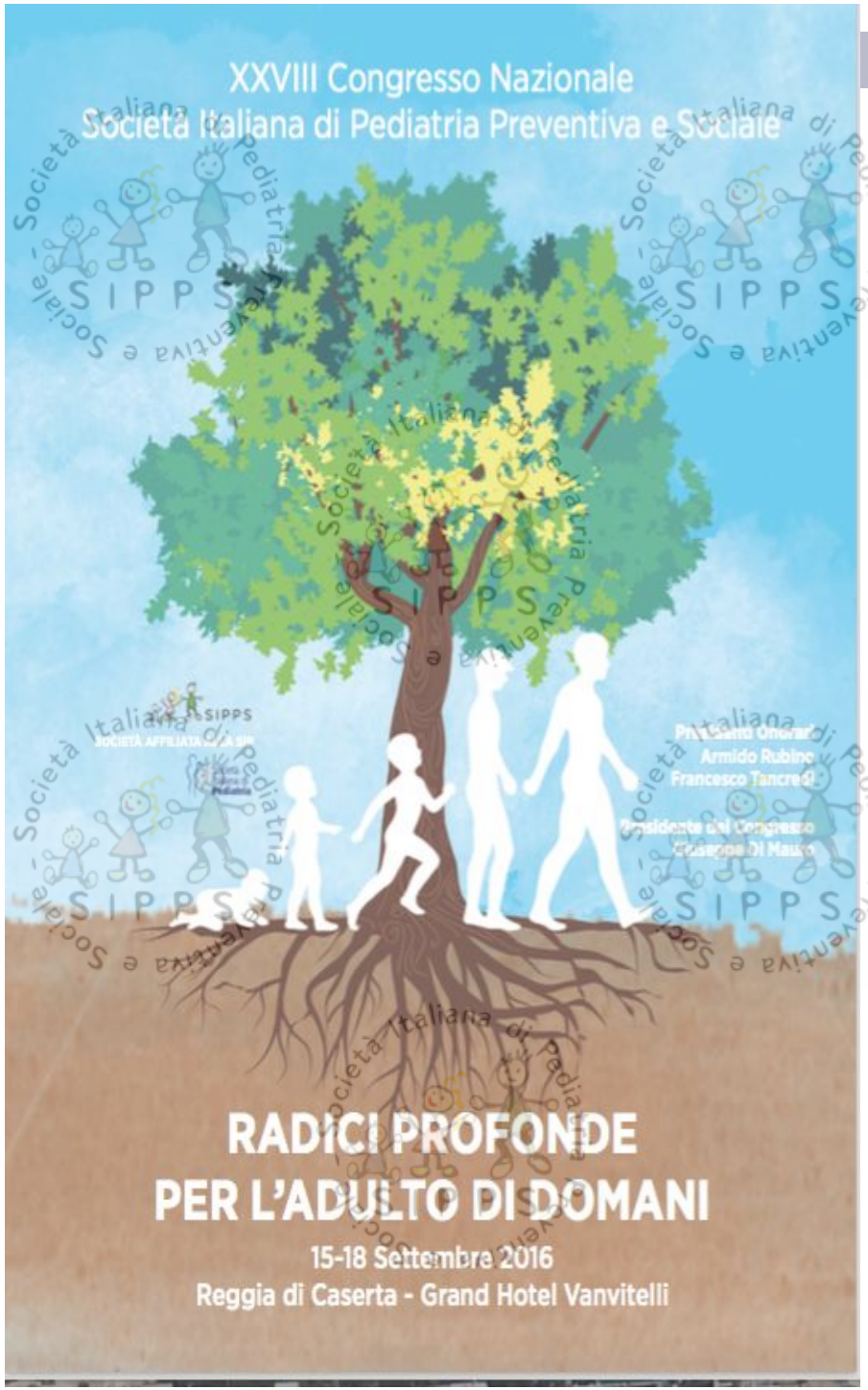


Vitamine ed altri integratori

Massimo Agosti

Neonatologia, TIN e Pediatria Verbano
Dipartimento Materno-Infantile
Varese

Ospedale di Circolo — Fondazione Macchi

Vitamine e Integratori

- consiglio variabile alla dimissione del neonato
- necessità non considerata univoca
- dosi diverse
- modalità di somministrazione diverse

Dibattito sull'utilità di utilizzare Vitamine e Integratori

- Quali?
- Quali dosaggi?
- Quale via di somministrazione?

