

Selected Lectures of the Course “Take care of children”, 3rd Edition

*PRENDERSI CURA DEI BAMBINI CON LA FITOTERAPIA E
GLI INTEGRATORI ALIMENTARI • ISTRUZIONE PER L'USO,
OPPORTUNITÀ E LIMITI*

CAGLIARI (ITALY) • OCTOBER 30TH, 2021

The Course has been organized with the patronage of SIN (Italian Society of Neonatology).

PRESIDENTS

Vassilios Fanos (Cagliari), Gianfranco Trapani (Sanremo)

SCIENTIFIC SECRETARIAT

Osama Al Jamal (Cagliari), Angelica Dessì (Cagliari)

NATIONAL FACULTY

Osama Al Jamal (Cagliari), Antonello Arrighi (Montevarchi), Gianni Bona (Novara), Domenico Careddu (Novara), Angelica Dessì (Cagliari), Domenico Meleleo (Canosa di Puglia), Marcello Romeo (Milan), Gianfranco Trapani (Sanremo)



Organizing secretariat

Kassiopea
group

How to cite

[Lecture's authors]. [Lecture's title]. In: Selected Lectures of the Course "Take care of children", 3rd Edition; Cagliari (Italy); October 30, 2021. J Pediatr Neonat Individual Med. 2021;10(2):e100223. doi: 10.7363/100223.

LECT 1

PRESENTATION OF THE COURSE "TAKE CARE OF CHILDREN: TAKING CARE OF CHILDREN WITH PHYTOTHERAPY AND DIETARY SUPPLEMENTS. OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS"

[PRESENTAZIONE DEL CORSO "TAKE CARE OF CHILDREN: PRENDERSI CURA DEI BAMBINI CON LA FITOTERAPIA E GLI INTEGRATORI ALIMENTARI. OPPORTUNITÀ E LIMITI]

V. Fanos^{1,2}, G. Trapani^{3,4}

¹Neonatal Intensive Care Unit, AOU Cagliari, Cagliari, Italy

²Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

³Primary Care Pediatrician, ASL I Imperiese, Sanremo, Italy

⁴Director of the Alfred Nobel's Friends Study Center, Sanremo, Italy

ENGLISH TEXT

"Take care of children: taking care of children with phytotherapy and dietary supplements" is an event that has been held for three years during the annual International Workshop on Neonatology and Pediatrics, now in its 17th edition.

Each year, the goal of our course is to provide Pediatricians and all Health Professionals involved in the health of children with tools to take care of children that are useful, easy to use and that meet the criteria of scientific rigor.

It is not easy to find one's way through the myriad of phytotherapies and dietary supplements that can help with bacterial and viral infections and physical and psychological disorders.

The use of these products, before resorting to the use of medicines that should be used only when necessary, must follow precise rules that are still lacking. Moreover, the use of medicines of vegetable origin, food supplements and phytotherapies, cannot be separated from an adequate lifestyle. Taking care of children also means taking care of their nutrition, physical activity and the environment in which they live, in other words, their lifestyle. A global approach, where the figure of the Health Worker does not present himself as a dispenser of drugs, but as a person who takes care of children in a global

way. Let's not forget that a healthy immune system is able to fight infections only in the presence of a healthy organism that in turn lives in a healthy environment.

ITALIAN TEXT

"Take care of children: prendersi cura dei bambini con la fitoterapia e gli integratori alimentari" è un evento che si svolge da tre anni in occasione dell'annuale *International Workshop on Neonatology and Pediatrics*, che è arrivato alla 17esima edizione.

Ogni anno, l'obiettivo del nostro corso è quello di fornire, ai Pediatri e a tutti gli Operatori Sanitari che si occupano della salute dei bambini, degli strumenti per prendersi cura dei bimbi, che siano utili, agevoli da adoperare e che rispettino i criteri di rigore scientifica.

Orientarsi nella miriade di proposte di fitoterapici e di integratori alimentari che possono fornire un aiuto nelle infezioni batteriche e virali, e nei disturbi fisici e psicologici, non è semplice.

L'uso di questi prodotti prima di ricorrere all'uso di medicinali, che devono essere usati solo quando necessario, deve seguire regole precise che sono ancora carenti. Inoltre, l'uso dei farmaci di origine vegetale, dei complementi alimentari e dei fitoterapici non può essere separato da uno stile di vita adeguato. Prendersi cura dei bambini significa anche prendersi cura della loro nutrizione, dell'attività fisica e dell'ambiente nel quale vivono, ovvero del loro stile di vita. In un approccio globale, l'Operatore Sanitario non si presenta come un dispensatore di farmaci, ma come una persona che si prende cura dei bambini in un modo globale. Non dimentichiamo che un sistema immunitario sano riesce a contrastare le infezioni solo in presenza di un organismo sano, che a sua volta vive in un ambiente sano.

LECT 2

NUTRITION IN THE FIRST 1,000 DAYS OF LIFE [LA NUTRIZIONE NEI PRIMI 1.000 GIORNI]

A. Dessì, A. Bosco, R. Pintus

Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

ENGLISH TEXT

The first 1,000 days of life, from conception to 2 years of age, represent a very critical period of development. The high plasticity and the rapid growth that characterize it outline a decisive role both in

