora anche, in entrambi i generi, lo sviluppo cognitivo; e questo specialmente nelle famiglie svantaggiate (basso punteggio SES), dove il coinvolgimento paterno si accompagna nel futuro lontano a una più bassa incidenza di delinguenza e di stato socio-economico insoddisfacente16.

PROGRAMMI DI INTERVENTO DI STIMOLO PRECOCE PER LO SVILUPPO DEI BAMBINI SVANTAGGIATI (AD ES. BASSO PESO ALLA NASCITA)

Gli antenati di questo tipo di intervento risalgono agli anni '50 e sono stati condotti negli Stati Uniti: si trattava di valutare se i figli di famiglie svantaggiate, e in particolare di madri con basso livello cognitivo e culturale, potessero trarre vantaggio da una precoce istituzionalizzazione accompagnata da un intervento intensivo di educazione e di stimolo. La risposta era stata positiva, ma la cosa era rimasta lì.

Oggi il bersaglio principale di questo tipo di intervento è il bambino nato di peso < 1500 g. I programmi più accuratamente valutati, oggi, sono il NIDCAP (Newborn Individualized Care and Development Assessment Program), svedese, per i bambini nati di peso < 1500 g, e lo IHDP (Infant Health and Development *Program*), statunitense, per i bambini di peso < 2500 g. Nell'insieme, ci sono risposte abbastanza precise: questi programmi servono tanto meglio quanto più entrambi i genitori vi sono coinvolti, una stimolazione per tempi lunghi migliora sia l'interazione bambino-genitori sia lo sviluppo cognitvo; l'intervento cognitivo è più importante ed efficace che quello motorio; infine, e come sempre, i risultati meglio misurabili si ottengono nelle famiglie svantaggiate.

In conclusione, al di là dell'intervento francamente terapeutico, e riunendo questa citazione alla precedente, l'impegno biparentale e, più in generale, la qualità educativa della famiglia hanno un ruolo misurabile sullo sviluppo cognitivo e relazionale¹⁷.

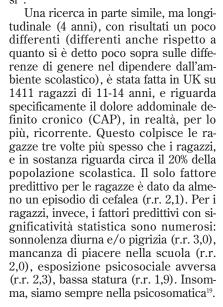
ANSIA, STRESS SCOLASTICO, MAL DI PANCIA, TELEVISIONE, LINGUAGGIO

Gli *stressor* scolastici, e specialmente le persecuzioni da parte di pari, ma anche l'eccesso di richieste da parte degli

AHI

AHI

insegnanti, e l'essere trattati male da parte di questi ultimi, hanno un ruolo molto importante sia sulla cefalea che sui dolori addominali ricorrenti. considerati dolori psicosomatici, con un OR che va da 3,1 a 8,6. Tali sindromi dolorose si accompagnano a segni di malessere psicologico che, secondo ogni evidenza, sono poi alla base del disturbo somatoforme. Così dimostra ricerca trasversale su 2588 ragazzi svede-



L'ansia è dunque alla base della maggior parte dei fenomeni psicosomatici dello scolaro: il disturbo sociale d'ansia riguarda il 50% dei bambini di 11 anni e addirittura l'80% dei ragazzi di 18. Gli studi di neuroimmagine indicano nella amigdala e nell'insula le sedi del disturbo funzionale, e l'indagine familiare permette di individuarne la ereditabilità. Si tratta di un disturbo migliorabile, con farmaci e con interventi psicodinamici nella maggior parte dei casi²⁰.

Infine, televisione e linguaggio sono oggetto di una ricerca retrospettiva, su 56 bambini con ritardo del linguaggio e su 110 bambini normali: tra i primi c'è una prevalenza significativamente maggiore di storie di precoce esposizione alla televisione. In conclusione, i bambini che cominciano a guardare la televisione prima dei 12 mesi per più di 2 ore al giorno cominciano a parlare più tardi²¹.

NB. Non è detto, tuttavia, a giudizio del recensore, che tra le due cose esista un rapporto causale: è abbastanza ovvio infatti che i bambini più precocemente esposti alla televisione godano anche di minori attenzioni genitoriali, e in linea di massima appartengono a famiglie culturalmente più povere.

