

” TAKE CARE OF CHILDREN” Prendersi cura dei bambini

Dieta Mediterranea Nei Primi 1000 Giorni Di Vita

Alba, 16 - 18 settembre 2016



Progetto FortiLat:
prospettive per l'utilizzo del latte
d'asina come fortificatore del
latte materno?

Alessandra Coscia

*SC Neonatologia
Università di Torino*



Di che cosa parlerò?



Perchè fortificare il latte materno? Le esigenze nutrizionali del neonato pretermine



Di quali fortificatori disponiamo? Quali sono le evidenze scientifiche sull'efficacia e sulla sicurezza del loro utilizzo?



Quali sono i presupposti per l'utilizzo del latte d'asina come fortificatore?



Presentazione del Progetto FortiLat e risultati preliminari

Neonato pretermine → Restrizione di crescita extrauterina



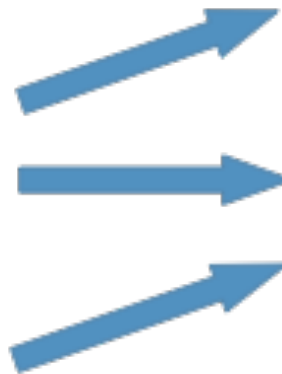
“I neonati pretermine mostrano quasi sempre un deficit di crescita postnatale cumulato, anche detto

Extra-Uterine Growth Restriction (EUGR)
Post-Natal Growth Failure (PNGF).”

Clark *et al*, 2003



EUGR



Peso

Lunghezza

Circonferenza
cranica

Si può tentare di correggere l'EUGR?

Da cosa si può partire?
Qual è la crescita ideale?

→ **II FETO COME MODELLO**



I “fabbisogni nutrizionali” fetali possono servire a predire il fabbisogno di nutrienti per il nato pretermine alla stessa età gestazionale

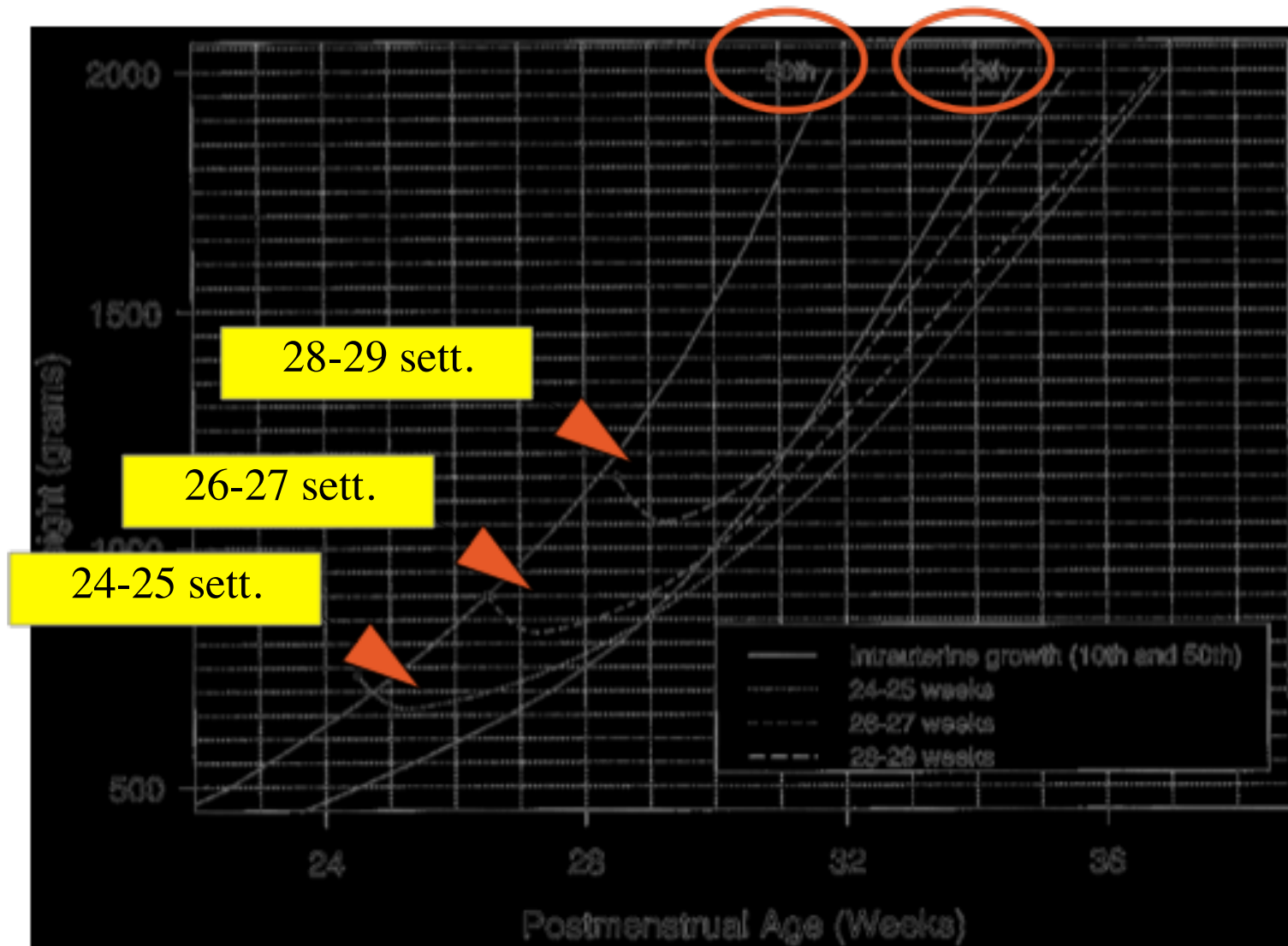


Goal: Nutrition of the Preterm Infant

“...Achieve postnatal growth rate approximating that of the normal fetus of the same gestational age...”

American Academy of Pediatrics, 1998

Failure to Approximate Intrauterine Growth Standards (cohort 1994-5)



“The major point is”