ensuring an adequate development and in the future onset of non-communicable diseases (NCDs) [1]. In fact, it represents the period in which epigenetic modifications, the main mechanism through which the environment can influence the development of an organism by altering its phenotype, are much greater than at any other time of life [2]. In this context, nutrition is a key nutrient source for numerous epigenetic pathways and thus represents a crucial factor in developmental programming, with possible transgenerational repercussions, with a significant impact at the developmental level and important consequences in individual susceptibility to the onset of chronic NCDs, such as cardiovascular issues, obesity or diabetes [3, 4]. However, the impact of nutrition in the early ages of development has a much broader scope. Indeed, if on the one hand it represents a source of energy and nutrients essential to ensure rapid growth and support proper neurological development, on the other hand it modulates and influences the nascent microbiota. It must be considered that this influence has repercussions that extend well beyond the gastro-intestinal system. In fact, if at a local level the maturation and functionality of the intestinal barrier and the modulation of the immune system, fundamental for the absorption of nutrients and susceptibility to infection, are closely related to intestinal eubiosis, at the level of the central nervous system the consequences are not less important. The most recent scientific evidence has now focused on the importance of the microbiota-gut-brain axis, not only for what concerns the regulation of hunger and satiety, but also for mental health, cognition, behavior and some psychopathologies [5]. Moreover, the first 1,000 days of life represent the most active period for neurological development: therefore, the close correlation with early nutrition is clear. Breast milk, the gold standard for infant feeding, perfectly represents the key role of nutrition during the first 1,000 days of life. In fact, it provides essential macro- and micronutrients in harmony with the changing growth needs of the child, key epigenetic factors, an essential source of nourishment for the bacterial flora and essential nutrients for neurological development. With these premises, we are outlining an important contribution of complementary feeding in transforming an extremely critical period of development into a real opportunity.

ITALIAN TEXT

I primi 1.000 giorni di vita, dal concepimento sino ai 2 anni di età, rappresentano un periodo molto

critico dello sviluppo. L'elevata plasticità e la rapida crescita che lo caratterizzano ne delineano un ruolo decisivo sia per assicurare un adeguato sviluppo che per la futura insorgenza di patologie a carattere non trasmissibile (*non-communicable diseases*, NCDs) [1]. Esso rappresenta difatti il periodo in cui le modifiche epigenetiche, principale meccanismo attraverso cui l'ambiente può influenzare lo sviluppo di un organismo alterandone il fenotipo, sono molto maggiori rispetto a qualunque altro momento della vita [2]. In questo contesto, la nutrizione è una fonte di nutrienti chiave per numerosi pathways epigenetici e rappresenta quindi un fattore cruciale nella programmazione dello sviluppo, con possibili ripercussioni transgenerazionali, con un impatto notevole a livello evolutivo e importanti conseguenze nella suscettibilità individuale all'insorgenza di NCDs croniche, come le problematiche cardiovascolari, l'obesità o il diabete [3, 4]. Tuttavia, l'impatto della nutrizione nelle epoche precoci dello sviluppo ha una portata molto più vasta. Infatti, se da un lato rappresenta una fonte di energia e nutrienti essenziali per assicurare una rapida crescita e sostenere un corretto sviluppo neurologico, dall'altra modula e influenza il nascente microbiota. Bisogna infatti considerare che tale influenza ha ripercussioni che si estendono ben oltre il sistema gastro-intestinale. Difatti, se a livello locale la maturazione e la funzionalità della barriera intestinale e la modulazione del sistema immunitario, fondamentali per l'assorbimento dei nutrienti e la suscettibilità alle infezioni, sono strettamente correlati con l'eubiosi intestinale, a livello del sistema nervoso centrale le conseguenze non sono di minore importanza. Le più recenti evidenze scientifiche si sono oggi concentrate sull'importanza dell'asse microbiota-intestino-cervello, non solo per ciò che concerne la regolazione della fame e della sazietà, ma anche per la salute mentale, la cognizione, il comportamento e alcune psicopatologie [5]. I primi 1.000 giorni di vita rappresentano inoltre il periodo più attivo per lo sviluppo neurologico: risulta pertanto chiara la stretta correlazione con la nutrizione precoce. Il latte materno, gold standard per l'alimentazione infantile, rappresenta perfettamente il ruolo chiave della nutrizione durante i primi 1.000 giorni di vita. Esso fornisce infatti macro- e micronutrienti essenziali in armonia con le mutevoli esigenze di crescita del bambino, fattori epigenetici chiave, fonte di nutrimento essenziale per la flora batterica e nutrienti essenziali per lo sviluppo neurologico. Con queste premesse si va a delineare un importante

contributo dell'alimentazione complementare nel trasformare un periodo estremamente critico dello sviluppo in una vera e propria opportunità.

REFERENCES

- [1] Fragkou PC, Karaviti D, Zemlin M, Skevaki C. Impact of Early Life Nutrition on Children's Immune System and Noncommunicable Diseases Through Its Effects on the Bacterial Microbiome, Virome and Mycobiome. *Front Immunol.* 2021;12:644269.
- [2] Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastroli SA, Neu J, Rautava S, Russo Spina G, Raimondi F, Loverro G. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front Pediatr.* 2017;5:178.
- [3] Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021;13(2):423.
- [4] Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; Committee on Nutrition. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics.* 2018;141(2):e20173716.
- [5] Cerdó T, Diéguez E, Campoy C. Infant growth, neurodevelopment and gut microbiota during infancy: which nutrients are crucial? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(6):434-41.

LECT 3

HEALTHY NUTRITION IMPROVES IMMUNE REACTIVITY

[UNA CORRETTA NUTRIZIONE MIGLIORA LA REATTIVITÀ IMMUNITARIA]

G. Trapani

Primary Care Pediatrician, ASL 1 Imperiese, Sanremo, Italy

Director of the Alfred Nobel's Friends Study Center, Sanremo, Italy

ENGLISH TEXT

Over the course of life, the immune system has considerable variations. From childhood to adulthood, it becomes less and less efficient and micronutrient deficiencies can worsen its activity. The body's immune response capacity depends on: early childhood infections and vaccinations, genetics and epigenetics, age, sex, smoking habit, habitual levels of exercise, alcohol consumption, diet, stage of the female menstrual cycle, daily stress.

Healthy eating is an important moment in a person's life and contributes to immune competence. Poor nutrition causes impaired immune function and this phenomenon can be caused by an insufficient or exaggerated intake of calories and macronutrients and/or deficiencies in specific micronutrients. The nutrients that are important for the functioning and efficiency of the immune system (even in SARS-

CoV-2 infection) are essential amino acids, omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids, linoleic acid, vitamin A, folic acid, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin E, zinc, copper, iron, selenium. All of them can be added to the diet to improve the efficiency of the immune system, but even foods alone, if the diet is varied and balanced, can provide this supplement.