INTERCETTARE UN RITARDO DEL LINGUAGGIO A 2 ANNI DI ETÀ RISPARMIA INSUCCESSI E BOCCIATURE

Lo studio è stato condotto in due tempi (a 15 e a 24 mesi) su un totale di 9419 bambini, in 55 centri di salute, nei Paesi Bassi. Una parte dei bambini (gruppo di controllo) ha seguito una valutazione di routine, senza un'attenzione specifica al linguaggio; i restanti (gruppo di intervento) sono stati sottoposti a uno screening strutturato, basato su un questionario proposto ai genitori e su alcuni test elementari effettuati sui piccoli. I bambini che presentavano un significativo ritardo del linguaggio erano poi sottoposti a una ulteriore valutazione multidisciplinare e audiologica e conseguentemente trattati se se ne evidenziava la necessità.

I bambini sono stati rivisti all'età di 8 anni: 2,7% nel gruppo di intervento e 3,7% nel gruppo di controllo erano seguiti in classi speciali; 4,9% nel gruppo di intervento e 6,1% nel gruppo di controllo avevano subito almeno una bocciatura; 8,8% nel gruppo di intervento contro 9,7 nei controlli aveva disturbi del linguaggio; 2,8% nel gruppo di intervento contro 4,2% dei controlli avevano difficoltà di *spelling*. Nessuna differenza tra i due gruppi riguardava la lettura (4,7% di difficoltà in entrambi i gruppi).

MORTALITÀ NEI BAMBINI CON CONVULSIONI FEBBRILI

Uno studio caso-controllo su 1.675.643 bambini danesi, di cui 55.215 avevano avuto convulsioni febbrili, ha

dimostrato un piccolo eccesso di mortalità in questi ultimi rispetto ai bambini che non avevano presentato questo tipo di patologia (132/100.000 contro 67/100.000). Questo eccesso riguarda però solo i bambini con convulsioni complesse (> 15 m') o ricorrenti nelle 24 ore successive; questo suggerisce un ruolo giocato da anomalie neurologiche preesistenti. Questo largo studio epidemiologico conferma, in sostanza, la benignità del fenomeno, e va considerato come un fattore di rassicurazione per il genitori²².

Bibliografia

- O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, et al. Sub-ependimal nodules, giant-cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. Arch Dis Child 2008;93:751-4.
- 2. Arenz S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner M, et al. Intelectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. Acta Paediatr 2008;97:447-50.

 3. Chadie A, Radi S, Trestard L, et al. Neurodevelop-
- Chadie A, Radi S, Trestard L, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated a-

genesia of the corpus callosum. Acta Paediatr 2008; 97:420-4.

4. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS, et al. Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med 2008;358:18-27.

 Morrow AM, Quine S, Loughlin EV, Craing JC. Different priorities: a comparison of parents and heath professionals' perceptions of the quality of life in quadriplegic cerebral palsy. Arch Dis Child 2008; 93:119-25.

6. Tan EC, Zijistra B, Essink ML, et al. Complex regional pain syndrome type I in children. Acta Paediatr 2008:97:875-9.

7. Higashimoto T, Baldwin EE, Gold JI, et al. Reflex sympathetic dystrophy: complex regional pain syndrome type I in children with mitocondrial disease of maternal inheritance. Arch Dis Child 2008;93: 390-7.

8. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. N Engl J Med 2008;358:667-75. 9. Cass H, Grongras P, March J, et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. Arch Dis Child 2008;93:745-50.

10. Hutchinson JS, Ward RE, Lacrox J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. N Engl J Med 2008;358:2447-56.

11. Davies S, Crawley E. Chronic fatigue syndrome in children aged 11-years-old and younger. Arch Dis Child 2008;93:419-21.

12. Wheeler BW, Gunnell D, Matcalfe C, et al. The population impact on incidente of suicide and nonfatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. BMJ 2008;336:542-5.

13. Biros MH, Hick K, Cen YY, et al. Occult depressive symptoms in adolescent, emergency depart-

ment patients. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162: 769-73.

14. Gabbay V, Coffey BJ. Babb JS, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and a speciality clinic. Pediatrics 2008;122: 273-8.

15. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-years old and 8/9-year old children in the community: a randomised, double blinded, placebo controlled trial. Lancet 2007;370:1560-7.

16. Sarkadi A, Kristiansson R, Oberklaid F, Bremberg S. Father's involvement and children's developmental outcome: a systematic review of longitudinal studies. Acta Paediatr 2008;97:153-8.

17. Bonnier C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. Acta Pediatr 2008;97:853-8.

18. El-Metwally A, Halder S, Thompson D, et al. Predictors of abdominal pain in schoolchildren: a 4-year population-based prospective study. Arch Dis Child 2007;92:1094-8.

19. Hjern Å, Alfven G, Ostberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. Acta Paediatr 2008;97:112-7.

20. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. Lancet 2008:371:1115-25.

21. Chonchaiya W, Pruksanandonda C. Television wieving associated with delayed language development. Acta Paediatr 2008;97:977-82.

22. Vestergaard M, Pedersen MG, Ustergaard GM, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. Lancet 2008;372:457-63.



NUTRIZIONE

Resta il capitolo più ricco; ma, a differenza degli altri anni, l'obesità cala un poco (si è detto ormai quasi tutto) ed emergono i problemi della malnutrizione (anche qualche micro-problema casalingo).

TELOMERI, DURATA DI VITA E OBESITÀ

Gli obesi adulti hanno i telomeri più corti dei non obesi; e i telomeri, si sa, sono una specie di orologio biologico, più corti sono e prima si muore. Infatti, gli obesi muoiono prima, ma i bambini obesi NON hanno i telomeri corti; quindi è solo a poco a poco che l'obesità accorcia i telomeri, spostando in avanti le lancette dell'orologio della morte¹. Con-

testualmente, verificando il passaggio dall'adolescente sovrappeso all'adulto obeso e da questo all'adulto con patologia cardiovascolare, si trova che gli adolescenti in sovrappeso si proiettano, a 35 anni, in un 30-37% di uomini obesi e in un 34-44% di donne obese, e questi e queste, nel 2035 daranno luogo, rispetto a oggi, a un eccesso di cardiovasculopatie dal 4% al 15% superiore all'attuale, con un eccesso di 100.000 cardiopatici a causa del peso².

L'ADIPONECTINA

È un ormone buono, prodotto dagli adipociti, un ormone di pace, anti-flogistico, anti-aterogenico, regolatore del metabolismo glico-lipidico: in più è presente nel latte materno, e si sospetta che questa sia la causa o una delle cause per cui, forse, l'allattamento al seno è un fattore di protezione nei riguardi dell'obesità futura³.

L'adiponectina e il *Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor-gamma* (PPARgamma) attivano il recettore PPAR-gamma del tessuto adiposo, che vi auto-regola l'accumulo di grasso. I bambini sovrappeso hanno un difetto sia di adipo-

suppl 1 657

nectina che di PPAR-gamma nel tessuto adiposo omentale, proprio quello che è più difficile eliminare, in quello che è segno premonitore di sindrome metabolica già nel bambino⁴.

GRASSO INTRA-ADDOMINALE, SINDROME METABOLICA E PRESSIONE ARTERIOSA

Uno studio molto esteso e accurato su 324 adolescenti, in cui la presenza di grasso addominale (valutata mediante risonanza magnetica) viene messa a confronto con una serie di dati biologici (pressione arteriosa, glicemia a digiuno, insulinemia, lipidemia, proteina C reattiva, funzionalità del sistema nervoso autonomo), ha portato alle seguenti conclusioni: la povertà di grasso intra-addominale si associa all'assenza di sindrome metabolica, mentre la presenza di abbondante grasso intra-addominale si associa a sindrome metabolica (aumento dei trigliceridi, bassi valori di colesterolo ad alta densità, aumento della proteina C reattiva) nel 13,8% dei maschi e nell'8,3% delle femmine. Solo nei maschi vi è un'associazione con un aumento della pressione arteriosa, che a sua volta va attribuita a una iperattività del sistema simpatico⁵.

