

IL LATTE MATERNO E I SUOI ASSI NELLA MANICA

Nell'immediato dopoguerra, tra gli anni '45 e '75, si è assistito in Europa a un'ondata di "modernizzazione", con un calo critico dell'allattamento al seno che ha raggiunto un bassissimo nadir al principio degli anni Settanta. Da allora, un diffuso (e profondo) movimento di rivalutazione dell'alimentazione al seno (che ha oggi superato la prevalenza d'anteguerra) ha portato anche ad affermare (dimostrandola) la sua superiorità, oltre che culturale anche biologica, e ad approfondirne i perché. Questo ha avuto come ricaduta positiva sull'industria dei lattini un progressivo miglioramento e perfezionamento della composizione dei lattini di formula, i cui "perché" meritano di essere conosciuti dai pediatri.

In questo "Superdigest" si cercherà, partendo da lavori originali o da review degli ultimissimi anni, di mettere a punto le caratteristiche e il ruolo di tre nutrienti "minori" del latte, rispettivamente appartenenti alla categoria dei carboidrati (gli oligosaccaridi), delle sostanze azotate (i nucleotidi) e dei grassi (i grassi poli-insaturi a lunga catena), che sono peculiari del latte materno e possono (debbono?) essere aggiunti al latte di formula per migliorarne la qualità.

Oligosaccaridi

Sono molecole di medie dimensioni, costituite da sequenze di monosaccaridi (galattosio, fucosio, acido sialico, N-acetil-glucosamina), legate tra di loro e a una molecola di lattosio, ad opera di glicosiltransferasi specifiche per costituire rispettivamente i fucosil-oligosaccaridi, i sialil-oligosaccaridi e i sialil-fucosil-oligosaccaridi¹. Gli oligosaccaridi del latte materno² contengono da 3 a 9 molecole di monosaccaridi; la loro qualità e la quantità degli oligosaccaridi nel latte materno dipendono dal genotipo (secretore o non secretore), dal gruppo sanguigno (A, B, O) e dal tempo trascorso dalla nascita (valori massimi nella prima settimana, poi progressiva riduzione nel primo mese, poi stazionarietà). Il lattante assume ogni giorno alcuni grammi di oligosaccaridi, di cui la metà si ritrova nelle feci, e una piccola quantità nelle urine³. A livello intestinale gli oligosaccaridi funzionano come fattore di crescita per la flora bifidogena⁴, di cui è noto l'effetto immunostimolante, immunomodulante e tollerogeno (vedi anche "Superdigest", *Medico e Bambino* 19, 49, 2000); a livello mucosale (intestinale, urinario, ma anche respiratorio) gli oligosaccaridi esercitano inoltre una comprovata azione anti-infettiva, interferendo con la capacità dei patogeni ad aderire alla mucosa^{5,6} (come *E. coli*, *C. albicans*, *S. pneumoniae*, *H. pylori*).

Nucleotidi

I nucleotidi sono i precursori e i costituenti degli acidi nucleici DNA e RNA, ma sono anche mediatori fisiologici, componenti di coenzimi e sorgente energetica. Sono costituiti da una base purinica (adenina, guanina, ipoxantina, xantina) o pirimidinica (uracile o citosina, o timina), un pentoso, e uno o più gruppi fosforici. Sono considerati dei nutrienti non essenziali, perché sintetizzabili dall'organismo; sono comunque elementi preziosi, che l'organismo conserva attraverso un peculiare meccanismo metabolico; vengono assorbiti dall'intestino in alcune condizioni, come la malnutrizione, l'infezione o la rapida crescita. Sono semi-essenziali, perché la loro sintesi può essere difficile o insufficiente¹. L'azoto dei nucleotidi corrisponde al 2-5% dell'azoto non proteico che, nel latte umano, è il 25% dell'azoto totale (nel latte vaccino poco più del 2%). La funzione dell'azoto non proteico (che comprende amminozuccheri e carnitina) non è completamente conosciuta.

Quanto ai nucleotidi, la maggior parte dei nucleotidi della dieta,

trasformati in nucleosidi (defosforilati), sono assorbiti, metabolizzati e catabolizzati direttamente dall'enterocita. Si ritiene per questo, e per alcune evidenze sperimentali nell'animale, che essi giochino un ruolo primario nella nutrizione delle cellule intestinali, permettendone il rapido turnover e accelerando la guarigione delle lesioni indotte dall'infezione e dalla flogosi².