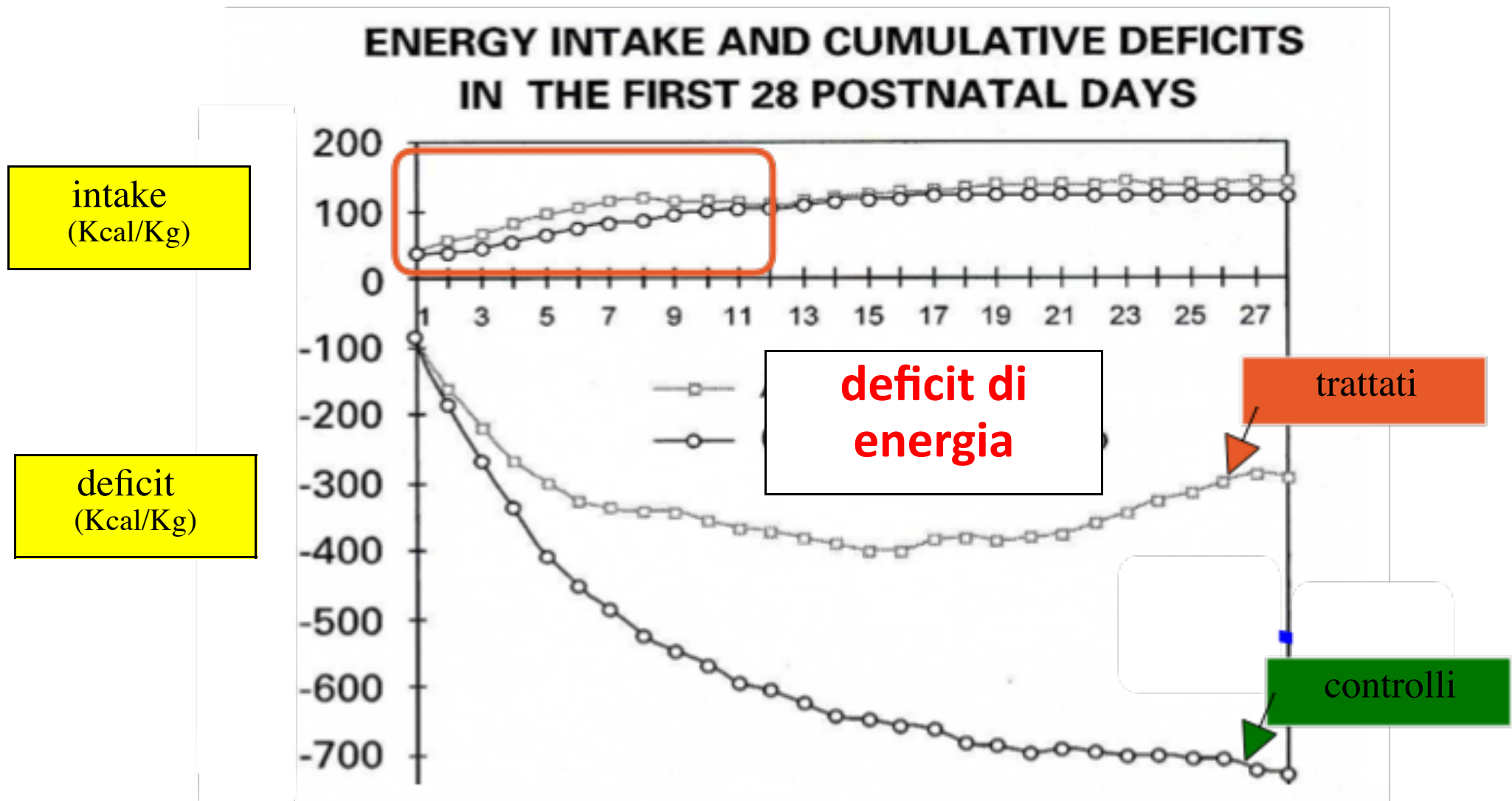
Il **metabolismo del feto** non termina quando il bambino nasce e viene tagliato il cordone ombelicale

Per il neonato molto pretermine, i **depositi di nutrienti** sono molto limitati (poco o niente glicogeno, scarso grasso sottocutaneo, poco tessuto muscolare) .

ALLORA...siamo obbligati a fornire nutrienti per il metabolismo di base, ma anche per la **crescita** e per **affrontare l'ambiente extrauterino**, il più precocemente possibile dopo la nascita.

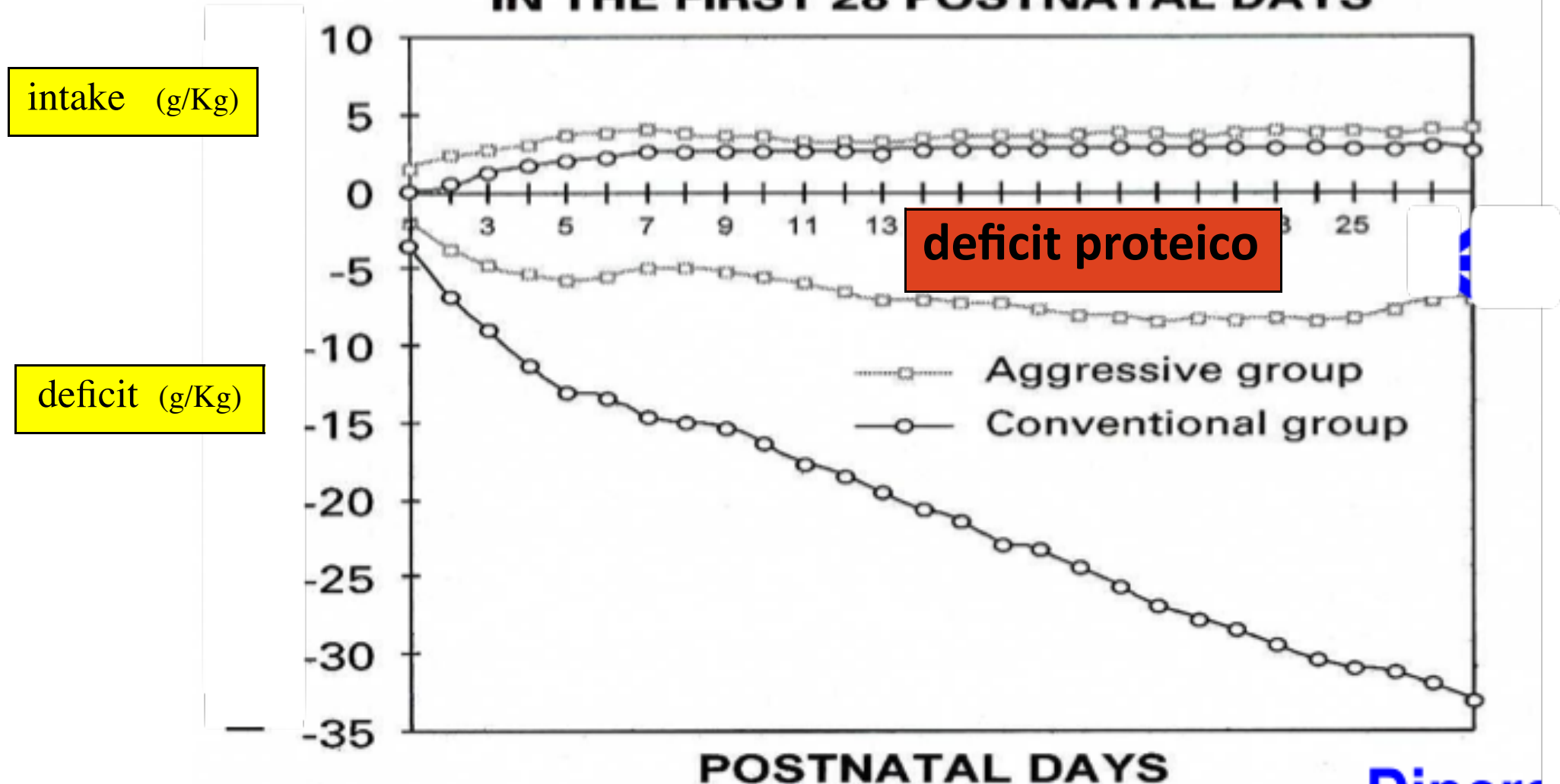


COSA SUCCEDE SOPRATTUTTO? IL DEFICIT CALORICO-PROTEICO



Dinerstein et al, J Perinatol 26:436-442, 2006.

