

Lattoferrina nella prevenzione delle infezioni: alcune prove di efficacia. I risultati di una revisione sistematica con metanalisi

Berthon BS, Williams LM, Williams EJ, et al.

Effect of Lactoferrin Supplementation on Inflammation, Immune Function, and Prevention of Respiratory Tract Infections in Humans: A Systematic Review and Meta-analysis

. Adv Nutr. 2022 Oct 2;13(5):1799-1819. doi: 10.1093/advances/nmac047

Questa revisione sistematica ha incluso 25 studi di cui 5 pediatrici (per totali 882 bambini) per valutare l'effetto di una integrazione di lattoferrina (Lf) (**Box**) su infiammazione, funzione immunitaria e infezioni acute delle vie respiratorie. Gli studi pediatrici hanno interessato bambini nei primi anni di vita in cui la supplementazione della Lf avveniva attraverso formula a un dosaggio molto variabile da 35 a 833 mg Lf/die. La metanalisi mostra che la Lf riduce l'infiammazione sistemica e l'incidenza delle infezioni alle vie respiratorie (VRI) nei lattanti ma non negli adulti. Tuttavia, 1 dei 3 studi inclusi nella metanalisi pediatrica è stato giudicato ad alto rischio di bias per dati mancanti dagli autori di un'altra revisione del 2021 che hanno utilizzato la valutazione del rischio di bias della Cochrane (non adottata in questo studio) e c'è un'elevata eterogeneità evidenziata da un I2 di 81%. Il risultato di questa metanalisi non è molto solido e sono necessari ulteriori studi di buona qualità metodologica prima di consigliare questo tipo di integrazione per ridurre l'incidenza di VRI nei primi anni di vita.

Lactoferrin in the prevention of infections: some evidence of efficacy. Results of a systematic review with meta-analysis

This systematic review included 25 studies including 5 pediatric studies (882 children) to evaluate the effect of lactoferrin (Lf) supplementation on inflammation, immune function, and acute respiratory tract infections. The pediatric studies involved children in the first years of life in whom Lf supplementation was via milk formula at a highly variable dosage ranging from 35 to 833 mg Lf/day. The meta-analysis shows that Lf reduces systemic inflammation and the incidence of respiratory tract infections (VRI) in infants but not in adults. However, 1 of the 3 studies included in the pediatric meta-analysis was judged to be at high risk of bias due to missing data by the authors of another 2021 review that used the Cochrane risk of bias assessment (not adopted in this study) and there is high heterogeneity evidenced by an I2 of 81%. The result of this meta-analysis is not very robust, and further studies of good methodological quality are needed before recommending this type of supplementation to reduce the incidence of VRI in early life.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica con lo scopo di analizzare l'effetto di una integrazione di lattoferrina (Lf) nel modificare i biomarcatori infiammatori sistemici o delle vie aeree, le popolazioni di cellule immunitarie periferiche, l'attività o la funzione delle cellule im-

Box

La **lattoferrina** (Lf) è una glicoproteina non-eme legante il ferro, appartenente alla famiglia della transferrina; è presente in fluidi esocri come latte materno, lacrime, secrezioni bronchiali, fluidi gastrointestinali ed è una componente importante del latte umano e bovino. Si trova in elevate concentrazioni nel colostro (7 g/L) ed è rilasciata dai neutrofili attivati; per questo la sua concentrazione aumenta nel plasma in corso di infezioni e infiammazione.

La Lf ha un ruolo importante nelle difese immunitarie: ha azione antivirale, antibatterica, antiossidante e immunomodulante.

La Lf umana è analoga come struttura e funzione a quella bovina; quest'ultima può essere efficacemente estratta in grandi quantità dal latte vaccino.

I meccanismi cellulari e molecolari con cui la Lf regola le risposte infiammatorie, antivirali e immunitarie non sono stati completamente chiariti, anche se tra le sue funzioni più importanti è presente la chelazione del ferro, la riduzione degli stati ossidativi, un effetto battericida diretto sulla membrana cellulare del batterio e un effetto antivirale rilevato in laboratorio riducendo l'ingresso del virus nelle cellule [7].

munitarie e l'incidenza, la durata o la gravità delle infezioni delle vie respiratorie.

Popolazione

Studi ricercati nei database MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database), e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) gli articoli aventi come outcome:

- marker di infiammazione sistemica o delle vie aeree, marker di funzionalità immunitaria come le % delle popolazioni delle cellule immunitarie o la loro attività;
- marker di infiammazione e di funzione immunitaria in cellule umane in studi ex vivo dopo supplementazione di Lf in vivo;
- incidenza di infezioni acute delle vie respiratorie (alte, basse o non specificate) (RTI) o loro durata o intensità.

