

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Premessa dello studio	3
1.2 Malnutrizione del neonato prematuro	5
1.3 Nutrizione “aggressiva” e precoce	9
1.4 Fabbisogni nutrizionali dei neonati prematuri	12
1.4.1 Energia	13
1.4.2 Proteine	14
1.4.3 Rapporto calorico-proteico	15
1.4.4 Carboidrati	16
1.4.5 Lipidi	17
1.4.6 Fluidi ed elettroliti	19
1.4.7 Minerali	20
1.4.8 Vitamine ed oligoelementi	21
1.5 Complicanze della nutrizione parenterale “aggressiva”	22
1.5.1 alterazione del metabolismo glucidico	22
1.5.2 Alterazioni del metabolismo lipidico	24
1.5.3 Acidosi metabolica	25
1.5.4 Alterazioni elettrolitiche: PI-ReFeeding Syndrome	25
1.6 Nutrizione e crescita post natale	27
1.7 Nutrizione e sviluppo neuromotorio	30
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO	32
3. METODOLOGIA DELLO STUDIO	33
3.1 Disegno dello studio	34
3.2 Popolazione	34
3.3 Raccolta dati	34
3.4 Protocollo nutrizionale	34
3.5 Raccolta dati di laboratorio e auxologici	36
3.6 Analisi statistica	38
4. RISULTATI	
4.1 Apporti nutrizionali nella prima settimana di vita	39
4.2 Complicanze metaboliche	39

4.3 Crescita	40
4.4 Neurosviluppo	40
5. CONCLUSIONI	41
Tabelle	47
BIBLIOGRAFIA	54

1. INTRODUZIONE

La nutrizione delle prime settimane di vita può influenzare la crescita e lo sviluppo neurologico a breve e lungo termine [1-8].

I neonati prematuri accumulano un ritardo di crescita postnatale nelle prime settimane di vita, definito "ritardo di crescita extrauterino" che può avere conseguenze a lungo termine.

È possibile ridurre il rischio di accumulare questo ritardo attraverso un adeguato approccio nutrizionale, sin dalle prime ore di vita. Tuttavia, l'inizio della nutrizione enterale è comunemente ritardato nei neonati prematuri per le condizioni cliniche spesso instabili del primo periodo postnatale. In questa fase la nutrizione parenterale rappresenta l'opzione terapeutica principale che consente il rispetto dei fabbisogni nutrizionali, assumendo un ruolo essenziale nei primi giorni di vita [9].

Negli ultimi anni, assumendo come riferimento gli apporti nutrizionali forniti attraverso la placenta durante la vita intrauterina, sono stati revisionati i fabbisogni nutrizionali e aggiornate le raccomandazioni riguardo la gran parte di macro e micronutrienti da somministrare ai neonati prematuri.

Le linee guida attualmente in uso suggeriscono di iniziare la nutrizione parenterale immediatamente dopo la nascita e di raggiungere celermente un adeguato apporto di macro e micronutrienti, attraverso soluzioni endovenose equilibrate, che promuovano l'anabolismo cellulare evitando disturbi metabolici.

Nell'ultimo decennio le indicazioni relative agli apporti di macronutrienti da somministrare per via parenterale al neonato di peso molto basso alla nascita hanno subito una continua evoluzione. In particolare, sono stati modificati dapprima gli apporti raccomandati di proteine e

successivamente è stato posto l'accento sul rapporto tra proteine e calorie. Per favorire la sintesi proteica, a partire dagli aminoacidi somministrati per via parenterale, è necessario infatti fornire un adeguato apporto energetico.

Pertanto, l'aumento degli apporti proteici dovrebbe essere accompagnato da un analogo incremento degli apporti energetici. Se questa relazione è stata ampiamente dimostrata in modelli sperimentali e in diverse condizioni cliniche, non è ancora conosciuto il valore ottimale del rapporto tra proteine e calorie per il neonato di peso molto basso alla nascita, che possa garantire effetti positivi sulla crescita e sullo sviluppo senza rischiare di sovraccaricare il neonato.

Dati discordanti derivano dalla letteratura riguardo la quantità di macronutrienti necessaria per permettere una crescita adeguata senza aumentare il rischio di complicanze metaboliche.

1.1 La malnutrizione del neonato pretermine.

Secondo l'OMS, la durata di una gravidanza umana fino al termine completo è di 40 settimane. Il parto che avviene prima di 37 settimane complete di gravidanza è considerato pretermine, indipendentemente dal peso alla nascita.

La percentuale delle nascite pretermine è aumentata notevolmente negli ultimi 20 anni, rappresentando la principale causa di morte nel primo mese di vita. Ogni anno nel mondo, nascono 15 milioni di bambini prematuri, con un rapporto di oltre 1 nascita pretermine ogni 10.

La maggiore mortalità del neonato pretermine è principalmente secondaria alle complicanze che si manifestano a causa dell'imaturità dei vari organi e apparati che non riescono ad adempiere pienamente alle loro funzioni. A ciò si aggiunge anche la difficile transizione dalla vita intrauterina a quella extrauterina, dove viene meno il supporto ossidativo, nutrizionale e endocrinologico materno garantito dal trasporto placentare [10,11].

La sopravvivenza dei neonati pretermine, soprattutto quelli con basso peso alla nascita (<1500g), è aumentata in modo considerevole negli ultimi decenni grazie al miglioramento delle cure perinatali. Nonostante ciò, rimane comunque una popolazione molto fragile e quindi a rischio di sequele a breve e lungo termine [12-14].

I neonati prematuri inoltre, risultano maggiormente predisposti allo sviluppo di deficit nutrizionali cumulativi e severi, soprattutto nella prima settimana di vita, per fattori intrinseci ed estrinseci.

Da una parte la presenza di limitati depositi di nutrienti [15]. La composizione corporea di questi neonati è caratterizzata dal 90% di acqua,

pochi lipidi (presenti per lo più nelle strutture neurali) e minerali, il resto è costituito da proteine, che rappresentano il substrato energetico più frequentemente utilizzato durante questo periodo: la produzione endogena di energia, tramite l'utilizzo di massimo 1/3 della quota proteica (≈ 50 Cal/kg/d) è appena sufficiente per soddisfare il fabbisogno energetico basale metabolico [8, 16]. In caso di mancata somministrazione esogena di nutrienti, questi neonati presentano riserve energetiche sufficienti solo per 2-3 giorni (intervallo che tende a diminuire in caso di presenza di morbilità) [17].

Dall'altra parte l'approccio nutrizionale adottato in passato in molte Unità Intensive Neonatali, dove si preferiva iniziare con la somministrazione dei nutrienti in maniera graduale e a basse dosi, esponendo i neonati ad una precoce malnutrizione, e di conseguenza ad un prolungamento del periodo di ospedalizzazione e di esiti a lungo termine [18].

Per tale motivo, la nutrizione assume un ruolo fondamentale e decisivo, nel ridurre il rischio di esiti importanti correlati alla prematurità: è necessario, quindi, assicurare sin dalle prime ore di vita un'adeguata nutrizione enterale e/o parenterale.

L'obiettivo dei neonatologi, soprattutto nel periodo critico delle prime settimane di vita, è fare in modo che i neonati prematuri ricevano apporti nutritivi simili a quelli ottenuti dal trasporto materno-fetale, per mimare quanto più possibile, la crescita intrauterina di un feto alla stessa età gestazionale. Tutto ciò per ottenere outcomes funzionali comparabili ai neonati a termine (>37 settimane di età gestazionale) [19-22].

La nutrizione dei neonati prematuri prevede la distinzione in due periodi: il "*transitional period*" e il "*stable-growing period*". Il primo rappresenta il periodo immediatamente successivo alla nascita, di adattamento

all'ambiente extrauterino; questo intervallo di tempo dovrebbe avere una durata compresa tra i 3 e i 7 giorni ed essere poi seguito dallo "*stable-growing period*" caratterizzato dal raggiungimento di un'alimentazione esclusivamente per via enterale e da un accrescimento soddisfacente fino alla dimissione [23,24].

Nella pratica clinica il *transitional period*, essendo condizionato dall'età gestazionale, dal peso alla nascita e da eventuali patologie, ha frequentemente durata superiore ad una settimana, ritardando lo "*stable-growing period*" e compromettendo l'accrescimento postnatale.

A causa dell'instabilità delle condizioni critiche dei primi giorni di vita l'inizio della nutrizione enterale (NE) è spesso ritardato. In questa fase, la nutrizione parenterale (NP) rappresenta l'unica opzione possibile per permettere adeguati apporti nutrizionali nei neonati in cui la via enterale risulti impossibile, inadeguata o pericolosa, per immaturità intestinale (in particolare la motilità risulta disorganizzata e poco efficiente prima delle 32 settimane di età gestazionale), malattie (NEC) o malformazioni [17,19,21].

La nutrizione parenterale è una comune pratica alimentare che prevede la somministrazione dei nutrienti direttamente per via venosa, bypassando l'apparato digerente, attraverso l'utilizzo di un catetere venoso centrale, per via ombelicale (CVO) o percutaneo (PICC), o attraverso vena periferica (VP).

Gli obiettivi del supporto nutrizionale per via parenterale durante il *transitional period*, definito come "*bridging PN*", sono molteplici: i) ridurre il catabolismo e promuovere un efficiente anabolismo proteico, fornendo il più precocemente possibile un apporto energetico sufficiente a coprire almeno il metabolismo basale; ii) somministrare una quota di aminoacidi

sufficiente ad ottenere un bilancio azotato positivo; iii) fornire una quantità di acqua ed elettroliti sufficiente a garantire lo stato di idratazione e correggere gli squilibri metabolici; iiii) aumentare progressivamente l'apporto energetico per ottenere una crescita precoce e limitare per quanto possibile, i deficit nutrizionali.

La *brindging PN*, assumendo il ruolo di "ponte" tra la nascita e il raggiungimento della nutrizione enterale esclusiva, viene continuata fino all'assunzione da parte del neonato di un volume sufficiente per via enterale ($\approx 120\text{cal/kg/d}$), in modo da evitare non soltanto deficit di macronutrienti (glucidi, proteine, lipidi), ma anche di micronutrienti e vitamine liposolubili [25]. La durata di questo tipo di nutrizione deve preferibilmente, non superare le 2 settimane di vita, evitando così le complicanze connesse all'utilizzo prolungato della via endovenosa (soprattutto problemi epatici a causa del maggior potere ossidante) [17].

1.2 Nutrizione “aggressiva” e precoce

Molti studi suggeriscono che il deficit di crescita nei neonati VLBW sia il risultato della restrizione nutrizionale nella prima settimana di vita [23,26]. Negli ultimi anni sono stati revisionati i fabbisogni e aggiornate le raccomandazioni riguardo la gran parte di macro e micronutrienti da somministrare ai neonati prematuri, sulla base degli apporti nutrizionali fetali garantiti dal trasporto materno-placentare. È stato infatti osservato che la maggior parte dei neonati prematuri non riceve gli apporti nutritivi necessari per supportare una crescita adeguata e una qualità di vita ottimale.