IL DEFICIT CALORICO-PROTEICO



Dinerstein et al, J Perinatol 26:436-442, 2006.

Gli obiettivi della nutrizione enterale. 1) quantitativo

Il neonato pretermine ha un elevato fabbisogno proteico

JPGN
JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION

The Official Journal of
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and
and the
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology

Human Milk in Feeding Premature Infants:
to Bioengineering
Proceedings of a Consensus Development Conference
Milan, Italy, May 15–16

Guest Editors

Guido E. Moro, MD
President, Italian Association of Human Milk Banks (AIBED)–ONLES
Milan, Italy
Email: guidemoro@iscsi.it

Sertac Arslanoglu, MD
Director, Department of Neonatology, Dr Behçet Uz Children's Hospital
Izmir, Turkey
Email: sertiarslanoglu@gmail.com; asertac@iscsi.it

Iolanda Minoli, MD
Coordinator, Department of Perinatal Medicine, San Giuseppe–Multimedia University Hospital
Milan, Italy
Email: minoli.i@virgilio.it

ACKNOWLEDGEMENT. The organization of the programme and editing of this volume were supported by The Iolanda Minoli Foundation, Orlino, and by The Rosa Camano Association.

Wolters Kluwer

TABLE 1. Protein requirements and recommended intakes (6)

	Weight < 1200 g		Weight > 1200 g	
	g/kg/day	g/100 kcal	g/kg/day	g/100 kcal
Ziegler	4.0	3.7	3.6	2.8
Kashyap	—	—	3.0	2.5
Rigo	3.8–4.2	3.3	3.4–3.6	2.8
LSRO	3.4–4.3	2.5–3.6	3.4–4.3	2.5–3.6
ESPGHAN 2010	4.0–4.5	3.6–4.1	3.5–4.0	3.2–3.6

JPGN Volume 61, Supplement 1,
September 2015

Il latte materno è un alimento adeguato?



...il sillogismo di I tipo del latte umano...

- A** L'utilizzo del latte umano nel neonato pretermine è **fortemente raccomandato** (AAP) per i suoi peculiari benefici in termini di protezione nei confronti della sepsi e della NEC, di effetti trofici e di effetti sullo sviluppo
- B** Il contenuto in termini di proteine, minerali ed energia del latte umano **non è sufficiente** a coprire gli elevati fabbisogni del pretermine
- C** Il latte umano dovrebbe essere considerato come **prima scelta** per la nutrizione del neonato pretermine MA **deve essere FORTIFICATO**

DRANK FORTIFIED MILK



Fortificatori del latte umano con proteine derivate da latte bovino



3 generazioni

- Multicomponenti con proteine, carboidrati +/- minerali (Ca, P)
- Multicomponenti con una quota lipidica
- Solo proteici (proteine intere o idrolisate)

Obiettivo quantitativo. Efficacia fortificatori da latte bovino

Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W.

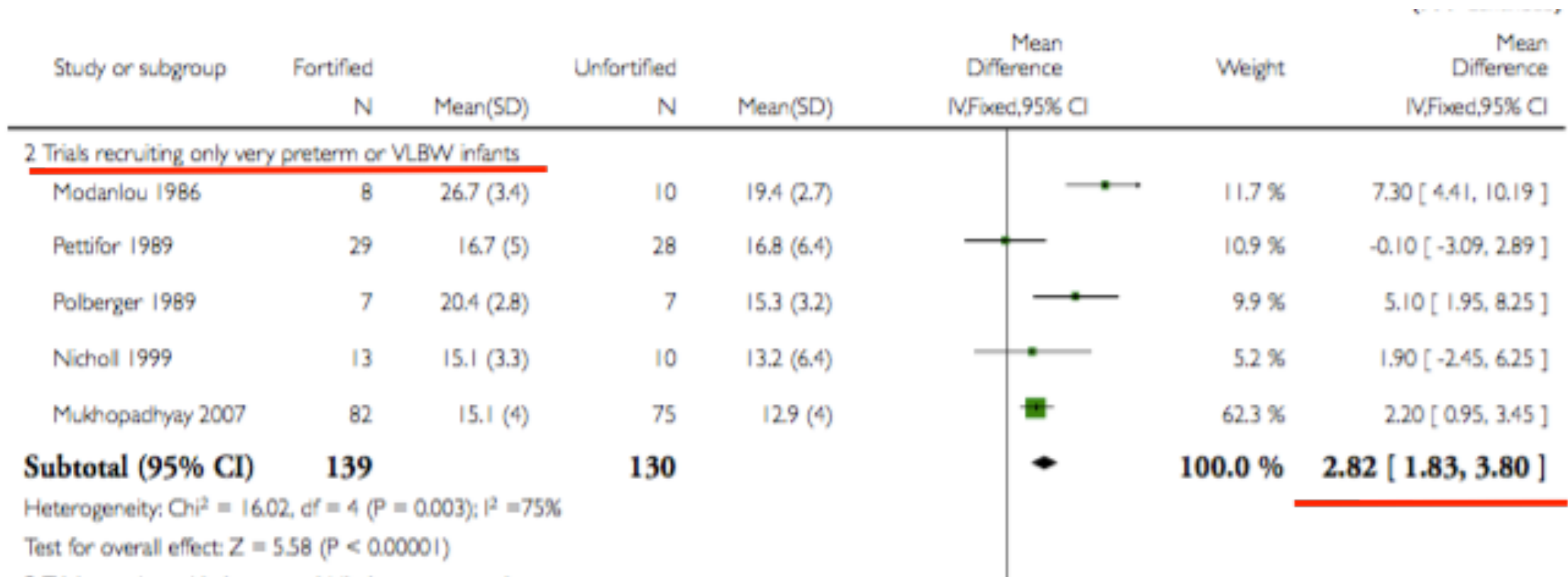
Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5

Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants (Review)

Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W

Analysis 1.1. Comparison 1 Fortified breast milk versus unfortified breast milk, Outcome 1 **Weight gain (g/kg/d)**.

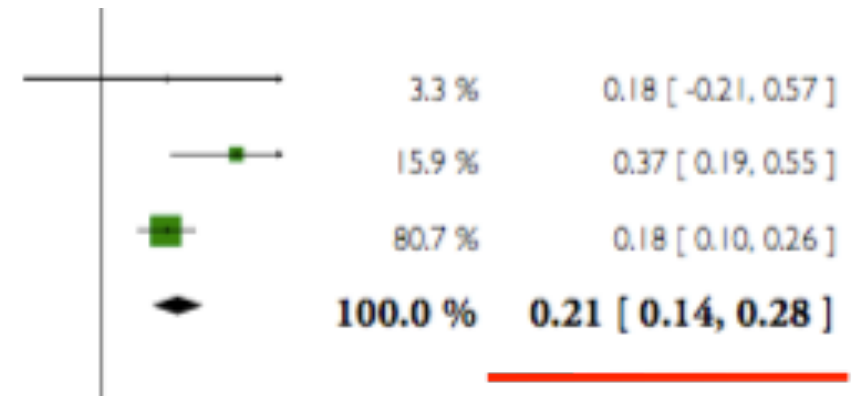


Analysis 1.2. Comparison 1 Fortified breast milk versus unfortified breast milk, Outcome 2 **Length gain (cm/wk)**.