Nel bambino al rischio, l'aggiunta di nucleotidi al latte di formula riduce l'incidenza degli episodi diarroici^{3,4}. Inoltre modifica significativamente la flora batterica e, secondo alcune osservazioni non recenti⁵, la rende simile a quella del bambino al seno, con effetto *Bifidus factor*. In questo, i nucleotidi spartiscono con gli oligosaccaridi il merito di essere dei fattori bifidogeni, di essere dunque i responsabili di quel "di più" (che in verità ancora non si ottiene completamente, nemmeno con le formule più avanzate) che rende le feci da latte materno non confrontabili con le feci da biberon: cremose, giallo oro, "profumate" di acido lattico; e che, nello stesso tempo, forse, condiziona la resistenza alle infezioni, la risposta immunitaria generale e lo "imprinting" atipico.

Accanto all'azione trofica dei nucleotidi sull'intestino, alcune ricerche sperimentali sull'animale e un numero limitato di sperimentazioni cliniche testimoniano di un effetto diretto dei nucleotidi aggiunti alla dieta sulla risposta immune. I meccanismi di questo effetto immunogeno non sono chiari, sebbene sia noto che la replicazione linfocitaria si accompagna a un enorme incremento del turnover dei nucleotidi.

In linea di massima possiamo dire che, nell'animale da esperimento, l'aggiunta di nucleotidi alla dieta esalta la risposta immune, specifica e aspecifica, aumenta la risposta graft-versus-host e il rigetto di trapianto, aumenta la cutisensibilità ritardata, aumenta la risposta leucocitaria alle infezioni, la fagocitosi, la produzione di interleukine e corregge la immunosoppressione dovuta a malnutrizione⁶.

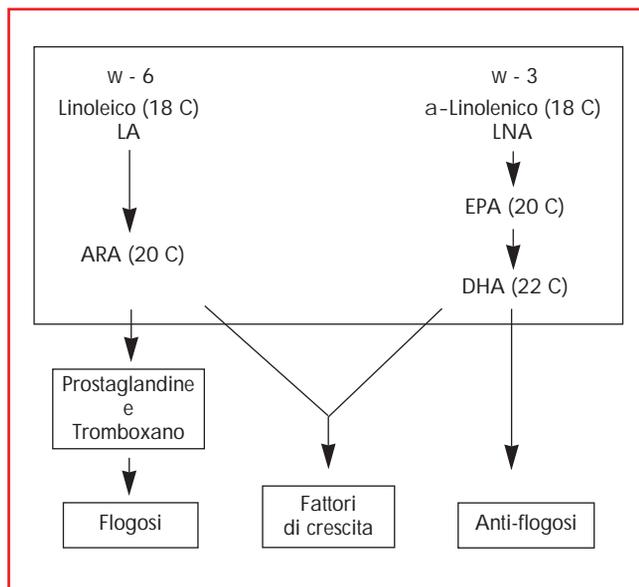
In sintesi si può dire che i nucleotidi inducono una up-regulation della risposta TH1, aumentano la produzione di interferon γ , diminuiscono la produzione di IL-4 e il livello delle IgE sieriche⁷.

Nel bambino l'aggiunta di nucleotidi al latte di formula ha indotto una stabilmente maggiore risposta anticorpale alla vaccinazione anti-*Haemophilus* e antidifterica⁴, e un maggior livello di anticorpi IgG verso la beta-lattoglobulina⁸. Questo effetto potrebbe essere alla base di una più rapida acquisizione di tolleranza verso i trofoallergeni da parte del bambino allattato al seno.

Acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA)

Gli acidi grassi sono classificati, dal punto di vista nutrizionale, in non essenziali, sintetizzati dall'organismo (w-9 o n-9, desaturati in posizione 9), ed essenziali (EFA, w-6 e w-3, desaturati in posizione 6 o 3), derivanti dalla dieta. Gli EFA sono in realtà acidi grassi con 18 atomi di carbonio, dunque a media catena (MC), polinsaturi (PUFA), con 2 atomi di carbonio non saturati a partire dalla posizione 6 o 3, w-6 MCPUFA e w-3 MCPUFA: in sostanza sono l'acido linoleico (LA, C18 2w-6) e l'acido linolenico (LNA, C18 2w-3).

Da questi due acidi a 18 atomi l'organismo è in grado di sintetizzare, con differente abilità, gli acidi grassi a lunga catena (LC, con 20 o 22 atomi), poli-insaturi (LCPUFA). Il principale w-6 LCPUFA è l'acido arachidonico (ARA, C20 4w-6) che, a sua volta, è il precursore delle prostaglandine, del tromboxano e dei leucotrieni, molecole "flogistiche". I principali w-3 LCPUFA sono l'acido eicosapentaenoico, prodotto "intermedio" a 20 atomi di carbonio (EPA, C20 5w-3), e l'acido docosaesaenoico, prodotto finale a 22 atomi (DHA, C22 6w-3). Questi w-3 LCPUFA, non flogogeni o anti-flogogeni, sostit-



tuendo il "cugino" w-6, l'acido arachidonico, flogogeno, nelle membrane cellulari delle piastrine e dei leucociti, hanno degli effetti complessi, sostanzialmente anti-infiammatori.