Le più recenti linee guida nutrizionali suggeriscono l'introduzione di una nutrizione “aggressiva” per i neonati pretermine a partire dal primo giorno di vita, in modo da prevenire lo stato catabolico e promuovere la crescita extra-uterina [20,27].

Il termine “aggressiva” è usato impropriamente, ma assume in questo caso un significato diverso da quello letterale: indica la somministrazione di apporti nutrizionali superiori rispetto alle raccomandazioni suggerite [18,29].

Le nuove linee guida prevedono l'introduzione di una nutrizione parenterale totale con elevate concentrazioni di tutti i macronutrienti (soprattutto aminoacidi) già dalle prime ore di vita, a differenza dei vecchi protocolli nutrizionali che preferivano iniziare l'alimentazione con infusione di soluzione contenente glucosio al 5-10%, introducendo proteine e lipidi solo al terzo giorno di vita a basse concentrazioni. Questo tipo di alimentazione predisponesse a un maggior catabolismo proteico e ad un bilancio di azoto negativo [27].

La NP "aggressiva" promuove invece, un bilancio di azoto positivo, maggiore guadagno di peso e si pensa possa portare benefici neurocognitivi a 12 e 24 mesi.

Gli apporti minimi prevedono 40-60 kcal/kg/die, 2-3 g/kg/die di aminoacidi e 1-2 g/kg/die di lipidi durante il primo giorno di vita, aumentando progressivamente le dosi fino a 90-120 kcal/kg/die, 3-4g/kg/die di aminoacidi (a meno che non compaia insufficienza renale o acidosi metabolica), 3-4g/kg/die di lipidi alla fine della prima settimana di vita. Se necessario, nei primi giorni di vita si somministra insulina in modo da promuovere una maggiore tolleranza ai carboidrati e insieme agli AA, una maggiore sintesi proteica [30].

Anche se durante i periodi di instabilità clinica, l'apporto dei nutrienti avviene prevalentemente o esclusivamente tramite via parenterale, quest'ultima, soprattutto se prolungata nel tempo, può causare danni importanti: l'assenza di cibo nel tratto gastrointestinale induce atrofia villosa o mucosale, riducendo gli enzimi necessari alla digestione o all'assorbimento, per cui è opportuno iniziare il primo o secondo giorno di vita (se tollerata) una "minima nutrizione enterale" (MEF). L'associazione di precoce nutrizione sia enterale che parenterale migliora lo sviluppo intestinale, il rilascio di ormoni e la motilità.

È stato dimostrato infatti come la minima nutrizione enterale possa avere molti effetti benefici, riducendo l'intervallo di tempo necessario all'inizio della nutrizione enterale esclusiva e la durata dell'ospedalizzazione, senza aumentare il rischio di sviluppo di patologie come l'enterocolite necrotizzante [19,21,31].

Si inizia con 10-30 ml/kg/die, aumentando progressivamente di 20-30 ml/kg/die, fino a 120 ml/kg/die; l'incremento della nutrizione enterale

deve essere controllato e effettuato in base alle condizioni cliniche del neonato e in caso di segni clinici di intolleranza (residui, vomito o distensione addominale) deve essere rallentato fino alla sospensione.

Solo quando il neonato assume circa 120ml/kg/die per via enterale, la nutrizione parenterale può essere interrotta. Infatti, durante il periodo successivo alla prima settimana di vita, l'assunzione di micro e macronutrienti dovrebbe avvenire solo tramite la nutrizione enterale.

Sebbene le formule siano decisamente migliorate negli ultimi anni per venire incontro ai fabbisogni nutrizionali del neonato pretermine, il latte materno è l'alimento da preferire per questi bambini, anche se spesso presenta limiti nutrizionali (carenza di proteine e minerali) che possono essere ridotti mediante l'impiego di specifici fortificanti secondo le esigenze di ogni singolo paziente [32].

Nonostante le controversie sui livelli ottimali dei nutrienti, recenti studi raccomandano l'uso di elevati livelli proteici (4.0-4.4 g/kg/die) con un rapporto proteico-calorico superiore a 3.3g di proteine ogni 100 kcal da somministrare precocemente per promuovere subito dopo la nascita il "catch up growth" (velocità di crescita maggiore rispetto ai limiti normali di età dopo un periodo transitorio di inibizione della crescita) senza aumentare lo stress metabolico nei neonati VLBW [18,33,34].

Nell'ultimo decennio c'è stata un'evoluzione riguardo le raccomandazioni dei nutrienti da somministrare con la nutrizione parenterale. Tuttavia ancora oggi esistono molte controversie riguardo il giusto apporto nutritivo da somministrare ai neonati pretermine, che possa promuovere uno sviluppo ottimale, senza avere complicanze a breve e lungo termine.

1.3 Fabbisogni nutrizionali dei neonati prematuri

I fabbisogni nutrizionali del neonato pretermine sono definiti in base agli apporti fetali durante il terzo trimestre di gravidanza, dove la velocità di crescita risulta più rapida rispetto a qualsiasi altro periodo e l'aumento di peso medio del feto è di circa 15g/kg/die. Tuttavia quest'ultimo può variare da 20g/kg/die a 24-28 settimane fino a 10g/kg/die al termine della gestazione. Anche la composizione corporea cambia durante l'ultimo trimestre di gravidanza e di conseguenza i fabbisogni nutrizionali dei neonati prematuri variano a seconda dell'età gestazionale [19].

Durante la nutrizione fetale, gli aminoacidi sono attivamente trasportati attraverso la placenta a velocità e concentrazione maggiori rispetto alla quota necessaria, in modo da fornire dosi più che sufficienti per una normale sintesi proteica. L'eccesso di aminoacidi viene ossidato per produrre energia.

Invece, la quantità di glucosio di cui dispone il feto è determinata dalla glicemia materna e il suo utilizzo dipende dalla concentrazione di insulina, che raggiunge i livelli neonatali normali solo alla fine del terzo trimestre di gravidanza.

I lipidi nel feto raggiungono livelli elevati solo al termine della gravidanza, aumentando la concentrazione degli acidi grassi essenziali che sono necessari per un corretto sviluppo delle membrane delle cellule del Sistema Nervoso Centrale e dei globuli rossi.

Al contrario, fino a pochi anni fa, la pratica nutrizionale postnatale prevedeva basse concentrazioni di aminoacidi, con elevate dosi di glucosio e di lipidi rispetto alle dosi fetali, con maggior rischio di sviluppo di patologie, quali iperglicemia o colestasi.

Esistono quindi differenze sostanziali tra la nutrizione fetale e quella postnatale degli anni passati, che hanno spinto a rivedere le raccomandazioni riguardo l'apporto dei macronutrienti, in modo da ridurre il rischio di ritardo di crescita o di sviluppo importante della massa grassa con maggiore predilizione in età adulta di obesità, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2, in maniera simile agli outcomes sviluppati dai feti con IUGR alla stessa età gestazionale [35].

L'obiettivo è avvicinarsi alla crescita di riferimento, definita attraverso parametri stabiliti tenendo in considerazione sia la crescita post-concezionale di un feto di pari età, che le variazioni di peso dopo la nascita di un neonato a termine [36].

1.3.1 Energia

I requisiti energetici per neonati prematuri si ottengono sommando al dispendio energetico totale l'energia immagazzinata nei tessuti. La spesa energetica di base, misurata mediante studi di calorimetria indiretta, è pari a 45-55 kcal/kg/die, con piccole variazioni in base all'età gestazionale.

Il costo energetico della crescita varia da 50 a 70 kcal/kg/die per riprodurre la crescita fetale e favorire un'adeguata deposizione di massa magra e massa grassa. Pertanto, i fabbisogni energetici giornalieri di un neonato pretermine sono stimabili in una quota pari a 95 e 125 kcal/kg/die.

Le raccomandazioni attuali indicano la necessità di fornire un minimo di 40-60 kcal/kg/die sin dalle prime ore di vita, per raggiungere in tempi brevi, possibilmente entro la prima settimana, le 95-125 kcal/kg/die previste per garantire un'adeguata crescita.

La progressione deve essere effettuata tenendo in considerazione l'andamento della curva ponderale, le condizioni cliniche, l'equilibrio

metabolico ed elettrolitico e l'eventuale insorgenza di complicanze, quali iperglicemia o ipertrigliceridemia, facendo particolare attenzione alla necessità di limitare i liquidi somministrati nei primi giorni di vita per favorire l'adattamento alla vita extrauterina ed evitare complicanze quali insufficienza respiratoria e persistenza del dotto arterioso di Botallo[19,35].

1.3.2 Proteine

Per definire quali siano i fabbisogni di aminoacidi (AA) del neonato pretermine esistono due approcci: i) empirico, che misura le risposte biochimiche e fisiologiche; ii) fattoriale, che considera la somma delle perdite (tramite urine, feci e cute) e la quantità immagazzinata nei tessuti recentemente formati, attraverso valutazione dell'accrescimento fetale[32].

Il fabbisogno proteico fetale giornaliero nell'ultimo trimestre di gestazione è stato stimato intorno a 2.5 g/kg/die. Tuttavia le proteine in questa epoca della vita fetale non vengono utilizzate solo per la crescita ma anche come fonte energetica.

Pertanto il fabbisogno proteico giornaliero del neonato pretermine raggiunge 3.5-4.5 g/kg/die. Solo attraverso la somministrazione di una dose così alta è possibile ottenere un bilancio azotato positivo e una ritenzione di azoto di 360-400 mg/kg/die, simile a quella fetale di pari età post-concezionale.

Studi recenti hanno dimostrato come la somministrazione precoce di 2.5-3.5 g/kg/die di AA migliora la ritenzione di azoto, la sintesi proteica, la secrezione di insulina, la tolleranza al glucosio, l'aumento della massa magra, la crescita postnatale e la crescita ossea senza produrre squilibri metabolici o effetti collaterali documentabili[10,30,37]. In passato si

preferiva evitare l'utilizzo degli AA nei primi giorni di vita a causa dell'immaturità metabolica, che aumentava l'incidenza di iperammonemia, azotemia e acidosi metabolica (nei neonati pretermine, soprattutto gli ELBW, quest'ultima può essere secondaria a cause varie, difficilmente determinabili)[30].

A causa della scarsa solubilità di alcuni aminoacidi (i.e. tirosina, cisteina) le soluzioni di AA utilizzate per la somministrazione endovenosa possono comportare degli squilibri, seppur minimi, rispetto alla nutrizione enterale in termini di apporto aminoacidico giornaliero.

Le attuali raccomandazioni suggeriscono di fornire 2-3 g/kg/die di AA il primo giorno di vita, mediante l'ausilio della nutrizione parenterale, e di aumentare l'assunzione di AA, fino al raggiungimento di 4.5 g/kg/die nel corso di 2-3 giorni, nei neonati di peso molto basso alla nascita. In caso di contemporanea progressione della nutrizione enterale, le quantità di proteine fornite con quest'ultima devono essere comprese nel computo totale delle proteine somministrate.