The relationship between diet, gut microbiota and COVID-19 is also important: the World Health Organization (WHO) recommends consuming plenty of fruit and vegetables because a diet rich in plant fiber (increase in Short-Chain Fatty Acids – SCFA) builds an intestinal microbiota with beneficial bacteria, viruses and fungi, improving the host's immune status. Raw and fermented vegetables, as well as various spices – garlic, chili, cinnamon, turmeric, ginger, mustard, Japanese horseradish – reduce oxidative stress and limit the production of IL-6, and other proinflammatory cytokines.

The Mediterranean Diet is able to reduce the risk of mortality in the general population and mortality from all causes by 25%, and has preventive effects on all Non-Communicable Diseases which are the real epidemic of the third millennium. This diet is adapted to our culture and our traditions, and can improve the future of the people who adopt it. Currently its use has decreased and is being supplanted by different nutritional models, often generated by cultural and social changes. Our goal is to educate all people to a healthy, adequate and environmentally friendly nutrition.

ITALIAN TEXT

Il sistema immunitario presenta variazioni notevoli nel corso della vita. Dall'infanzia all'età adulta, diventa sempre meno efficiente e le carenze di micronutrienti possono peggiorarne l'attività. La capacità di risposta immunitaria dell'organismo dipende da: prime infezioni da piccoli e vaccinazioni, genetica ed epigenetica, età, sesso, abitudine al fumo, livelli abituali di esercizio fisico, consumo di alcool, dieta, stadio del ciclo mestruale femminile, stress quotidiano.

L'alimentazione sana è un momento importante nella vita della persona e contribuisce alla competenza immunitaria. La cattiva nutrizione provoca la compromissione della funzione immunitaria e questo fenomeno può essere causato da un apporto insufficiente o esagerato di calorie e di macronutrienti e/o da carenze di micronutrienti specifici. I nutrienti che sono importanti per il funzionamento e l'efficienza del sistema immunitario (anche nell'infezione da

SARS-CoV-2) sono gli aminoacidi essenziali, gli acidi grassi polinsaturi omega 3 e omega 6 acido linoleico, la vitamina A, l'acido folico, la vitamina B6, la vitamina B12, la vitamina C, la vitamina E, lo zinco, il rame, il ferro, il selenio. Tutti possono essere aggiunti alla dieta per migliorare l'efficienza del sistema immunitario, ma anche i cibi da soli, se la dieta è varia ed equilibrata, possono fornire questa integrazione.

Anche la relazione tra dieta, microbiota intestinale e COVID-19 è importante: l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) consiglia di assumere molta frutta e verdura perché una dieta ricca di fibre vegetali (aumento di Acidi Grassi a Catena Corta – *Short-Chain Fatty Acids*, SCFA) costruisce un microbiota intestinale con batteri, virus e funghi benefici, migliorando nell'ospite lo stato immunitario. Le verdure crude e fermentate, oltre che diverse spezie – aglio, peperoncino, cannella, curcuma, zenzero, senape, rafano giapponese – riducono lo stress ossidativo e limitano la produzione di IL-6, ed altre citochine proinfiammatorie.

La Dieta Mediterranea è in grado di ridurre il rischio di mortalità nella popolazione in generale e del 25% la mortalità per tutte le cause, ed ha effetti preventivi su tutte le *Non Communicable Diseases* che sono la vera epidemia del terzo millennio. Questa alimentazione è adatta alla nostra cultura, alle nostre tradizioni, e può migliorare il futuro delle persone che la adottano. Attualmente il suo utilizzo è diminuito e viene soppiantato da diversi modelli nutrizionali, spesso generati da cambiamenti culturali e sociali. Il nostro obiettivo è educare tutte le persone ad una nutrizione sana, adeguata e rispettosa dell'ambiente.

REFERENCES

- Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr.* 2002;88(Suppl 2):S165-77.
- Fanos V, Pintus R, Pintus MC, Mussap M, Marcialis MA. Seven secrets of COVID-19: fever, ACE2 receptors, gut-lung axis, metabolomics, microbiomics, probiotics, diet. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2021;10(1):e100145.
- World Health Organization. Food and nutrition tips during self-quarantine. Available at: <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine>, last access: September 2021.

LECT 4

PLANTS AND PLANT EXTRACTS ACTIVE ON THE IMMUNE SYSTEM

[PIANTE ED ESTRATTI VEGETALI ATTIVI SUL SISTEMA IMMUNITARIO]

O. Al Jamal

Primary Care Pediatrician, ATS Sardegna, Cagliari, Italy

Alfred Nobel's Friends Studies Center, Sanremo, Italy

ENGLISH TEXT

The function and efficiency of the immune system are influenced by various exogenous and endogenous factors, different agents that can modulate the pathophysiological processes and are called immunomodulators.

Plants have given and continue to give compounds of proven efficacy and low toxicity in the treatment of a wide variety of diseases. Several phytocomplexes and isolated compounds have demonstrated their effectiveness in the treatment of diseases of infectious origin and in the modulation of the immune system.

The antimicrobial activity of phytocomplexes is related to a synergistic action of the different molecules present in it and the clinical effects may be due to a direct effect against microorganisms or indirect on the immune system of the host.

Polysaccharides, flavonoids, fatty acids, peptides, saponins, essential oils and glycoproteins are just some of the active substances present in plant extracts of different species of plants, which have demonstrated, both *in vitro* and *in vivo*, antimicrobial and immunomodulatory activity.

The development of the immune system is influenced by multiple factors, during the developmental age and in particular in that "window of opportunity" that goes from the beginning of conception until the completion of the second year of life. Just like any sensory organ, the immune system evolves in relation to intrinsic and extrinsic inputs; everything that comes into contact with the child positively or negatively affects its health status [1].

