

# L'esposizione precoce alla terapia antibiotica contribuisce alla epidemia di sovrappeso ed obesità dei nostri bambini?

Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, et al.

Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life

Pediatrics. 2015;135(4):617-26

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale retrospettivo il cui obiettivo è quello di valutare l'impatto dell'esposizione agli antibiotici nei primi 2 anni di vita su peso ed altezza dei bambini finlandesi sani e se esiste una associazione tra questa esposizione precoce ed il rischio di sovrappeso e obesità.

### Popolazione

Coorte di 12.062 bambini sani (6.114 maschi e 5948 femmine) seguiti presso ambulatori di cure primarie della città di Espoo e sottoposti ad almeno 1 visita dopo i 24 mesi di età con misurazioni di peso e altezza. Sono stati esclusi bambini di età gestazionale inferiore alle 37 settimane, con dati della nascita sconosciuti, con sindromi congenite, con disturbi di crescita o assunzione di farmaci che possono interferire con la crescita.

### Esposizione

Assunzione di antibiotico nei primi 24 mesi di vita ricavata dai Registri di prescrizione dei farmaci, con specificazione di età alla prima esposizione, numero di esposizioni e gruppo di antibiotico.

### Controllo

Bambini non esposti all'antibiotico nella stessa coorte considerata.

### Outcomens/Esiti

BMI e altezza espressi come z-score all'età mediana di 24 mesi. Sovrappeso ed obesità definiti in base al BMI (Kg/m<sup>2</sup>) calcolato e trasformato in z-score e riferito al cut off della popolazione finlandese, fissato per il sovrappeso al percentile che interseca il BMI di 25 nell'adulto e per l'obesità a quello che interseca il BMI di 30 nell'adulto.

### Tempo

La coorte è stata reclutata tra il 1 gennaio 2003 e il 30 aprile 2007.

## Risultati principali

I bambini esposti agli antibiotici (9.236, 76.6%) hanno in media un peso maggiore rispetto ai bambini non esposti (2.826, 33.4%), la differenza dello z-score del BMI aggiustato per età risulta: nei

maschi 0.13 SD [IC 95% 0.07-0.19, p=0.001] e nelle femmine 0,07 SD [IC 95% 0.01-0.13, p=0.05]. L'effetto è più pronunciato dopo l'esposizione ai macrolidi prima dei 6 mesi di età (maschi 0,28 [IC 95% 0.11-0.46]; femmine 0,23 [IC 95% 0.04-0.42]). Il rischio di essere sovrappeso o obeso risulta essere associato in modo significativo alla esposizione precoce agli antibiotici nei maschi. L'aOR (OR aggiustato per fumo materno nel primo trimestre, relazione tra i genitori, tipo di parto e peso alla nascita) risulta di 1.34 (IC 95% 1.06 - 1.66) nei maschi e di 1.16 (IC 95% 0.87 - 1.56) nelle femmine quando l'assunzione inizia nel primo semestre di vita, risulta di 1.27 (IC 95% 1.04 - 1.55) nei maschi e di 1.19 (0.96 - 1.56) nelle femmine quando vi sono state 4 o più assunzioni nei primi due anni di vita. L'aOR è particolarmente significativo nei maschi esposti ai macrolidi nel primo semestre di vita: 1.65 (IC 95% 1.09 - 2.31).

## Conclusioni

L'esposizione agli antibiotici nei primi 6 mesi di vita o più volte durante l'infanzia sembra associato ad un incremento positivo del peso e dell'altezza a 24 mesi di età nei bambini sani. L'esposizione ai macrolidi sembra avere l'effetto più pronunciato sulla composizione corporea. Tali effetti sulla crescita potrebbero aver giocato un ruolo nella epidemia di obesità dell'infanzia in tutto il mondo. Questi risultati evidenziano l'importanza di un uso critico di antibiotici nella prima infanzia, favorendo gli antibiotici a spettro ristretto ed evitando l'esposizione ripetuta quando possibile.