Spesso l'azotemia è utilizzata come indice per valutare l'adeguatezza del livello di assunzione di proteine nei neonati. Tuttavia, nei neonati di peso molto basso, durante le prime settimane di vita, l'azotemia è scarsamente correlata con le assunzioni aminoacidiche o proteiche e risente principalmente dell'immaturità renale e dello stato di idratazione.

1.3.3 Rapporto calorico-proteico

Il rapporto tra calorie e proteine somministrate nel neonato pretermine deve rispettare la relazione lineare esistente fra queste due importanti componenti nutrizionali (1g di proteine per ogni 25-30 kcal non proteiche): un aumento degli apporti proteici deve essere sempre accompagnato da

un aumento degli introiti energetici, dai quali dipende sia il metabolismo che la deposizione delle proteine, e di conseguenza la sintesi proteica.

Infatti se il neonato assume una quantità di energia insufficiente, le proteine diventano la principale fonte di energia, con riduzione della sintesi proteica, accumulo di ammoniaca e di conseguenza maggiore incidenza di acidosi metabolica; invece se si hanno limitate assunzioni di proteine ma eccesso di energia, quest'ultima viene accumulata sotto forma di grasso, con aumento del rischio di complicanze legate al metabolismo glicidico e lipidico[32,35].

1.3.4 Carboidrati

Il neonato prematuro deve essere supportato con la somministrazione di carboidrati sin dai primi minuti di vita per prevenire l'ipoglicemia secondaria all'interruzione del trasferimento di glucosio placentare e alle basse riserve di glicogeno.

Nelle prime ore di vita e in particolare nei neonati di peso molto basso alla nascita viene utilizzata principalmente la via endovenosa che assicura rapidamente la quantità di glucosio necessaria al metabolismo cerebrale. Nei neonati prematuri, soprattutto se di peso molto basso alla nascita, è consigliato un apporto iniziale di 6-7 g/kg/die (pari a 4.2-4.9 mg/kg/min) sufficiente per impedire l'instaurarsi di una ipoglicemia postnatale con aumento graduale di 1-2 mg/kg/die fino a 12-17 g/kg/die (8.5-11.8 mg/kg/min) in base al grado di tolleranza del singolo soggetto e sempre in relazione all'apporto proteico.

Visto che i neonati di peso molto basso alla nascita sono esposti anche ad un elevato rischio di iperglicemia, soprattutto durante i periodi di

dipendenza dalla nutrizione parenterale, l'assunzione massima di glucosio non deve superare il 60% del consumo energetico non proteico.

1.3.5 Lipidi

I lipidi sono necessari per garantire un adeguato apporto calorico al neonato pretermine [38].

La loro infusione endovenosa è essenziale durante la nutrizione parenterale dei primi giorni di vita, perché rappresentano la fonte esclusiva di acidi grassi essenziali quali acido linoleico (LA, C18: 2n-6) e acido alfa-linolenico (ALA, C18: 3n-3), il cui deficit è piuttosto frequente nei neonati prematuri [39].

Questi risultano indispensabili per la sintesi della membrana cellulare e sono coinvolti anche nello sviluppo e funzionalità cerebrale; inoltre alcuni studi suggeriscono che potrebbero avere effetti a lungo termine che si estendono oltre il periodo di insufficienza alimentare relativo al primo periodo postnatale [40,41].

Durante i periodi di nutrizione parenterale totale l'assunzione di glucosio promuove la formazione di depositi di lipidi, diminuendone l'ossidazione. L'ottimizzazione dell'utilizzo dei lipidi si verifica quando questi rappresentano il 40% delle calorie fornite per via parenterale (che corrisponde circa a 1 g di lipidi ogni 3,6 g di glucosio).

Un'eccessiva ossidazione lipidica può favorire la produzione di anidride carbonica, lo sviluppo di iperglicemia, sepsi, iperbilirubinemia e ipossia.

L'impiego della carnitina, alla dose di 10-20 mg/kg/die, che favorisce il trasporto degli acidi grassi a lunga catena attraverso le membrane mitocondriali e il metabolismo dei lipidi, è indicato solo in caso di nutrizione parenterale totale superiore a due settimane, soprattutto nei

neonati pretermine che sviluppano iperglicemia e ipertrigliceridemia per cause sconosciute [41].

Inizialmente, le emulsioni lipidiche per via endovenosa (ELEV) si basavano solo su olio di soia composto prevalentemente da acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA) e da quantità minime di acidi grassi saturi e monoinsaturi, contribuendo ad una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie e alterazioni del sistema immunitario[42]. Recentemente sono state testate nuove formulazioni lipidiche endovenose sviluppate a partire da fonti diverse dalla soia. In particolare l'olio d'oliva e l'olio di pesce, avendo una differente composizione di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi, esercitano un effetto antinfiammatorio e sono associati ad una minore incidenza di retinopatia della prematurità ed epatopatia secondaria a periodi prolungati di nutrizione parenterale totale[43]. I risultati migliori si sono ottenuti con delle miscele di acidi grassi provenienti da fonti differenti[44].

Le attuali raccomandazioni promuovono la somministrazione sin dalla prima giornata di vita di lipidi, mediante ELEV, al dosaggio iniziale di 1-2 g/kg/die in tutti i neonati prematuri. Sono previsti incrementi giornalieri di 0.5-1 g/kg/die fino al raggiungimento di 3-4 g/kg.

Sebbene non vi sia consenso unanime sull'utilità della determinazione dei trigliceridi per stabilire il livello di tossicità individuale dei lipidi somministrati per via endovenosa, studi suggeriscono che il range ottimale di questi metaboliti dovrebbe mantenersi tra i 150 e i 200 mg/dl, facendo attenzione a non superare il valore di 2,85 mmol/l (250 mg/dl)[39].

1.3.6 Fluidi ed elettroliti

Alla nascita è fisiologico un calo ponderale che varia dal 10 al 15%, secondario all'emissione di urine e meconio e alla "perspiratio insensibilis" cutanea e polmonare. Nel neonato pretermine questo calo fisiologico si somma alla contrazione del compartimento extracellulare e all'immaturità renale, comportando alterazioni significative dell'omeostasi e sviluppo di squilibri idroelettrolitici [10,19].

Fluidi. Come già sottolineato, l'eccesso di liquidi favorisce l'insorgenza di complicanze gravi quali iponatremia (<135 mmol/L), persistenza del dotto arterioso di Botallo, broncodisplasia ed enterocolite necrotizzante [45].

Sodio. L'eccesso di sodio per via parenterale o uno stato di disidratazione predispone a ipernatremia (>150 mmol/L) a cui può seguire un aumentato rischio di danno cerebrale.

Potassio. Uno stato catabolico indotto da un inadeguato apporto di proteine e calorie può essere invece alla base di una condizione di iperkaliemia (>7 mmol/l); l'utilizzo della nutrizione precoce potrebbe promuovere l'anabolismo cellulare e ridurre le perdite di acqua intracellulare [46].

Cloro. Frequentemente si assiste allo sviluppo di ipercloremia (>110 mmol/L) a causa di un'eccessiva somministrazione di questo ione, tramite le soluzioni di sodio (i.e. NaCl), potassio (i.e. KCl), calcio (i.e. CaCl) e aminoacidi. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione quando si osservano stati di acidosi metabolica che possono essere risolti mediante la somministrazione di sodio e potassio come fosfati o acetati e non come cloruri.

Recentemente è stato osservato che l'ottimizzazione dell'apporto di proteine e calorie induce facilmente uno stato di ipofosforemia

(<1.6mmol/L) e ipokaliemia (<3.0mmol/L), e talvolta anche di iponatremia e ipercalcemia (>2.8mmol/L). Pertanto i fabbisogni di elettroliti dovrebbero essere coperti sin dal primo giorno di vita tenendo conto di questi aspetti. Le più recenti raccomandazioni propongono un apporto iniziale di fluidi pari a 60-80 ml/Kg/die per i neonati con peso alla nascita < 1500 g, e di 80-90 ml/Kg/die per qualli con peso < 1000g, assistiti in incubatrici ad alta tecnologia con livelli elevati di umidificazione ambientale (70-80%) [24]. Gli aumenti successivi dovrebbero essere compresi tra 10 e 20 ml/Kg/die fino al raggiungimento di 120-160 ml/Kg/die sempre in relazione alle condizioni cliniche, all'andamento del peso corporeo e all'equilibrio elettrolitico. La misurazione delle concentrazioni plasmatiche e se possibile urinarie dei principali elettroliti può essere considerata per ottimizzare gli apporti quando il neonato è in nutrizione parenterale[19].

1.3.7 Minerali (calcio, fosforo e magnesio)

Calcio, fosforo e magnesio sono non solo coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi del metabolismo osseo ma influenzano anche in maniera significativa il metabolismo energetico e la risposta immunitaria.

Una carenza di questi minerali si associa ad un aumento della durata dell'assistenza respiratoria invasiva, dello sviluppo di intolleranza al glucosio e di maggiore incidenza di infezioni nosocomiali.

La ritenzione fetale di calcio e fosforo è molto alta durante l'ultimo trimestre di gestazione, raggiungendo livelli di 2.3-3.2 mmol/kg/die (90-130 mg/kg/die) e 2.4-2.7 mmol/kg/die (65-75 mg/kg/die), rispettivamente. Minore è invece l'apporto di magnesio (0.12-0.20 mmol/kg/d, pari a 2.9-4.8 mg/kg/die).

Pertanto, a causa dell'interruzione del trasferimento placentare che si associa ad un fabbisogno elevato e ad una immaturità dei sistemi di controllo ormonali, è frequente osservare una carenza di questi minerali nei primi giorni di vita nei neonati pretermine.

È dunque necessario provvedere alla somministrazione di questi elementi sin dalle prime ore di vita.

Per quanto riguarda il magnesio, è importante ricordare che una sua carenza influenza negativamente l'omeostasi del calcio e può favorire l'evoluzione di danni sul sistema nervoso centrale.

I dosaggi iniziali raccomandati sono 25-40 mg/kg/die per il calcio, 20-35 mg/kg/die per il fosforo, e 2.4 mg/kg/die per il magnesio. Successivamente queste dosi devono essere aumentate fino a 65-100 mg/kg/die per il calcio, 50-80 mg/kg/die per il fosforo e 5-7.5 mg/kg/die per il magnesio.

I valori di calcio, fosforo e magnesio dovrebbero essere sempre mantenuti entro i limiti di 1.6-2.4 mmol/l, 1.6-3.1 mmol/l e 0.8-1.5 mmol/l, rispettivamente.

1.3.8 Vitamine ed oligoelementi

I neonati pretermine posseggono scarse riserve di vitamine ed oligoelementi che, se non fornite in quantità adeguate, possono complicare il decorso clinico del neonato prematuro. Tuttavia i fabbisogni vitaminici non sono stati ancora ben definiti e di conseguenza vi è un'ampia variabilità nella composizione in vitamine delle formule per la nutrizione enterale e dei preparati per nutrizione parenterale.

1.4 Complicanze della nutrizione parenterale “aggressiva”

La nutrizione parenterale può comportare rischi metabolici, infezioni e complicanze meccaniche soprattutto se prolungata oltre le due settimane di vita[42].

