

# Scelte Nutrizionali e Salute Respiratoria

## Nutritional Choices and Respiratory Health

Andrea Puma<sup>1</sup>, Luca Pecoraro<sup>2,3</sup>, Giorgio Piacentini<sup>4</sup>, Angelo Pietrobelli<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Verona – Verona.

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina, Università di Verona – Verona.

<sup>3</sup> Pediatria, ASST Mantova – Mantova.

<sup>4</sup> Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona.

<sup>5</sup> Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA, USA.

**Corrispondenza:** Angelo Pietrobelli **e-mail:** angelo.pietrobelli@univr.it

**Riassunto:** Gli stimoli e le influenze ambientali che il bambino riceve durante i primi 1000 giorni di vita, periodo di tempo che intercorre tra il concepimento e il secondo anno di vita, sono in grado di influenzare lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute in età adulta. Le abitudini alimentari del bambino nei suoi primi 1000 giorni rappresentano una significativa componente ambientale e contribuiscono significativamente all'insorgenza di numerose patologie, comprese le malattie respiratorie, in particolare quelle connotate da un pattern infiammatorio e allergico, come ad esempio l'asma. Un'alimentazione equilibrata è quindi fondamentale in tutte le epoche della vita, a partire dall'epoca fetale. Modelli alimentari materni insalubri durante la gravidanza, come la malnutrizione o una dieta sbilanciata ricca in glucidi e grassi, possono provocare un'alterazione dello sviluppo polmonare fetale, con un incremento del rischio di disturbi respiratori. L'allattamento al seno protegge il bambino dallo sviluppo di infezioni, comprese quelle respiratorie, mentre il suo ruolo nell'insorgenza e progressione di patologie allergiche non è ancora del tutto chiaro. Durante lo svezzamento l'introduzione precoce di alimenti potenzialmente allergizzanti, in soggetti predisposti a sviluppare atopia, potrebbe favorire la tolleranza alimentare, riducendo il rischio di sviluppare atopia e il successivo instaurarsi della marcia atopica. Nei bambini la dieta mediterranea svolge un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di atopia, *wheezing* e asma. Appare quindi chiaro che una dieta bilanciata e le buone abitudini alimentari sono un aiuto indispensabile per ridurre al minimo il rischio di sviluppare malattie respiratorie fin dai primi periodi della vita.

**Parole chiave:** nutrizione, abitudini alimentari, patologie respiratorie, asma, pediatria

**Summary:** The environmental influences that the child receives during the first 1000 days of life, the time period between conception and the second year of life, are able to influence the future development of the individual and his state of health in adulthood. The child's dietary pattern in his first 1000 days represents a significant environmental component and significantly contribute to the onset of numerous diseases, including respiratory diseases, in particular those characterized by an inflammatory and allergic pattern, such as asthma. A balanced diet is therefore essential in all periods of life, starting from the fetal period. Unhealthy maternal eating patterns during pregnancy, both malnutrition and an unbalanced diet rich in carbohydrates and fats, can cause an alteration of fetal lung development, with an increased risk of respiratory disorders. Breastfeeding protects the child from the development of infections, including respiratory infections, while its role in the onset and progression of allergic diseases is not yet fully understood. During weaning, the early introduction of potentially allergenic foods in subjects predisposed to develop atopy could promote food tolerance, reducing the risk of developing atopy and the subsequent onset of atopic march. In children, the Mediterranean diet plays a protective role against the development of atopy, wheezing and asthma. It is therefore clear that a balanced diet and good eating habits are an indispensable help to minimize the risk of developing respiratory diseases from the earliest periods of life.