- Vitamina D
- Vitamina K
- Fluoro
- DHA
- Probiotici
- Luteina

Vitamina D

Pro-ormone essenziale per il normale assorbimento di calcio ottenuto tramite:

- **sintesi endogena cutanea**
- **alimenti ***

} D2 – D3

- **supplementazione** D3

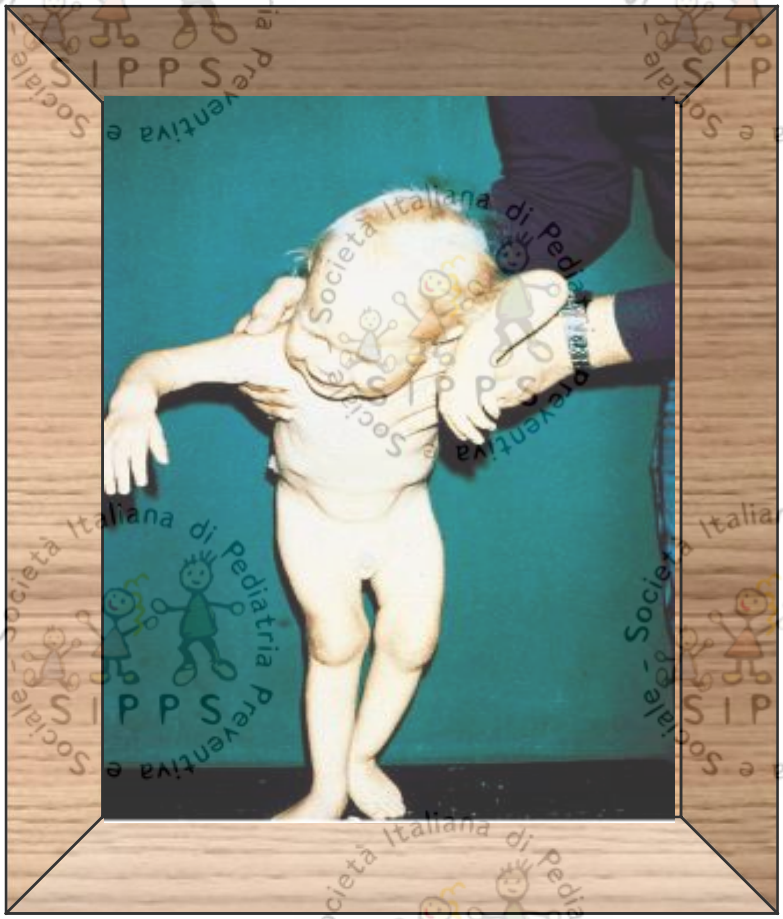
pesci grassi (salmone, sardine), carni, cibi fortificati, uovo

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents

Carol L. Wagner, MD, Frank R. Greer, MD, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition 2008



RACHITISMO

- Deficit di mineralizzazione dell'osso in crescita e della cartilagine

- Dal 17° al 20° secolo

Vit D: altri possibili effetti su:

- neoplasie
- malattie autoimmuni (sclerosi multipla...)
- osteoporosi

In passato: raccomandazioni AAP 2003

Supplementazione con vit.D **200** UI/die

dal 2° mese in:

- allattati al seno
- allattati con formula

} *

* se non vi è l'assunzione di almeno 500 ml di bevande addizionate con Vit.D

- il rachitismo carenziale sta riemergendo e aumentando in frequenza, in parte perché lo stiamo riconoscendo nelle sue diverse manifestazioni e in parte perché la supplementazione con vitamina D è stata per un po' di tempo non più riconosciuta come supplementazione essenziale