Tra le principali conseguenze di questo tipo di nutrizione è opportuno ricordare i rischi collegati alla modalità di somministrazione (CVO, PICC o VP).

Mentre il CVO presenta raramente complicanze come la trombosi epatica, il PICC è più frequentemente associato a infezioni cutanee, tromboflebiti, sepsi, tamponamento cardiaco (dovuto a erosione della punta del catetere attraverso la parete atriale) o smarrimento in organi o cavità corporee quali torace o addome.

L' utilizzo della VP riduce questi rischi sistemici, ma si associa a un incremento delle complicanze locali, tra cui stravasamento di liquidi per aumento importante dell'osmolarità della soluzione iniettata, con conseguenti danni permanenti (le linee guida suggeriscono di mantenere l'osmolarità della soluzione tra 800 e 1200mOsm/l)[17].

La nutrizione parenterale “aggressiva”, oltre ai rischi generali dell'utilizzo della via parenterale, può associarsi anche ad un aumento delle complicanze metaboliche e delle alterazioni elettrolitiche.

1.4.1 Alterazioni del metabolismo glucidico

Nei neonati pretermine, i meccanismi di omeostasi del glucosio sono ancora immaturi; questa situazione può predisporre ad una maggiore incidenza di problematiche relative al metabolismo del glucosio, prime fra tutte l'iperglicemia.

L'incidenza di iperglicemia in questi neonati aumenta con la gravità della prematurità, il ritardo di crescita, l'utilizzo della nutrizione parenterale (inclusi i lipidi IV), insulino-resistenza, sepsi, stati di dolore, uso di corticosteroidi e vasopressori [47].

Le concentrazioni ematiche di glucosio dovrebbero essere sempre mantenute tra 2.6 mmol/l (47 mg/dl) e 6.6 mmol/l (120 mg/dl).

Livelli di glucosio fino a 10 mmol/L (180 mg/dL) sono generalmente ben tollerati. A concentrazioni superiori iniziano a rendersi evidenti fenomeni di diuresi osmotica, disidratazione e iperosmolarità plasmatica. Si parla di iperglicemia quando il valore della glicemia risulta superiore a 150 mg/dl, in 2 prelievi sanguigni consecutivi a distanza di almeno 3 ore l'uno dall'altro.

Esiste poi un'ulteriore classificazione in base alla gravità: iperglicemia lieve con valori compresi tra 151 e 181 mg/dl, moderata tra 182 e 216 mg/dl, severa per valori superiori a 216 mg/dl [48].

In caso di iperglicemia persistente è bene ridurre gli apporti per via endovenosa (fino a 7-8 mg/kg/min), e solo in un secondo momento ricorrere al trattamento con insulina al dosaggio iniziale di 0.02-0.05 UI/kg/ora, che deve essere successivamente regolato in relazione ai valori di glicemia osservati.

Numerosi studi suggeriscono che lo sviluppo di una precoce iperglicemia postnatale possa rappresentare un fattore di rischio indipendente per aumento della mortalità e dell'incidenza di patologie quali retinopatia della prematurità, sepsi tardiva, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante, nonché peggiore sviluppo cerebrale a lungo termine [49-52].

1.4.2 Alterazioni metabolismo lipidico

L'utilizzo della nutrizione aggressiva in accordo con le recenti linee guida nutrizionali può compromettere il metabolismo lipidico e predisporre all'aumentato sviluppo di ipertrigliceridemia, per valori superiori a 200 mg/kg/dl.

Al di sopra di questi valori il neonato può sviluppare: i) alterazione dell'ossigenazione, per formazione di microemboli di lipidi che bloccano i capillari polmonari; ii) ipertensione polmonare per incremento del rilascio di prostaglandine, derivanti dal metabolismo lipidico; iii) iperbilirubinemia se gli acidi grassi impediscono il legame della bilirubina con l'albumina, aumentando il rischio di kernittero; iiiii) alterazioni del sistema immunitario con rischio di sepsi; iiiiii) malattia epatica associata alla nutrizione parenterale, con sviluppo nella maggior parte dei casi di colestasi e in minor misura di steatosi o calcolosi della colecisti [39].

Si consiglia di monitorare la tolleranza lipidica attraverso la concentrazione sierica di trigliceridi e colesterolo, aggiustando l'introito lipidico in base alla capacità metabolica del neonato.

Anche se la somministrazione precoce di lipidi per via parenterale riduce il rischio di deficit di acidi grassi essenziali sono necessari futuri studi che possano definire la dose e la tipologia ottimale di infusione lipidica, tollerata senza causare complicanze metaboliche nel primo mese di vita [42,52,53].

1.4.3 Acidosi metabolica

Il neonato prematuro presenta un maggior rischio di sviluppare acidosi metabolica ($\text{pH} < 7.25$) a causa dell'immaturità del sistema renale: la funzionalità tubulare è alterata in maniera simile a quella presente in caso di acidosi tubulare renale.

In aggiunta la precoce somministrazione di aminoacidi potrebbe aumentare questo rischio, soprattutto se non associato ad un adeguato introito energetico per aumento della formazione di ammoniaca e minore sintesi proteica.

Molti studi suggeriscono però, che il neonato pretermine sviluppa frequentemente acidosi metabolica in 3^a-5^a giornata di vita indipendentemente dall'alta assunzione di aminoacidi, ma più probabilmente secondaria allo squilibrio elettrolitico delle soluzioni di nutrizione parenterale utilizzate[30,54].

1.4.3 Alterazioni elettrolitiche: PI-ReFeeding Syndrome

Negli anni precedenti alla pratica nutrizionale precoce nei neonati pretermine era frequente osservare alterazioni metaboliche quali ipocalcemia ($>6.9\text{mmol/l}$), ipoglicemia, ipokaliemia non uligurica e iperfosforemia, correlata all'incompleta assunzione di nutrienti subito dopo la brusca sospensione alla nascita della nutrizione placentare e allo stato catabolico dei primi giorni di vita. Tali squilibri metabolici sono stati definiti *PI-Feeding Syndrome* (Placental-Interrupted Feeding Syndrome)[55].

A seguito dell'ottimizzazione degli apporti proteici ed energetici degli ultimi anni è stato evidenziato invece un aumento dei casi di ipofosfatemia ($<1.6\text{ mmol/l}$), ipokaliemia e ipercalcemia precoci, fenomeno

recentemente descritto nei neonati prematuri e definito come “Sindrome da rialimentazione neonatale” o “PI-ReFeeding Syndrome” (Placental Incompletely Restored Feeding Syndrome); [46,56].

L’aumentato apporto calorico-proteico contribuisce a mantenere le cellule in uno stato di anabolismo promuovendo l’utilizzo di fosforo (necessario per la struttura degli acidi nucleici, dell’ ATP e delle membrane cellulari) e di potassio che sono richiamati nello spazio intracellulare, con conseguente diminuzione a livello plasmatico in assenza di un’adeguata supplementazione per via endovenosa.

Se gli apporti di fosforo non sono sufficienti a coprire le richieste cellulari, per mantenere un’adeguata concentrazione di questo minerale si ha mobilitazione delle riserve ossee con liberazione di fosforo ma anche di calcio a livello extracellulare, sviluppando quindi ipofosfatemia e ipercalcemia con ipercalciuria[53].

Secondo uno studio recente per evitare lo sviluppo di questa sindrome, sarebbe opportuno aumentare gli apporti di sodio, fosforo e potassio mantenendo il rapporto calcio/fosforo ≤ 1 [57].

1.5 Nutrizione e crescita postnatale

Il fallimento di crescita dei neonati prematuri è il risultato dell'interazione di molti fattori tra cui nutrizione inadeguata, anomalie endocrine, danno cerebrale e utilizzo di farmaci che possono influenzare il metabolismo. Tale ritardo di crescita spesso difficile da correggere, può determinare esiti avversi a lungo termine [18,21].

In aggiunta, subito dopo la nascita per poter permettere un migliore adattamento cardio-respiratorio alla vita extrauterina, si assiste ad un calo fisiologico di peso (che non deve superare il 15%), recuperato in circa 7-10 giorni.

Tuttavia le condizioni cliniche, molto spesso critiche nei primi giorni di vita, riducono la probabilità di una crescita simile a quella di riferimento, portando spesso a un calo ponderale eccessivo e ad un precoce ritardo di crescita extrauterino, che risulta particolarmente evidente nei neonati che sviluppano patologie, quali malattia polmonare cronica, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e sepsi tardiva [19,21].

Attualmente però, è la nutrizione ad assumere il ruolo di principale fattore limitante la sopravvivenza e la salute di questi pazienti.

Quindi negli ultimi anni, per ridurre il rischio di ritardo di crescita extrauterina nei neonati pretermine, sono stati revisionati i fabbisogni e aggiornate le raccomandazioni riguardo la gran parte di macro- e micronutrienti.

Una corretta valutazione nutrizionale riguardo gli apporti da somministrare prevede la raccolta, al momento della nascita, dei dati antropometrici che forniscono informazioni utili sulla qualità e la quantità della crescita intrauterina, seguita da valutazione durante tutto il periodo

di degenza ospedaliera fino alla dimissione in modo da valutare la crescita postnatale.

Le misure antropometriche più comunemente utilizzate durante la valutazione dello stato nutrizionale sono peso, lunghezza e circonferenza cranica, correlate all'età gestazionale. Queste misure sono poi confrontate con "carte" che possono stimare la crescita intrauterina, alla stessa età gestazionale, sulla base di informazioni prese durante la gravidanza, attraverso uno studio ecografico con misurazione del diametro biparietale, circonferenza cranica, circonferenza addominale e lunghezza del femore [58,59].

Questo studio perinatale permette, correlando il peso alla nascita e l'età gestazionale (GA), di capire se un neonato sia appropriato, piccolo o grande per la GA: Adequate for Gestational Age-AGA (peso alla nascita tra il 10-90 percentile), Small for Gestational Age-SGA (peso alla nascita <10 percentile), Large for Gestational Age-LGA (>90 percentile).

Sebbene il 3° percentile sembra la definizione matematicamente più accettabile, la maggior parte delle "carte intrauterine" pubblicate utilizzano il 10° percentile come limite inferiore.

Nell'ambito dei neonati SGA esiste una ulteriore suddivisione. I neonati con IUGR (Restrizione di Crescita Intrauterina), definita come un tasso di crescita fetale inferiore alla normalità che riguarda in maniera simmetrica tutti i parametri antropometrici valutati, e che può maggiormente predisporre ad alterazioni del metabolismo, della crescita e dello sviluppo con possibili danni cerebrali permanenti. Diverso invece è il neonato SGA che presenta una diminuzione importante del peso rispetto agli altri parametri, secondaria principalmente a fattori estrinseci (materni o utero-placentari) che interessano il bambino nella tarda fase gestazionale, fase

durante la quale si sviluppano facilmente deficit nutrizionali, perché nutrienti come glucosio e lipidi sono principalmente utilizzati per formare depositi energetici sotto forma di glicogeno e grasso.