2 Trials recruiting only very preterm or VLBW infants

Modanlou 1986	8	0.99 (0.4)	10	0.81 (0.44)
Polberger 1989	7	1.2 (0.17)	7	0.83 (0.17)
Mukhopadhyay 2007	82	1.04 (0.3)	75	0.86 (0.2)
Subtotal (95% CI)	97		92	

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.67$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.16$); $I^2 = 46\%$



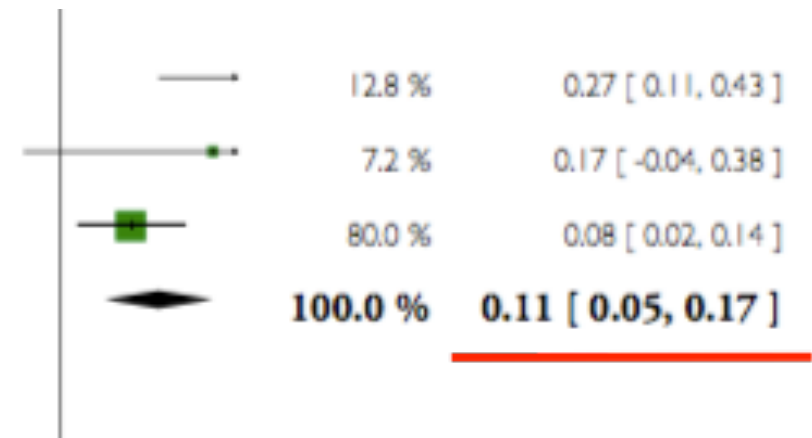
Analysis 1.3. Comparison 1 Fortified breast milk versus unfortified breast milk, Outcome 3 **Head growth (cm/wk)**.

2 Trials recruiting only very preterm or VLBW infants

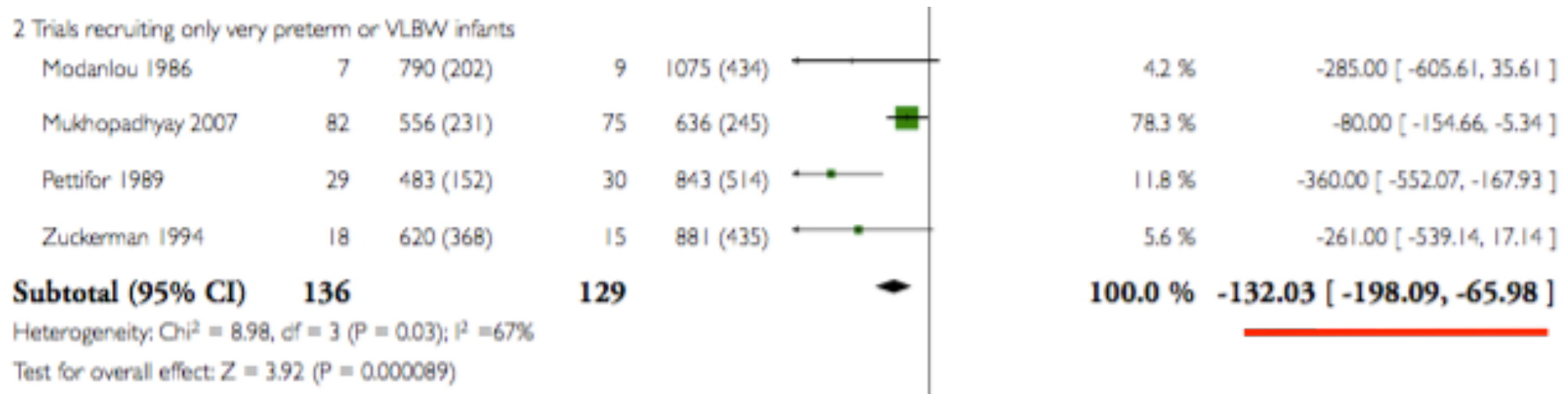
Modanlou 1986	8	1.09 (0.07)	10	0.82 (0.24)
Polberger 1989	7	1.11 (0.13)	7	0.94 (0.25)
Mukhopadhyay 2007	82	0.83 (0.2)	75	0.75 (0.2)
Subtotal (95% CI)	97		92	

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.22$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.07$); $I^2 = 62\%$

Test for overall effect: $Z = 3.88$ ($P = 0.00011$)



**Analysis 1.12. Comparison 1 Fortified breast milk versus unfortified breast milk,
Outcome 12 Serum ALP (IU/L): restricted to trials without mineral
supplementation of the control group.**



...senza avere effetti collaterali...

Analysis 1.10. Comparison 1 Fortified breast milk versus unfortified breast milk, Outcome 10 **Feed intolerance**.

2 Trials recruiting only very preterm or VLBW infants

Polberger 1989	1/9	1/8		4.4 %	0.89 [0.07, 12.00]
Mukhopadhyay 2007	17/82	22/75		95.6 %	0.71 [0.41, 1.23]
Subtotal (95% CI)	91	83		100.0 %	0.71 [0.42, 1.22]

Total events: 18 (Fortified), 23 (Unfortified)

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.03$, $df = 1$ ($P = 0.87$); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.22$ ($P = 0.22$)

Analysis 1.11. Comparison 1 Fortified breast milk versus unfortified breast milk

2 Trials recruiting only very preterm or VLBW infants

Faerk 2000	1/36	1/40		11.0 %	1.11 [0.07, 17.12]
Modanlou 1986	2/20	0/19		5.9 %	4.76 [0.24, 93.19]
Polberger 1989	0/7	0/7			Not estimable
Pettifor 1989	3/53	1/47		12.3 %	2.66 [0.29, 24.71]
Zuckerman 1994	1/29	1/24		12.7 %	0.83 [0.05, 12.54]
Bhat 2003	3/50	5/50		58.0 %	0.60 [0.15, 2.38]
Mukhopadhyay 2007	0/82	0/75			Not estimable
Subtotal (95% CI)	277	262		100.0 %	1.19 [0.49, 2.88]

Total events: 10 (Fortified), 8 (Unfortified)

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.35$, $df = 4$ ($P = 0.67$); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.38$ ($P = 0.71$)

Obiettivo quantitativo 2.0 → l'individualizzazione

REVIEW



Challenges in breast milk fortification for preterm infants

- *JPGN Volume 61, Supplement 1, September 2015*
- *Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015, 18:276 – 284*

Niels Rochow, Erin Landau-Crangle, and Christoph Fusch

“...Two **new fortification strategies** (adjustable fortification and target fortification) optimize macronutrient intake and improve growth...”

Sono due i metodi proposti:

Individualizzazione basata sull'analisi pre-supplementazione del latte

Targeted Fortification

2. Individualizzazione basata sulla risposta metabolica del singolo bambino (BLIN)

Adjustable Fortification

2. L'obiettivo qualitativo ...l'evoluzione

- Crescenti evidenze che la **composizione e la struttura di vari macro- e micronutrienti** influenza la funzionalità, la crescita e lo sviluppo → ciò potrebbe giocare un ruolo nelle future modalità di fortificazione

Negli ultimi anni è stato dimostrato che l'assunzione di proteine del latte bovino può portare ad una reazione proinfiammatoria nell'intestino neonatale. Una secrezione di IFN γ , IL-4, IL-10 e TNF β 1 è stata osservata in risposta a beta-lattoglobulina e caseina

Abdelhamid AE, Chuang SL, Hayes P, Fell JM. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56:5 – 11.