**Keywords:** nutrition, dietary patterns, respiratory disease, asthma, pediatric

## INTRODUZIONE

“Lasciate che il cibo sia la vostra medicina e la vostra medicina sia il cibo”. Tale affermazione che mostra una connotazione attuale è stata pronunciata da Ippocrate circa 2500 anni fa (1). Questa geniale intuizione, che evidenzia l'associazione tra scelte nutrizionali e salute, sia in generale che specificatamente respiratoria, si è progressivamente consolidata nel tempo. In particolare, l'alimentazione sembrerebbe influenzare l'insorgenza delle malattie respiratorie

e in particolar modo delle malattie allergiche già a partire dalla vita fetale e durante i primi anni di vita. David Barker, medico ed epidemiologo inglese, osservò che nelle regioni di Inghilterra e Galles con basso livello socioeconomico, si registrava il tasso di mortalità più elevato per malattie cardiovascolari (2). Ad un'analisi più approfondita, Barker notò una correlazione geografica tra la mortalità infantile nel periodo 1921-1925 e il tasso di mortalità per infarto del miocardio tra il 1968-78, dimostrando come il tipo di alimentazione durante il periodo prenatale, nelle prime epoche di vita e nell'infanzia potesse influenzare lo sviluppo di malattie in età adulta (2). In studi successivi, Barker dimostrò che quanto più basso era il peso alla nascita, tanto maggiore era il tasso di mortalità per sviluppo di diabete tipo 2, insulino resistenza e patologia cardiovascolare in età adulta (3, 4).

Tali riscontri hanno permesso a Barker di formulare la teoria che l'origine e lo sviluppo delle malattie in età adulta fosse correlata ai primi 1000 giorni di vita di un individuo (3, 4, 5). Durante questo periodo, gli stimoli ambientali che il bambino riceve sono in grado di influenzare lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute (5). In altre parole, stimoli o insulti precoci a cui è esposto il feto possono condizionare, mediante modificazioni epigenetiche, la programmazione fenotipica dell'individuo, influenzandone lo sviluppo e la predisposizione a sviluppare malattie (5, 6). Le abitudini alimentari rappresentano una significativa componente ambientale del bambino nei suoi primi 1000 giorni e contribuiscono significativamente all'insorgenza e alla progressione di numerose patologie, comprese le malattie respiratorie, in particolare quelle connotate da un pattern infiammatorio e allergico, come ad esempio l'asma (6). Appare quindi evidente come un'alimentazione equilibrata sia fondamentale in tutte le epoche della vita, a partire dall'epoca fetale (7).

## PERIODO FETALE

La malnutrizione materna durante la gravidanza influisce negativamente sulla crescita fetale ed è causa di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) nella seconda metà della gravidanza, periodo importantissimo per il corretto sviluppo polmonare (8). In questa fase la restrizione di crescita intrauterina può interferire con lo sviluppo di acini e alveoli polmonari, influenzando lo sviluppo dei bronchi e del parenchima polmonare (8).

A partire dall'ipotesi di Barker, sono stati condotti numerosi studi (9, 10, 11) che dimostrano come lo stile di vita e la corretta alimentazione materna durante la gravidanza possono influenzare non solo lo sviluppo fetale ma anche e soprattutto la crescita e lo stato di salute dell'individuo nelle fasi successive di vita (9, 10, 11). Modelli alimentari ricchi di frutta e verdura sono associati ad una riduzione significativa del rischio di sviluppare rinite allergica nel bambino, in particolar modo grazie all'apporto di vitamine E ed A contenute in tali alimenti (9). Al contrario, una dieta ricca in grassi insaturi durante la gravidanza sembra contribuire ad un ritardo nello sviluppo polmonare e ad una ridotta sintesi di surfactante polmonare (10). Un recente studio ha dimostrato che un elevato *intake* glucidico in gravidanza è correlato ad un aumentato rischio di sviluppare atopia e asma atopico (11). Bédard e collaboratori sottolineano che una dieta ricca in zuccheri, in particolare fruttosio, potrebbe favorire lo stato proinfiammatorio, modulando la risposta immunitaria verso l'attivazione dei linfociti T *helper* tipo 2 (Th2) e promuovendo in tal modo l'infiammazione allergica (11). L'assunzione in gravidanza di alcuni micronutrienti, come vitamina D, vitamina E e zinco, sembrerebbe svolgere un ruolo protettivo contro lo sviluppo di patologie respiratorie e allergiche (9). In tale contesto, è necessario sottolineare il ruolo protettivo svolto dalla vitamina D (12). Essa esercita numerose funzioni durante lo sviluppo fetale: è infatti coinvolta nello sviluppo di ossa, sistema immunitario, encefalo e svolge un importante ruolo di regolatore della crescita e dello sviluppo del sistema respiratorio (13). Vereen e collaboratori hanno dimostrato che i livelli materni di vitamina D durante il secondo trimestre di gravidanza sono correlati con lo sviluppo di *wheezing* nei bambini nei primi tre anni di vita (14). Inoltre, il rischio di sviluppare *wheezing* appare significativamente maggiore nei bambini nati da madri con ridotti livelli di vitamina D (14). Tali