La valutazione della crescita postnatale prevede la raccolta dei dati antropometrici, già precedentemente descritti, durante tutto il periodo di ospedalizzazione, a partire dalla nascita fino alle dimissioni.

Si parla di EUGR (Restrizione di Crescita Extrauterina) nei neonati AGA, quando peso o lunghezza sono inferiori al 10° percentile al momento delle dimissioni (che per i neonati prematuri frequentemente avviene a 35-36 settimane di età gestazionale) rispetto all'aspettativa di crescita "intrauterina" per la stessa età gestazionale. Nei neonati SGA si parla di ritardo di crescita postnatale quando si ha una riduzione importante dei centili di peso e lunghezza alla nascita durante la degenza ospedaliera [18].

La dimensione del problema non deve essere sottostimata e valutata solo in termini pediatrici, poiché le complicanze di IUGR e EUGR si ripercuotono anche sullo stato di salute dell'individuo in età adulta che risulta maggiormente predisposto allo sviluppo di malattie cardiovascolari, patologie renali, intolleranza al glucosio, obesità viscerale e alterato sviluppo cerebrale [21,27,60,61].

1.6 Nutrizione e sviluppo neuromotorio

Numerosi studi hanno investigato in che modo la nutrizione subottimale tra il terzo trimestre di gravidanza e i 2 anni di vita, riconosciuto come il periodo critico per lo sviluppo cerebrale, possa avere effetti tardivi sulla funzione cognitiva. Lucas et al, attraverso un trial clinico randomizzato, ha confrontato i neonati alimentati con formula standard e quelli alimentati con formula fortificata sulla base delle funzioni cognitive, motorie o verbali, dimostrando che la sub-nutrizione durante il periodo perinatale può causare effetti dannosi cerebrali a lungo termine, con alterazioni del QI, delle funzioni cognitive e mentali[62].

Alcuni studi suggeriscono che la nutrizione “aggressiva” nelle prime settimane di vita possa avere effetti benefici sullo sviluppo cerebrale a 12 e 24 mesi e che elevati apporti nutritivi subito dopo la nascita possano promuovere migliori funzioni cerebrali dal punto di vista cognitivo, verbale e motorio[5,63]. In un recente studio è stato infatti dimostrato che elevate concentrazioni proteiche nella prima settimana di vita possano associarsi a migliori funzioni cerebrali a 18 mesi di età corretta [64].

Il follow-up fino a 2 anni risulta difficile ed esistono pochi studi prospettici e randomizzati che indagano la relazione esistente tra nutrizione precoce e neurosviluppo: quest’ ultimo infatti è determinata da diversi fattori, e anche se la nutrizione è uno di questi, esistono ancora numerose controversie riguardo agli apporti nutritivi che possano migliorare lo sviluppo cerebrale.

Gli studi che sono stati effettuati confrontando diverse pratiche nutrizionali evidenziano una migliore crescita nel primo mese di vita nei neonati che hanno ricevuto maggiori apporti nutritivi nella prima

settimana di vita, senza però identificare differenze significative a 12 e 24 mesi in termini di migliore sviluppo cerebrale [13,65-67].

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Per limitare il deficit di crescita postnatale dei neonati prematuri e permettere una crescita quanto più possibile simile a quella di un feto di pari età gestazionale, negli ultimi anni è stata proposta una nutrizione "aggressiva", che prevede elevati apporti di macro e micronutrienti per via parenterale, sin dalle prime ore di vita, con una velocità di progressione tale da raggiungere i fabbisogni raccomandati entro la prima settimana di vita.

Obiettivo di questo studio è comparare due diversi protocolli di nutrizione parenterale "aggressiva" adottati negli ultimi anni presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I, valutando gli effetti su crescita, complicanze metaboliche e esiti maggiori.

È stata inoltre effettuata una valutazione preliminare sui possibili effetti dei protocolli nutrizionali sul neurosviluppo a 12 mesi, attraverso un follow-up condotto su un numero ancora limitato di pazienti.

3. METODOLOGIA DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Studio con raccolta prospettica dei dati e successiva analisi retrospettiva condotto presso l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I di Roma, "Sapienza" Università di Roma.

3.2 Popolazione

Criteri di inclusione. Sono stati considerati eleggibili tutti i neonati pretermine con peso alla nascita < 1500 g e/o età gestazionale (EG) <32 settimane, consecutivamente osservati presso l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I di Roma.

Criteri di esclusione. Sono stati esclusi dall'analisi i neonati con le seguenti caratteristiche: immunodeficienza congenita o acquisita, malformazioni congenite, anomalie genetiche, infezioni congenite, condizioni cliniche critiche, sostanze d'abuso materno, durata di degenza minore di 12 ore.

3.3 Raccolta dei dati clinici

Per ogni neonato arruolato sono state raccolte informazioni prenatali, perinatali e sociodemografiche relative a: rischio di infezione precoce, alterazioni alla flussimetria dei vasi ombelicali, ritardo di crescita intrauterino (IUGR), disturbi pressori, distacco di placenta, somministrazione prenatale di corticosteroidi, età gestazionale e peso alla nascita, tipo di parto, Apgar al primo e quinto minuto, gemellarità, temperatura corporea nella prima ora di vita, eccesso basi sul sangue da cordone, dimissioni domiciliari, trasferimento presso altra struttura ospedaliera e decesso.

Sono stati raccolti dati riguardanti l'assistenza ricevuta alla nascita: utilizzo e durata della ventilazione meccanica e dell'ossigenoterapia, presenza di distress respiratorio, somministrazione di surfactante, accessi vascolari, terapia farmacologica.

Sono state raccolte informazioni riguardo l'insorgenza e la gravità delle principali morbidità del neonato prematuro, quali enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, leucomalacia periventricolare, retinopatia della prematurità, pervietà del dotto arterioso (tale da richiedere terapia medica o chirurgica), sepsi. La diagnosi è stata effettuata in accordo con i criteri espressi in letteratura [68-70].

È stata quindi documentata l'insorgenza di complicanze metaboliche e alterazioni elettrolitiche sviluppatasi principalmente nelle prime due settimane di vita.

Dati relativi alla crescita del neonato sono stati raccolti quotidianamente fino al momento della dimissione.

Per la valutazione degli apporti nutrizionali di micro e macronutrienti nei primi 28 giorni di vita, sono stati raccolti dati riguardanti l'inizio della nutrizione enterale e parenterale, la somministrazione di calorie, proteine, glicidi, lipidi, elettroliti e oligoelementi forniti con latte materno, artificiale e tramite la nutrizione parenterale.

3.4 Protocollo nutrizionale

I neonati arruolati sono stati suddivisi in due gruppi in base al protocollo nutrizionale applicato; entrambi i gruppi hanno ricevuto una nutrizione "aggressiva" e precoce, ma con modifiche riguardanti principalmente il rapporto calorico-proteico.

Il gruppo 1 ha ricevuto elevati apporti proteici sin dal primo giorno di vita con un rapporto calorico-proteico di circa 25 kcal per ogni grammo di proteine, mentre il gruppo 2 riceve simili apporti proteici ma maggior introito energetico e un rapporto calorico-proteico di 30 kcal per ogni grammo di proteine.

La nutrizione parenterale è stata somministrata attraverso un accesso vascolare centrale per mantenere adeguati apporti di fluidi, elettroliti e nutrienti fino al raggiungimento della nutrizione enterale esclusiva (120kcal/kg/die).

L'apporto complessivo di fluidi somministrato con la nutrizione enterale e parenterale è iniziato con 70-100 ml/kg/die ed aumentato di 20 ml/kg/die fino al raggiungimento di 150-180/ml/kg/die.

La nutrizione enterale è stata iniziata, quando possibile, il primo giorno di vita a 10 ml/kg/die, suddivisa in 12 pasti, usando una formula per neonati pretermine in tutti i bambini stabili. Il latte materno privo di fortificazioni è stato somministrato, se possibile, nelle prime 24 ore di vita. Prima di ogni pasto sono stati misurati i residui alimentari aspirati mediante sondino nasogastrico; il quantitativo totale dei residui è stato calcolato giornalmente.

L'apporto di nutrizione enterale è stato aumentato progressivamente di 20 mL/kg/die in assenza di intolleranza alimentare nelle 24 ore precedenti. In presenza di distensione addominale, assenza di rumori peristaltici, sangue nelle feci o negli aspirati gastrici associati a segni radiologici di NEC allo stadio >1 secondo Bell, la nutrizione enterale è stata interrotta.

3.5 Raccolta dati

Complicanze metaboliche e alterazioni elettrolitiche. Per ogni neonato arruolato sono stati effettuati prelievi ematici (1,5 ml) frequentemente nelle prime due settimane di vita e ad intervalli più lunghi durante il resto della degenza.

Sono stati registrati i valori ematochimici di glicemia, trigliceridemia, natriemia, potassemia, calcemia, fosforemia, azotemia e pH.

I range di riferimento sono stati considerati in base agli standard del laboratorio dell' Ospedale e risultano sovrapponibili ai riferimenti in letteratura.

Sono stati considerati patologici i seguenti valori: glicemia <45mg/dl e >150 mg/dl, trigliceridemia > 110mg/dl, natriemia <130mmol/l e >150 mmol/l, potassiemia <3mmol/l e >7mmol/l, calcemia <1.75mmol/l e >2.75mmol/l, fosforemia <1.6mmol/l e >3mmol/l, azotemia >8mmol/l, pH <7.30, BE <-6.

Per i neonati che hanno sviluppato iperglicemia il livello plasmatico di glucosio è stato monitorato dalle 4 alle 8 volte al giorno dal primo giorno di vita fino a stabilizzazione dei parametri clinici.

Si parla di iperglicemia per livelli di glucosio superiori a 150mg/dl in almeno due prelievi consecutivi a distanza di minimo 3 ore l'uno dall'altro. In base alla gravità i neonati sono stati suddivisi per insorgenza di iperglicemia lieve con valori compresi tra 151 e 181 mg/dl, moderata tra 182 e 216 mg/dl, se superiori a 216 mg/dl.

Crescita. Come parametrici auxologici, sono stati considerati il peso alla nascita, a 7, 14 e 28 giorni, il calo ponderale patologico (>10% del peso alla nascita), il recupero del peso entro 14 giorni, l'aumento medio di peso a

14 giorni e 28 giorni e infine il peso alle dimissioni. La crescita è stata considerata insoddisfacente se <15 g/kg/die.

Neurosviluppo. Per la valutazione del neurosviluppo sono stati registrati punteggi della scala di Bayley (Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition) effettuata, quando possibile, a 12 mesi di età corretta.

È una scala di somministrazione individuale per bambini da 16 giorni a 3 anni e mezzo di età che consente di identificare soggetti con ritardo dello sviluppo e che fornisce indicazioni per pianificare l'intervento. La scala, utilizzando materiale strutturato e semistrutturato, indaga 5 aree: cognitiva, del linguaggio, motoria.

La scala cognitiva (COG) valuta lo sviluppo del senso motorio, l'esplorazione, la manipolazione, la memoria, la relazione tra oggetti e la formazione di concetti.