## Altri studi sull'argomento

L'analisi secondaria dello studio cross sectional e multicentrico ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three) [1] valuta se l'esposizione agli antibiotici nel primo anno di vita sia associata all'incremento del BMI nei bambini. L'analisi è stata condotta su 74.946 bambini di età 5-8 anni per i quali, mediante la compilazione di un questionario somministrato ai genitori, sono state ricavate informazioni sull'uso degli antibiotici nei primi 12 mesi di vita e sui dati antropometrici. E' stata trovata un'interazione significativa tra il sesso e l'esposizione precoce agli antibiotici. L'esposizione precoce risulta associata ad un incremento del BMI a 5-8 anni nei maschi (+0.107 kg/m<sup>2</sup>, P<0.0001), ma non nelle femmine. Tale associazione permane nei maschi anche quando l'analisi viene aggiustata per possibili variabili confondenti. Gli autori concludono ipotizzando l'importanza del microbiota intestinale nel modulare il rischio di obesità, con un effetto sesso specifico.

Altra indagine [2] condotta su un'ampia coorte di 64.580 bambini della zona urbana di Philadelphia, nati negli anni 2001-2013, usando un database elettronico, ha l'obiettivo di valutare l'impatto della prescrizione di antibiotici nei primi 23 mesi di vita sulla obesità nella prima infanzia (23-59 mesi). Il 69% dei bambini risultano esposti agli antibiotici nei primi 24 mesi, con una media di 2.3 cicli di terapia per bambino ed in genere per comuni infezioni respiratorie. La esposizione cumulativa agli antibiotici risulta associata più tardi con obesità (RR 1.16, IC 95%1.06-1.29). Gli autori concludono affermando che ripetute esposizioni ad antibiotici a largo spettro all'età di 0-23 mesi sono associate al rischio precoce di obesità in età pediatrica ed inoltre, trattandosi di antibiotici a largo spettro, la scelta di antibiotici a spettro più ristretto potrebbe potenzialmente modificare tale fattore di rischio. Un ampio studio americano [3] in fase di pubblicazione riguardante 163.820 soggetti sani di età 3-18 anni seguiti dal primo anno di vita evidenzia che l'assunzione precoce di antibiotici nel primo anno di vita o successivamente assunzioni ripetute, sono associate con un incremento medio di 1.4 kg di peso a 15 anni di età. Un'analisi per tipo di antibiotico evidenzia che i macrolidi sono associati al più ampio incremento ponderale a 15 anni. Diversamente dagli studi precedenti, da tale studio risulterebbe inoltre che l'assunzione di antibiotici non influenzerebbe l'incremento ponderale solo nei primi anni di vita, ma avrebbe un effetto persistente e progressivo anche nelle età successive.

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma l'associazione tra esposizione precoce e/o ripetuta agli antibiotici e crescita, particolarmente con i macrolidi e nei maschi.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio è riproducibile, la popolazione numerosa e ben descritta e i criteri di esclusione indicati. E' possibile l'esistenza di un bias di selezione in quanto dalla coorte iniziale sono stati esclusi i soggetti che non avevano un controllo antropometrico dopo i 2 anni. Non è indicato se l'analisi è stata condotta in cieco. Gli aggiustamenti statistici sono stati effettuati solo per alcuni fattori pre- e neonatali, mentre è noto che molte altre variabili, tra cui antibiotici intrapartum, allattamento, peso materno, possono essere associate allo sviluppo del microbiota intestinale e alla crescita. Inoltre non possiamo escludere che una maggior esposizione agli antibiotici sia la conseguenza e non la causa di una crescita accelerata. I dati relativi all'esposizione agli antibiotici sono stati estratti dal Registro di Prescrizione Farmaceutica, attraverso cui avviene il rimborso dei farmaci distribuiti nell'ambito delle cure primarie, e che si stima includa l'82% degli antibiotici consumati. Lo studio ha quindi utilizzato dati reali e affidabili, ma probabilmente parziali ai fini dell'obiettivo dichiarato, non avendo considerato nell'analisi tutti i possibili fattori di confondimento.

**Esiti:** definiti correttamente e clinicamente rilevanti.

**Conflitto di interesse:** gli autori non riportano conflitto di interesse.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** popolazione simile a quella che affrisce ai nostri ambulatori, sia per la frequenza di esposizione agli antibiotici che per la prevalenza di sovrappeso e obesità.

**Tipo di intervento:** i risultati di tale studio, insieme a quelli degli altri studi citati, aggiungerebbero ulteriore forza alle attuali linee guida che raccomandano di non prescrivere antibiotici nelle patologie delle vie respiratorie presumibilmente virali nei bambini.

1. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I et al, ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study Int J Obes. 2014;38(8):1115-9.
2. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. JAMA Pediatr. 2014;168(11):1063-9
3. Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. Int J Obes. 2016;40(4):615-21