Un equilibrato rapporto w-6/w-3 è importante per lo sviluppo e il funzionamento del sistema nervoso e di quello immune. Ma mentre la sintesi di ARA da LA è semplice, la sintesi di DHA da LNA è più complessa e, specie, nei prematuri e nei piccoli lattanti può risultare difficile¹. Di fatto, l'aggiunta di DHA al latte di formula migliora alcune risposte neurofunzionali nel lattante, di cui quelle meglio studiate riguardano la funzione visiva². Il contenuto in LCPUFA nel siero, nel tessuto nervoso e nel latte materno varia in funzione della dieta. Da un confronto tra popolazioni con abitudini e disponibilità dietetiche molto diverse (occidentali, africani, eschimesi, vegan) si può dedurre che, in accordo con quanto sopra detto, il livello degli w-6 LCPUFA, più facilmente sintetizzabili, è più o meno eguale nelle diverse popolazioni, è assai meno dipendente dalla dieta che non quello degli w-3 LCPUFA, più difficili da sintetizzare e consistentemente diversi nelle diverse popolazioni. Il contenuto in LCPUFA, sia w-6 che w-3 (rapporto ideale 2/1) diminuisce rapidamente dalla nascita (colostro) al 2° mese, e poi più lentamente fino al 12° mese di allattamento, mentre aumenta la quota dei lipidi totali. Nel siero, i w-3 LCPUFA sono quasi completamente rappresentati da ARA e DHA, mentre il livello di EPA è quasi trascurabile³.

Entrambi gli EFA (LA e LNA), molecole-base dei LCPUFA, sono fattori di crescita ed epitelio-protettori. In un ormai storico lavoro⁴ Hansen ha dimostrato che la loro aggiunta alla dieta nei bambini con eczema ne migliora la crescita e la dermatite (per una più recente rivisitazione dell'argomento, vedi in 5).

I LCPUFA sono prodotti della sintesi animale, e non sono presenti nei grassi vegetali, che pur contengono elevate quantità di EFA. Sono contenuti in modesta quantità nel latte di vacca (erbivora) e nei latti di formula (addizionati con grassi vegetali). Sono contenuti in molto maggiore quantità negli eritrociti dei bambini allattati al seno che non nei bambini allattati al poppatoio.

I LCPUFA sono fattori di crescita. Come già si è detto, la sintesi degli w-3 LCPUFA è la più difficile: e, in effetti, è il livello sierico di DHA (C22 6w-3) delle gestanti (molto dipendente dalla dieta e specialmente dal consumo di pesce) quello che è più correlato positivamente

col peso del neonato. Analogamente, la concentrazione di DHA nel latte è correlata con la velocità di crescita del lattante⁶, specialmente nei primi mesi di vita.

Il DHA è un componente essenziale del sistema nervoso, e la sua elevata concentrazione nella corteccia (significativamente correlata all'apporto dietetico) ne sottolinea l'importanza per lo sviluppo e il mantenimento delle funzioni superiori, oltre che la potenziale utilità di una supplementazione alimentare⁷.

In una recente review⁸ Carlson dà una valutazione molto equilibrata: a) dell'indubbia importanza dell'apporto di EFA allo sviluppo del sistema nervoso centrale, e degli effetti negativi, nell'animale ma anche nell'uomo, di una dieta carente; b) dell'efficacia dell'aggiunta di LCPUFA, e in particolare di DHA, alla dieta, specialmente nel pretermine, ma anche nel nato a termine, sulla maturazione della funzione retinica (10 sperimentazioni cliniche controllate); c) della assai più dubbia evidenza di una simile efficacia su funzioni cerebrali superiori (linguaggio, problem-solving), e della loro persistenza nel tempo, almeno nel nato a termine^{9,10}; d) della possibilità di effetti negativi di una dieta troppo arricchita in w-3 LCPUFA con uno squilibrio w-3/w-6, dunque della necessità di non allontanarsi, per una integrazione in LCPUFA del latte, dal rapporto w-3/w-6 nel latte umano³, che è di circa 1/3.

Bibliografia

Oligosaccaridi

1. Thurl S, Henker J, Siegel M, et al. Detection of four human milk groups with respect to Lewis Blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J* 1997;14: 795.
2. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Preliminary study of breast feeding and bacterial adhesion to epithelial cells. *Lancet* 1999;335.
3. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 430:89.
4. Gyorgy P, Norris RF, Rose CF. Bifidus factor. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch Biochem Biophys* 1954;48:193.
5. Zopf D, Roth S. Oligosaccharide anti-infective agents. *Lancet* 1996; 347:1017.