La scala del linguaggio (LING) viene ulteriormente suddivisa in due sottoscale: RC (Receptive Communication) che prende in considerazione comportamenti preverbali, lo sviluppo del vocabolario e la comprensione verbale e EC (Expressive Communication) che valuta la comunicazione, lo sviluppo del vocabolario e quello morfosintattico.

Anche la scala motoria è suddivisa in due sottoscale: FM (Fine Motor) che esamina la manipolazione di oggetti, la presa e la risposta all'informazione tattile e GM (Gross-Motor) che valuta la postura, il movimento dinamico, l'equilibrio e la pianificazione grosso-motoria.

Sono considerati moderatamente patologici punteggi < 85 ($100 - 1DS$) e severamente patologici punteggi inferiori a $85 - 2DS$.

3.6 Analisi statistica

Sono stati definiti gli apporti nutritivi per via parenterale e enterale nella prima settimana di vita. I due gruppi sono stati confrontati in base agli apporti di macronutrienti ricevuti con la nutrizione parenterale nei primi tre giorni e nella prima settimana di vita. Stabiliti i limiti inferiori di 216 mg/dl per indicare la presenza di uno stato iperglicemico severo e di 7.26 per l'acidosi metabolica, i due gruppi sono successivamente stati confrontati in base all'insorgenza di complicanze metaboliche, alla crescita nel primo mese di vita e al neurosviluppo a 12 mesi di età corretta.

Il test di Kolmogorov-Sminorv è stato utilizzato per definire il tipo di distribuzione gaussiana o non-gaussiana delle variabili da analizzare. Le variabili continue sono state confrontate mediante t-test, Mann-Whitney test e Kruskal-Wallis test.

Il test del χ^2 e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per analizzare le variabili categoriche. I livelli di significatività di 2-sided e $p < 0.05$ sono stati impiegati per tutti i test statistici.

L'analisi è stata effettuata mediante il software SPSS (IBM, SPSS Statistics Version 22.0 per Windows).

4. RISULTATI

Durante il periodo di studio sono stati arruolati 147 neonati pretermine, di cui 98 appartenenti al gruppo 1 e 49 appartenenti al gruppo 2.

Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei neonati arruolati sono riportate in tabella 1.

I due gruppi risultano simili nell'incidenza delle morbidità legate alla prematurità, come è mostrato in tabella 2.

4.1 Apporti nutrizionali in prima settimana di vita

Gli apporti nutrizionali per via parenterale ricevuti durante la prima settimana di vita sono riassunti nella tabella 3a.

Mentre gli introiti proteici risultano simili tra i due gruppi, è evidente un maggiore apporto calorico e lipidico somministrato nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1, sia nei primi tre giorni di vita che al termine della prima settimana di vita. Questi dati risultano sovrapponibili a quelli visibili in tabella 3b, riguardo agli apporti nutrizionali totali ricevuti (tabella 3c).

La tabella 3b mostra invece come non ci siano differenze significative fra i due gruppi in merito alla somministrazione di nutrienti per via enterale.

4.2 Complicanze metaboliche

I due gruppi di pazienti sono stati confrontati in rapporto alle complicanze metaboliche manifestate nelle prime due settimane di vita, elencate in tabella 4.

Esaminando le complicanze legate al metabolismo glucidico il gruppo 2 ha sviluppato una maggiore incidenza di iperglicemia severa, per valori superiori a 216mg/dl, rispetto al gruppo 1 (19.1% vs 7.1% p : 0.031).

Mentre si ha un netto aumento di acidosi metabolica nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (74.5% vs 48.6% p : 0.005).

Prendendo invece in considerazione gli elettroliti non ci sono variazioni significative tra i due gruppi, anche se entrambi i protocolli nutrizionali sviluppano in una buona percentuale dei casi ipofosfatemia e ipercalcemia

(quest'ultima maggiore maggiore nel gruppo 2). Il gruppo 1 ha evidenziato maggiore insorgenza di ipernatremia.

4.3 Crescita

La valutazione dei parametri auxologici a 14 giorni mostrano una maggiore velocità di crescita nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1, anche se i dati non risultano significativi dal punto di vista statistico. Esiste invece una differenza importante tra i due gruppi riguardo il peso alle dimissioni, che è maggiore nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1, nonostante il peso alla nascita fosse simile e la durata di degenza media sia stata minore nel gruppo 2.

4.4 Neurosviluppo

Nonostante il limitato numero di pazienti sottoposti a follow-up neurologico a 12 mesi di età corretta, i punteggi registrati dalla scala di Bayley non risultano correlati all'apporto calorico-proteico ricevuto nelle prime settimane di vita.

5. CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio confermano l'efficacia della nutrizione "aggressiva" precoce nel supportare la crescita neonatale nel primo mese di vita.

Negli ultimi anni molti studi hanno confrontato i vecchi protocolli nutrizionali con la nutrizione parenterale "aggressiva", dimostrando come l'applicazione delle nuove linee guida possa diminuire l'insorgenza della malnutrizione postnatale e di conseguenza il fallimento di crescita extrauterino [2,18-20].

Il nostro studio mette a confronto due protocolli nutrizionali "aggressivi" in termini di effetti a breve e lungo termine. I due approcci differiscono tra loro non per la somministrazione di proteine, che risultano elevate in entrambi i gruppi sin dalle prime ore di vita, bensì per l'elevato introito calorico e lipidico somministrato nel secondo gruppo di neonati pretermine.

In accordo con un recente studio, la somministrazione precoce di nutrizione parenterale espone i neonati ad un maggior rischio di sviluppare iperglicemia, probabilmente legata ad un'importante somministrazione di apporti nutritivi in neonati instabili[48]. Le condizioni di stress determinano infatti alte concentrazioni di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e di cortisolo, che inibiscono la secrezione e l'azione insulinica, promuovono la glicogenolisi e inducono la gluconeogenesi con rilascio in circolo di glucosio [71].

In particolare, i nostri risultati evidenziano una maggior incidenza di iperglicemia severa nei neonati che hanno assunto elevati apporti calorici e lipidici, suggerendo l'inefficacia dell'apporto proteico nello stimolare la

produzione di insulina e nel ridurre la produzione epatica di glucosio ottimizzandone l'utilizzo. I risultati sono in accordo con studi che suggeriscono una maggior incidenza di iperglicemia in neonati che assumono elevate concentrazioni di lipidi [63].

La nostra analisi appare però in contrasto con i risultati di uno studio randomizzato che ha confrontato la somministrazione di elevati apporti di macronutrienti con un tipo di alimentazione non "aggressiva" nei neonati con peso alla nascita <1500 g (VLBW), riscontrando una minor incidenza di iperglicemia nei neonati che hanno ricevuto la nutrizione precoce, dovuta a un migliore utilizzo di glucosio secondario alla somministrazione di AA [2]. I nostri risultati suggeriscono che l'elevato apporto calorico e lipidico, a parità di proteine fornite, possa determinare uno squilibrio energetico che si traduce in una maggior incidenza di iperglicemia.

In linea con la letteratura, il nostro studio ha riscontrato che dosi precoci ed elevate di proteine non sono associate ad aumentata incidenza di acidosi metabolica, come si verificava con le prime soluzioni di aminoacidi diffuse in commercio (costituite da una prevalenza di aminoacidi non essenziali potenzialmente tossici) [54,57,71]. Dai nostri dati emerge però un'incidenza maggiore di acidosi metabolica nei neonati che hanno ricevuto apporti proteici elevati ma con rapporto calorico-proteico minore. Questo suggerisce un possibile "ruolo protettivo" delle calorie non proteiche verso l'acidosi, probabilmente legato all'utilizzo delle proteine nel deposito di massa magra e non più solo nel metabolismo ossidativo (come avviene quando l'energia non proteica è ridotta).

In accordo con altri studi, non è stata invece evidenziata una maggior incidenza di iperazotemia nonostante il carico precoce di

aminoacidi[24,30]. Gli aminoacidi normalmente vengono ossidati per produrre energia e l'ammoniaca prodotta viene rapidamente detossificata tramite il ciclo dell'urea nel fegato. Se a questo si aggiunge una riduzione del filtrato glomerulare (probabilmente legata ad un danno ipossico-ischemico feto-neonatale a carico del rene) la possibilità che si verifichi iperazotemia aumenta [72].

Riguardo al metabolismo di calcio e fosforo, in entrambi i protocolli nutrizionali l'elevato apporto calorico-proteico è correlato ad una maggiore incidenza, seppur non statisticamente significativa, di ipofosfatemia e ipercalcemia. Questi dati sono in accordo con studi che suggeriscono come l'alto introito proteico e calorico induca uno stato di anabolismo cellulare, tale da promuovere l'utilizzo di fosforo che viene richiamato nello spazio intracellulare, traducendosi in una diminuzione dei suoi livelli plasmatici in assenza di un'adeguata supplementazione per via endovenosa.

Se gli apporti di fosforo non sono sufficienti a coprire le richieste cellulari, per mantenere un'adeguata concentrazione di questo minerale si verifica la mobilizzazione delle riserve ossee con liberazione di fosforo ma anche di calcio a livello extracellulare, sviluppando quindi ipofosfatemia e ipercalcemia con ipercalciuria[24,46,53].

Secondo un recente studio, per ridurre l'incidenza di queste alterazioni elettrolitiche sarebbe opportuno aumentare gli apporti di sodio, fosforo e potassio forniti per via parenterale, mantenendo il rapporto calcio/fosforo ≤ 1 [58].

Per quanto riguarda i parametri auxologici i nostri risultati hanno evidenziato come i neonati che hanno assunto maggiori apporti calorici presentino una maggiore velocità di crescita ed un maggior peso alle

dimissioni, sebbene solo quest'ultimo risulti essere statisticamente significativo. La rilevanza statistica di questi risultati è spiegata dalla coincidenza dei valori di peso medio alla nascita dei due gruppi e dalla minore durata media di degenza dei neonati con peso alle dimissioni maggiore, suggerendo come durante il periodo di ospedalizzazione l'aumentato apporto calorico possa promuovere una maggiore velocità di crescita.

Non esistono tuttavia in letteratura evidenze univoche riguardo l'effetto della nutrizione precoce sull'accrescimento corporeo: secondo alcuni studi l'introduzione di una nutrizione aggressiva promuove un miglioramento dei parametri auxologici a 36 e 40 settimane di età gestazionale [2], in contrasto con studi randomizzati che mostrano una crescita simile ponendo in confronto l'utilizzo di elevati apporti nutrizionali con le somministrazioni standard [64,66].

Confrontando i due protocolli nutrizionali in base all'insorgenza delle morbidità non sono state evidenziate differenze, in contrasto con studi che suggeriscono come un maggior apporto calorico, sotto forma di carboidrati e lipidi ma non di proteine, possa associarsi ad una minor incidenza di ROP.