- Particolare attenzione ad alcune categorie più a rischio:
  - neonato di pelle scura specie se allattato al seno
  - figlio di madre con deficit di assunzione di vit D in gravidanza
  - prematuro
  - ……

Cause di carenza – I

↓ SINTESI

- Pigmentazione cutanea
- Agenti fisici bloccanti l'esposizione (vestiti, creme, ricovero x prematurità)
- Fattori geografici (latitidune, stagionalità, inquinamento)

í ASSUNZIONE ESOGENA MATERNA

- Popolazione nera in inverno

í ASSUNZIONE ESOGENA

- Prematuri

MALASSORBIMENTO

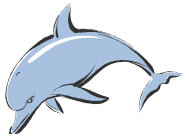
- Celiachia, fibrosi cistica,atresia biliare

í SINTESI O ë DEGRADAZIONE

- Epatopatie farmaci anticonvulsivanti, isoniazide, cortisonici

Misra et al. Pediatrics 2008

Cause di carenza – II



- **Promozione dell'allattamento al seno esclusivo senza –o con insufficiente- supplementazione di vit.D**
- **Ridotte opportunità di produzione a livello cutaneo ("fear of skin cancer" e "sun-shy culture"**
- **Alta prevalenza del deficit in gruppi di immigranti**

Sh Dijkstra et al.
"High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers"
Arch dis Child 2007;92;750-753

Vitamina D e Latte materno

- ≈ 22 UI/L (range 15-50 UI/L)

da madre senza deficit di Vitamina D

…assumendo 750 ml/die ⟶ 11-38 UI/die

…con la raccomandazione di limitare l'esposizione al sole (<6 mesi)

Sh Dijkstra et al.
"High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers"
Arch dis Child 2007;92;750-753

Vitamina D (nmol/L)

Deficit grave	≤ 12,5
Deficit	≤ 37,5
Deficit lieve	37.5-50.0
Normalità	50 – 250 (80-250 adulto)
Eccesso	250 – 375
Intossicazione	>375

- **Limite precedente considerato di 25 (OH)-D**

Raccomandazioni attuali

- 400 UI/die per tutti gli allattati al seno a termine pochi giorni dopo la nascita (800 nei mesi invernali ?)
- 800 UI/die per i prematuri

(minor accumulo per via placentare, maggiori richieste)

- Il deficit di Vitamina D va preso in considerazione, specialmente in certe categorie di soggetti
- Il livello di 25(OH)-D va tenuto maggiore di 50 (80 ?) nmol/L
- Pertanto è raccomandabile fornire 400 UI/die a tutti gli allattati al seno e a coloro che assumono meno di 1L/die di latte fortificato
- Per categorie particolarmente a rischio (prematuri, neri...), specie in inverno: 800 UI/die

Vitamina K nel neonato: problematiche

- Limitato passaggio trans-placentare di vitamina K
- Il latte materno contiene scarse quantità di vitamina K (1,5 microg/l, a fronte dei 40-80 microg/l dei latti formulati)
- La flora intestinale, negli allattati al seno, non produce vitamina K

Vitamina K

- Incertezze sulle formulazioni da proporre
- Aumento dei gruppi a rischio di difetto
- Evoluzione nelle strategie della profilassi

Fattori di rischio per deficit Vit K nel neonato

- Assunzione antagonisti da parte della madre
  (Warfarin, Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina)
- Allattamento al seno
- Prematuri
- SGA
- Ittero colostatico
- Sindromi da malassorbimento

Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB): 3 forme cliniche

- Forma precoce: prime 48 ore di vita associata ad anticonvulsivanti materni
- Forma classica: 2° -6° giorno in allattati al seno (prevalente sanguinamento dal tratto gastroenterico)
- Forma tardiva: 8° giorno-6° mese in allattati esclusivamente al seno senza adeguata profilassi con Vit K (emorragie del SNC anche gravi)

VKDB: il problema in cifre

Early 0.25% - 1.7% nati vivi
Italia 1250-8500 casi/anno

Late 4.4-7.2/10^5 nati vivi
Italia 22- 36 casi/anno

Profilassi Vitamina K

- A chi?
- Somministrazione per via i.m. o per os ?
- Con quale dosaggio ?
- Con quale calendario ?