In the fetus and newborn, cells of innate immunity, such as monocytes, macrophages, dendritic cells, and neutrophils, are present; the development of the immune system is conditioned by complex environmental exposures and complete maturation is reached around the seventh to eighth year of age [2].

An adequate diet rich in micronutrients, natural childbirth, breastfeeding and a healthy diet rich in minerals and vitamins in the later stages of development represent fundamental elements for harmonious development, as well as exposure to organic pollutants, excessive antigenic loads, dietary errors, stress and inappropriate use of synthetic drugs expose to epigenetic interference, and damage

to organs and tissues considered vulnerable, such as the immune system and the nervous system [3].

Undoubtedly, the possibility of using plant extracts in the treatment of diseases of infectious etiology and in the modulation of the immune response is worthy of attention, so as to help reduce the toxic load and resistance to antimicrobial therapy and the maintenance of homeostasis.

ITALIAN TEXT

La funzione e l'efficienza del sistema immunitario sono influenzate da vari fattori esogeni ed endogeni, agenti diversi che possono modulare i processi fisiopatologici e che sono chiamati immunomodulatori.

Le piante hanno dato e continuano a dare composti di comprovata efficacia e bassa tossicità nella cura delle più svariate malattie. Diversi fitocomplessi e composti isolati hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento di malattie di origine infettiva e nella modulazione del sistema immunitario.

L'attività antimicrobica dei fitocomplessi è legata ad un'azione sinergica delle diverse molecole in esso presenti e gli effetti clinici possono essere dovuti ad un effetto diretto contro i microrganismi oppure indiretto sul sistema immunitario dell'ospite.

Polisaccaridi, flavonoidi, acidi grassi, peptidi, saponine, oli essenziali e glicoproteine sono solo alcune sostanze attive presenti negli estratti vegetali di diverse specie di piante, che hanno dimostrato, sia *in vitro* che *in vivo*, un'attività antimicrobica e immunomodulante.

Lo sviluppo del sistema immunitario è influenzato da molteplici fattori, durante l'età evolutiva e in particolare in quella "finestra di opportunità" che va dall'inizio del concepimento fino al compimento del secondo anno di vita. Proprio come qualsiasi organo sensoriale, il sistema immunitario evolve in rapporto agli input intrinseci ed estrinseci, tutto quello che entra in contatto con il bambino incide positivamente o negativamente sul suo stato di salute [1].

Nel feto e nel neonato sono presenti le cellule dell'immunità innata, quali monociti, macrofagi, cellule dendritiche e neutrofilo; lo sviluppo del sistema immunitario è condizionato dalle complesse esposizioni ambientali e una completa maturazione si raggiunge attorno al settimo/ottavo anno d'età [2].

Una dieta adeguata e ricca di micronutrienti, il parto naturale, l'allattamento al seno e una dieta sana, ricca di minerali e vitamine nelle fasi successive dell'età evolutiva rappresentano elementi fondamentali per uno sviluppo armonico, così come

l'esposizione a inquinanti organici, eccessive cariche antigeniche, errori alimentari, stress e un uso inappropriato di farmaci di sintesi espongono a interferenze epigenetiche, e a danni ad organi e tessuti considerati vulnerabili, come il sistema immunitario e il sistema nervoso [3].

Senza dubbio è meritevole di attenzione la possibilità di utilizzare gli estratti vegetali nel trattamento delle malattie ad eziologia infettiva e nella modulazione della risposta immunitaria, così da contribuire a ridurre il carico tossinico e la resistenza alla terapia antimicrobica e al mantenimento dell'omeostasi.

REFERENCES

- [1] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
- [2] Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085.
- [3] Grova N, Schroeder H, Olivier JL, Turner JD. Epigenetic and Neurological Impairments Associated with Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Int J Genomics*. 2019;2019:2085496.

LECT 5

FOOD SUPPLEMENTS FOR THE IMMUNE SYSTEM

[INTEGRATORI ALIMENTARI PER IL SISTEMA IMMUNITARIO]

D. Careddu

Primary Care Pediatrician, Novara, Italy

National Secretary of the Italian Federation of Pediatric Physicians (Federazione Italiana Medici Pediatri – FIMP)

ENGLISH TEXT

A high percentage of children, especially in the first 5 years of life, have recurrent respiratory infections (RRIs), mostly affecting the upper respiratory tract. The causes are multiple and find a common denominator in the physiological immaturity of the immune system. The RRIs involve, in turn, a transient immunodepressive action that promotes the recurrence of infections. Thus, RRIs represent a phenomenon of great importance, both from a health and a socio-economic point of view, considering that, in industrialized countries, up to 25% of children under 5 years of age suffer from RRIs, particularly during autumn/winter. Moreover, RRIs involve the risk of excessive use of antibiotics, indirectly contributing to promote antibiotic resistance. This being said, it seems evident the need to intervene in a preventive way, with treatments, pharmacological

or not, able to strengthen the immune defenses of the host and limit the number of infections. Limiting the analysis only to food supplements with immunomodulating action, there are many substances on the market that are able to express it. Plant extracts (Elderberry, Betaglucan, Echinacea, Pelargonium sidoides), bee derivatives (Royal Jelly and Propolis), minerals (Zinc), vitamins (vitamin D), bacterial extracts (OM85), probiotics (strains of *Streptococcus salivarius*), Lactoferrin and synthetic products (Pidotimod), etc.