**Sviluppo di
fortificatori a base di
proteine del latte
umano**



NIH Public Access
Author Manuscript

Clin Perinatol. Author manuscript; available in PMC 2014 March 01.

Published in final edited form as:

Clin Perinatol. 2013 March ; 40(1): 1–10. doi:10.1016/j.clp.2012.12.001.

Feeding Practices and NEC

Manimaran Ramani, MD [Assistant Professor] and

Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham, Mailing Address: 176F Suite 9380, Women and Infants Center, 619 South 19th Street, Birmingham, AL 35249-7335, Tel Office (205) 934 4680 Fax Office (205) 934-3100

Namasivayam Ambalavanan, MD [Professor]

Departments of Pediatrics, Molecular and Cellular Pathology, and Cell, Developmental, and Integrative Biology, University of Alabama at Birmingham, Mailing Address: 176F Suite 9380, Women and Infants Center, 619 South 19th Street, Birmingham, AL 35249-7335, Tel Office (205) 934 4680 Fax Office (205) 934-3100

Obiettivo qualitativo: fortificatori da latte umano vs fortificatori da latte bovino

- velocità di crescita, risposte metaboliche complessive , bilancio azotato e lipidico non sono influenzati
- Valori di osmolarità più bassi nel latte fortificato con proteine del latte umano (*Moro*)
- Le concentrazioni degli aminoacidi plasmatici sono differenti . Nei neonati alimentati con fortificatori da latte umano:
 - profilo simile ai nati a termine allattati al seno
 - maggiori concentrazioni di AA essenziali
 - maggiori livelli di prolina e ornitina

Vantaggi e svantaggi dei fortificatori da latte umano



- Trial clinici riportano che una dieta esclusivamente a base di latte umano è associata con una minor incidenza di NEC e di NEC che richiede terapia chirurgica, e con una più basso tasso di mortalità nei neonati ELBW rispetto ai neonati che ricevono latte materno + prodotti a base di proteine del latte vaccino

JPGN Volume 61, Supplement 1, September 2015 for quality improvements of bovine milk-based fortifiers are in progress. Human milk-based fortifiers are available, probably are of better quality than cow's milk based fortifiers, but are very expensive at the moment.”

- Problema di “rifornimento”

Si può utilizzare altro?



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal of Nutritional Biochemistry 26 (2015) 1136–1141

Human, donkey and cow milk differently affects energy state by modulating mitochondrial function and

Giovanna Trinchese^a, Gina Cavaliere^a, Roberto Berni Canani^b, Sebastia
Chiara De Filippo^a, Serena Aceto^a, Marcello Gaita^a, Pellegrino Cerino^a, M
Patrice D. Cani^c, Maria Pina Mollica^{a,*}

^aDepartment of Biology, University of Naples "Federico II", Napoli, Italy

^bDepartment of Translational Medical Sciences, European Laboratory for Food Induced Disease

^cUniversité catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, WELBIO (Walloon Excellence in Life sciences and BIOTEchnology), M

^dInstitute of Food Sciences, National Research Council, Avellino, Italy

Articolo speciale

Latte: a ciascuno il suo!

Effetti non nutrizionali del latte

LUIGI GRECO¹, MARIA PINA MOLLICA², ROSSELLA NEGRI¹

¹Dipartimento di Pediatria, ²Dipartimento di Biologia, Università di Napoli Federico II

MILK: TO EACH THEIR OWN!

(Medico e Bambino 2015;34:573-579)

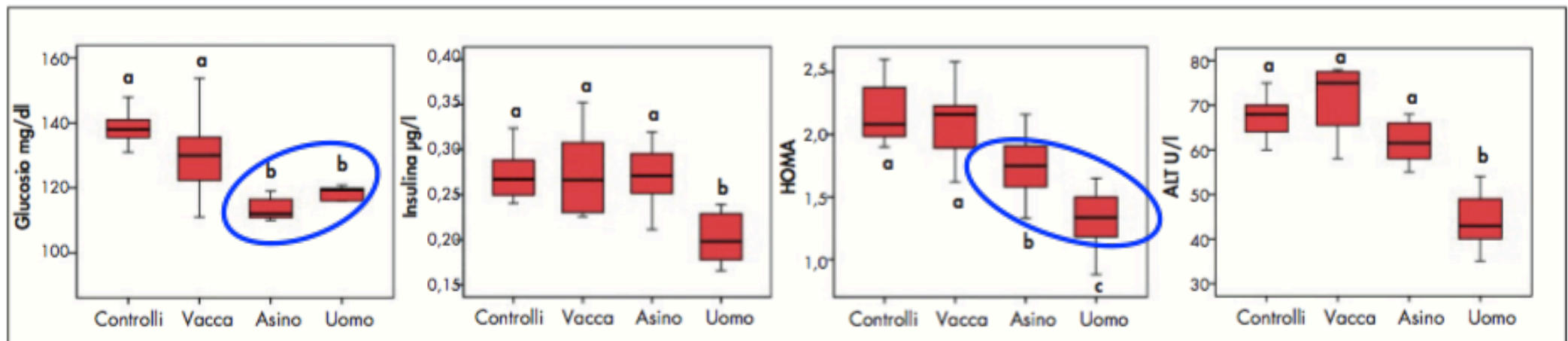


Figura 2. Effetti sul metabolismo (equilibrio glicemico) di ratti nutriti con latte di differenti specie (uomo, vacca, asina).

**Dati sperimentali su modello animale
(ratto)**

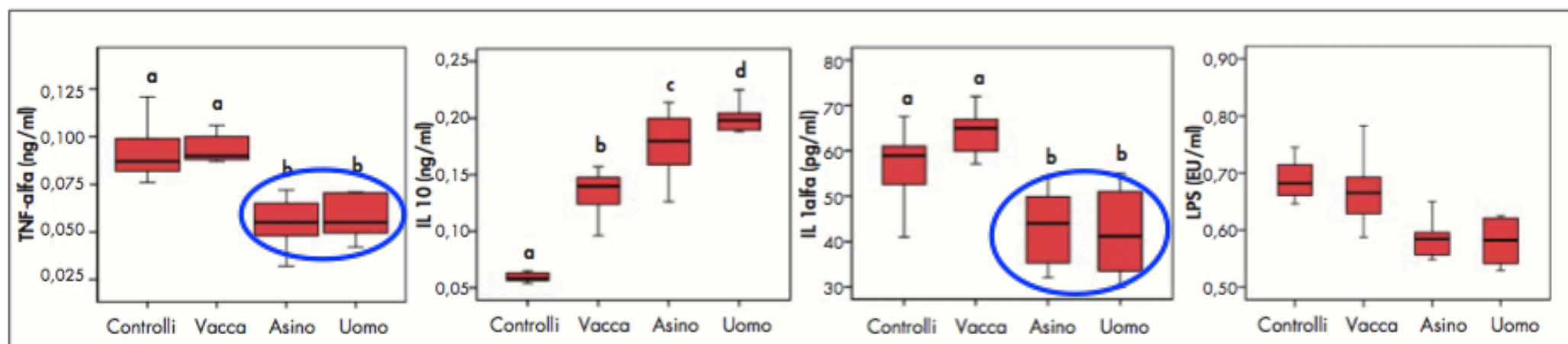


Figura 3. Effetti sullo stato infiammatorio di ratti nutriti con latte di differenti specie (uomo, vacca, asina).