Vit. K i.m.

American Academy of Pediatrics, Nutrition Committee

AAP raccomanda una somministrazione di 0,5 –1 mg i.m. subito dopo la nascita a tutti i neonati in quanto:

- efficace nella totalità della prevenzione di forme precoci
- riduce largamente l'incidenza delle forme tardive

NB. Anche se l'esclusiva profilassi i.m. potrebbe non proteggere la totalità dei neonati "sani", per un decremento della concentrazione ematica a partire dalla 5° settimana

Greer, Adv Exp Biol, 2001

Vit. K per os

- La somministrazione per os viene largamente utilizzata in Europa

- ...benchè non vi sia uniformità di giudizio sul protocollo ottimale

Modalità "olandese"

- Somministrazioni orali di 1 mg alla nascita e micro-somministrazione giornaliera x 13 sett.
- Si evitano elevate concentrazioni ematiche
- Si somministra un dosaggio "fisiologico"
- Il basso dosaggio può essere somministrato a domicilio dai genitori
- Buona compliance del farmaco

Cornelissen, J Pediatrics Gastr. Nutrition, 1993
Cornelissen, Eur J Pediatr, 1997
Van Hassel, Ned Tijdschr Geneeskd, 2003
Mikui,Indian Pediatrics, 2003

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline

Marloes M. IJland · Rob Rodrigues Pereira · Elisabeth A.M. Cornelissen

Eur J Ped 167:165-169, Feb 2008

Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries

Van Hasselt et al, Pediatrics, 2008

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline

Marloes M. IJland · Rob Rodrigues Pereira · Elisabeth A.M. Cornelissen

Eur J Ped 167:165-169, Feb 2008

- Valutazione efficacia schema olandese: 1 mg x os birth + 25 µg 1-13 weeks
- 6 casi di VKDB nel periodo 1 genn-31 dic 2005
- Età media di comparsa: 5 settimane + 2 giorni
- Tutti neonati in allattamento esclusivo
- 1 caso idiopatico / 5 casi affetti da atresia biliare o colestasi
  2 casi con emorragia cerebrale
  incidenza calcolata: late VKDB 3.2 per 100,000
  VKDB tardiva idiopatica: 0.5 per 100,000

Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline

Marloes M. IJland · Rob Rodrigues Pereira · Elisabeth A.M. Cornelissen

Eur J Ped 167:165-169, Feb 2008

...aumentare la dose consigliata giornaliera a 50 µg/die (dose simile a quella garantita negli allattati con formula) potrebbe prevenire anche i casi di VKDB secondari a colestasi

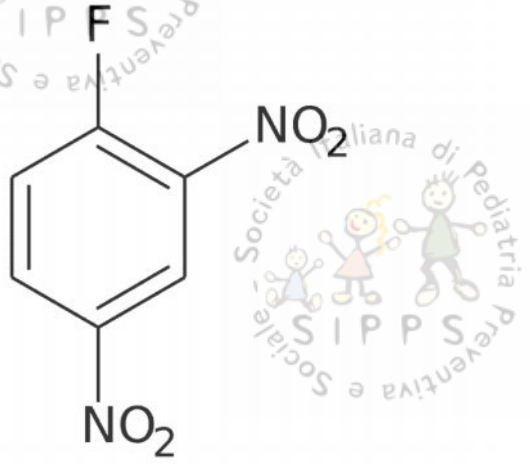
Profilassi della Malattia Emorragica del Neonato da carenza di vitamina K

Intramuscolare (0.5-1 mg alla nascita)	**50 microgr/die per os dal 15° gg fino 14 sett. (allattati al seno)**
Orale (2 mg alla nascita)	**50 microgr/die per os dalla 1a sett. fino 14 sett. (allattati al seno)**

