



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale in bambini con neurodisabilità

Dr.ssa Francesca Penagini

Dottorato in Scienze della Nutrizione XXX° ciclo

Introduzione

1. La malnutrizione in bambini con neurodisabilità

1.1 Fattori nutrizionali

1.1.1 Inadeguato apporto nutrizionale

1.1.2 Problematiche gastroenterologiche

- *disfagia orofaringea*
- *reflusso gastroesofageo*
- *stipsi*

1.2 Fattori non-nutrizionali

1.2.1 Deficit cognitivo

1.2.2 Terapie antiepilettiche

2 La salute dell'osso in bambini con neurodisabilità

2.1 Cause di osteopenia in bambini con neurodisabilità

2.2 Ruolo dei farmaci antiepilettici

2.3 Markers del metabolismo osseo

2.3.1 Markers di neoformazione ossea

2.3.2 Markers di riassorbimento osseo

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Studio: Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale in bambini con neurodisabilità

1. *Obiettivi*
2. *Materiali e metodi*
 - 2.1 *Valutazione dello stato nutrizionale in bambini con neurodisabilità*
 - 2.1.1 *Anamnesi alimentare*
 - 2.1.2 *Valutazione auxologica*
 - 2.1.3 *Metabolismo osseo*
 - 2.1.4 *Mineralometria ossea*
3. *Analisi statistica*
4. *Risultati e discussione*

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Introduzione

1. La malnutrizione in bambini con neurodisabilità

Lo stato di nutrizione è uno degli indicatori più significativi di benessere di un individuo, sia nella popolazione sana che in quella con patologia cronica. E' noto che i bambini con neurodisabilità abbiano un aumentato rischio di malnutrizione dovuto a diversi fattori nutrizionali e non-nutrizionali. E' proprio in questa popolazione di bambini particolarmente vulnerabili che lo stato di nutrizione riveste un ruolo centrale sul funzionamento globale e sulla qualità di vita; infatti è stato osservato che uno stato di malnutrizione sia in difetto che in eccesso possono entrambi determinare un arresto della crescita lineare, una ridotta perfusione periferica, ridotta cicatrizzazione delle ferite, aumentata spasticità ed irritabilità. Inoltre, è stato notato come la malnutrizione sia associata ad una ridotta partecipazione alle attività scolastiche, sociali e famigliari. E' difficile avere una stima della prevalenza globale di malnutrizione in bambini con neurodisabilità a causa dell'eterogeneità delle patologie neurologiche. La maggior parte dei dati della letteratura riguardano la popolazione di bambini con paralisi cerebrale infantile (PCI) nella quale è stata osservata una prevalenza di malnutrizione pari al 40-90% dei casi [1].

1.1 Fattori nutrizionali

1.1.1 Inadeguato apporto nutrizionale

Un inadeguato apporto nutrizionale è uno dei principali fattori che contribuiscono all'eziologia della malnutrizione in bambini con neurodisabilità. Numerosi studi della letteratura hanno mostrato come bambini con disabilità cognitivo-motoria abbiano ridotti apporti di energia e nutrienti rispetto a bambini sani di pari età e sesso [2-12]. In uno studio condotto da Lopes et al [11] in 90 bambini con

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

PCI di età compresa tra 2-13 anni, sono state valutate le abitudini alimentari con un questionario delle frequenze alimentari e mediante un colloquio con i genitori è stata indagata la frequenza di difficoltà nella masticazione e/o deglutizione degli alimenti solidi. I risultati hanno evidenziato come nei bambini con tetraplegia la frequenza di difficoltà nella masticazione e/o deglutizione era più elevata rispetto ai bambini con diplegia. Nel gruppo di bambini con emiplegia il 58% presentava un elevato apporto di lipidi ed il 50% un adeguato apporto di carboidrati e proteine. Nel gruppo di bambini con tetraplegia, il 64% presentava un elevato apporto lipidico, 62% un ridotto apporto di glucidi e nel 46% di casi un ridotto apporto proteico. Nella tabella numero 1 sono riportati i principali studi della letteratura sulle abitudini alimentari e gli apporti nutrizionali in bambini con neurodisabilità.

Autore-anno	Popolazione	Metodi	Risultati
Dahl M et al. 1996, [1]	Bambini con PCI (n=35, età media 8 anni).	Colloquio con genitori e cartelle cliniche per valutare la frequenza di difficoltà nell'alimentazione	60% dei bambini (21/35) con difficoltà nell'alimentazione
Reilly S et al. 1996, [27]	Bambini con PCI (n=49, età media 12-72 mesi).	Colloquio con genitori e video dei pasti per valutare la frequenza di difficoltà nell'alimentazione.	Nei primi 12 mesi di vita frequenti problemi nella suzione (57%) e deglutizione (38%). Nell'80% dei casi ricorso alla nutrizione artificiale in almeno 1 occasione.
Gangil A et al. 2001 [2]	Bambini con PCI (n=100, età 1-9 anni)	Osservazione di un pasto per valutare la frequenza e l'entità di disturbi nell'alimentazione.	Disfunzione della fase orale in tutti i bambini. Competenze orali deficitarie in bambini con tetraplegia spastica o ipotonica. Incapacità ad alimentarsi autonomamente nel 16% dei casi, difficoltà nella deglutizione nel 19% dei casi, scialorrea nel 20% dei casi.
Kilpinen-Loisa P et al. 2009, [3]	Bambini con disabilità motorie (n=54, età 5-15.5 anni).	Colloquio con genitori per valutare la frequenza ed entità di problemi nell'alimentazione. Diario alimentare dei 3 giorni per valutare l'apporto calorico e di nutrienti.	Difficoltà nell'alimentazione nel 20% (11/54) dei casi. Ridotto apporto calorico nel 57% dei casi, insufficiente apporto di vitamina D pari al 76% dei livelli raccomandati, insufficiente apporto di ferro pari all'87% dei livelli raccomandati, ridotto apporto di fibra pari al 50% dei livelli raccomandati.
Hillesund E et al. 2007,	Bambini e	Diario alimentare dei 4	Ridotti apporti di ferro, folati, niacina,