Criteri di inclusione:

- studi controllati e non controllati su adulti e bambini che hanno ricevuto una supplementazione di Lf a qualsiasi dosaggio e per qualsiasi durata, somministrata sia per via orale che intranasale.

Criteri di esclusione:

- studi su animali, studi osservazionali, casi singoli, abstract di conferenze e studi controllati/non controllati su soggetti in condizioni critiche come infezioni croniche (come epatiti e HIV/AIDS) o con cancro o sepsi;
- studi in cui il dosaggio della Lf non fosse specificato e/o che utilizzavano via di somministrazione diverse da quella orale /intranasale (es. vaginale o topica);
- studi il cui unico outcome fosse il cambiamento immunitario nel tratto gastrointestinale.

Intervento

Integrazione di lattoferrina a qualsiasi dosaggio o durata. Gli interventi che fornivano un integratore di Lf in combinazione con altri principi attivi sono stati inclusi solo se era specificata la dose di Lf.

Controllo

Non richiesto

Outcome/Esiti

Obiettivi primari:

- identificare tutte le pubblicazioni rilevanti e sintetizzare le attuali conoscenze, valutare gli effetti della supplementazione con Lf su infiammazione, funzione immunitaria, infezioni respiratorie acute;
- valutare se la supplementazione con Lf modifica i biomarker dell'infiammazione, sistemici o delle vie aeree, il numero delle cellule immunitarie periferiche, l'attività o la funzione delle cellule del sistema immunitario;
- valutare se la supplementazione con Lf modifica incidenza, durata o severità delle infezioni acute delle vie respiratorie.

Obiettivo secondario:

- stabilire quale dose è necessaria per avere effetti benefici sull'infiammazione e/o la funzione immunitaria o per la protezione dalle infezioni acute delle vie respiratorie.

Tempo

Ricerca nelle banche dati effettuata fino al 15/12/2020.

Risultati principali

Sono stati selezionati 25 studi (20 su adulti) per un totale di 2329 pazienti inclusi, di cui 882 di età <18 anni (tutti i bambini inclusi NON avevano copatologie); la Lf è stata somministrata per 1-60 settimane (in media 12). Otto su 13 studi (61%) negli adulti hanno riportato una diminuzione di almeno 1 biomarcatore infiammatorio sistemico. La funzione immunitaria è migliorata in 6 studi su 8 (75%) negli adulti, con cambiamenti nelle popolazioni di cellule immunitarie in 2 studi su 6 (33%) e cambiamenti nell'attività delle cellule immunitarie in 2 studi su 5 (40%). Negli adulti la lattoferrina ha ridotto IL-6 [differenza media (MD): -24.9 pg/mL; IC 95% -41.64, -8.08 pg/mL], ma non la proteina C-reattiva (differenza media standardizzata: -0.09; IC 95% -0.82, 0.65) o la citotossicità delle cellule Natural Killer (MD: 4.84%; IC 95% -3.93%, 13.60%). È presente una riduzione di infezioni delle vie respiratorie (IVR) in 6 studi su 10 (60%) (5 negli adulti, 5 nei bambini). In 3 studi su 9 (33%) vi era una riduzione dell'incidenza di IVR, in 2 studi su 4 (50%) una riduzione della frequenza e in 3 studi su 6 (50%) una riduzione delle durata e frequenza (2/4, 50%). L'incidenza di IVR era ridotta nei lattanti e nei bambini (OR 0.78; IC 95% 0.61, 0.98) ma non negli adulti (OR 1.00; IC

95% 0.76, 1.32). La metanalisi che ha valutato l'effetto nei bambini della supplementazione con Lf sulle infezioni respiratorie ha interessato 3 studi (Chen K et al. 2016, Li F et al. 2019, Motoki N et al. 2020). La supplementazione della Lf interessava lattanti sani e nati a termine arruolati a un'età variabile dalla nascita fino a 32 mesi di vita (n:652), la supplementazione della Lf avveniva attraverso il latte di formula fortificato a dosaggio variabile (38 mg/100 g di formula, 0.6 g/L di formula, 48 mg/giorno) e per un tempo variabile da 3 a 12 mesi. L'unico studio che presenta un gruppo di confronto di allattati al seno è quello di Chen K. In questo studio la formula integrata con Lf non è risultata superiore al latte materno.