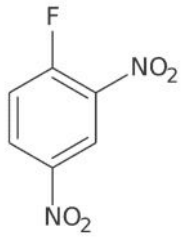
- La ricerca di una ottimale somministrazione rimane tutt'ora un obiettivo
- Le categorie a rischio non sempre possono essere riconosciute prima (colestasi, atresia biliare, …), ponendo perciò ancora problematiche inerenti il dosaggio più opportuno da utilizzare
- Registro nazionale di eventi associati a colestasi (atresia biliare, deficit di α_1-antitripsina, fibrosi cistica...)
- Valutare lo stato coagulativo negli itteri che persistono oltre le 2-3 settimane di vita

Van Winckel et al. Eur J Pediatr. 2009 Feb;168(2):127-34

Fluoro

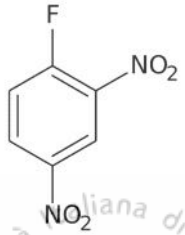


Fluoro: effetti

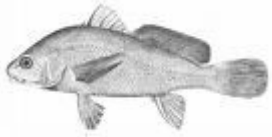


- Rinforza la struttura cristallina dello smalto con formazione di fluoro
- Favorisce la remineralizzazione dello smalto demineralizzato
- Possiede effetto antimicrobico (specie su Streptococcus mutans), diminuendone i tempi di moltiplicazione e la capacità di adesione ai tessuti orali

Fluoro e dieta



- Normativa italiana: nelle acque minerali deve essere 0.8-1.7 mg/l
- è considerato protettivo per concentrazioni poco < 1 mg/l.
- Le acque minerali italiane contengono mediamente 0.2 mg/l, eccetto le "fluorate" (1-7 mg/l)
- Fonti alimentari sono:
  - pesce (0.2-3 mg/kg),
  - frutti di mare (0.3-1.5 mg/kg),
  - uova (0.3 mg/kg) e
  - tè (0.5 mg/kg).



Fluoroprofilassi

"Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva"

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali

Obiettivo del documento: offrire a ginecologi, neonatologi, pediatri, odontoiatri e igienisti dentali indicazioni univoche e condivise, basate sulle migliori evidenze scientifiche disponibili per la prevenzione di carie, gengiviti e parodontiti, stomatiti, problemi ortopedici dei mascellari nei bambini da zero a quattordici anni.

Fluoroprofilassi 0-6 mesi

- è possibile somministrare 0.25 mg/die

  oppure

  somministrare 1 mg alla madre che allatta

raccomandazione B, grado dell'evidenza 6…

ovvero…attentamente considerata sul forte consenso degli esperti

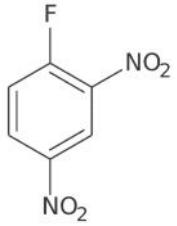
Fluoroprofilassi 6 mesi-3 anni

0.25 mg/die

- Forza della raccomandazione A
- Grado dell'evidenza 1

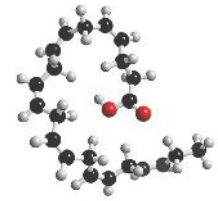
…ovvero fortemente raccomandata (metanalisi RCT)

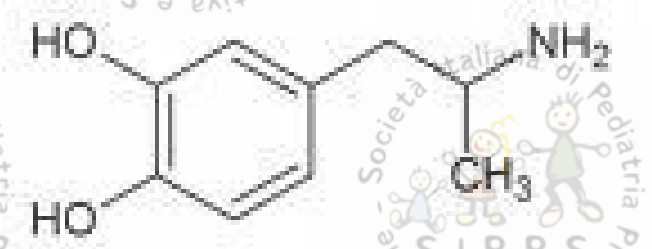
Fluoroprofilassi topica



- La somministrazione di fluoro per via topica attraverso l'uso di paste dentifrice a basso contenuto di fluoro (500-1000 ppm):
  - non è consigliata nel primo anno di vita, e sino ai 3 anni si ritiene sia a rischio fluorosi
  - Viene utilizzata dal 3° anno di vita, 2-3 volte al giorno