evidenze sono confermate da una metanalisi condotta da Feng e collaboratori, che dimostra che l'esposizione a elevati livelli di vitamina D in utero è inversamente associata con il rischio di sviluppare *wheezing* e asma durante l'infanzia (15). Allo stesso tempo però, Litonjua e colleghi, hanno dimostrato che una supplementazione di vitamina D in gravidanza non è associata ad una diminuzione del rischio di sviluppo di asma nel bambino (16).

## PRIMA INFANZIA

Durante i primi mesi di vita, l'alimento che si correla con le influenze ambientali-alimentari più importante è rappresentato dal latte materno. Oltre al ben noto ruolo nutrizionale, il latte materno esplica innumerevoli effetti funzionali, tra i quali la protezione dalle infezioni e la regolazione del sistema immunitario (17). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo fino ai sei mesi di età (17). Inoltre con l'introduzione degli alimenti complementari, raccomanda l'allattamento al seno fino all'età di due anni e oltre (17). Il latte materno svolge un ruolo di protezione nei confronti dello sviluppo di infezioni gastrointestinali e respiratorie; contiene infatti sostanze in grado di neutralizzare numerosi patogeni, quali lisozima, lattoferrina e immunoglobuline A e G (17). Nell'ambito delle infezioni respiratorie, è dimostrato che l'allattamento al seno riduce il rischio di infezioni del tratto respiratorio (17, 18). Una recente *review* dell'American Academy of Pediatrics riporta che i bambini allattati al seno in modo esclusivo per almeno 4 mesi presentano una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per infezioni del tratto respiratorio inferiore (18). Inoltre, l'allattamento esclusivo al seno nei primi 4 mesi di vita è associato ad una significativa riduzione della severità (valutata come durata dell'ospedalizzazione e fabbisogno di ossigeno) della bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) (18, 19). Il latte materno svolge inoltre la funzione di regolazione della risposta immunitaria mediata da alcuni componenti ad attività immunomodulante tra i quali glicoproteine e sieroproteine, immunoglobuline e citochine anti-infiammatorie (19). Per queste sue funzioni, numerosi studi hanno analizzato la correlazione tra allattamento al seno esclusivo e protezione dallo sviluppo di patologia allergica (9, 19). Nonostante alcune evidenze scientifiche suggeriscano il possibile ruolo protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della rinite allergica (9, 20), le evidenze riguardo il suo possibile effetto protettivo nell'insorgenza di dermatite atopica, *wheezing* e asma sono discordanti e ad oggi non conclusive (9).

Durante il divezzamento, il lattante passa da un'alimentazione esclusivamente latte ad un'alimentazione semi-solida e poi solida, caratterizzata dalla progressiva introduzione dei cosiddetti "alimenti complementari", cioè alimenti diversi dal latte. Il ruolo dell'introduzione degli "alimenti complementari" nello sviluppo di patologie allergiche è da tempo materia di discussione (9). Sebbene un tempo si pensasse che l'introduzione precoce di alimenti fosse associata allo sviluppo di patologie allergiche, oggi, al contrario, la comunità scientifica si interroga se l'introduzione precoce di alimenti altamente allergizzanti dopo almeno 4 mesi di allattamento al seno esclusivo possa ridurre, mediante induzione della tolleranza alimentare, il rischio di sviluppare patologia allergica (9, 21). È stato dimostrato che l'introduzione precoce di alimenti potenzialmente allergizzanti in soggetti predisposti a sviluppare una condizione di atopia, favorisca la tolleranza alimentare, riducendo il rischio di sviluppare atopia e il successivo instaurarsi della marcia atopica (21). Inoltre, una dieta diversificata sembra influire l'eventuale futura comparsa di patologia allergica (21). Nello specifico, bambini con una dieta varia nel primo anno di vita presentano un rischio inferiore di sviluppare eczema atopico rispetto ai bambini con una dieta poco diversificata (21). Inoltre in bambini con sintomi precoci di eczema atopico, a quelli cui veniva somministrata una dieta maggiormente diversificata presentavano minor rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica agli aero-allergeni (21).