OBESITÀ: FATTORI DI RISCHIO E DI PROTEZIONE. LATTE MATERNO, PREOCCUPAZIONE PARENTALE, TELEVISIONE, BEVANDE DOLCI, LUOGO DI VITA, SUPPORTO SOCIALE. O NO?

Si rimette tutto in discussione: non è che ce se ne sorprenda. Cominciamo con i miracoli del latte materno: il confronto è su un gruppo non grande di coppie madre-figlio (63), metà delle quali aveva ricevuto le tradizionali indicazioni per l'allattamento, e l'altra metà indicazioni speciali con particolare attenzione al problema della prevenzione del sovrappeso. Bene: quelle del primo gruppo allattarono mediamente più a lungo. e nei fatti ebbero bambini con peso mediamente più alto che nel secondo. Inoltre i lattanti che stavano attaccati meno tempo (< 10 min) pesavano più dei succhiatori lenti6.

I soliti noti? Televisione, bevande, attività fisica? Uno studio di coorte, su 300 ragazzi e ragazze in tre Stati rurali dell'Ovest USA, negherebbe qualunque seria relazione statistica⁷.

In verità, un altro studio longitudinale, dalla nascita ai 7 anni, su 871 bambini (Nuova Zelanda) riconosce come variabili indipendenti associate ad adiposità a 7 anni il peso e l'età della madre, il genere (femminile) del bambino, l'attività sedentaria e le ore passate davanti alla televisione. Le altre variabili indipendenti sono il ritmo di crescita (alto peso alla nascita, crescita troppo rapida nel primo anno, e specialmente il peso raggiunto a 3,5 anni. Peraltro, la maggior parte di questi fattori di rischio non sono modificabili⁸.

Nemmeno l'attività fisica delle ragazze? Si sa che nelle adolescenti si registra un calo dell'attività fisica che coincide con un aumento dell'adipe. Ma, a sua volta, l'attività fisica dipende dal substrato e sostegno sociale: le ragazze che ne hanno molto si muovono molto di più⁹.

Allora il luogo? Qui c'è una ricerca in UK: ci sono differenze regionali? Sì, ci sono: un po' più di sovrappeso in Irlanda del Nord e nel Galles che in Inghilterra; e, in Inghilterra, più bambini grassi a Londra che nelle Regioni dell'Est e del Sud Est (ma non in altre). Il senso? Non si sa, ma pare proprio che i soliti noti menzionati prima non c'entrino. Che c'entrino abitudini o politiche che, magari senza saperlo, supportino le barriere per il movimento libero o per le abitudini alimentari?¹⁰

La preoccupazione dei genitori? Non c'è; semplicemente, i genitori non si preoccupano del peso, né si accorgono del sovrappeso: solo quando i bambini sono veramente obesi se ne preoccupano, ma metà sì e metà no¹¹. E, in linea di massima, i genitori non sembrano badare al peso del loro bambino: si preoccupano solo quando si accorgono che questo nuoce alla loro autostima e qualità della vita¹². Poi, quando entrano in terapia, si sentono poco sostenuti da parenti e amici e sentono sottovalutato il problema del bambino.

Forse è anche per tutto questo che le regole di prevenzione danno frutti così magri. E bambini così grassi.

OBESITÀ: PREVENZIONE

Il capitolo rimane inconcludente e insoddisfacente. Da una parte le regole per prevenire efficacemente sono deboli, dall'altra sono di difficile trasferimento nelle persone, dall'altra ancora è difficile utilizzare misurazioni obiettive. Così, il tentativo di trasferire in Inghilterra i metodi di un sistema statunitense di prevenzione scolastica dell'obesità, basato su lezioni concernenti televisione, attività fisica e alimentazione sana, ha dato risultati praticamente nulli¹³.

Il tentativo di misurare gli effetti dell'attività reale, mirata a seguire le raccomandazioni ufficiali di fare almeno un'ora di attività fisica e misurata con accelerometro, su una coorte di circa 200 ragazzi e ragazze, non ha dimostrato alcuna relazione tra attività fisica e BMI. Solo il 42% dei ragazzi e l'11% delle ragazze seguivano le linee guida raccomandate¹⁴.