DHA

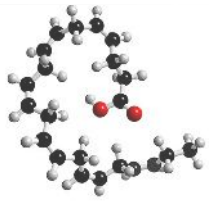




LC-PUFA

- presenti nel latte materno in quantità costanti, dal colostro all'allattamento protratto
  - 12-14 mg/dL acido arachidonico
  - 6-8 mg/dL acido docosaesaenoico (DHA)
- precursori degli eicosanoidi, importanti per la struttura delle membrane cellulari, in particolare retina e cervello, e per la comunicazione intercellulare

LC-PUFA

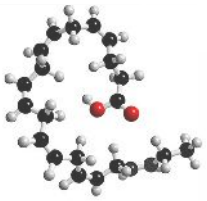


- Studi osservazionali hanno messo in relazione alcune condizioni patologiche del neonato con bassi livelli circolanti di LC-PUFA

  In particolare:

  - Prematurità
  - Ritardo di crescita intrauterino (IUGR)
  - Fumo materno
  - Etilismo materno

Tutte queste condizioni sono invariabilmente legate a performances di sviluppo neurocomportamentale meno brillanti vs i controlli sani



Possibili effetti del DHA basale sullo sviluppo neurocognitivo

- A 18 mesi score neurocomportamentale significativamente ridotto in bambini con DHA da cordone < al quartile più basso

- Pattern di movimenti spontanei meno brillante nel neonato con livelli più bassi di acidi grassi essenziali ed acido arachidonico nel sangue arterioso ombelicale.

Hylco Bouwstra et al Ped Res 2006;59(5)

Effetto della supplementazione postnatale

- vi sono trials clinici (Agostoni et al, Auestad et al, Birch et al, Bouwstra et al, Willatts et al) negli ultimi 15 anni che aprono nuove prospettive in merito alla supplementazione prima che siano introdotti alimenti ricchi in DHA

Evidenze dai trials

Effetti a.....	breve <12m	medio 18-36m	lungo…….termine >36m
Agostoni et al	+	no	?
Auestad et al	no(-)	no	?
Birch et al	+	+	+
Bouwstra et al	+	no	?
Willatts et al	+	?	(+)

+ = effetto positivo
no = non effetto misurabile
? = non indagato

Docosahexaenoic acid supplementation and time at achievement of gross motor milestones in healthy infants: a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial[1–3]

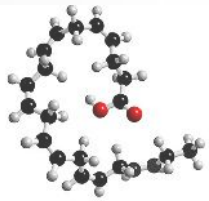
Carlo Agostoni, Gian Vincenzo Zuccotti, Giovanni Radaelli, Roberto Besana, Alberto Podestà, Andrea Sterpa, Amilcare Rottoli, Enrica Riva, and Marcello Giovannini

Am J Clin Nutr 2009;89:64–70.

1160 nati, randomizzati a ricevere 20 mg/die os DHA o placebo nel primo anno.

Riscontrata una più precoce acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorio nei supplementati

Possibili raccomandazioni DHA in età pediatrica



0-6 ms		6 ms–6 aa		6 aa - 12 aa	
mg/kg	mg tot	mg/kg	mg tot	mg/kg	mg tot
10-15	50-100	10	100-200	5-10	100-400

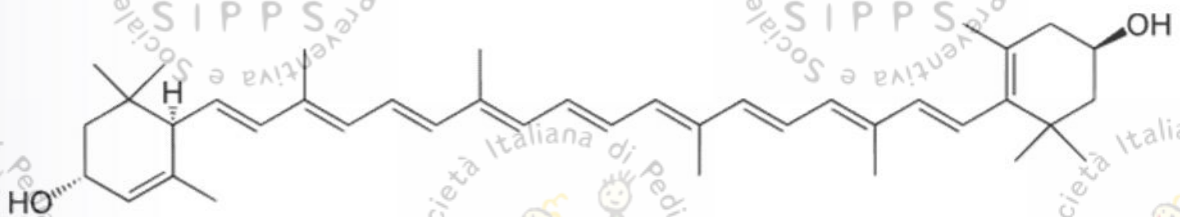
Basata su Trials clinici e studi osservazionali