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

[4]	adolescenti con PCI (n=36, età 1.5-17 anni)	giorni per valutare l'apporto di micronutrienti.	calcio, vitamina E e vitamina D frequente anche nei soggetti che ricevevano supplementi nutrizionali.
Grammatikopoulou MG et al. 2009, [5]	Bambini con PCI (n=16, età media 10.1 ± 2.9 anni).	Diario alimentare dei 3 giorni per valutare l'apporto di nutrienti.	Ridotto apporto energetico in bambini con PCI pari al 74% dei livelli raccomandati. Ridotto apporto di vitamina A, biotina, folati, vitamina K e rame.
Calis EAC et al. 2010, [6]	Bambini con PCI e disabilità cognitiva (n= 176, età media 10 anni).	Diario alimentare dei 7 giorni per valutare l'apporto di nutrienti.	Ridotto apporto calorico (62% dei livelli raccomandati), calcio (87% dei livelli raccomandati), vitamina A (77% dei livelli raccomandati), vitamina D (73% dei livelli raccomandati), vitamina B6 (13% dei livelli raccomandati) e folati (78% dei livelli raccomandati).
Walker JL et al. 2012, [13]	Bambini con PCI (n=73, età 2.8 ± 0.9 anni), 16 controlli sani (HC): bambini con sviluppo neurologico normale	Diario alimentare dei 3 giorni per valutare l'apporto di nutrienti.	Nel gruppo PCI, bambini con deficit della deambulazione avevano apporti energetici inferiori rispetto ai bambini con deambulazione autonoma (p<0,01). La composizione in macronutrienti era simile per tutti i bambini. L'apporto proteico è risultato superiore ai livelli raccomandati, sia nei bambini con PCI che nei bambini HC.
Lopes PAC et al. 2013, [7]	Bambini con PCI (n= 90, età media 2-12.8 anni).	Colloquio con i genitori per indagare sulle difficoltà nell'alimentazione. Recall alimentare delle 24 ore e questionario delle frequenze alimentari.	In bambini con tetraplegia spastica, prevalenze disturbi nella masticazione e deglutizione pari al 41% e 12.8%. Pattern alimentari caratterizzati da ridotto apporto di glucidi (52%), apporto adeguato di proteine (53%), apporto elevato di lipidi (43%).
Sangermano M et al. 2014, [8]	Bambini con ritardo psicomotorio (n= 30, età 2-15anni).	Diario alimentare dei 3 giorni per valutare l'apporto di nutrienti.	Ridotto apporto calorico giornaliero nel 43.3% dei casi con un apporto sbilanciato di macronutrienti: basso apporto glucidico, elevato apporto di lipidi e proteine (secondo i livelli di assunzione di energia e nutrienti raccomandati per la popolazione italiana).
Benfer KA et al. 2015, [14]	Bambini PCI (n=99, età 18-36 mesi).	Diario alimentare dei 3 giorni per valutare l'apporto di nutrienti.	Riduzione dell'apporto calorico con il peggioramento delle funzioni motorie. Modificazioni nella consistenza di alimenti e liquidi nel 39% dei casi, con un aumento dei casi in modo proporzionale al peggioramento delle funzioni motorie.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Un inadeguato apporto nutrizionale ha conseguenze negative sulla crescita, e nei casi più gravi può determinare un arresto della crescita lineare, uno stato di malnutrizione calorico-proteica e deficit di micronutrienti. I micronutrienti sono importanti per numerosi processi metabolici; il deficit generalizzato o di specifici micronutrienti può determinare sintomi che sono difficili da distinguere dalla patologia neurologica di base. Il deficit di micronutrienti può influire negativamente sullo sviluppo cognitivo- comportamentale, sulle capacità socio-relazionali e quindi sulla qualità di vita dei bambini con neurodisabilità. Uno studio condotto da Kalra et al. [15] ha confrontato i livelli ematici di micronutrienti in 50 bambini con PCI (età 2-12 anni) e controlli sani (HC) rappresentati da bambini con sviluppo neurologico normale. Sono risultati significativamente inferiori i livelli ematici di ferro, rame e magnesio nei bambini con PCI rispetto ai bambini HC ($p < 0,001$). I livelli di zinco sono risultati inferiori nei bambini PCI rispetto ai bambini HC anche se la differenza non ha raggiunto valori di significatività statistica.

1.1.2 Problematiche gastroenterologiche

Le problematiche gastroenterologiche, frequentemente presenti in bambini con neurodisabilità, contribuiscono in modo significativo all'inadeguato apporto nutrizionale. Tra le problematiche gastroenterologiche più frequenti si riscontrano la disfagia orofaringea, il reflusso gastroesofageo e la stipsi.

Disfagia orofaringea

La disfagia orofaringea (OPD), difficoltà nelle fasi orali e faringee della deglutizione, è uno dei fattori che maggiormente influiscono sull'eziopatogenesi della difficoltà nell'alimentazione e i ridotti apporti nutrizionali nei bambini con neurodisabilità. Infatti, la OPD contribuisce

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

all'inefficienza dell'alimentazione per eccessivo spillage di alimenti che non vengono utilizzati ai fini nutrizionali. E' inoltre causa di tempi molto lunghi fino a 2-12 volte più lunghi per la deglutizione di alimenti frullati e fino a 16 volte più lunghi per gli alimenti solidi rispetto ai bambini sani. Spesso il tempo messo a disposizione per i pasti, dalla famiglia o a scuola è insufficiente a garantire un adeguato apporto alimentare determinando "underfeeding" e totale dipendenza da un genitore o tutore.

La OPD è molto frequente nei bambini con PCI, tuttavia la vera prevalenza è difficile da stimare e varia a seconda dei diversi studi della letteratura: dal 19-99% dei casi di PCI. Tale variabilità riportata in letteratura sarebbe riconducibile a limiti legati alla metodologia e l'inclusione negli studi di soggetti con diverso grado di deficit motorio e di diverse fasce d'età.

Recentemente, Benfer et al. Ha condotto due studi mirati a valutare la prevalenza e i segni clinici di OPD in bambini con PCI (n=130) [16, 17]. La popolazione in studio era rappresentata da bambini con PCI di età 18-36 mesi con deficit motorio da lieve a grave (Gross Motor Function Classification Scale GMFCS I-V). In questa popolazione è stato fatto uno studio della fase orale mediante un video e mediante una valutazione specifica per OPD denominata "*Dysphagia Disorders Survey Schedule for Oral Motor Impairment*". I risultati dello studio hanno mostrato che il 93.8% dei bambini avevano un deficit della fase orale, il 70% difficoltà alla masticazione e il 60% difficoltà ad assumere liquidi [16]. Il secondo studio dello stesso Autore si è concentrato sul deficit della fase faringea, riscontrata nel 68% dei soggetti. I segni più frequenti di deficit della fase faringea sono risultati essere: la tosse (44.7%), deglutizioni ripetute (25.2%), voce rauca (20.3%), respiro rumoroso (18.7%) [17].