Inoltre, uno studio longitudinale sugli allievi di una scuola di Cristo ha messo in evidenza che le significative differenze ottenute dopo il primo anno tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo svanivano dopo altri due anni di controllo¹⁵.

A sua volta, l'attività fisica rappresenta una variabile personale, relativamente poco influenzabile: il grado dell'attività di un ragazzo di 10-11 anni è debolmente ma significativamente associato all'attività fisica dei genitori durante la gravidanza e nei primi anni seguenti: chissà mai che, stimolando l'attività dei giovani genitori, si ottengano dei figli più attivi? È vero però, viceversa, che strong evidence was found that school based interventions with involvement of the family and community and multicomponent interventions can increase physical activity in adolescents¹⁷. Non disarmare.

OBESITÀ: TERAPIA

Se gli strumenti per la prevenzione sono deboli, non va molto diversamente per gli strumenti farmacologici di terapia. Si parla essenzialmente dell'adulto: per il bambino la terapia farmacologica è *out of limits*, ma conviene sapere. Gli effetti sul peso sono modesti: 2,9 kg in meno con l'orlistat, 4,2 kg in meno per la sibutramina; 4,7 kg in meno per il rimonabant. Tutti, non senza qualche effetto indesiderato, esercitano anche un effetto anti-diabetico e di miglioramento sul profilo lipoproteico del siero¹⁸.

Molto più potente, ma evidentemente da riservare alla grande obesità, è l'effetto della chirurgia bariatrica.

DIETE DIMAGRANTI A CONFRONTO

La ricerca che qui riferiamo non è stata fatta sui bambini né sugli adolescenti,

ma solo su adulti: in effetti, i pediatri preferiscono utilizzare diete "equilibrate", mentre quelle messe a confronto in questa ricerca sono, almeno per due di loro, "squilibrate" (e tuttavia utilizzabili nell'adolescente: ed è questo il motivo per cui si è deciso di recensirla). Si tratta rispettivamente della dieta mediterranea, con restrizione calorica, della dieta con basso contenuto di grassi e restrizione calorica e, infine, della dieta con basso contenuto di carboidrati (< 40 g/die) senza restrizione calorica. L'aderenza ai protocolli è stata molto alta (95% nel primo anno. 85% nel secondo anno). I migliori risultati sul peso si ottengono con la dieta a basso contenuto di carboidrati (5,5 kg contro 4,6 kg per la dieta a basso contenuto di grassi e 3,3 kg per la dieta mediterranea). La dieta a basso contenuto di carboidrati ha un effetto migliorativo specialmente sui lipidi, quella mediterranea specialmente sull'equilibrio glucidico (quest'ultima osservazione può "personalizzare" la scelta)¹⁹.

OBESITÀ VERSUS MALNUTRIZIONE. MALNUTRIZIONE EDEMIGENA ED EFFUSIONE PERICARDICA

La comparsa dell'obesità nei bambini della popolazione indiana non si accompagna a una riduzione degli indici di malnutrizione (indici peraltro che sono alquanto più deboli di quelli per la diagnosi di malnutrizione severa). In due province del Pakistan il sovrappeso e/o l'obesità erano presenti rispettivamente nel 3% e nel 5,7%; i bambini sotto peso (< 2 DS) sono risultati rispettivamente il 29,7% e il 27,3%; i bambini *stunted*, infine, sono risultati il 16,7% e il 14,3%°.

Nell'Africa sub-sahariana, e nelle forme di malnutrizione severa con edemi, denominate genericamente kwashiorkor, la presenza di un versamento pericardico (ecografia) è comune. La terapia dietetica è sufficiente a riassorbire il versamento²¹.

MALNUTRIZIONE MATERNA E INFANTILE, E "CAPITALE UMANO"

La sottonutrizione della madre e del bambino si traduce, nell'età adulta, in una significativa riduzione dell'efficienza del "capitale umano": forte associazione con bassa statura, cattiva scolarità, bassa produttività economica e, per le donne, bassa parità. Non solo: ma il basso peso del bambino, alla nascita e nei primi mesi di vita, si associa, nell'adulto, a bassa tolleranza per lo zucchero, e a diabete²². Si passa così dal danno da fame al danno da semplice "sufficiente disponibilità di alimenti".