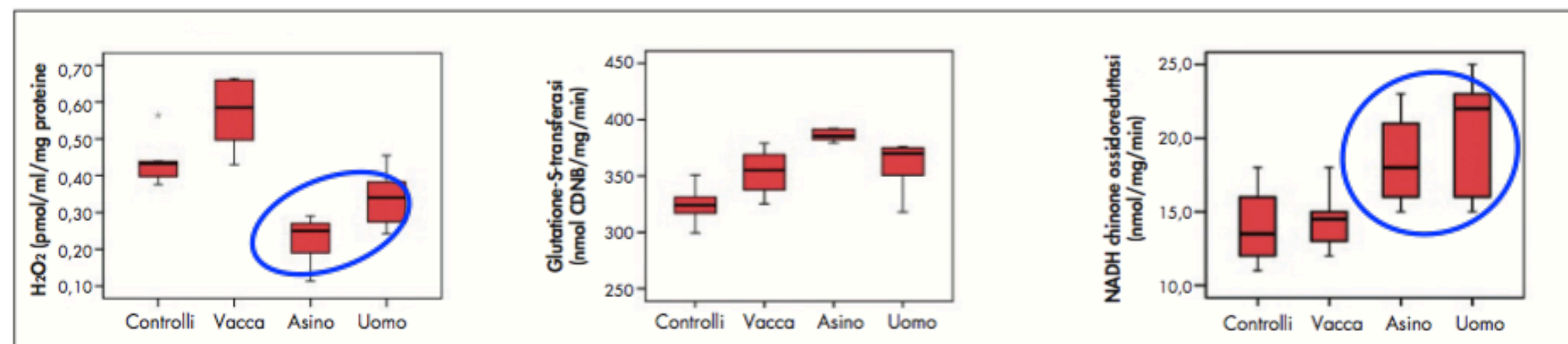


Figura 4. Effetti sullo stress ossidativo di ratti nutriti con latte di differenti specie (uomo, vacca, asina).

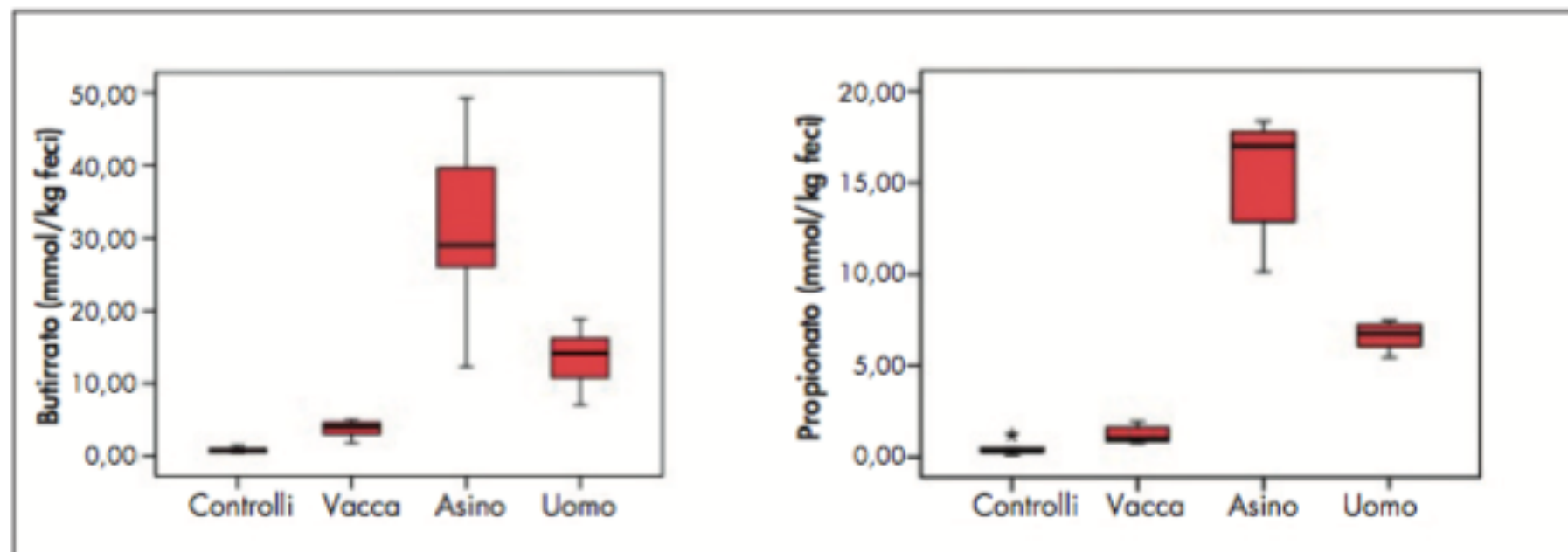


Figura 5. *Effetti sul microbiota intestinale di ratti nutriti con latte di differenti specie (uomo, vacca, asina).*



FortiLat: un fortificatore del latte umano derivato dal latte d'asina

Razionale

Il latte d'asina è il latte di mammifero più simile dal punto di vista biochimico al latte umano

Ipotesi

Plausibilità biologica dell'adeguatezza nutrizionale quale fortificatore del latte materno per l'alimentazione dei neonati pretermine

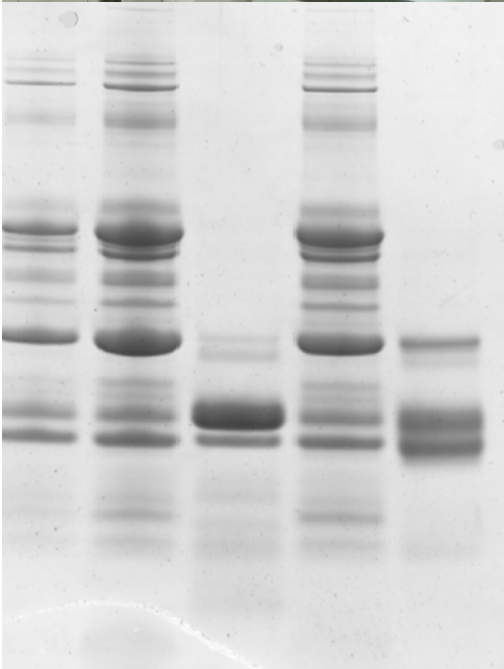
FortiLat: un fortificatore del latte umano derivato dal latte d'asina

collaborazione tra:

*Terapia Intensiva Neonatale
dell'Università di Torino, AOU Città
della Salute e della Scienza*



Attività I : Progettazione,
produzione in scala pilota e
caratterizzazione di FortiLat
(*terminata*)



WO2015056166 (A1) - FOOD COMPOSITION

CONTI, A ; MORO, G ; CAVALLARIN, L ; BERTINO, E

(Titolari: CNR: UNITO: CONTI. ; MORO, G)