Reflusso gastroesofageo

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è frequente in bambini con neurodisabilità, manifestandosi fino nel 75% dei casi [18, 19]. Diversi fattori concorrono all'eziopatogenesi del RGE in questa popolazione: alterata motilità esofagea, ernia iatale, posizione supina persistente, aumentata pressione intraddominale secondaria alla spasticità, scoliosi o convulsioni, alterata motilità dell'

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

antro e del duodeno. I segni tipici del RGE sono rigurgiti frequenti e vomito, che possono contribuire in modo significativo alla perdita di nutrienti e calorie. Inoltre, nel caso di rigurgito e/o vomito persistente, è possibile l'evoluzione in esofagite da reflusso con ulcerazioni e in caso di cronicizzazione stenosi peptica. Bambini con neurodisabilità possono essere incapaci di comunicare il dolore e quindi in caso di un'esofagite da reflusso l'unica manifestazione potrebbe essere il rifiuto dell'alimentazione con conseguente ridotto apporto calorico e di nutrienti.

Stipsi

La stipsi cronica è un disturbo frequente in bambini con neurodisabilità. Stime della prevalenza della stipsi variano da 26-74% dei bambini con neurodisabilità grave [20]. Fattori che contribuiscono all'eziologia della stipsi sono l'alterata motilità intestinale, ridotta mobilizzazione, anomalie scheletriche, ipotonia generalizzata, ridotto apporto idrico e di fibra. Se la stipsi cronica non viene adeguatamente trattata può determinare nausea cronica, vomito, dolore addominale, sensazione di sazietà precoce, rifiuto della'alimentazione e ridotto apporto nutrizionale.

1.2 Fattori non- nutrizionali

1.2.1 Deficit cognitivo

Il ritardo mentale, deficit uditivi, visivi, del linguaggio e comportamentali sono spesso presenti in bambini con PCI. I deficit cognitivi sono spesso responsabili di incapacità a comunicare il senso di fame e sazietà, incapacità ad esprimere preferenze alimentari. Sono presenti studi in letteratura che dimostrano come la prevalenza di malnutrizione aumenti con la riduzione del quoziente intellettivo (QI). Uno studio condotto da Sánchez-Lastres et al. Ha valutato lo stato nutrizionale in 128 bambini con ritardo mentale in Spagna. I risultati dello studio hanno mostrato come i bambini con uno stato di malnutrizione avessero QI significativamente inferiori rispetto ai bambini con stato nutrizionale nella norma. Lo stato di malnutrizione diventava tanto più grave quanto più basso era il QI [21].

1.2.2 Terapie antiepilettiche: disturbi gastrointestinali

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Bambini con neurodisabilità sono spesso affetti anche da epilessia e quindi richiedono terapie antiepilettiche a lungo-termine. L'acido valproico (VPA) rappresenta il farmaco antiepilettico più frequentemente utilizzato nelle epilessie in età pediatrica. E' un farmaco ben tollerato ma non privo di effetti collaterali. Tra gli effetti dose-dipendenti del VPA vi sono disturbi gastrointestinali come l'anoressia, il rifiuto dell'alimentazione ma anche l'aumento dell'appetito. Inoltre sono stati riportati casi di nausea, vomito e dispepsia secondari ad intolleranza gastrica indotta dal VPA

2. La salute dell'osso in bambini con neurodisabilità

2.1 Cause di osteopenia in bambini con neurodisabilità

I bambini con disabilità cognitivo-motorie hanno un rischio incrementato di andare incontro ad una ridotta mineralizzazione ossea ed osteoporosi; nonostante i fattori genetici rivestano un ruolo fondamentale nell'acquisizione e nel successivo mantenimento della massa ossea, contribuendo al 70-75% della variabilità, i fattori ambientali sono altrettanto importanti. Tra i principali determinanti di una ridotta densità minerale ossea in bambini con neurodisabilità vi sono la malnutrizione calorico-proteica, l'immobilizzazione, la ridotta esposizione solare e le terapie antiepilettiche.

Un adeguato stato nutrizionale ed un adeguato apporto di calcio dalla dieta sono fattori determinanti il raggiungimento di un elevato picco di massa ossea in giovane età. Anche l'apporto proteine in età prepubere sembra essere importante per il raggiungimento del picco di massa ossea. Le proteine sono infatti importanti per la costruzione della matrice extracellulare anche attraverso la stimolazione della secrezione dell'*Insulin Growth Factor-1* (IGF-1). La mineralizzazione ossea è un processo molto complesso, che richiede un adeguato apporto calorico in particolare proteico per la formazione delle trabecole e degli osteoni; richiede calcio e fosforo per la formazione dei cristalli di idrossiapatite, richiede un buon trofismo della muscolatura scheletrica ed una fine regolazione ormonale coinvolgendo ormoni sessuali, paratormone, vitamina D ed ormoni tiroidei.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Il movimento, attraverso il carico biomeccanico dei tendini sul tessuto osseo, ha un effetto positivo sul processo di rimodellamento e quindi sulla crescita della massa ossea; al contrario l'immobilizzazione ha un effetto negativo, determinando una perdita di massa ossea.

2.2 Ruolo dei farmaci antiepilettici

Già a partire dagli anni '70 è noto il ruolo di alcuni farmaci antiepilettici nella genesi di patologie del metabolismo osseo quali il rachitismo nei bambini e l'osteomalacia negli adulti. Segni di osteomalacia erano stati inizialmente correlati all'uso prolungato di fenitoina, fenobarbital e primidone, farmaci noti per la loro azione di induzione nei confronti del citocromo P-450, che comporta un aumentato metabolismo della vitamina D e, di conseguenza la riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio. Le ridotte riserve plasmatiche di calcio conducono quindi alla stimolazione della secrezione di paratormone da parte delle ghiandole paratiroidi, che a sua volta mobilita le riserve ossee di calcio, riducendo quindi la mineralizzazione scheletrica.

La carbamazepina (CBZ) è uno dei farmaci di prima scelta nel trattamento delle crisi focali o secondariamente generalizzate; si tratta di un farmaco induttore del CYP-450, associato a ridotti livelli di vitamina D e allo sviluppo di demineralizzazione ossea. La CBZ svolgerebbe anche un'azione diretta a livello del tessuto osseo mediante l'aumento sia della neoformazione che del riassorbimento osseo.

L'acido valproico (VPA) è un farmaco anti-epilettico tradizionale, utilizzato come prima scelta nelle crisi epilettiche sia generalizzate sia focali. A differenza dei farmaci antiepilettici sopra citati, il VPA non è un induttore del CYP-450 e sembrerebbe avere un effetto diretto sul tessuto osseo stimolando l'attività osteoclastica.