Bassi apporti energetici nelle prime 4 settimane, insieme a bassi livelli di IGF-1 (insulin-like growth factor-1, principale ormone promotore della crescita, la cui concentrazione risulta particolarmente alta nei neonati che ricevono una NP aggressiva [73]) sembrerebbero essere associati a una maggior incidenza di ROP. Altri fattori associati alla retinopatia, secondo la letteratura, potrebbero essere la maggiore frequenza e gravità dell'iperglicemia ed il ricorso alla terapia insulinica [50]. Dalla nostra analisi questa correlazione non risulta essere statisticamente significativa.

In contrasto con alcuni studi inoltre, non è stata evidenziata una maggior incidenza di sepsi nei neonati che hanno ricevuto elevate concentrazioni di lipidi durante la prima settimana di vita [39].

L'ultima parte del nostro studio ha analizzato l'influenza degli apporti nutrizionali somministrati per via parenterale sul neurosviluppo, valutato attraverso il punteggio di Bayley a 12 mesi di età corretta.

La nostra analisi non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi né correlazioni con gli apporti calorico-proteici nei neonati pretermine, in accordo con recenti studi che mostrano come, nonostante un miglioramento della crescita e quindi una riduzione del fallimento di crescita nel primo mese di vita, gli introiti nutrizionali forniti attraverso la nutrizione aggressiva non si associno a migliori outcomes cerebrali a 2 anni [13].

Questi risultati sono in contrasto con un recente studio che ha dimostrato come una precoce somministrazione di elevate concentrazioni di lipidi, ma non di proteine e carboidrati, sia associata a migliore sviluppo neuromotorio a 12 mesi di vita nei neonati prematuri di basso peso alla nascita [74].

I risultati dello studio si dimostrano significativi, nonostante essi debbano essere interpretati sulla base dei limiti dello studio stesso: la numerosità del campione che ricalca quella della ricerca presente in letteratura, il limitato numero di neonati sottoposti a follow-up neurologico, la difficoltà di svolgimento del follow-up neurologico a 12 mesi di età corretta.

In conclusione, il nostro studio mostra come una nutrizione precoce iniziata nelle prime ore di vita sia necessaria per promuovere una crescita simile a quella intrauterina di un feto di pari età gestazionale. Tuttavia è necessario revisionare il giusto rapporto calorico-proteico poiché, a parità

di proteine, un minor apporto calorico determina una maggiore incidenza di acidosi metabolica. Un aumento degli introiti energetici e lipidici, invece si associa ad un miglioramento dell'utilizzo delle proteine oltre che ad una maggiore incidenza di iperglicemia severa, senza però promuovere l'insorgenza di patologie come la retinopatia della prematurità.

Per contenere le iperglicemie potrebbe essere utile identificare un valore soglia dell'apporto calorico non proteico. Inoltre, i dati riguardanti il neurosviluppo suggeriscono che, nonostante un miglior apporto calorico si associ a una migliore crescita nel primo mese di vita, l'insorgenza di complicanze quali l'iperglicemia riduce la possibilità che il neonato abbia uno sviluppo cerebrale ottimale. Alla luce di questi risultati è necessaria una revisione delle recenti linee guida sul giusto rapporto calorico-proteico in modo da promuovere un'adeguata crescita e sviluppo cerebrale, senza aumentare le complicanze metaboliche.

Tabella 1. Caratteristiche dei neonati arruolati

	Gruppo 1	Gruppo 2	P
1a. Caratteristiche demografiche			
Pazienti, n (%)	98	49	
Sesso maschile, n (%)	52 (53.1)	31 (63.3)	0.239
Età gestazionale, settimane	29.1 (2.3)	30.0 (2.7)	0.043
Peso alla nascita, g	1112 (243)	1101 (259)	0.804
Gemello, n (%)	21 (21.4)	6 (12.8)	0.210
1b. Caratteristiche perinatali			
Parto cesareo, n (%)	69 (70.4)	43 (91.5)	0.005
Rischio di infezione precoce, n (%)	7 (7.1)	4 (8.5)	0.503
Alterazioni flussimetria, n (%)	11 (11.2)	13 (27.7)	0.013
Ritardo Crescita Intrauterina, n(%)	20 (20.4)	16 (34.0)	0.075
Disturbi pressori, n (%)	23 (23.5)	22 (46.8)	0.004
Steroidi prenatali, n (%)	71 (72.4)	39 (83.0)	0.165
1c. Condizioni cliniche alla nascita			
Apgar 1'	5.61 (1.88)	5.53 (2.06)	0.816
Apgar 5'	7.93 (0.966)	7.72 (1.26)	0.282
EB funicolo	-6.72 (3.46)	-7.27 (4.62)	0.428
Temperatura 1h, °C	36.06 (0.49)	36.14 (0.46)	0.484
1d. Assistenza alla nascita			
Distress respiratorio, n (%)	81 (82.7)	36 (76.6)	0.387
Ventilazione invasiva, n (%)	75 (76.5)	32 (68.1)	0.279
Ventilazione non invasiva, n (%)	46 (46.9)	23 (48.9)	0.822
Ossigenoterapia, n (%)	70 (71.4)	30 (63.8)	0.355
Surfactante, n (%)	40 (40.8)	20 (42.6)	0.842
Inizio nutrizione enterale, EC	3.64 (4.93)	3.30 (2.88)	0.664
Inizio nutrizione enterale full, EC	18.39 (11.57)	17.56 (9.37)	0.600

Note: i dati sono espressi in medie (SD) quando non altrimenti specificato.

LEGENDA: EC = Età Cronologica

Tabella 2. Incidenza di morbidità

	Gruppo 1	Gruppo 2	P
Morbilità, n(%)	39 (39.8)	17 (36.2)	0.675
Enterocolite Necrotizzante, n(%)	2 (2.0)	1 (2.1)	0.694
Emorragia Intraventricolare, n(%)	12 (12.2)	4 (8.5)	0.502
Leucomalacia Periventricolare, n(%)	4 (4.1)	0 (0)	0.204
Sepsi, n(%)	13 (13.3)	4 (8.5)	0.405
Retinopatia della Prematurità, n(%)	23 (23.5)	11 (23.4)	0.993
Dotto Arterioso Pervio, n(%)	17 (17.3)	12 (25.5)	0.249
Exitus, n(%)	2 (2.0)	2 (4.3)	0.382

Tabella 3a. Apporti nutrizionali tramite Nutrizione Parenterale (NP)

	Gruppo 1	Gruppo 2	P
Apporti nutrizionali per via parenterale nei primi 3 giorni			
Calorie (kcal/kg)	139.1(36.2)	178.4 (50.1)	<0.001
Proteine (g/kg)	6.34 (1.79)	6.29 (1.65)	0.857
Glucidi (g/kg)	22.29 (6.30)	24.49 (6.63)	0.055
Lipidi (g/kg)	2.52 (1.01)	5.81 (2.26)	<0.001
Cal/Prot Ratio	22.36 (2.81)	28.47 (3.25)	<0.001
Apporti nutrizionali per via parenterale nella prima settimana			
Calorie (kcal/kg)	412.5 (112.5)	479.9 (132.1)	0.002
Proteine (g/kg)	16.78 (4.53)	16.97 (4.49)	0.812
Glucidi (g/kg)	61.82 (16.23)	65.85 (17.47)	0.157
Lipidi (g/kg)	10.17 (3.58)	15.24 (5.19)	<0.001
Cal/Prot Ratio	24.61 (1.99)	28.37 (2.53)	<0.001

Note. I dati sono espressi in medie (SD)

LEGENDA

Cal/Prot Ratio = Rapporto tra Energia e Proteine nei primi 3 e 7 giorni (kcal/g).

Tabella 3b. Apporti nutrizionali tramite Nutrizione Enterale (NE)

	Gruppo 1	Gruppo 2	P
Apporti nutrizionali per via enterale nei primi 3 giorni			
Calorie (kcal/kg)	24.4 (37.1)	24.8 (29.5)	0.941
Proteine (g/kg)	0.78 (1.21)	0.67 (0.85)	0.577
Glucidi (g/kg)	2.52 (3.84)	2.40 (2.98)	0.849
Lipidi (g/kg)	1.24 (1.87)	1.22 (1.50)	0.950
Cal/Prot Ratio (kcal/g)	32.20 (5.07)	36.53 (6.39)	0.001
Apporti nutrizionali per via enterale nella prima settimana			
Calorie (kcal/kg)	124.8 (139.1)	115.6 (140.1)	0.710
Proteine (g/kg)	3.75 (4.41)	3.11 (3.71)	0.710
Glucidi (g/kg)	12.88 (14.39)	11.60 (13.92)	0.614
Lipidi (g/kg)	6.59 (7.17)	6.21 (7.38)	0.768
Cal/Prot Ratio (kcal/g)	35.43 (6.49)	36.84 (6.88)	<0.270

Note: i dati sono espressi in medie (SD).

LEGENDA

Cal/Prot Ratio = Rapporto tra Energia e Proteine nei primi 3 e 7 giorni (kcal/g).

Tabella 3c. Apporti nutrizionali totali

	Gruppo 1	Gruppo 2	P
Apporti nutrizionali totali nei primi 3 giorni			
Calorie (kcal/kg)	163.9 (39.9)	203.7 (51.1)	<0.001
Proteine (g/kg)	7.12 (1.72)	6.29 (1.54)	0.574
Glucidi (g/kg)	24.82 (6.22)	26.89 (6.63)	0.068
Lipidi (g/kg)	3.76 (1.78)	7.03 (2.27)	<0.001
Cal/Prot Ratio (kcal/g)	23.24 (2.99)	29.28 (2.99)	<0.001
Apporti nutrizionali totali nei primi 7 giorni			
Calorie (kcal/kg)	537.7 (108.9)	598.0 (132.6)	0.004
Proteine (g/kg)	20.52 (3.79)	15.24 (3.89)	0.517
Glucidi (g/kg)	74.68 (13.59)	77.45 (16.43)	0.287
Lipidi (g/kg)	16.76 (5,81)	21.59 (6.02)	<0.001
Cal/Prot Ratio (kcal/g)	26.21 (2.68)	29.83 (3.14)	<0.001

Note: i dati sono espressi in medie (SD).

LEGENDA

Cal/Prot Ratio = Rapporto tra Energia e Proteine nei primi 3 e 7 giorni (kcal/g).