## SECONDA E TERZA INFANZIA

La dieta mediterranea caratterizzata da elevato consumo di frutta e verdura, legumi e cereali integrali e da scarsa assunzione di acidi grassi saturi, carne, soprattutto rossa, e prodotti caseari è stata associata alla prevenzione della patologia cardiovascolare e metabolica (9, 22). Nei bambini l'aderenza a tale stile alimentare è stata associata alla protezione nei confronti dello sviluppo di atopia, *wheezing* e asma (9). Al contrario, l'adozione di regimi alimentari scorretti, quali la dieta occidentale, caratterizzata da elevato consumo di cereali raffinati, carne rossa, grassi saturi e dolciumi, si associa a un maggiore rischio di asma, *wheezing* e iper-reattività bronchiale (22).

La corretta assunzione di numerosi micronutrienti e vitamine, tra i quali vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, flavonoidi, carotenoidi, ferro, zinco e selenio avrebbe un importante ruolo nella protezione del tratto respiratorio (22). In particolare, la vitamina C, la vitamina E, i flavonoidi e i carotenoidi, contenuti in frutta e verdura sortiscono un effetto anti-infiammatorio e antiossidante, interagendo con i fattori di trascrizione NF-kb e Nrf-2 e proteggendo le vie aeree dallo stress ossidativo e dall'insorgenza di malattie respiratorie (22, 23).

Importante è il ruolo che la vitamina D svolgerebbe nello sviluppo di patologia respiratoria ed allergica. La vitamina D infatti, non è implicata soltanto nella regolazione dell'omeostasi e del metabolismo del calcio, ma sembrerebbe svolgere un importante ruolo di immunomodulazione (13, 14). I recettori della vitamina D sono stati infatti identificati su una gran varietà di cellule coinvolte nella risposta immunitaria, tra le quali: linfociti B e T, macrofagi e cellule dendritiche (13, 14). In particolare la vitamina D esercita una funzione di inibizione dei linfociti T e della risposta Th1 e promuove l'attivazione dei linfociti T-regolatori (13, 14). Diversi studi hanno dimostrato che la vitamina D svolge un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo e progressione di patologie respiratorie, quali le infezioni del tratto respiratorio e l'asma (13). Nei bambini affetti da asma, l'ipovitaminosi D si associa ad un aumento della frequenza delle esacerbazioni e ad un maggior ricorso all'utilizzo di corticosteroidi (13). Un recente studio condotto da Maatta e colleghi, ha dimostrato che tra i bambini con infezioni respiratorie ricorrenti, in quelli con eosinofilia e iper-responsività delle vie aeree si riscontravano livelli di vitamina D più bassi (13-15).

Ferro e zinco rappresentano micronutrienti importanti per il corretto funzionamento del sistema immunitario (22). In particolare, lo zinco, inibendo la replicazione virale e l'adesione intracellulare e potenziando l'immunità di mucosa, potrebbe avere un ruolo protettivo nelle comuni infezioni delle vie aeree superiori (22). Un trial clinico controllato randomizzato condotto in un paese con scarse condizioni socioeconomiche, il Bangladesh, su bambini affetti da polmonite ha dimostrato che la supplementazione di zinco riduce la durata dell'ospedalizzazione e, riducendo l'esposizione agli antibiotici, potrebbe diminuire lo sviluppo di batteri multi-resistenti e di effetti collaterali (22). Tuttavia nei paesi industrializzati, in cui la carenza di zinco è rara, la supplementazione di tale micronutriente non trova indicazione (24).