La tabella numero 2 riassume gli effetti dei principali farmaci antiepilettici sul metabolismo osseo.



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

	BMD	25OHD	Ca/P	PTH	Turnover osseo
Bensodiazepine	↓	↓	N	N	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTx
Carbamazepina	↓	↓	N	↑	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTx
Fenitoina	↓	↓	↓	↑	↑bALP, ↑NTx
Fenobarbital	↓	↓	N	-	↑bALP, ↑ICTP
Primidone	↓	↓	N	-	
Acido valproico	↓	N	N	N	↑bALP, ↑OC
Gabapentin	↓	-	-	-	-
Lamotrigina	N	N	N	?	N
Levetiracetam	N	N	N	-	
Oxcarbazepina	↓	↓	N	↑	↑bALP
Zonisamide	↓	-	-	-	↑PYD

2.3 Markers del metabolismo osseo

I markers di rimaneggiamento osseo comprendono marker di apposizione e di assorbimento: i primi sono prodotti dagli osteoblasti o derivano dal metabolismo del pro collagene; i secondi sono i prodotti di degradazione degli osteoclasti e del collagene. In condizioni fisiologiche i valori di riferimento di questi marker variano notevolmente; inoltre in età pediatrica le concentrazioni plasmatiche tendono ad essere più elevate dovute alla crescita scheletrica e al rapido rimaneggiamento osseo tipici di questa fase di crescita. Alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di questi markers possono essere riscontrate in presenza di numerosi fattori fisiologici e patologici. Tra i principali fattori fisiologici si annoverano, oltre all'età, al sesso e alla velocità di crescita, DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

anche lo stato nutrizionale e lo stadio puberale. I processi patologici che possono influenzare il metabolismo osseo sono il deficit dell'ormone della crescita (*Growth Hormone- GH*), la prematurità, uno stato di malnutrizione grave, malassorbimento, deficit di vitamina D, rachitismo e malattie neoplastiche primitive o metastatiche dell'osso.

2.3.1 Markers di neoformazione ossea

Peptidi terminali del procollagene di tipo 1

Il procollagene di tipo 1 rappresenta il precursore del collagene di tipo 1, uno dei principali componenti della matrice extracellulare; tale pro collagene contiene alle estremità i frammenti amminio-terminale (N-terminale) e carbossi-terminale (C-terminale), che vengono successivamente rimossi dal sistema di clivaggio enzimatico a livello della matrice extracellulare. Proprio i peptidi N-terminale e C-terminale vengono dosati nel siero e sono considerati marcatori di neoformazione ossea. Le concentrazioni di questi peptidi sono sottoposte a variazioni dettate da ritmi circadiani e sono influenzate negativamente dall'assunzione di farmaci anti-riassorbitivi, quali estrogeni e i bifosfonati.

Fosfatasi alcalina isoenzima osseo

L'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (*Bone alkaline phosphatase-BALP*) è prodotto dallo stesso gene che codifica per l'isoenzima epatico, dal quale si differenzia in seguito a modificazioni post-trascrizionali. Il BALP è prodotto dagli osteoblasti in corso di neoformazione ossea e non è influenzato dai ritmi circadiani. Le sue concentrazioni aumentano in caso di condizioni patologiche associate ad aumentata attività osteoblastica: malattia di Paget, osteoporosi, osteomalacia, rachitismo e iperparatiroidismo. Nei bambini con deficit di GH, i livelli sierici di BALP aumentano significativamente dopo terapia sostitutiva con GH, rappresentando un utile sistema di monitoraggio della risposta alla terapia.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Osteocalcina

L'osteocalcina è un altro componente della matrice extracellulare, viene prodotta dagli osteoblasti. E' un marker molto specifico del tessuto osseo, poiché viene prodotto solo in questa sede, riflettendo la fase di deposizione ossea. Tuttavia, a causa della sua breve emivita e delle notevoli variazioni circadiane, i livelli di osteocalcina risultano spesso poco attendibili e per questo poco utilizzati nella pratica clinica.

2.3.2 Markers di riassorbimento osseo

Piridinolina e dossipiridinolina

Ogni molecola di collagene di tipo I è costituita da due catene $\alpha 1$ e una catena $\alpha 2$, a formare un filamento a tripla elica. Piridinolina (PYD) e deossi-piridinolina (DPD) sono due molecole in grado di stabilizzare i filamenti di collagene grazie alla creazione di legami tra i residui ossidati di lisina e idrossilina. Queste molecole sono attualmente considerate tra i più accurati markers di riassorbimento osseo, nonostante siano sottoposte a variazioni circadiane (concentrazioni più elevate al mattino), e sono in grado di correlare con la velocità di crescita scheletrica ed alcuni disordini metabolici ossei. Inoltre sono attendibili per il monitoraggio dell'efficacia della terapia anti-riassorbitiva.

Telopectidi del collagene di tipo 1

Durante il riassorbimento osseo, piccoli frammenti peptidi ai due estremi di una stessa fibrilla di collagene vengono clivati dagli osteoclasti e immessi in circolo. Attualmente il dosaggio del telopeptide C- terminale o CTx è il metodo più accurato per la valutazione del riassorbimento osseo.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Studio: Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale in bambini con neurodisabilità

1. Obiettivi

- ✓ **Obiettivo primario:** valutare le abitudini alimentari e lo stato nutrizionale in bambini con neurodisabilità di età compresa tra 5 e 17 anni
- ✓ **Obiettivo secondario:** in un sottogruppo di pazienti valutare lo stato del metabolismo e della mineralizzazione ossea.