Dati limitati: Pochi trials clinici

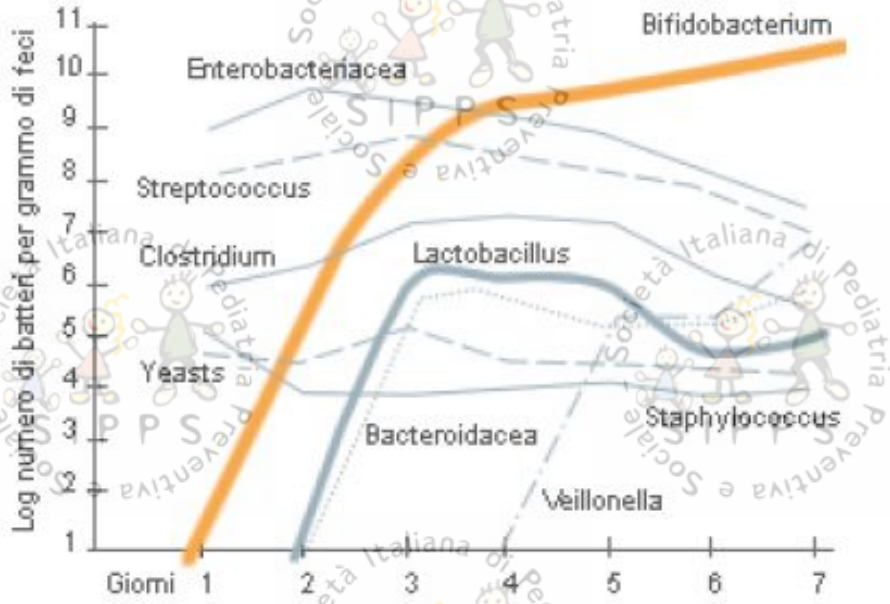
Assenza di dati in soggetti sani, pochi i dati su bambini con patologia cronica

L'evidenza

Probiotici



VARIAZIONI DELLA FLORA BATTERICA NEL NEONATO DURANTE LA PRIMA SETTIMANA DI VITA



VARIAZIONI DELLA FLORA INTESTINALE CON L'AUMENTARE DELL'ETA

Fattori che influenzano il microbiota intestinale

Modalità di nascita

Parto cesareo
- **Batteri ambientali**

↑ *Clostridium dificilie*

x

Parto vaginale
- **Batteri vaginali e fecali**

↓ *Clostridium dificilie*

Età gestazionale

Ospedalizzazione

Infezioni/malattie materne/Igiene

Terapia antibiotica

Latte materno

Streptococci, Staphylococci, Enterococci, Lactobacilli, Enterobacteria

x

Formula

↑ **Enterobacteria**

↑ ***Clostridium dificilie***

Dieta

Penders J et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiotain early infancy. Pediatrics 2006; 118:511-21

Probiotici e NEC

Contents lists available at ScienceDirect

Early Human Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/earlhumdev

Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial

Paolo Manzoni[a,*], Michael Meyer[b], Ilaria Stolfi[c], Matteo Rinaldi[d], Silvia Cattani[e], Lorenza Pugni[f], Mario Giovanni Romeo[g], Hubert Messner[h], Lidia Decembrino[i], Nicola Laforgia[j], Federica Vagnarelli[k], Luigi Memo[l], Linda Bordignon[l], Milena Maule[m], Elena Gallo[a], Michael Mostert[n], Michele Quercia[i], Lina Bollani[i], Roberto Pedicino[c], Livia Renzullo[h], Pasqua Betta[g], Fabrizio Ferrari[e], Tanith Alexander[b], Rosario Magaldi[d], Daniele Farina[a], Fabio Mosca[f], Mauro Stronati[i]

La somministrazione profilattica di probiotici (in particolare LGG) riduce rischio di NEC;

La lattoferrina agisce in sinergia con il LGG riducendo il rischio di NEC in modelli animali

774 neonati VLBW

PROBIOTICI E NEC: le più recenti metanalisi

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3.

Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

16 trials clinici con un totale di 2842 neonati

- Probiotici per via enterale hanno ridotto significativamente l'incidenza di:
  - NEC di grado grave (stadio II o piú) (RR 0.35, 95% CI 0.24-0.52)
  - Mortalitá (RR 0.40. 95% CI 0.27-0.60).

Authors' conclusions

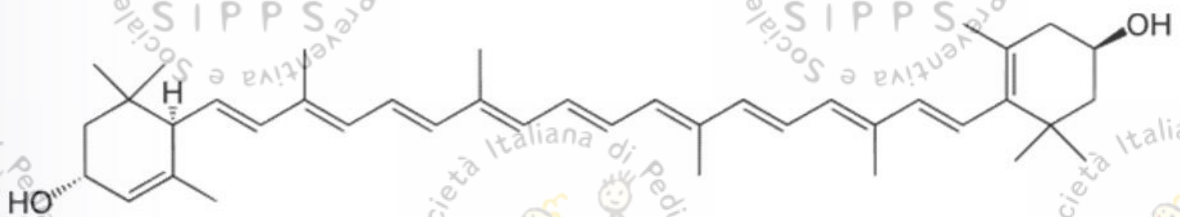
Enteral supplementation of probiotics prevents severe NEC and all cause mortality in preterm infants. Our updated review of available evidence supports a change in practice. More studies are needed to assess efficacy in ELBW infants and assess the most effective formulation and dose to be utilized.

Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis.

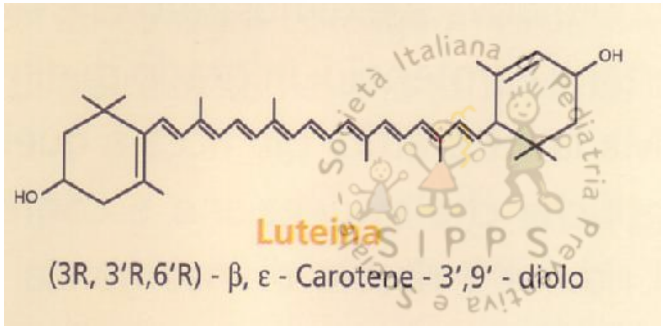
Deshpande G et al, Pediatrics 2010

Bernardo WM et al, J Pediatr 2013

Luteina



- La Luteina è un carotenoide, in particolare una Xantofilla
- I Carotenoidi sono pigmenti molto diffusi in natura contenuti in fiori, frutti e verdure
- La Luteina è il più importante carotenoide, presente in maniera elettiva nella retina, nella macula lutea e nel cristallino



- carotenoide che costituisce il **principale elemento della macula lutea** (parte centrale della retina, deputata alla visione distinta) da cui appunto prende il nome

- **azione antiossidante**

nei confronti dei radicali liberi in eccesso a livello della retina ed in particolare nelle zone retiniche ancora non completamente vascolarizzate ***(particolarmente nel neonato prematuro)…***

Luteina: razionale di utilizzo

- La sua assunzione con la dieta comporta un aumento della concentrazione del pigmento a livello della macula
- Maggiori livelli di pigmento a livello maculare si associano positivamente ad un ridotto rischio di cataratta e degenerazione maculare senile
- Studi osservazionali hanno aperto nuove ipotesi sull'effetto delle xanthofilline nella riduzione del rischio di alcuni tipi di neoplasie, in particolare mammaria e polmonare
- Potenziale contributo della luteina addirittura nella prevenzione delle malattie cardiovascolari
- Vi sono in corso studi clinici su effetti a breve e a lungo termine sulla funzione visiva del bambino

Ribaya-Mercado JD, **Blumberg JB**
J Am Coll Nutr. 2004 Dec;23(6 Suppl):567S-587S

grazie