Let us examine the mechanism of action and clinical effects of some of the substances mentioned. Vitamin D exerts an important immunomodulating action, thanks to the presence of specific receptors on T lymphocytes and dendritic cells. It is able to increase the production of cathelicidins (peptides with antibacterial, antiviral and antifungal action), to increase autophagy in macrophages and to enhance the action of natural killer (NK) cells. It also has effects on cells of acquired immunity, reducing the release of proinflammatory cytokines by lymphocytes and inhibiting T-cell proliferation. A meta-analysis, which included 11 RCTs, including 5 involving pediatric subjects, showed a protective effect of vitamin D on acute respiratory infections. Another study showed an inverse association between vitamin D concentration and those infections. Lactoferrin is able to protect the host from viral infections, through the inhibition of virus attachment to cells and virus replication in cells. Betaglucan is a polysaccharide with a non-specific immunostimulating action, aimed at increasing the action of immunocompetent cells, activating macrophages and increasing the production of cytokines. It is also active on NK cells, which in turn stimulate the activity of macrophages through the production of interferon gamma. Some studies have evaluated the efficacy of Betaglucan in children with respiratory diseases. Propolis and Royal Jelly, whose use in health care has a centuries-old tradition, have demonstrated, in a recent clinical study conducted on pediatric subjects, to be effective in the symptomatic treatment of respiratory infections.

ITALIAN TEXT

Una percentuale elevata di bambini presenta, soprattutto nei primi 5 anni di vita, infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), per lo più a carico delle alte vie respiratorie. Le cause sono molteplici e trovano un denominatore comune nella fisiologica immaturità del sistema immunitario. Le IRR comportano, a loro volta, un'azione

immunodepressiva transitoria che favorisce la ricorrenza delle infezioni. Le IRR rappresentano quindi un fenomeno di grande rilevanza, sia dal punto di vista sanitario che da quello socio-economico, considerando che, nei Paesi industrializzati, fino al 25% dei bambini di età inferiore ai 5 anni va incontro ad IRR, particolarmente nel corso dell'autunno/inverno. Inoltre, le IRR comportano il rischio di un utilizzo eccessivo di antibiotici, contribuendo indirettamente a favorire l'antibiotico-resistenza. Ciò premesso, appare evidente la necessità di intervenire in modo preventivo, con trattamenti, farmacologici e non, in grado di potenziare le difese immunitarie dell'ospite e limitare il numero di infezioni. Limitando l'analisi ai soli integratori alimentari con azione immunomodulante, sono molto numerose le sostanze che, presenti in commercio, sono in grado di esplicitarla. Estratti vegetali (Sambuco, Betaglucano, Echinacea, Pelargonium sidoides), derivati apistici (Pappa reale e Propoli), minerali (Zinco), vitamine (vitamina D), estratti batterici (OM85), probiotici (ceppi di *Streptococcus salivarius*), Lattoferrina e prodotti di sintesi (Pidotimod), etc.

Prendiamo in esame il meccanismo d'azione e gli effetti clinici, di alcune delle sostanze citate. La vitamina D esercita un'importante azione immunomodulante, grazie alla presenza di specifici recettori sui linfociti T e sulle cellule dendritiche. Essa è in grado di aumentare la produzione di catelicidine (peptidi con azione antibatterica, antivirale ed antifungina), di aumentare l'autofagia nei macrofagi e di potenziare l'azione delle cellule natural killer (NK). Ha inoltre effetti sulle cellule dell'immunità acquisita, riducendo il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte dei linfociti ed inibendo la proliferazione delle cellule T. Una metanalisi, che ha incluso 11 RCT, di cui 5 coinvolgenti soggetti in età pediatrica, ha evidenziato un effetto protettivo della vitamina D sulle infezioni respiratorie acute. Un altro studio ha evidenziato un'associazione inversa tra la concentrazione di vitamina D e le stesse. La Lattoferrina è in grado di proteggere l'ospite dalle infezioni virali, attraverso l'inibizione dell'attacco del virus alle cellule e della replicazione del virus nelle cellule. Il Betaglucano è un polisaccaride dotato di un'azione immunostimolante di tipo aspecifico, rivolta ad incrementare l'azione delle cellule immunocompetenti, attivando i macrofagi ed incrementando la produzione di citochine. È anche attivo sulle cellule NK, che a loro volta stimolano l'attività dei macrofagi tramite la produzione di

gamma interferone. Alcuni studi hanno valutato l'efficacia del Betaglucano in bambini con patologie respiratorie. Propoli e Pappa Reale, il cui uso salutistico ha una tradizione secolare, hanno dimostrato, in un recente studio clinico condotto su soggetti in età pediatrica, di essere efficaci nel trattamento sintomatico delle infezioni respiratorie.

REFERENCES

- Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3020.
- Richter J, Svozil V, Král V, Rajnohová Dobiášová L, Stiborová I, Vetvicka V. Clinical trials of yeast-derived β -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity. *Ann Transl Med*. 2014;2(2):15.
- Seçilmiş Y, Silici S. Bee product efficacy in children with upper respiratory tract infections. *Turk J Pediatr*. 2020;62(4):634-40.

LECT 6

GOOD SLEEP CAN MANAGE IMMUNE REACTIONS

[UN BUON SONNO È IN GRADO DI GESTIRE LE REAZIONI IMMUNITARIE]

A. Arrighi

*Primary Care Pediatrician, ASL South East Tuscany, Montecatini, Italy
International Academy of Physiological Regulating Medicine*

ENGLISH TEXT

Sleep is a complex neurological process that is essential to the lives of warm-blooded animals. It is estimated that probably 27 years of the average human life are spent sleeping. The regulation of sleep depends on a series of complex interactions between different biological systems. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology (PNEI) is a discipline that studies precisely these bidirectional relationships between the psyche and biological systems, such as the nervous/neurovegetative system, the endocrine system and the immune system. With the PNEI it is possible to emerge a model of research and interpretation of health and disease that sees the human body as a single unit with its own interconnected structure, where the psychological and biological systems are mutually dependent. This provides the basis to envisage new integrated approaches to the most common diseases and, at the same time, configures the possibility of going beyond the historical philosophical opposition between mind and body, as well as the scientific one between medicine and psychology, overcoming their respective reductionisms, which assign the body