MALNUTRIZIONE: PREVENZIONE VERSUS RECUPERO

Restiamo ancora in Africa, anzi a Haiti, comunque sulla malnutrizione severa. Finora, la maggior parte degli sforzi (di regola educazionali, associati a supporto alimentare) sono rivolti al recupero dei bambini malnutriti con vario grado di severità (in effetti, in Africa, la grande maggioranza dei bambini sono dei malnutriti che qui sarebbero considerati severi, sotto il terzo, ma anche sotto il primo centile).

Una recente ricerca ha messo a confronto non bambini ma comunità (20) e due diverse politiche, una di prevenzione su tutti i bambini di 6-23 mesi e una recuperativa su bambini di 6-60 mesi. I risultati, a parità di impegno, sono migliori nel primo gruppo: *stunting*, *underweight* e *wasting* erano migliori di 4-6 punti percentuali, e gli indici medi di peso per statura e peso per età erano migliori per +0,24 z-score (p < 0,0001)²³.

NB. È probabile che, per male che sia, l'organizzazione sanitaria di Haiti e la possibilità di una *food assistance* siano migliori e più facili che in Africa. Comunque questo rimane un segnale forte, in termini anche economici, di costo/beneficio.

CARENZE, INTEGRAZIONI, ABITUDINI NUTRIZIONALI NEL PRIMO ANNO DI VITA ED EFFETTI A DISTANZA

Un'integrazione proteica della dieta dalla nascita ai 24 mesi, in una popolazione povera (guatemalteca), produce un aumento significativo (3,46 punti) del QI a distanza di vent'anni, rispetto ad altrettanti soggetti (2000 circa) che non avevano usufruito di tale supplementazione²⁴.

Ma effetti negativi di un periodo di malessere nutrizionale nell'età del lattante si possono registrare anche in Occidente. Sono stati rivisti, all'età di 8 anni, 130 bambini che avevano avuto difficoltà di crescita nel primo anno di vita, e paragonati a 119 bambini che avevano presentato invece una crescita adeguata. I bambini con crescita adeguata presentavano al controllo una statura e un peso mediamente maggiori, una maggiore abilità matematica, e un maggiore impegno scolastico, senza differenze riguardo al QI e alla capacità di lettura. In sostanza, viene da concludere, anche una modesta malnutrizione, quale si può osservare per un motivo o per l'altro anche in un Paese ricco, ha effetti, sia pure marginali, sullo sviluppo psichico e somatico successivo. Potrebbe essere, però, che dietro alla piccola *failure to thrive* ci fosse in realtà un difetto di adeguatezza materna e di interazione madre-bambino: questo cambierebbe, ma solo di un po', la natura delle conclusioni, restando assodato che un difetto relazionale o nutrizionale nel primo anno non rimane senza effetti negativi sullo sviluppo²⁵.

Infine, anche solo le abitudini alimentari scorrette che possono verificarsi in un asilo-nido possono avere effetti negativi "trascinati" in età successive. Qui si tratta, al contrario che nelle precedenti osservazioni, di infrazioni abituali "per eccesso": per esempio la precoce introduzione di cibi solidi e/o un eccesso di apporto calorico, più facili da verificarsi in asilo-nido (non parental child care).

Una tra le tante rivoluzioni sociali verificatesi negli ultimi decenni è quella del lavoro femminile: passato, negli USA, dal 24% nel 1970 al 57% nel 2000. Questo passaggio, assieme all'aumento della frequentazione di day care (che interessa il 72% dei bambini dai 6 mesi ai 2 anni di vita), è stato accompagnato da un raddoppio della prevalenza dei divezzi in sovrappeso, dal 7% al 12%; questo aumento è associato a una maggiore probabilità dei bambini che ricevono cure non parentali di venire allattati al poppatoio (OR 0,58), di assumere cibi solidi precocemente (OR 1,73) e di aumentare più rapidamente di peso rispetto ai bambini che restano in famiglia: tutti effetti non irrilevanti per ciò che riguarda l'epidemia di obesità pediatrica che negli USA, più che nel resto del mondo, sta modificando i parametri di normalità dell'incremento ponderale²⁶.