2. Materiali e Metodi

2.1 Valutazione dello stato nutrizionale

2.1.1 Anamnesi alimentare

Durante l'anamnesi alimentare è stata posta l'attenzione alle seguenti domande:

- Tipologia di nutrizione (orale o enterale tramite sondino naso-gastrico gastrodigiunostomia)
- La consistenza degli alimenti assunti con la dieta (solidi, solidi tagliati a piccoli pezzi, frullati, liquidi)
- La durata di un pasto medio
- Il riscontro di tosse, respiro rumoroso, ipersalivazione, rigurgito, dispersione degli alimenti durante un pasto
- Il livello di dipendenza da un genitore/tutore per l'assunzione di alimenti
- La capacità del bambino di comunicare fame, sete e senso di sazietà
- L'interesse/disinteresse verso il pasto
- Il livello di stress legato al pasto (sia per il bambino che per i genitori)

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Recall alimentare

Ogni paziente è stato poi sottoposto ad un recall alimentare dei 7 giorni, eseguito da parte del personale dietistico. Durante il recall alimentare è stato richiesto quali alimenti venissero assunti, con le rispettive quantità in grammi e frequenze settimanali, durante una settimana tipo. I dati ottenuti sono stati inseriti ed elaborati da un software dedicato, MètaDieta (Me.Te.Da, San Benedetto del Toronto-AP), che è costituito da un archivio fotografico di oltre 4500 alimenti e 114 componenti bromatologiche ed è in grado di scomporre la dieta abituale del soggetto in macro-e micronutrienti. Per interpretare i valori ottenuti, li abbiamo confrontati con i fabbisogni nutrizionali giornalieri raccomandati dai LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana) [22]. Non esistono ad oggi dei riferimenti di apporti alimentari specifici per la popolazione di bambini con neurodisabilità.

Per il fabbisogno energetico dei bambini con PCI, abbiamo fatto riferimento alla formula di Krick et al. [23]:

$$\text{kcal/die} = (\text{BMR} \times \text{MTf} \times \text{Af}) + \text{Gf}$$

dove il metabolismo basale (BMR) viene normalizzato per il trono muscolare (MTf), il livello di attività fisica (Af) ed il fattore di crescita (Gf), nel seguente modo:

- Fattore tono muscolare: 0.9 se ridotto, 1.0 se normale, 1.1 se aumentato;
- Fattore attività: 1.15 se allettato, 1.2 se dipendente da qualcuno, 1.25 se in grado di gattonare, 1.3 se deambulante
- Fattore di crescita: aggiungere 5kcal per ogni grammo di incremento ponderale desiderato



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

2.1.2 Valutazione auxologica

Durante le valutazioni nutrizionali sono stati rilevati accuratamente i principali parametri antropometrici: peso, altezza, indice di massa corporea (Body Mass Index- BMI), plica tricipitale (TST). Per i bambini con grave disabilità motoria, per esempio con paralisi cerebrale infantile ove era impossibile rilevare l'altezza, abbiamo usato le misure segmentali. In particolare la lunghezza dell'arto inferiore: misura dal condilo femorale al calcagno (Knee height – KH) e attraverso una formula matematica ($Statura \pm 1,1 \text{ cm} = (2.69 \times KH) + 24.2$) abbiamo calcolato la stima dell'altezza dei nostri pazienti. La KH è, tra le misure segmentali, quella che meglio correla con la statura del paziente ed ha il coefficiente di variabilità più basso. Per l'interpretazione dei parametri antropometrici abbiamo fatto riferimento alle curve di crescita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [24], mentre per i bambini con PCI abbiamo utilizzato le curve di crescita specifiche per patologia [25].

Per aver una stima della composizione corporea, abbiamo rilevato la plica tricipitale utilizzando un plico metro professionale (GIMA). La TST è la plica più facilmente reperibile anche nel paziente allettato e nel neuro disabile. Inoltre è la plica con migliore sensibilità e specificità nel rilevamento di uno stato di malnutrizione per difetto. Infatti, una $TST < 10^\circ$ c.le per età e sesso è in grado di identificare un deficit di massa grassa con sensibilità pari al 96% e specificità pari all'82%. Per l'interpretazione della TST sono stati usati i percentili di riferimento per la popolazione sana [26]; non esistono ad oggi valori di riferimento per la popolazione di bambini con PCI anche se recentemente alcuni autori hanno formulato delle equazioni per poter correggere per patologia [27]

2.1.2 Valutazione del metabolismo osseo

In un sottogruppo di pazienti arruolati, è stato fatto un prelievo di sangue venoso per il dosaggio dei seguenti analiti del metabolismo osseo:

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

- Fosfatasi alcalina-isoenzima osseo (BAP Metra, Quidel Corporation), quale indice di formazione ossea;
- Telo peptide C-terminale-CTX (Serum CrossLaps, Immunodiagnostic System Ltd), quale marker di riassorbimento osseo;
- Paratormone (DIAsource PTH-EASIA), per identificare un'eventuale iperparatiroidismo secondario;
- 25OH-vitamina D (25-Hydroxy Vitamin D EIA, Immunodiagnostic System Ltd) quale marker delle riserve corporee di vitamina D.

2.1.3 Mineralometria ossea con tecnica DXA

I pazienti sottoposti a prelievo ematico, a distanza di non più di quattro settimane, sono stati sottoposti ad esame mineralometrico mediante tecnica DXA per la valutazione della massa ossea a livello delle vertebre lombari L1-L4.

3. Analisi statistica

Tutti i risultati sono espressi in valori medi e deviazione standard stimata per piccoli campioni (errore standard). Il confronto di variabili continue tra i due gruppi è stato condotto mediante t-test a due code.; mentre l'eventuale associazione tra due variabili è stata verificata mediante analisi di correlazione di Pearson e, laddove possibile, tramite regressione lineare. Per tutte le analisi statistiche abbiamo fissato il livello di significatività a $\alpha=0,05$. Per l'elaborazione statistica, è stato utilizzato il software IBM SPSS Statistica (versione 23).

4. Risultati

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportate le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti in studio.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Popolazione dello studio (n= 26)		
Diagnosi	numero	% del totale pazienti (% della sottopopolazione)
Paralisi cerebrale infantile	11	42,3%
Epilessia non PCI	15	57,9%
- Sintomatica	3	11,5% (20%)
- Genetica o presunta genetica	9	34,6% (60%)
- Idiopatica	3	11,5% (20%)

Tabella 1.

Caratteristiche demografiche (n=26)	
Etnia- caucasici	24 (92,3 %)
Etnia non-caucasici	2 (7,7 %)
Età media (anni + DS)	9,9 + 3,7
M:F	11:15

Tabella 2.

Risultati- anamnesi alimentare

La difficoltà nell'alimentazione è stata riscontrata nel 42,3% dei casi (11/26), di cui il 90,9% (10/11) era rappresentato da bambini con PCI e 0,09% (1/11) da bambini con epilessia senza PCI ($p=0,005$). Un apporto insufficiente di calcio è stato riscontrato nel 69,2% (8/26) dei pazienti, di questi il 50% (9/18) era rappresentato da bambini con PCI. Un apporto calorico insufficiente è stato riscontrato nel 26,9 % (7/26) dei casi, di questi 42,8% (3/7) era rappresentato da bambini con PCI, 57,14% (4/7) da bambini con epilessia senza PCI.