Nucleotidi

1. Carver JD. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal system. *Acta Paediatr Suppl* 1999;430:83.
2. Carver JD. Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effect. *J Nutr* 1994;24:144.
3. Brunser O, Espinoza G, Araya M, et al. Effect of dietary nucleotides supplementation on diarrhoeal diseases in infants. *Acta Paediatr* 1994; 883:188.
4. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. Modulation of immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998;101:242.
5. Gil A, Corral E, Martinez A, et al. Effects of the addition of nucleotides to adapted milk formula on the microbial pattern of feces in at-term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986;1:127.
6. Kulkarni AD, Rudolph FB, VanBuren CT. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *J Nutr* 1994;124:1442.
7. Nagafuchi S, Katayanag T, Nakagawa E, et al. Effect of dietary nucleotides on serum antibodies and splenic cytokine production in mice. *Nutr Res* 1997;17:1163.

8. Martinez-Augustin G, Boza JJ, Del Pino JJ, et al. Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. *Biol Neonate* 1997;7: 215.

LCPUFA

1. Macrides M, Neumann M, Simmer K, et al. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 1995;345:1463.
2. Heird WC, Prager TC, Anderson RE. Docosaehenoic acid and the development and function of the infant retina. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:12.
3. Agostoni C, Marangoni F, Bernardo L, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk. *Acta Paediatr Suppl* 1999;430:68.
4. Hansen AE. Serum lipid changes and the therapeutic effects of oils in infant eczema. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;31:160.

5. Holmes RT. The slow discovery of the importance of omega-3 essential fatty acids in human health. *J Nutr* 1998;128:427.

6. Xiang M, Zetterstrom R. Relation between polyunsaturated fatty acids and growth. *Acta Paediatr* 1999;88:78.
7. Fraquharson J, Cockburn F, Patrick WA, et al. Infant cerebral cortex phospholipid fatty acid composition and diet. *Lancet* 1992;340:810.
8. Carlson SE. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the development of human infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999;430:72.
9. Willats P, Forsyth JS, Di Modugno MK, et al. Randomized trial of the effects of long-chain polyunsaturated fatty acids and infant problem solving at 19 months of age. *Lancet* 1998;352:688.
10. Agostoni C, Trojan S, Bellu R, et al. Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow-up study. *Arch Dis Child* 1977;76:421.

CONCORSO CASI INDIMENTICABILI IN GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA PEDIATRICA

Vicenza, 9 febbraio 2001 - Centro Congressi Alfa Hotel

Scopo del Convegno è, ancora una volta, quello di offrire un'occasione di aggiornamento interattivo in tema di attualità in Pediatria attraverso la discussione di casi clinici, particolarmente ricchi di spunti didattici.

Animatori e protagonisti del dibattito, assieme al pubblico, saranno gli esperti della materia e i colleghi-lettori di *Medico e Bambino* con i loro "Casi indimenticabili". È previsto, infatti, che alcuni casi particolarmente istruttivi (più per la singolarità clinica e/o per le problematiche diagnostiche, ma anche per gli aspetti relazionali e umani cui sono connessi, o semplicemente perché non risolti) vengano presentati direttamente dai pediatri-lettori di *Medico e Bambino*.

Il Comitato editoriale sollecita pertanto l'invio di un breve scritto (una o due cartelle dattiloscritte) e del corrispondente dischetto, per poter selezionare i casi più interessanti. Le storie prescelte verranno pubblicate su Medico e Bambino e i loro Autori saranno invitati a partecipare come relatori al Congresso. I "Casi indimenticabili" devono essere attinenti alla Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica e devono pervenire entro il 30 novembre al seguente indirizzo:

dott. Giorgio Longo, prof. Alessandro Ventura
c/o Ospedale Infantile "Burlo Garofolo",
Clinica Pediatrica
via dell'Istria 65/1 - 34137 Trieste
e-mail: longog@burlo.trieste.it
ventura@burlo.trieste.it

- 9.00 Moderatore A. Ventura
I Casi indimenticabili dello specialista
G. Maggiore (Pisa), L. Zancan (Padova)
I Casi indimenticabili dei pediatri generalisti
- 11.00 I Casi indimenticabili dello specialista
L. Greco (Napoli), G. Torre (Terni)
I Casi indimenticabili dei pediatri generalisti

- 14.30 Moderatore G. Maggiore
I Casi indimenticabili dello specialista
A. Ventura (Trieste), M. Fontana (Milano),
G. Magazzù (Messina)
I Casi indimenticabili di alcuni pediatri generalisti
- 18.00 Chiusura dei lavori

Segreteria Scientifica: Giorgio Longo, Alessandro Ventura, Istituto di Clinica Pediatrica
via dell'Istria 65/1, 34137 Trieste, Tel. 040 3785233

Segreteria Organizzativa: CpA Divisione Congressi
Tel. 06-354021 Fax 06-35402151 e-mail cpamail@tin.it