Attività II. FortiLat: lo studio sperimentale

Trial clinico randomizzato controllato per confrontare un fortificatore multicomponente e un concentrato proteico, derivati dal **latte d'asina**, con prodotti attualmente in commercio, basati sulle proteine del latte vaccino

Derivati dal latte vaccino

MULTICOMPONENTE
CONCENTRATO
PROTEICO



- Neonati di **peso < 1500 grammi** e/o di **età gestazionale <32 settimane**

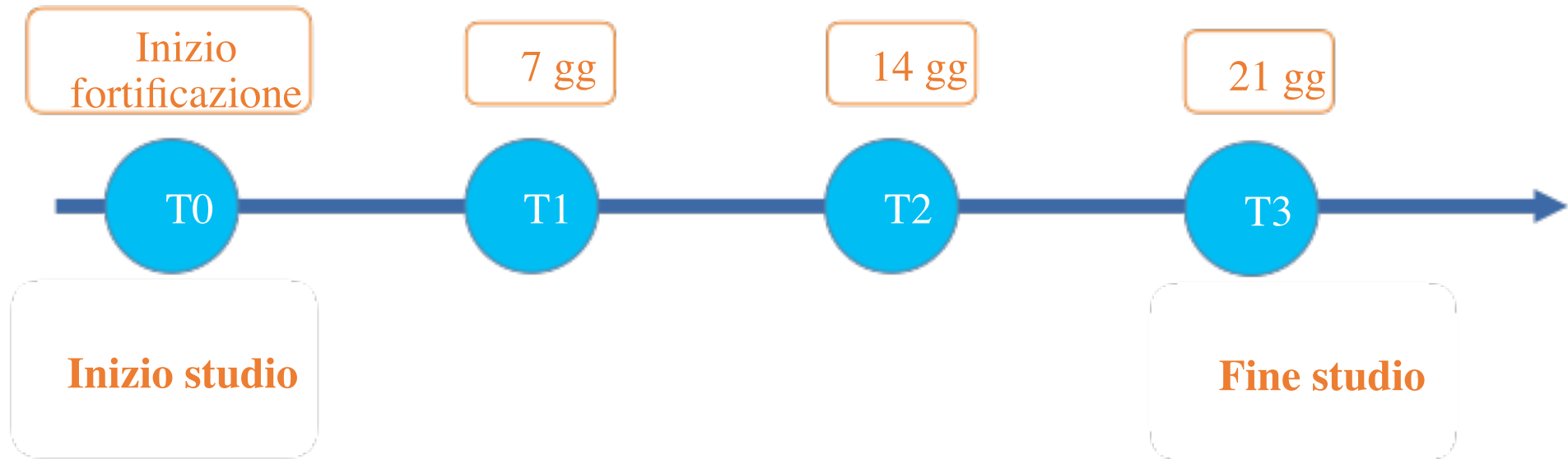


Derivati dal latte d'asina

MULTICOMPONENTE
CONCENTRATO
PROTEICO



METODOLOGIA



- Stesso contenuto proteico a parità di livello di fortificazione
- Stesso livello di osmolarità
- Stessa modalità individualizzata di fortificazione: “adjustable fortification”
- **Ma il fortificatore multicomponente da latte d’asina è un alimento completo (latte d’asina liofilizzato), non una “costruzione” di laboratorio**

GLI ENDPOINT

OUTCOME “QUANTITATIVI”

- AUXOLOGICI (peso, lunghezza, CC)
- METABOLICI (BUN, albumina, creatininemia, Ca, P, ALP)

OUTCOME “QUALITATIVI”

- AA plasmatici e urinari
- Profilo metabolomico urinario
- Marker di infiammazione intestinale: calprotectine fecali

Un endpoint “qualitativo” ... L'INTOLLERANZA ALIMENTARE

Incapacità a tollerare l'alimentazione enterale, espressa come la presenza di

- Ristagni gastrici >50% del pasto precedente
- Distensione addominale
- Rigurgiti
- Vomiti

... tali da indurre un **cambiamento dello schema alimentare** del neonato

Moore TA, Wilson ME, *Feeding intolerance: a concept analysis*. Adv Neonatal Care. 2011 Jun; 11(3):149-54.

End point primario

- Almeno **1 episodio di intolleranza alimentare** = necessità di **sospensione dell'alimentazione enterale per più di 8 ore consecutive durante il periodo di studio**

Altri endpoint relativi ai segni di intolleranza e al tempo di svuotamento gastrico

METODOLOGIA

Dimensione dello studio

62 neonati per braccio di studio, randomizzati in uno dei due gruppi: A o B

End point primario

Almeno un **episodio di intolleranza alimentare**
(interruzione dell'alimentazione enterale > 8 ore)