MALNUTRIZIONE, INFEZIONE, VITAMINA A E ZINCO

L'argomento non ha niente di nuovo: sia la vitamina A che lo zinco hanno un dimostrato effetto di rinforzo sul sistema immune e la loro somministrazione sistematica si accompagna spesso a significative modificazioni degli indici di morbilità e mortalità. Solo che questo non succede sempre, né per miracolo: una singola somministrazione di vitamina A alla nascita, in Guinea-Bissau, non modifica in alcun modo questi indici (e d'altronde, i primi mesi di vita, in Africa, non sono usualmente caratterizzati da carenza di vitamina A, data la sufficiente prevalenza del-

suppl. 1 659

l'alimentazione al seno). Invece, la somministrazione sistematica di 30 mg giornalieri di zinco elementare, su 90 bambini malati di colera (Bangladesh), ha ottenuto una significativa riduzione della durata della malattia e dell'output fecale²⁷.

FERRO ALIMENTARE E FERRITINA SERICA NEL LATTANTE

Confrontando gli effetti di una dose giornaliera di 1 mg di ferro medicale contro quelli di 1,3 mg di ferro alimentare (carne), si è visto che, a 9 mesi, i bambini del primo gruppo avevano valori più alti di ferritina (46 µg/l vs 26), ma più bassi di emoglobina (115 g/l vs 120), mentre il

contrario si verificava, ovviamente, nell'altro gruppo. Come se il ferro alimentare venisse più facilmente utilizzato per la sintesi dell'emoglobina, e quello medicale per l'accumulo delle riserve²⁸. In realtà si tratta, per quel che riguarda l'emoglobina, di differenze assai piccole; mentre l'effetto del ferro medicale sulle riserve potrebbe anche essere, alla fine, non fisiologico. In sostanza, quisquilie.

IPOVITAMINOSI D NEI LATTANTI E NEI DIVEZZI, IN USA

Forse quello che ci vanno dicendo circa l'esistenza di un difetto di vitamina D nei lattanti non supplementati ha qualcosa di vero. La prevalenza di un franco difetto di vitamina

D (< 20 ng/ml) tra i bambini di età < 2 anni, negli Stati Uniti, si colloca su 12%, mentre la prevalenza di una concentrazione subottimale (< 30 ng/ml) raggiunge il 40%, indipendentemente dal colore della pelle: l'associazione con un'alimentazione al seno non supplementata con vitamina D per i lattanti e di una scarsa

assunzione di latte per i divezzi è significativa. Dei bambini con bassi livelli serici di vitamina D, il 7% presenta segni radiologici di rachitismo e il 32% presenta segni radiologici di demineralizzazione²⁹.

Una rassegna delle evidenze disponibili in letteratura fornisce una conferma di massima a questi dati, pur con criteri di valutazione più stretti per definire uno stato carenziale o subcarenziale (da < 5 ng/ml a < 12 ng/ml per definire una carenza franca; da < 10 ng/ml a < 32 ng/ml per definire una subcarenza): nei lattanti alimentati al seno e non supplementati durante i mesi invernali si registra un 78% di soggetti con deficienza di vitamina D³⁰.