Conclusioni

Gli studi clinici sulla supplementazione di lattoferrina sono limitati, anche se i risultati mostrano che 200 mg di Lf al giorno riducono l'infiammazione sistemica, mentre le formule contenenti 35-833 mg Lf/die possono ridurre l'incidenza di IVR nei neonati e nei bambini, probabilmente a causa di un miglioramento della funzione immunitaria.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane del 2020 ha indagato l'efficacia della supplementazione con Lf nel prevenire sepsi e enterocolite necrotizzante (NEC) nei pretermine ricoverati in terapia intensiva. Gli autori hanno selezionato 12 studi e concludono che ci sono evidenze a bassa certezza da studi di buona qualità metodologica che la supplementazione della Lf nell'alimentazione enterale, senza determinare effetti avversi, riduca la sepsi a insorgenza tardiva ma non la NEC a stadi superiori al II o tutte le cause di mortalità, e inoltre non migliori il neurosviluppo a 24 mesi. Ci sono evidenze di bassa o molto bassa certezza che l'associazione Lf e probiotici riduca la sepsi a insorgenza tardiva e la NEC a stadi superiori al II senza effetti avversi. La presenza di bias di pubblicazione e il fatto che gli studi sono piccoli e di scarsa qualità metodologica può inficiare l'effetto misurato e non consente di dare raccomandazioni per la pratica clinica [1].

Una revisione sistematica del 2021 avente come obiettivo primario di verificare se la lattoferrina riduce la frequenza, i sintomi e la durata delle malattie respiratorie ha raccolto 9 studi di cui 6 inclusi nella metanalisi. Gli studi pediatrici erano 6 di cui 4 presenti anche nella revisione oggetto di questa scheda newsletter. 2 studi pediatrici sono stati considerati ad alto rischio di bias (Motoki N 2020 per dati mancanti; Chen QP 2016 per la randomizzazione) e uno a rischio di bias per la randomizzazione (Stefanescu BM 2013). Gli autori concludono che la Lf riduce le infezioni respiratorie (pooled OR=0.57%, CI 95% 0.44, 0.74; 1.194 pazienti) e sono a favore della fortificazione della formula con Lf, anche se sono necessarie ulteriori evidenze da ampi e adeguati RCT [2].

Un RCT del 2021 ha valutato gli effetti della supplementazione della Lf bovina nei bambini con anemia. 108 bambini tra 6 e 9 mesi, in precedenza allattati esclusivamente al seno, sono stati divisi in 3 gruppi che hanno assunto Lf a diverso dosaggio (FG0: 0 mg/100 g; FG1: 38 mg/100 g; FG2: 76 mg/100 g). Rispetto ai lattanti del gruppo FG0, i lattanti FG1 presentavano una minore morbilità di rinorrea, respiro sibilante ed eruzioni cutanee (p<0.05) e i lattanti FG2 presentavano una minore morbilità di malattie respiratorie e respiro sibilante (p<0.05). Inoltre, i lattanti FG2 presentano una minor morbilità di sintomi gastrointestinali

rispetto a quelli degli altri due gruppi ($p < 0.05$) [3]. In uno studio controllato in doppio cieco, lattanti svedesi a termine alimentati con formula ($n=180$) sono stati randomizzati a ricevere, da 6 settimane a 6 mesi di età, una formula a basso contenuto di ferro (2 mg/L) con aggiunta di Lf bovina (1.0 g/L) (Lf+; $n=72$); formula a basso contenuto di ferro senza lattoferrina aggiunta (Lf-; $n=72$); e formula standard a 8 mg/L di ferro e senza lattoferrina aggiunta (formula di controllo, $n=36$). Non sono state rilevate differenze significative per otiti, infezioni respiratorie, gastroenteriti o altre infezioni durante i primi 6 mesi e solo pochi e divergenti effetti sono stati osservati tra 6 e 12 mesi [4]. In un studio randomizzato prospettico giapponese 1.296 bambini di 3-6 anni in 19 scuole d'infanzia sono stati randomizzati a ricevere yogurt contenente 100 mg di Lf o yogurt senza Lf nei cinque giorni di frequenza alla scuola d'infanzia per 15 settimane. Non sono state evidenziate differenze significative sul numero di assenze per malattia da tutte le cause. Il numero di assenti per vomito è minore nel gruppo che consuma yogurt con Lf ≥ 3 vv/sett., mentre non ci sono differenze significative per le malattie respiratorie o altre patologie intercorrenti. Il numero di giorni di assenza per malattia da tutte le cause è minore nel gruppo yogurt Lf ≥ 3 vv/sett. (3.6 +/- 2.8 giorni vs 4.2 +/- 3.3 giorni, $p = 0.02$). L'effetto rimane anche considerando fattori di confondimento come sesso, età, abitudini di lavarsi le mani [5]. Un RCT peruviano ha verificato l'effetto di Lf 0.5 g in 25 ml di acqua per 2 volte al giorno verso placebo sulla prevenzione della diarrea in 555 bambini 12-18 mesi seguiti per 6 mesi. La prevalenza di diarrea è risultata minore nel gruppo che assumeva la Lf bovina (6.6% vs 7.0%, $p=0.017$), così come è risultata minore la durata media degli episodi (4.8 vs 5.3 giorni, $p = 0.046$), la proporzione di episodi con disidratazione moderata/severa (1.0% vs 2.6%, $p=0.045$) e il tasso di evacuazioni di feci diarroiche (95.0 vs 98.6 feci liquide/bambino/anno $p < 0.001$) [6].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma un possibile ruolo della supplementazione con lattoferrina per ridurre l'infiammazione sistemica, migliorare la funzione immunitaria e ridurre le infezioni respiratorie a partire dai primi mesi di vita; tuttavia gli studi disponibili di buona qualità metodologica non sono numerosi e rimangono da individuare dose ottimale, modalità di supplementazione e popolazione target che può beneficiare di questo intervento. Le conclusioni della revisione non permettono di stabilire un dosaggio ideale di Lf efficace nella prevenzione delle malattie infettive nelle diverse età pediatriche a causa dell'eccessiva eterogeneità tra gli studi.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la revisione sistematica e metanalisi è stata condotta in modo adeguato ed è stata registrata su PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021232186). La valutazione della qualità metodologica degli articoli è stata effettuata utilizzando la 'Methodological quality assessment of full text articles as determined by the Academy of Nutrition and Dietetics Quality Criteria Checklist'. Invece nella revisione di Shoukat è stata utilizzata la valutazione Cochrane Collaboration's risk-of-bias (RoB) version 2 asses-