Risultati-parametri antropometrici

Un BMI inferiore al 10° c.le è stato riscontrato nel 15,4% (4/26) dei casi, tra questi il 75% (3/4) era rappresentato da bambini con PCI, il restante 25% (1/4) da bambini con epilessia senza PCI. Una plica tricipitale inferiore al 10° c.le è stata riscontrata nel 38,5% (10/26) dei casi, tra questi l'80% DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

(8/10) era rappresentato da bambini con PCI mentre il restante 20% (2/10) da bambini con epilessia senza PCI. Nella tabella 3 sono riportate le caratteristiche antropometriche dei pazienti in studio.

Caratteristiche antropometriche (n=26)			
	PCI (11)	non-PCI (15)	p-value
Peso (kg) media \pm DS	25,1 \pm 10,79	31,3 \pm 13,6	0,21
Peso SDS media \pm DS	-3,74 \pm 2,05	-0,3 \pm 1,11	0,0002*
Altezza (cm) media \pm DS	131,59 \pm 23,07	128,3 \pm 17,44	0,7
Altezza SDS media \pm DS	-2,34 \pm 1,25	-0,3 \pm 1,11	0,0004*
BMI (kg/m ²) media \pm DS	13,93 \pm 2,98	18 \pm 3,64	0,0041*
BMI SDS media \pm DS	-3,21 \pm 2,28	-0,1 \pm 1,26	0,001*
Plica tricipitale (mm) media \pm DS	5,80 \pm 2,00	8,86 \pm 2,95	0,0045*
Intake di calcio (mg/die)	686,7 \pm 101	749 \pm 82	0,63
Intake di energia (kcal/die)	1492,36 \pm 113,3	1658,36 \pm 120	0,4205
Intake di proteine (g/kg/die)	2,44 \pm 0,29	2,05 \pm 0,26	0,51

Tabella 3.

Considerando solo il gruppo di pazienti con PCI, abbiamo riscontrato un'elevata frequenza di difficoltà nell'alimentazione, presente nel 90,9% dei soggetti, un'elevata frequenza anche di un insufficiente apporto di calcio e di uno stato di malnutrizione, come riportato in tabella 4.

Bambini con PCI (n=11)	
Caratteristica	% soggetti
Tipo PCI	
Spastica	45,5 % (5/11)
Ipotonica	18,1 % (2/11)
Distonica/atetotica	9,1 % (1/11)
Mista	27,3 % (3/11)
Distribuzione PCI	
Tetraplegica	72,7 % (8/11)
Diplegica	9,1 % (1/11)
Emiplegica	18,1 % (2/11)
Gravità	
	27,3 % (3/11)

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

GMFCS II-III	63,6 % (7/11)
GMFCS IV-V	9,1 % (1/11)
GMFCS V con gastrostomia	
Difficoltà all'alimentazione	90,9 % (10/11)
Insufficiente intake calcio (% AR)	81,8 % (9/11)
Insufficiente intake energia (% LARN)	27,3 % (3/11)
BMI < 3° c.le (popolazione sana)	72,7 % (8/11)
BMI < 10° c.le (PCI)	27,3 % (3/11)
Plica tricipitale (mm) < 5° c.le	63,6 % (7/11)
Plica tricipitale (mm) ≤ 10° c.le	72,7 % (8/11)
Tp antiepilettica > 1 anno	90,9 % (10/11)
Farmaci induttori di citocromo p450	0 % (0)
Politerapia	63,6 % (7/11)
Monoterapia	27,3 % (3/11)

Tabella 4.

Nella tabella 5 sono riportate le caratteristiche cliniche e nutrizionali dei bambini con epilessia senza PCI.

Bambini epilessia non-PCI (n=15)	
Caratteristica	% soggetti
Sviluppo motorio GMFCS I-II	100 % (15/15)
Difficoltà all'alimentazione	6,7 % (1/15)
Insufficiente intake calcio (% AR)	60,0 % (9/15)
Insufficiente intake energia (% LARN)	26,7 % (4/15)
BMI < 3° c.le (popolazione sana)	6,7 % (1/15)
Plica tricipitale (mm) < 5° c.le	6,7 % (1/15)
Plica tricipitale (mm) ≤ 10° c.le	13,3 % (2/15)
Tp antiepilettica > 1 anno	73,3 % (11/15)
Farmaci induttori di citocromo p450	20,0 % (3/15)
Politerapia	53,3 % (8/15)
Monoterapia	46,7 % (7/15)

Tabella 5.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

Risultati- metabolismo osseo

Nella popolazione in studio, è stata riscontrata una prevalenza di ipovitaminosi D (25OHvitD < 20 ng/ml) pari al 69%. Confrontando le concentrazioni dei markers di neoformazione e di riassorbimento osseo tra i bambini con PCI e i bambini con epilessia senza PCI, sebbene la differenza in valore assoluto di BALP e CTX risultasse statisticamente significativa, i valori normalizzati per età e sesso (z-score) non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i bambini con PCI e i bambini con epilessia senza PCI. La tabella 6 mette in evidenza i risultati del metabolismo osseo nei nostri pazienti.

Metabolismo osseo			
	PCI	non-PCI	p-value
25OH-D (ng/ml)	13,14 ± 2,6	18,38 ± 3,18	0,12
PTH (pg/ml)	61,98 ± 5,37	56,83 ± 5,29	0,89
BAP (UI/L)	99,6 ± 14,81	136,47 ± 16,74	0,048 ^a
lnBAP SDS	1,67 ± 0,36	2,25 ± 0,3	0,1
CTX (ng/l)	1210, 91 ± 118,4	1624 ± 209,15	0,0396 ^a
√CTX SDS	-0,69 ± 0,15	-0,15 ± 0,27	0,12

Tabella 6

Risultati e discussione

La prevalenza di una ridotta mineralizzazione ossea (BMD z-score \leq - 2) a livello lombare (L1-L4) nella nostra popolazione in studio è risultata del 38% (10/26), tra i pazienti con BMD z-score \leq - 2 il 70% (7/10) era rappresentato da bambini con PCI, mentre il restante 30% (3/10) da bambini con epilessia senza PCI. I risultati della mineralizzazione ossea sono riportati nella tabella 7. Tra tutti i

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

diversi parametri misurati, solo il BMD z-score è risultato significativamente inferiore nei bambini con PCI rispetto ai bambini con epilessia senza PCI ($p=0,0014$). Nel gruppo dei bambini PCI, i valori di BMD s-core sono risultati più bassi nei bambini tetraplegici rispetto a quelli emi-diplegici (Figure 1 e 2).