to the first and the psyche to the second. It follows that “maintaining a proper sleep-wake rhythm and a good quality of sleep promotes the preservation of our immune defenses”. In recent years, the important influence of immunomodulatory cytokines and neuroendocrine transmitters in the control of sleep-wake rhythm has emerged. Cytokines, such as interleukin-1 (IL-1), interferon α (INF- α), factor S, vasoactive intestinal peptide (VIP), and TNF- α , not only promote sleep but also modulate, as we well know, the immune response. I would also remind you that prostaglandins D2 and E2 influence sleep through IL-1, and also that hormones such as insulin, growth hormone-releasing hormone (GHRH), GH, somatostatin and melatonin facilitate sleep, through specific cytokines, while corticotrophin-releasing factor (CRF), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and glucocorticoids inhibit it. The interaction between the sleep-wake rhythm and the immune-endocrine-cytokine system underlies the maintenance of body homeostasis. Sleep alterations modify the harmonic integration between systems and may give rise to partial or total immune suppression. Starting from these considerations, it was decided to undertake a prospective controlled multicenter clinical study (with the participation of 6 Pediatricians) on a dietary supplement. The product in question contains a series of substances that synergistically act to improve the quality of sleep such as passion flower (known for its hypnoinductive, anxiolytic and antispasmodic activity), lemon balm (used for digestive disorders on a nervous basis, for anxiety and insomnia), chamomile (with recognized activity on states of nervous agitation and consequent insomnia), linden (with beneficial effect on the airways and favoring the falling asleep and increasing the duration of sleep), vitamin B6 (which promotes the reduction of fatigue and tiredness), jujube (which lowers hyperactivity and agitation), scutellaria (with action on nocturnal awakenings mediated by pro-inflammatory mechanisms), L-theanine (precursor of GABA, reduces the excitation of brain neurons, decreasing stress). The study, currently undergoing statistical processing, was carried out on children aged between 1 and 6 years who presented sleep disorders present for at least 3 months, characterized by difficulty in falling asleep or frequent nocturnal awakenings with consequent difficulty to resume sleep. The product used was administered at a rate of 1 ml/kg of body weight 1 hour after dinner and patients were monitored through a series of clinical diaries, in which were noted the time of falling asleep, the number and duration of awakenings

and the time of the end of sleep; the diaries were delivered to parents in sequence, at time T0 and after 15, 30, 60 days; the study ended when the last clinical diary was returned after 90 days. Tolerability of the product was also assessed by the Pediatrician based on parental feedback. The preliminary results, which refer to my cases (12) treated, not having yet data on the total number of patients, are extremely positive: the time of falling asleep, the number and duration of awakenings are reduced, the quality of sleep improves in practically all children treated, with a rating of tolerability between good and very good.

ITALIAN TEXT

Il sonno è un articolato processo neurologico, essenziale nella vita degli animali a sangue caldo. Si calcola che verosimilmente 27 anni della vita media di un uomo vengano trascorsi dormendo. La regolazione del sonno dipende da una serie di complesse interazioni tra diversi sistemi biologici. La Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (PNEI) è una disciplina che studia appunto queste relazioni bidirezionali tra la psiche e i sistemi biologici, quali il sistema nervoso/neurovegetativo, il sistema endocrino e il sistema immunitario. Con la PNEI viene a profilarsi un modello di ricerca e di interpretazione della salute e della malattia che vede l'organismo umano come un'unica unità con una propria struttura interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente. Ciò fornisce la base per prospettare nuovi approcci integrati delle più comuni malattie e, al tempo stesso, configura la possibilità di andare oltre la storica contrapposizione filosofica tra mente e corpo, nonché quella scientifica tra medicina e psicologia, superandone i rispettivi riduzionismi, che assegnano il corpo alla prima e la psiche alla seconda. Ne deriva che "mantenere un corretto ritmo sonno-veglia e una buona qualità del sonno favorisce la conservazione delle nostre difese immunitarie". Negli ultimi anni è emersa l'importante influenza delle citochine immunomodulatrici e dei trasmettitori neuroendocrini nel controllo del ritmo sonno-veglia. Citochine, come l'interleuchina 1 (IL-1), l'interferone α (INF- α), il fattore S, il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e il TNF- α , non soltanto promuovono il sonno ma modulano anche, come ben sappiamo, la risposta immunitaria. Ricordo inoltre che le prostaglandine D2 e E2 influenzano il sonno mediante l'IL-1, e anche che ormoni come l'insulina, il *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), il GH, la somatostatina e la melatonina facilitano il sonno, attraverso specifiche citochine,

mentre il *corticotrophin-releasing factor* (CRF), l'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH) e i glucocorticoidi lo inibiscono. L'interazione tra il ritmo sonno veglia e il sistema immuno-endocrino-citochinico sono alla base della conservazione dell'omeostasi corporea. Le alterazioni del sonno modificano l'integrazione armonica fra sistemi e possono dare origine a parziale o totale soppressione immunitaria. Partendo da queste considerazioni, si è deciso di intraprendere uno studio clinico prospettico controllato multicentrico (con la partecipazione di 6 Pediatri) su un integratore alimentare. Il prodotto in esame contiene una serie di sostanze che sinergicamente agiscono migliorando la qualità del sonno come la passiflora (nota per la sua attività ipnoinducente, ansiolitica e antispasmodica), la melissa (utilizzata per i disturbi della sfera digestiva su base nervosa, per l'ansia e per l'insonnia), la camomilla (con riconosciuta attività sugli stati di agitazione nervosa e l'insonnia conseguente), il tiglio (con effetto benefico sulle vie aeree e favorente l'addormentamento e l'aumento della durata del sonno), la vitamina B6 (che favorisce la riduzione della stanchezza e dell'affaticamento), il giuggiolo (che abbassa l'iperattività e l'agitazione), la scutellaria (con azione sui risvegli notturni mediati da meccanismi proinfiammatori), la L-teanina (precursore del GABA, riduce l'eccitazione dei neuroni cerebrali, diminuendo lo stress). Lo studio, allo stato attuale in elaborazione statistica, è stato eseguito su bambini di età compresa tra 1 e 6 anni che presentavano disturbi del sonno presenti da almeno 3 mesi, caratterizzati da difficoltà ad addormentarsi o da frequenti risvegli notturni con conseguente difficoltà a riprendere il sonno. Il prodotto utilizzato è stato somministrato in ragione di 1 ml/kg di peso corporeo 1 ora dopo la cena e i pazienti sono stati monitorizzati attraverso una serie di diari clinici, nei quali venivano annotati il tempo di addormentamento, il numero e la durata dei risvegli e l'orario della fine del sonno; i diari sono stati consegnati ai genitori in sequenza, al tempo T0 e dopo 15, 30, 60 giorni; lo studio terminava alla riconsegna dell'ultimo diario clinico dopo 90 giorni. È stata inoltre valutata la tollerabilità del prodotto da parte del Pediatra sulla base dei feedback dei genitori. I risultati preliminari, che si riferiscono ai miei casi (12) trattati, non avendo ancora dati sul totale dei pazienti, sono estremamente positivi: si riducono il tempo di addormentamento, il numero e la durata dei risvegli, migliora la qualità del sonno praticamente nella totalità dei bambini trattati, con un giudizio di tollerabilità tra buono e molto buono.