sment tool. Questo può spiegare il fatto che uno studio pediatrico incluso in entrambe le revisioni sia stato considerato nella metanalisi di Shoukat ad alto rischio di bias (Motoki N 2020 per dati mancanti) mentre gli autori della revisione oggetto di questa newsletter pediatrica lo hanno ritenuto adeguato. Questo fatto potrebbe limitare la forza del risultato sull'effetto nelle IVR poiché lo studio di Motoki è uno dei 3 inclusi nella metanalisi; inoltre l'eterogeneità della metanalisi è risultata elevata I2: 81%. **Esiti:** rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Commonwealth of Australia Innovations Connection Project Grant in partnership con Freedom Foods Group Nutritionals Ltd e l'Università of Newcastle. Gli autori non riportano conflitti di interesse; lo sponsor non ha giocato alcun ruolo nel disegno, nella conduzione, nell'analisi dello studio o nella stesura del manoscritto.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile a quella che afferisce ai nostri ambulatori; spesso i genitori nei primi anni di vita chiedono al pediatra integratori per ridurre l'incidenza e la durata degli episodi di patologia intercorrente.

Tipo di intervento: attualmente, eccetto alcune formule O che contengono da 50 a 150 mg di Lf /100 ml di formula, non sono disponibili altre formule contenenti una concentrazione di Lf simile a quelle utilizzate negli studi inclusi in questa revisione; esistono diversi prodotti in commercio a base di Lf da sola o in associazione a altre vitamine/micronutrienti. Questi prodotti sono costosi e per consigliarli sarebbe necessario avere evidenze più solide per una valutazione costo/beneficio, oltre che su dose, durata del trattamento e popolazione target.

1. Pammi M, Gautham KS. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020 Mar 31;3(3):CD007137. doi: 10.1002/14651858.CD007137.
2. Shoukat AA, et al. Lactoferrin reduces the risk of respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition ESPEN 2021; 45: 26-32.
3. Chen, KE, et al. "Dose effect of bovine lactoferrin fortification on diarrhea and respiratory tract infections in weaned infants with anemia: A randomized, controlled trial. Nutrition 2021; 90:111288.
4. Björnsjö M, Hernell O., Lönnerdal B, Berglund SK. Immunological Effects of Adding Bovine Lactoferrin and Reducing Iron in Infant Formula: A Randomized Controlled Trial. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2022; 74(3): e65.
5. Tsukahara T, Fujimori, A., Misawa, Y et al. The preventive effect of lactoferrin-containing yogurt on gastroenteritis in nursery school children—Intervention study for 15 weeks." International Journal of Environmental Research and Public Health 2020; 17.7: 2534
6. Ochoa, TJ, Chea-Woo, E, Baiocchi, N, et al. Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children. J. Pediatr. 2013, 162, 349–356

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

Maddalena Marchesi, Simonetta Campana, Anna Rita Di Buono, Anna Maria Davoli, Elena Corbelli, Silvia Merli, Carla Regazzi, Alessandro Ubaldi, Luciana Monti, Romano Manzotti, Carla Cafaro, Costantino Panza.