Mineralizzazione ossea			
	PCI	non-PCI	<i>p-value</i>
L1-L4 BMC	19,77 ± 3,76	22,03 ± 3,23	0,6531
L1-L4 Area	32,09 ± 2,86	29,64 ± 2,12	0,5
L1-L4 BMD	0,58 ± 0,07	0,7 ± 0,055	0,2
L1-L4 z-score	-2,65 ± 0,47	-0,3 ± 0,388	0,0014

Tabella 7.

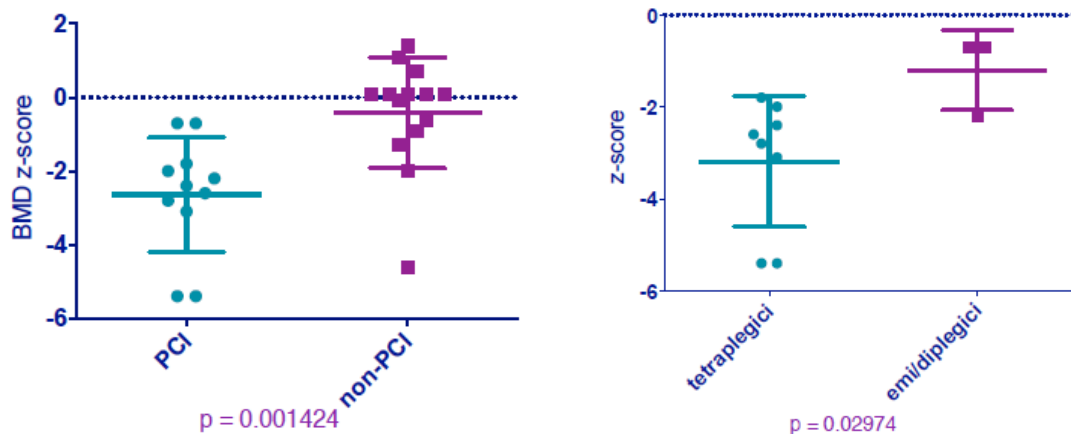


Figura 1 e 2.

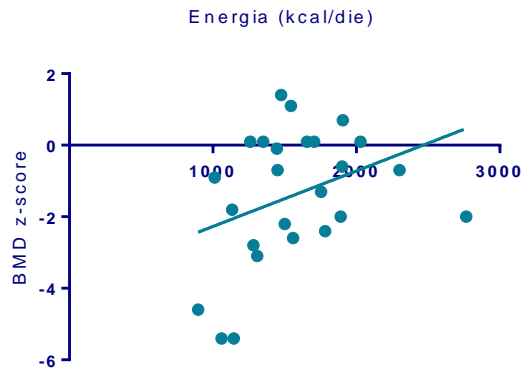
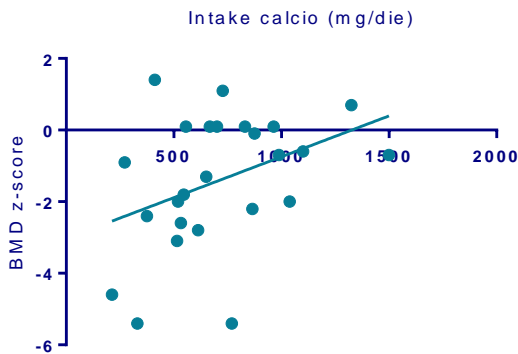
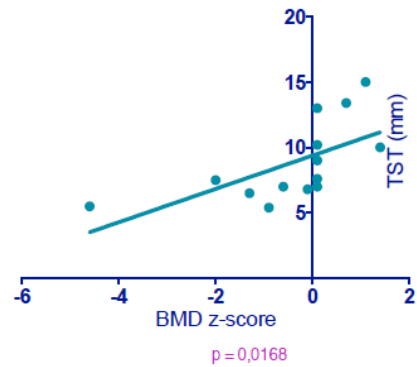
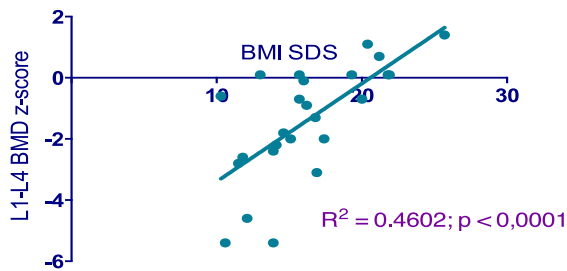
E' stato inoltre eseguito uno studio di correlazione tra i valori di BMD z-score e i seguenti parametri: peso, BMI SDS e TST, apporto alimentare di calcio e di energia, come riportato nelle figure 3, 4, 5, 6 e nella tabella 8.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
 Istituti Clinici di Perfezionamento
 OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
 Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
 Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti



	Peso	Altezza	BMI SDS	Intake calcio	TST
L1-L4 BMD z-score	0,48*	0,06	0,73***	0,4	0,74***
	25OH-D	PTH	√CTX SDS	InBALP SDS	

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
 AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

L1-L4 BMD z-score	0,12	-0,22	0,12	0,15
-------------------	------	-------	------	------

Tab. 7: Pearson correlation coefficients between L1-L4 BMD z-score and clinical parameters and biochemical results.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,0001$

I dati del nostro studio confermano i dati della letteratura riguardo all'elevata prevalenza di difficoltà nell'alimentazione e malnutrizione in bambini con neurodisabilità. Lo studio della mineralizzazione ossea ha inoltre confermato i dati della letteratura per quanto riguarda l'influenza negativa di alcuni fattori sulla salute scheletrica, in particolare la neurodisabilità e la malnutrizione [28]. L'interpretazione dei markers di rimaneggiamento osseo è complessa; nell'adulto tali markers vengono utilizzati come stimatori del rischio di frattura a breve termine o nel monitoraggio della risposta alla terapia anti-riassorbitiva. Al momento, sono presenti pochi dati in letteratura sul ruolo clinico di tali markers in età pediatrica. Così come nell'adulto, anche in età pediatrica sono markers utili se viene valutata la loro variazione nel tempo, in quanto sono marcatori che riflettono lo stato del rimaneggiamento osseo in tempo reale, modificandosi molto più rapidamente rispetto ai valori di BMD in risposta alla somministrazione di terapie anti-riassorbitive.