Bibliografia

- 1. Zanolli R, Mohn A, Buoni S, et al. Telomere length and obesity. Acta Paediatr 2008;97:952-4. 2. Bibbins-Domingo K, Coxso P, Plechter MJ, et al. Adult overweight and future adult coronary hearth disease. N Engl J Med 2007:357:2371-9.
- 3. Savino F, Petrucci E, Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for Pediatrics. Acta Paediatr 2008;97:701-5.
- 4. Li X, Linquist S, Angsten G, et al. Adiponectin and perixisome-proliferator-activated receptor gamma expression in subcutaneous and omental adipose tissue in children. Acta Paediatr 2008;97:630-5.
- 5. Syme C, Abrahamovicz M, Leonard GT, et al. Intra-abdominal adiposity and individual component of the metabolic syndrome in adolescent. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:453-61.
- Walshaw CA, Owens JM, Scally A, Wakshaw MJ.
 Does breastfeeding method influence infant weight gain? Arch Dis Child 2008;93:202-6.
 Laurson K, Eisenmann JC, Moore S. Lack of as-
- 7. Laurson K, Eisenmann JC, Moore S. Lack of association between television viewing, soft drinks, physical activity and body mass index in children. Acta Paediatr 2008;97:795-800.
- 8. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, et al. Risk factor for obesity in 7-years-old europaean children: The Auckland Birthweight Collaborative Study. Arch Dis Child 2007;92:866-71.
- Raudsepp L, Viira R. Changes in physical activity in adolescent girls: a latent growth modelling approach. Acta Paediatr 2008;97:647-52.
- 10. Hawkins SS, Griffiths LJ, Cole TJ et al. Regional differences in oiverweight: an effect of people or place? Arch Dis Child 2008;93:407-13.
- 11. Wake M, Hardy P, Sawyer MG, et al. Comorbidities of overweigh/obesity in Australian preschoolers: a cross-sectional population study. Arch Dis Child 2008:93:502-7
- 12. Steward L, Chapple J, Hughes AR, et al. Parents journey through treatment fot their child's obesity: a qualitative study. Arch Dis Child 2008;93:35-9.
- 13. Kipping RR, Payne C, Lawlor DA, et al. Randomised controlled trial adapting US school obesity

prevention to England. Arch Dis Child 2008;93:469-

- 14. Metcalf BF, Voss LD, Hosking J, Jeffery AN, Wilkin TJ. Physical activity and the government-recommended level and obesity-related health outcomes: a longitudinal study (Early Bird 37). Arch Dis Child 2008;93:772-7.
- 15. James J, Thomas P, Kerr D. Preventing childhood obesity: two years follow-up results from the Christchurch Obesity Prevention Programme School (CHOPPS). BMJ 2007;325:762-2.
- 16. Mattocks C, Ness A, Deere K, et al. Early life determinants of physical activity in 11 to 12 year olds: cohort study. BMJ 2008;336:26-9.
- 17. Van Sluijis EM, McMinn AM, Griffin SJ. Effectiveness of interventions to promote physical activity in children and adolescents: systematic review of controlled trials. BMI 2007:335:703-7.
- controlled trials. BMJ 2007;335:703-7.

 18. Shai I, Schwartzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008;359:229-41.
- 19. Rucker D, Padwal R, Curiosi C, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMI 2007;335:1194-9
- ted meta-analysis. BMJ 2007;335:1194-9.
 20. Jafar Th, Quadri Z, Islam M, et al. Rise in childhood obesity with persistently high rates of undernutrition among urban school aged Indo-Asian children. Arch Dis Child 2008;93:373-8.
- 21. Ahmad S, Ellis JC, Nesbitt A, Molyneux E. Pericardial effusion in children with severe protein energy malnutrition resolve with therapeutic feeding: a prospective cohort study. Arch Dis Child 2008;93:1033-6.
- 22. Victoria CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition consequences for adult health and human capital. Lancet 2008;371:340-57.
- 23. Ruel MT, Menon P, Habicht JP et al. Age-based preventive targeting of food assistente and behaviour change and communication for reduction of childhood undernutrition in Haiti: a cluster randomised trial. Lancet 2008;371:588-95.
- 24. Stein A, Wang M, Di Girolamo A, et al. Nutritional supplementation in early childhood, schooling, and intelelctual functioning in adulthood. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:612-8.
- 25. Black MM, Dubowitz H, Krishnakumar A, Starr RH Jr. Early intervention and recovery among children with failure to thrive: follow-up at age 8. Pediatrics 2007;120:59-69.
- 26. Kim J, Peterson K. Association of infant child care with infant feeling practices and weight gain among US infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162:627-33.
- 27. Benn CS, Diness BR, Roth A, et al. Vitamin A: high dose supplementation at birth. A randomised placebo controlled trial. BMJ 2008; 336:1416-20.
- 28. Domelloef M, Lind T, Loennerdal B, et al. Effects of mode of oral iron administration on serum ferritin and hemoglobin in infants. Acta Paediatr 2008:97:1055-60.
- Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162:505-12.
- 30. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:513-19.