REFERENCES

- Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1699-705.
- Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*. 2013;150(3):791-804.
- Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2016;188:204-28.
- Tahergorabi Z, Abedini MR, Mitra M, Fard MH, Beydokhti H. “Ziziphus jujuba”: A red fruit with promising anticancer activities. *Pharmacogn Rev*. 2015;9(18):99-106.

LECT 7

ADEQUATE PHYSICAL ACTIVITY MAKES THE IMMUNE SYSTEM MORE EFFICIENT [UN'ATTIVITÀ FISICA ADEGUATA RENDE PIÙ EFFICIENTE IL SISTEMA IMMUNITARIO]

D. Meleleo

Primary Care Pediatrician, ASL BT, Canosa di Puglia, Italy

Responsible of the Study Group “Physical Activity and Sport” of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics (SIPPS)

ENGLISH TEXT

A fair number of publications have now shown that regular practice of moderate to vigorous physical activity (MVPA) improves immune cell exchange between the circulation and peripheral lymphoid tissues with an effect of enhancing immune surveillance, resulting in improved health and decreased disease risk.

In contrast, susceptibility to infection is reported to be high among high-level athletes. Data collected during international competitions reveal that team health personnel verify that at least 7% of elite athletes (range 2-16%) become ill at least once, primarily from acute respiratory illness (30-64%) and infectious diseases (32-58%). Measurements made in athletes after intensive training, in the post-training/competition period for several hours/days, have shown alterations in the function of natural killer (NK) cells, neutrophils and T and B lymphocytes, in salivary IgA production, in the expression of major histocompatibility complex II in macrophages and in other biomarkers of immune function. However, from a clinical perspective, not all pathologies in high-training athletes are infectious-based, and even among genuine infections, it seems speculative to isolate exercise as

the sole factor, as other factors contribute, including long-haul air travel, sleep disturbance, altered diet, trauma, promiscuity on the field and in the locker room, and psychological stress.

Relatively little data is available in the literature on this topic for childhood and adolescence. The scientific literature shows that exercise improves the immune system and prognosis in young children with HIV and cancer. A study of more than 1,600 subjects shows that active children and adolescents had higher odds of a normal range of leukocyte counts in boys (Odds Ratio [OR] = 1.41; 95% CI, 1.02 to 2.34) and girls (OR = 3.52; 95% CI, 1.01 to 12.23). Physical activity in young adults inhibits proinflammatory monocytes, cells that contribute to vascular damage and plaque formation leading to prevention of cardiovascular disease at later ages.

In adults and children, regular physical activity improves the immune system through regulation of mechanisms to counteract oxidative stress and through direct and indirect action on the body's levels of inflammation through metabolic and epigenetic pathways resulting from various triggers, such as increased free radicals, calcium ions, lactate, and adrenaline.

An important role in this field is also played by the interaction exercise – microbiota – immune system.

ITALIAN TEXT

Un discreto numero di pubblicazioni ormai ha dimostrato che la pratica regolare di attività fisica da moderata a vigorosa (*moderate to vigorous physical activity* – MVPA) migliora lo scambio di cellule immunitarie tra la circolazione e i tessuti linfoidi periferici con un effetto di potenziamento della sorveglianza immunitaria, il che comporta un miglioramento della salute e una diminuzione del rischio di malattia.

Al contrario, è segnalato che la suscettibilità alle infezioni è elevata tra gli atleti di alto livello. I dati raccolti durante le competizioni internazionali rivelano che il personale sanitario delle squadre verifica che almeno il 7% degli atleti d'élite (range 2-16%) si ammala almeno una volta, soprattutto di patologie respiratorie acute (30-64%) e di origine infettiva (32-58%). Le rilevazioni fatte in atleti dopo allenamenti intensivi, nel periodo post allenamento/gara per diversi ore/giorni, hanno evidenziato alterazioni nella funzione delle cellule natural killer (NK), dei neutrofili e dei linfociti T e B, nella produzione di IgA salivari, nell'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità II nei macrofagi e in altri biomarcatori della funzione immunitaria. Tuttavia, da un punto di vista clinico,

non tutte le patologie degli atleti con alti livelli di allenamento sono su base infettiva e, anche tra le infezioni autentiche, sembra speculativo isolare l'esercizio fisico come unico fattore, in quanto contribuiscono altri fattori, tra cui viaggi aerei a lungo raggio, disturbi del sonno, dieta alterata, traumi, promiscuità in campo e negli spogliatoi e stress psicologico.