Tabella 4. Complicanze metaboliche ed elettrolitiche

		Gruppo 1	Gruppo 2	P
METABOLISMO GLICIDICO				
Iperglicemia (mg/dl)	LIEVE	25 (25.5)	7 (14.9)	0.149
	MODERATA	11 (11.2)	3 (6.4)	0.273
	SEVERA	7 (7.1)	9 (19.1)	0.031
Ipoglicemia (mg/dl)	LIEVE	15 (15.3)	4 (8.5)	0.256
	MODERATA	2 (2)	0 (0)	0.455
METABOLISMO LIPIDICO				
Ipertrigliceridemia (mg/dl)		0 (0)	4 (19)	0.247
METABOLISMO PROTEICO				
Iperazotemia (mmol/l)		39 (39.8)	12 (33.3)	0.495
Acidosi Metabolica		73 (74.5)	17 (48.6)	0.005
ALTERAZIONI ELETTROLITICHE				
Ipernatremia (mmol/l)		16 (16.5)	11 (30.6)	0.073
Iponatremia (mmol/l)		12 (12.4)	6 (16.7)	0.350
Iperpotassemia (mmol/l)		13 (13.3)	5 (13.9)	0.563
Ipopotassemia(mmol/l)		3 (3.1)	0 (0)	0.388
Ipercalcemia (mmol/l)		37 (37.8)	20 (55.6)	0.065
Ipocalcemia (mmol/l)		6 (6.1)	0 (0)	0.147
Iperfosfatemia (mmol/l)		6 (6.1)	3 (8.3)	0.453
Ipofosfatemia (mmol/l)		36 (36.7)	16 (44.4)	0.417

6. BIBLIOGRAFIA

1. Cormack BE, Bloomfield FH et al. *Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies*. Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal Edition 2013; 98:F399-F404.
2. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, et al. *Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants*. Journal of Perinatology 2006; 26: 436-442.
3. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G et al. *The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants*. Nutrition Journal 2011; 10: 140.
4. Labefer HN, Westerbeek EA, van der Berg A, et al. *Nutritional factors influencing infections in preterm infants*. Nutrition Journal 2008; 138: 1813S-1817S.
5. Senterre T, Rigo J. *Optimizing early nutritional support based in recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2011; 53(5): 536-542.
6. McLeod G, Sheriff J. *Preventing postnatal growth failure – The significance of feeding when the preterm infants is clinically stable*. Early Human development 2007; 83: 659-665.
7. Lapillone A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. *Nutritional recommendations for the late-preterm infant and preterm infant after hospital discharge*. The Journal of Pediatrics 2013; 162(3): S90-S98.
8. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. *Guidelines on pediatric parenteral nutrition of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Pediatric Research (ESPR)*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2005; 41: S1-S4.

9. Senterre T, Rigo J. *L'alimentation parenterale du premature: comment la prescrire pour optimiser la croissance et le developpement*. Archives de Pediatrie 2013; 20: 986-993.
10. Giannini L. *Neonatologia*. In: Bonamico M. *Manuale di Pediatria Generale e specialistica*. Società Editrice Esculapio 2012.
11. Paneth N. *Neonatal and perinatal epidemiology*. In Gleason CA, Devaskar S. *Avery's diseases of the newborn*. Elsevier 2012, IX edizione; Chapter 1: 1.
12. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons J. *Longitudinal growth oh hospitalized Very Low Birth Weight infants*. Pediatrics 1999; 104(2):280-288.
13. Cester EA, Bloomfield FH, Taylor J et al. *Do recommended protein intakes neurodevelopment in extremely preterm babies?* Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal 2015, XX (X)
14. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N. *Improved Survival rates with increased neurodevelopment disability for Extremely Low Birth Weight infants in the 1990s*. Pediatrics 2005; 115(4): 997-1003.
15. Heird WC. *The importance of early nutrition management of low-birth-weight infants*. Pediatrics in Review 1999; 20(9): e3-4.
16. Heird WC, Driscoll JM, Schullinger JN, et al. *Intravenous alimentation in pediatric patients*. Journal of Pediatrics 1972; 80: 351-372.
17. Embleton ND, Simmer K. *Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants*. World Review of Nutrition and Dietetics 2014; 110: 177-189.
18. De Curtis M, Rigo J. *Extrauterine growth restriction in Very-Low-Birth-Weight infants*. Acta Paediatrica 2004; 93: 1563-1568.
19. Terrin G, De Curtis M *Nutrizione Enterale e Parenterale nel neonato prematuro* Prospettive in Pediatra 2015; 45(177): 41-52.

20. van Goudover J, Vlaardingerbroek H. *The present challenges of parenteral nutrition in preterm infants and children*. The Journal of Nutrition 2013; 143(12 Suppl): 2059S-2060S.
21. De Curtis M, Rigo J *The nutrition in preterm infants*. Early Human Development 2012; 88: S5-S7.
22. American academy of pediatrics. *Committee of nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants*. Pediatrics 1985; 75: 976–86.
23. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. *Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?* Pediatrics 2001;107:270-273.
24. Senterre T, Terrin G, De Curtis M, Rigo J. *Parenteral nutrition in preterm neonates*. In: Guendalini and Dhawan A editors *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Springer Edition 2015; Chapter 7: 73-86.
25. Shah SR. *Nutrient deficiencies in the premature infant*. Pediatric clinics of North America 2009, 56 (5): 1069-1083.
26. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C. *Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition*. Seminars in Neonatology 2001; 6(5): 383-391.
27. Barker DJ. *Adult consequences of fetal growth restriction*. Clinical Obstetrics and Gynecology 2006; 49(2): 270-283.
28. Ibrahim HM, Jeroudi AM, Dhanireddy R et al. *Aggressive early parenteral nutrition in Low-Birth-Weight infants*. Journal of Perinatology 2004; 24: 482-486.
29. Ziegler EE, Thuuren PJ, Carlson SJ, et al. *Aggressive nutrition of very low birth weight infant*. Clinics in Perinatology 2002; 29:225-244.

30. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. *Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period.* Pediatrics Research 2003, 53(1): 24-32.
31. Terrin G, Passariello A, Canario RB, et al. *Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant Very Low Birth Weight newborn.* Acta Paediatrica 2009; 98(1): 31-35.
32. Terrin G, Senterre T, Rigo J, De Curtis M. *Enteral Nutrition in preterm neonates.* Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2015; pp: 53-71.
33. De Curtis M, Dito L, Lucchini R, Terrin G. *Nutrition of very low birth-weight infants.* Italian Journal of Pediatrics 2014; 40(Suppl 1): A39.
34. Wit JM, Boersma B. *Catch-up growth: definition, mechanism and models.* Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 2003; 15 (Suppl 5): 1229-1241.
35. Thureen PJ, Hay WW. *Nutritional requirements of the Very-Low-Birth-Weight infant.* In: Neu J. *Gastroenterology and Nutrition* Elsevier Saunders 2012, II Edition. Chapter 9: 107-128.
36. Fenton TR, Kim HJ. *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants.* Pediatrics 2013, 13: 59.
37. Meneghelli M, Pasinato A, Salvadori S, et al. *Bone status in preterm infant: influences of different nutritional regimens and possible markers of bone disease.* Journal of Perinatology 2016, 36(5): 394-400.
38. Lapillone A, Groh-Wargo S, Gonzalez CH, et al. *Lipid needs of preterm infants: updated recommendations.* The Journal of Pediatrics 2013; 162: S37-47.
39. Marron-Corwin M, Hailu E. *Trygliceride metabolism in the neonate.* NeoReviews 2009; 10(12): c608-c610.
40. Lapillone A. *Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants.* World Review of Nutrition and Dietetics 2014; 110: 82-98.

41. Cairns PA, Stalker DJ. *Carnitine supplementation of parentally fed neonates*. Cochrane Database Systematic Review 2000 (4): CD000950.
42. Weaver K. *Understanding triglyceride levels related to intravenous fat administration*. Neonatal Network 2014; 33(3): 162-165.
43. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. *Fish oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants*. Pediatrics 2011; 127: 223-228.
44. Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, et al. *Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomized, double-blind trial in premature infants requiring parenteral nutrition*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2010; 51: 514-521.
45. Bell EF, Acarregui MJ. *Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants*. Cochrane Database Systematic Review 2008(1): CD000503.
46. Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, et al. *The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant*.
47. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. *Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study*. The Journal of Pediatrics 2010; 157(5): 715-719.
48. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, et al. *Early enhanced parenteral nutrition, hyperglycemia, and death among extremely low-birth-weight infants*. JAMA Pediatrics 2015; 169(11): 1003-1010.
49. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. *Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants*. Pediatrics 2006; 118(5): 1811-1818.

50. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. *Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity*. Journal of Perinatology 2011; 31(4): 251-257.
51. Alexandrou G, Sklöld B, Karlén J, et al. *Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants*. Pediatrics 2010; 125(3): e584-591.
52. Van der Lungt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH, et al. *Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study*. BMC Pediatrics 2010; 10: 52.
53. Guellec I, Gascoin G, Beuchee A, et al. *Biological impact of recent guidelines on parenteral nutrition in preterm infants*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015; 61(6): 605-609.
54. Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. *Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2007; 31(4): 278-283.
55. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. *Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants-it is time to change the composition of the early parenteral nutrition*. PLOS ONE Journal 2013; 8(8): e72880.
56. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, Hata D. *ReFeeding Syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition*. Pediatrics International 2012; 54(5): 715-717.
57. Senterre T, Abu Zahirah I, Pietltain C et al. *Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early micronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015; 61(4): 491-498.

58. Bertino F, Di Battista E, Bossi A, et al. *Fetal growth velocity: kinetic, clinical, and biological aspects*. Archives of Disease in childhood 1996; 74: F10-F15.
59. Araujo Junior E, Martins Santana EF, Martins WP, et al. *Reference charts of fetal biometric parameters in 31,476 Brazilian singleton pregnancies*. Journal of Ultrasound in Medicine 2014; 33(7): 1185-1191.
60. Odberg DM, Sommerfelt K, Markestead T, et al. *Growth and somatic health until adulthood of low birthweight children*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal 2010; 95: F201-F205
61. Vohr BR, Allan W, Kats KH, et al. *Early predictors of hypertension in prematurely born adolescent*. Acta Paediatrica 2010; 99(12): 1812- 1818..
62. Lucas A, Morley R, Cole TJ. *Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient*. BMJ 1998; 317(7171): 1481-1487.
63. Yang J, Brenner-Donnan J, Unger S, et al. *How close are we to achieving energy and nutrient goals for very Low Very Birth Weight infants in the first week?* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
64. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al *First-week protein and energy intakes are associated with 18-month development outcomes in extremely low birth weight infants*. Pediatrics 2009; 123: 1337-1343.
65. Bellagamba MP, Carmenati E, D'Ascenzio R, et al. *One extra gram of protein to preterm infants from birth to 1800g: a single blinded randomized clinical trial*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016; 62(6): 879-884.
66. Blanco CL, Gong AK, Schoolfield J, et al. *The impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at two years*. . Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2012; 54: 601-607.
67. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, et al. *Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome*. The Journal of Pediatrics 2006; 148: 300-305.

68. Volpe JJ. *Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant*. Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Company 2008; p:517-588.
69. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *The international Classification of Retinopathy of Prematurity*. Archives of ophthalmology 2005; 123 (7): 991-999.
70. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. *Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging*. Annals of Surgery 1978; 187(1): 1-7.
71. Hay WW. *Aggressive nutrition in preterm infants*. Current Pediatrics Reports 2013; 1 (4)
72. Hay WW. *Strategies for feeding the preterm infant*. Neonatology 2008; 94 (4): 245-254.
73. Can E, Bülbül A, Ulsu S, et al. *Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants*. Pediatrics International 2012; 54: 869-874.
74. dit Trolli SE, Kermovant-Duchemin E, Huon C, et al. *Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants*. Early Human Development 2012; 88(Suppl1): S25-S29.