## CONCLUSIONI

Scelte nutrizionali corrette nei primi 1000 giorni di vita hanno un forte impatto sullo stato di salute dell'individuo, sia in generale che specificatamente nell'ambito della salute respiratoria. L'adozione di una dieta equilibrata con un adeguato apporto di macro e micronutrienti già nella donna in gravidanza e quindi nel bambino nei primi anni di vita possono ridurre l'insorgenza e la progressione di malattie respiratorie, in particolare quelle a carattere infiammatorio ed allergico. Quindi una "dieta bilanciata", ricca di frutta, verdura e pesce, riduce il rischio di sviluppare malattie dell'apparato respiratorio. La dieta mediterranea risponde a tali caratteristiche ed è stato dimostrato che è in grado di ridurre l'insorgenza e la progressione di alcune patologie e tra queste quelle respiratorie, in particolar modo l'asma (25).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Schiefsky, M. (2018). *Hippocrates On Ancient Medicine*. Leiden, The Netherlands: Brill.
- (2) Barker DJ, Osmond C. *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales*. *Lancet*. 1986 May 10;1(8489):1077-81.
- (3) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease*. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
- (4) Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, et al. *The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life*. *BMJ*. 1993 Feb 13;306(6875):422-6.
- (5) Barker DJ. *The origins of the developmental origins theory*. *J Intern Med*. 2007 May;261(5):412-7.
- (6) Pietrobelli A, Agosti M; MeNu Group. *Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science*. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec 1;14(12):1491.
- (7) Pietrobelli A, Agosti M, Zuccotti G, et al. *Putting the Barker Theory into the Future: Time to Act on Preventing Pediatric Obesity*. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 17;13(11):1151.
- (8) Briana DD, Malamitsi-Puchner A. *Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function*. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Dec;14(4):256-62.
- (9) Julia V, Macia L, Dombrowicz D. *The impact of diet on asthma and allergic diseases*. *Nat Rev Immunol*. 2015 May;15(5):308-22.
- (10) Arigliani M, Spinelli AM, Liguoro I, et al. *Nutrition and Lung Growth*. *Nutrients*. 2018 Jul 18;10(7):919.
- (11) Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, et al. *Maternal intake of sugar during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes*. *Eur Respir J*. 2017 Jul 5;50(1):1700073.
- (12) Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, et al. *Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly-What Is Going On?* *Nutrients*. 2017 Jun 24;9(7):652.
- (13) Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. *The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma*. *Ann Pediatr Child Health*. 2015;3(1):1032.
- (14) Vereen S, Kocak M, Potukuchi PK, et al. *The association of maternal prenatal vitamin D levels and child current wheeze*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jan;120(1):98-99.
- (15) Feng H, Xun P, Pike K, et al. *In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May;139(5):1508-1517.
- (16) Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. *Six-years follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction*. *N Engl J Med* 2020; 382(6):525-33.
- (17) *Report of the Expert Consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding, Geneva, 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.09, WHO/FCH/CAH/01.24).
- (18) American Academy of Pediatrics (AAP). *Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk*. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-41.
- (19) Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. *Epigenetic effects of human breast milk*. *Nutrients*. 2014 Apr 24;6(4):1711-24.
- (20) Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. *Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis*. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):38-53.
- (21) Markevych I, Standl M, Lehmann I, et al. *Food diversity during the first year of life and allergic diseases until 15 years*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1751-1754.e4.
- (22) Berthon BS, Wood LG. *Nutrition and respiratory health--feature review*. *Nutrients*. 2015 Mar 5;7(3):1618-43.
- (23) Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. *Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis*. *Nutrients*.

2020 May 27;12(6):1562.

- (24) Krebs NF. *Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice*. Ann Nutr Metab. 2013;62 Suppl 1:19-29.
- (25) Pereira-da-Silva L, Rêgo C, Pietrobelli A. *The Diet of Preschool Children in the Mediterranean Countries of the European Union: A Systematic Review*. Int J Environ Res Public Health. 2016 Jun 8;13(6):572.