Relativamente pochi dati sono presenti in letteratura su questo tema per l'infanzia e l'adolescenza. La letteratura scientifica dimostra che l'esercizio fisico migliora il sistema immunitario e la prognosi nei piccoli malati di HIV e cancro. Uno studio su più di 1.600 soggetti mostra che i bambini e gli adolescenti attivi avevano probabilità più elevate di un intervallo normale di conta leucocitaria nei ragazzi (Odds Ratio [OR] = 1,41; IC 95%, da 1,02 a 2,34) e ragazze (OR = 3,52; IC 95%, da 1,01 a 12,23). L'attività fisica nei giovani adulti inibisce i monociti proinfiammatori, cellule che contribuiscono al danno vascolare e alla formazione di placche che portano alla prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle età successive.

Negli adulti e nei bambini, l'attività fisica regolare migliora il sistema immunitario attraverso una regolazione dei meccanismi di contrasto allo stress ossidativo e attraverso un'azione diretta e indiretta sui livelli di infiammazione dell'organismo attraverso vie metaboliche ed epigenetiche conseguenti a vari trigger, come per esempio l'aumento di radicali liberi, ioni calcio, lattato e adrenalina.

Un ruolo importante in questo campo è svolto anche dall'interazione esercizio fisico – microbiota – sistema immunitario.

REFERENCES

- García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Alfonso-Rosa RM, Del Pozo Cruz B. Cardiorespiratory fitness, physical activity, sedentary behavior, and circulating white blood cells in US youth. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(2):439-45.
- Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:355-80.
- Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, Turner JE, Walsh NP. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:8-22.

LECT 8

LOW-DOSE CYTOKINES. PRINCIPLES AND EVIDENCE OF A NEW PHARMACOLOGICAL TREND

[CITOCHINE A BASSO DOSAGGIO. PRINCIPI ED EVIDENZE DI UN NUOVO TREND FARMACOLOGICO]

G. Bona

Department of Health Sciences, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy

ENGLISH TEXT

Low-Dose Medicine originates from the encounter between Molecular Biology and Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology (PNEI) and has developed thanks to the results of research in the field of low-dose Pharmacology. In the last 40 years, pharmacological research has focused on the role played by particular biological molecules, defined as signal or messenger molecules, capable of bringing the “right instructions” for their correct functioning to the various cells of the organism, thus opening the way to a new therapeutic solution: the use of the same molecules as drugs to restore the sick organism to its original physiological conditions. These particular biological molecules are neuropeptides, hormones, cytokines. Today we know that diseases are the expression of a communication defect between cells and we have discovered that the concentration used by the cells for their bidirectional cross-talk is included in a range between picograms/milliter and femtograms/milliter. Which Medicine can be more effective than that which uses the same substances as drugs that make the body function physiologically? What Medicine can be more “biological” and safer than that which follows the rules of Nature? Studies now over 10 years show the ability of signaling molecules to modulate the response of immune cells in a highly selective way, for example on the Th1/Th2 balance fundamental for the management of diseases such as allergic bronchial asthma (which shows a Th2 predominance), Crohn's disease and Psoriasis Vulgaris (pathologies with a predominant Th1 response), IRRs characterized by a reduced response both Th1 and Th2. Today we can affirm that the therapeutic approach of Low-Dose Medicine is no longer just a scientific theory, but can represent the basis for a new medical paradigm, with a very high safety, the possibility of long-term treatments and a combined use with drugs of synthesis in complex diseases.

ITALIAN TEXT

La *Low-Dose Medicine* origina dall'incontro tra Biologia Molecolare e Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (PNEI) e si è sviluppata grazie ai risultati della ricerca nel campo della Farmacologia dei bassi dosaggi. Negli ultimi 40 anni la ricerca farmacologica si è concentrata sul ruolo giocato da particolari molecole biologiche, definite molecole

segnale o messaggere, in grado di portare alle diverse cellule dell'organismo le "giuste istruzioni" per il loro corretto funzionamento, aprendo così la strada ad una nuova soluzione terapeutica: l'uso delle medesime molecole come farmaci per riportare l'organismo ammalato alle sue originarie condizioni fisiologiche. Queste particolari molecole biologiche sono neuropeptidi, ormoni, citochine. Oggi sappiamo che le malattie sono l'espressione di un difetto di comunicazione tra le cellule e abbiamo scoperto che la concentrazione utilizzata dalle cellule per il loro *cross-talk* bidirezionale è compresa in un range tra picogrammi/millilitro e femtogrammi/millilitro. Quale Medicina può essere più efficace di quella che utilizza come farmaci le stesse sostanze che fanno funzionare fisiologicamente l'organismo? Quale Medicina può essere più "biologica" e sicura di quella che segue le regole della Natura? Gli studi ormai ultradecennali mostrano la capacità delle signaling molecules di modulare la risposta delle cellule immunitarie in modo altamente selettivo,

ad esempio sull'equilibrio Th1/Th2 fondamentale per la gestione di malattie come l'asma bronchiale allergico (che mostra una predominanza Th2), il morbo di Crohn e la Psoriasi Volgare (patologie a predominante risposta Th1), le IRR caratterizzate da una ridotta risposta tanto Th1 quanto Th2. Oggi possiamo affermare che l'approccio terapeutico della *Low-Dose Medicine* non è più solo una teoria scientifica, ma può rappresentare la base per un nuovo paradigma medico, con una *safety* molto elevata, la possibilità di trattamenti *long-term* e un uso combinato con farmaci di sintesi in malattie complesse.

REFERENCES

- Di Comite G, Grazia Sabbadini M, Corti A, Rovere-Querini P, Manfredi AA. Conversation galante: how the immune and the neuroendocrine systems talk to each other. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):23-9.
- Lotti T, Hercogova J, Wollina U, Chokoeva AA, Zarrab Z, Gianfaldoni S, Roccia MG, Fioranelli M, Tchernev G. Psycho-neuro-endocrine-immunology and low dose cytokines therapy: principles and evidences for an innovative medical approach in acute and chronic inflammatory diseases. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1 Suppl):37-45.