45%

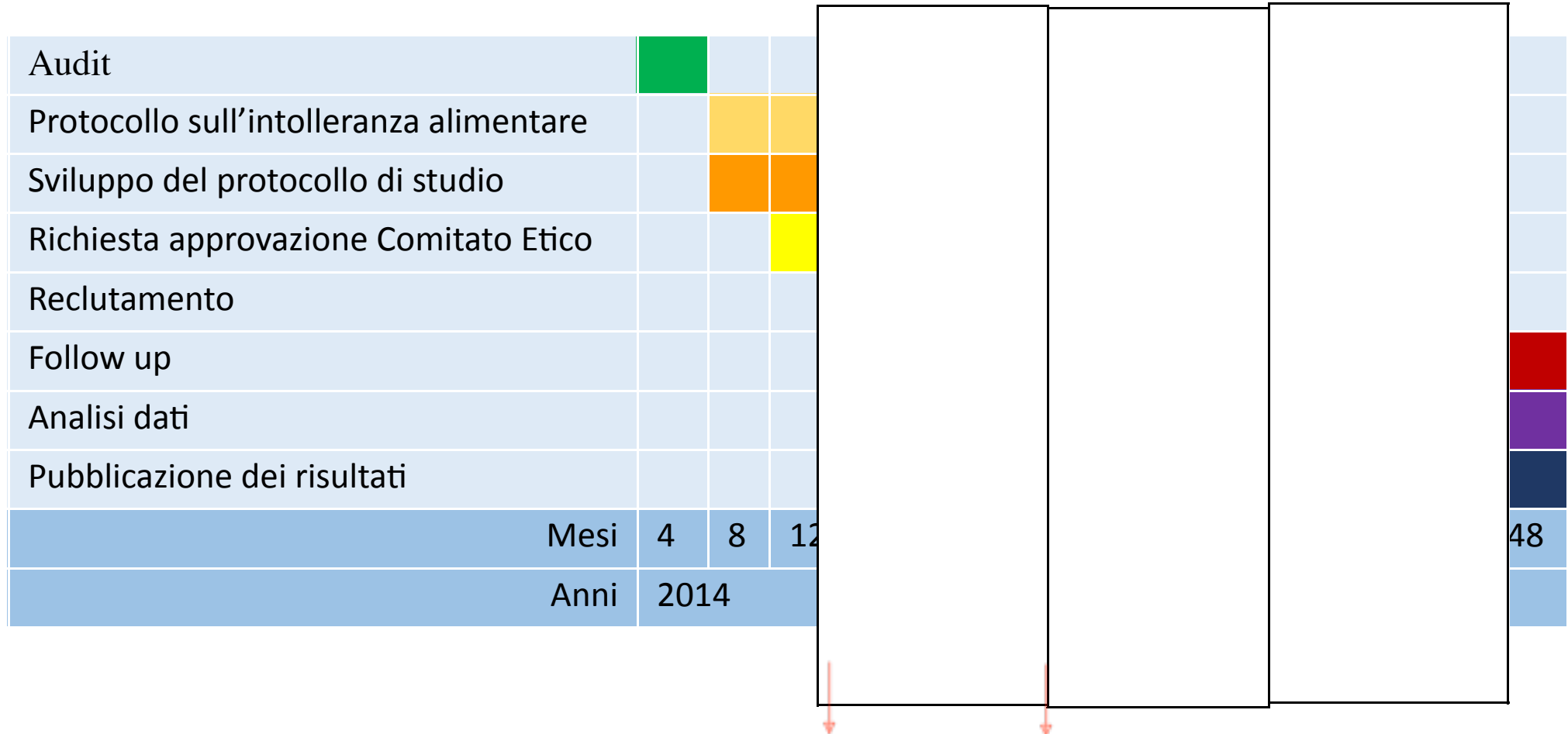
Dimensione del
campione

Ipotesi che l'uso di un fortificatore meglio tollerato
porti ad una riduzione nella frequenza dell'endpoint
primario pari al

-25%

62 neonati
per braccio
di studio

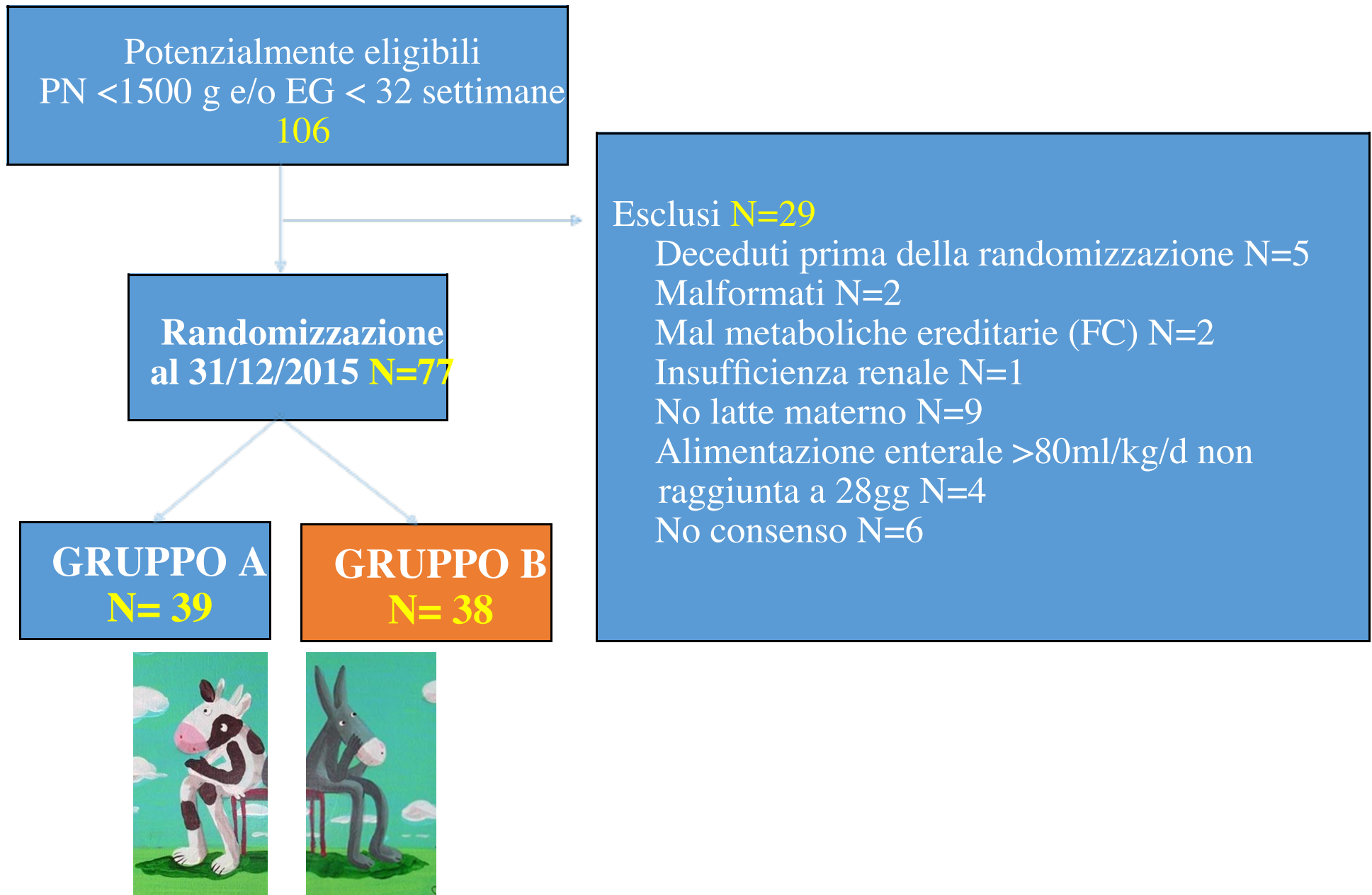
TIMELINE DELLO STUDIO



**Inizio reclutamento
1/11/2014**

**Analisi preliminare al
31/12/2015**

RISULTATI



RISULTATI

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

	A (n=39)	B (n=38)
Peso alla nascita, media $\pm$ SD	1220 $\pm$ 320	1225 $\pm$ 298
Età gestazionale, media $\pm$ SD	29,8 $\pm$ 2,1	30,3 $\pm$ 2,1
Età gestazionale <32 settimane, n (%)	32 (82.1)	30 (79.0)
Femmine, n (%)	23 (59.0)	19 (50.0)
IUGR, n (%)	12 (31)	13 (34)
SGA, n (%)	10 (25.6)	11 (29.0)



RISULTATI PRELIMINARI DATI AGGREGATI

Endpoint primario

- Solo **15 soggetti su 77 (19.48%)** hanno presentato almeno 1 interruzione > 8 ore
 - **Dati di baseline (prima dell'inizio dello studio)**
Nella nostra popolazione di neonati VLBW e/o <32 settimane di età gestazionale, **circa il 45% dei neonati presentava almeno un'interruzione di nutrizione enterale superiore alle 8 ore (endpoint primario).**
 - È probabile che, almeno parzialmente, il risultato favorevole sia dovuto **all'unico cambiamento introdotto (utilizzo fortificatore B)**
- > Risultati promettenti, in attesa di quelli definitivi...**



GRAZIE

*Agli amici colleghi del CNR
...e ai medici e agli infermieri della TIN*

Melissa Raia
Federica Chiale
Claudia Rossi
Chiara Peila
Alessia Varalda
Luciana Occhi
Paola Tonetto
Sonia Deantoni

Chiara Taberna
Francesca
Pozzati
Laura Reghin



Have **BIG** dreams, you will **GROWTH** into
them



GRAZIE