Bibliografia

1. Dahl, M.; Thommessen, M.; Rasmussen, M.; Selberg, T. Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. *Acta Paediatr.* **1996**, *85*, 697–701.
2. Thommessen, M.; Riis, G.; Kase, B.F.; Larsen, S.; Heiberg, A. Energy and nutrient intakes of disabled children: Do feeding problems make a difference? *J. Am. Diet. Assoc.* **1991**, *12*, 1522–1525.
3. Hals, J.; Ek, J.; Svalastog, A.G.; Nilsen, H. Studies on nutrition in severely neurologically disabled children in an institution. *Acta Paediatr.* **1996**, *12*, 1469–1475.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

4. Hals, J.; Bierge, K.S.; Nilsen, H.; Svalastog, A.G.; Ek, J. Essential fatty acids in the nutrition of severely neurologically disabled children. *Br. J. Nutr.* **2000**, *83*, 219–225.
5. Sullivan, P.B.; Lambert, B.; Rose, M.; Ford-Adams, M.; Johnson, A.; Griffiths, P. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev. Med. Child Neurol.* **2000**, *42*, 674–680.
6. Gangil, A.; Patwari, A.K.; Aneja, S.; Ahuja, B.; Anand, VK. Feeding problems in children with cerebral palsy. *Indian J. Pediatr.* **2001**, *38*, 839–846.
7. Kilpinen-Loisa, P.; Pihko, H.; Vesander, U.; Paganus, A.; Ritanen, U.; Mäkitie, O. Insufficient energy and nutrient intake in children with motor disability. *Acta Paediatr.* **2009**, *98*, 1329–1333.
8. Hillesund, E.; Skranes, J.; Trygg, K.U.; Bøhmer, T. Micronutrient status in children with cerebral palsy. *Acta Paediatr.* **2007**, *96*, 1195–1198.
9. Grammatikopoulou, M.G.; Daskalou, E.; Tsigga, M. Diet, feeding practices, and anthropometry of children and adolescents with cerebral palsy and their siblings. *Nutrition* **2009**, *25*, 620–626.
10. Calis, E.A.C.; Veugelers, R.; Rieken, R.; Tibboel, D.; Evenhuis, H.M. Energy intake does not correlate with nutritional state in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Clin. Nutr.* **2010**, *29*, 617–621.
11. Lopes, P.A.C.; Amancio, O.M.S.; Araújo, R.F.C.; Vitale, M.S.D.S.; Braga, J.A.P. Food pattern and nutritional status of children with cerebral palsy. *Rev. Paul. Pediatr.* **2013**, *31*, 344–349.
12. Sangermano, M.; D'aniello, R.; Massa, G.; Albano, R.; Piano, R.; Budetta, M.; Scuccimarra, G.; Papa, E.; Coppola, G.; Vaijro, P. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: An Italian case series. *Ital. J. Pediatr.* **2014**, *40*, 61–65.
13. Walker, J.L.; Bell, K.L.; Steveneson, R.D.; Weir, K.A.; Boyd, R.N.; Davies, P.S.W. Relationship between Dietary Intake and Body Composition according to Gross Motor

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

- Functional Ability in Preschool-Aged Children with Cerebral Palsy. *Ann Nutr Metab.* 2012, 61, 349-357.
14. Benfer, K.A.; Weir, K.A.; Bell, K.L.; Ware, R.S.; Davies, P.S.W.; Boyd, R.N. Food and fluid texture consumption in a population-based cohort of preschool children with cerebral palsy: relationship to dietary intake. *Dev Med Child Neurol.* 2015, doi: 10.1111/dmcn.12796. [Epub ahead of print]
 15. Kalra, S.; Aggarwal, A.; Chillar, N.; Faridi, M.M. Comparison of Micronutrient Levels in Children with Cerebral Palsy and Neurologically Normal Controls. *Indian J Pediatr.* **2015**, 82, 140-144.
 16. Benfer, K.A.; Weir, K.A.; Bell, K.L.; Ware, R.S.; Davies, P.S.W.; Boyd, R.N. Oropharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy: Oral phase impairments. *Res Dev Dis.* **2014**, 35, 3469-3481.
 17. Benfer, K.A.; Weir, K.A.; Bell, K.L.; Ware, R.S.; Davies, P.S.W.; Boyd, R.N. Clinical signs suggestive of pharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. *Res Dev Dis.* **2015**, 38, 192-201.
 18. Ravelli, A.M.; Milla, P.J. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **1998**, 26, 56-53.
 19. Sondheimer, J.M.; Morris B.A. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr.* **1979**, 94, 710-704.
 20. Veugelers, R.; Benninga, M.A.; Calis, E.A.; Willemsen, S.P.; Evenhuis, H.; Tibboel, D.; Penning, C. Prevalence and clinical presentation of constipation in children with severe generalized cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* **2010**, 52, e216-221.
 21. Sánchez-Lastres, J.; Eiris-Punal, J.; Otero-Cepeda, J.L.; Pavon-Bellinchón, P.; Castro-Gago, M. Nutritional status of mentally retarded children in north-west Spain. I. Anthropometric indicators. *Acta Paediatr.* **2003**, 92, 747-753.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991



Azienda Ospedaliera
Istituti Clinici di Perfezionamento
OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI
Clinica Pediatrica e Pronto Soccorso Pediatrico
Direttore Prof Gian Vincenzo Zuccotti

22. 5° Società italiana di Nutrizione Umana 2014, LARN: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana, 4° Revisione ed. Sics, Milano.
23. Krick J, Murphy PE, Markham JF, Shapiro Bk. A proposed formula for calculating energy needs of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* **1992**; 34: 481-487.
24. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 years). *Journal of Endocrinological Investigation.* **2006**; 29 (7): 581-93.
25. Day SM, et al. Growth patterns in a population of children and adolescents with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology,* **2007**; 49: 167-171.
26. Addo OJ, Himes JH. Reference curves for triceps and subscapular skinfold thicknesses in US children and adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition.* **2010**; 91: 635-42.
27. Gurka MJ, Kuperminc MN, Busby MG, Bennis JA, Grossberg RI, Houlihan CM, Stevenson RD, Henderson RC. Assessment and correction of skinfold thickness equations in estimating body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* **2010**, 52, e35-e41.
28. Tasdemir HA, Buyukavci M, Akcay F, Polat P, Yildiran A, Karakelleoglu C. Bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatr Int* **2001**;43(2):157-60.

DPE-PEDPBU-MS-

OSPEDALE DEI BAMBINI V. BUZZI – VIA CASTELVETRO, 32 – 20154 MILANO
AO Istituti Clinici di Perfezionamento - Sede Legale: via Castelvetro, 22 - 20154 Milano - Centralino unico: 02 57991