

GUIDA ALLA NUTRIZIONE PARENTERALE IN EPOCA NEONATALE

GRUPPO DI STUDIO NUTRIZIONE E METABOLISMO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEONATOLOGIA

SOMMARIO

| | | | |
|--|-----------|--|-----------|
| INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE PARENTERALE | 2 | LIPIDI E PEROSSIDAZIONE | 20 |
| ALIMENTAZIONE ENTERALE | 2 | CONCLUSIONI | 20 |
| MINIMAL ENTERAL FEEDING | 3 | VITAMINE | 23 |
| STIMA DEI FABBISOGNI | 7 | OLIGOELEMENTI | 26 |
| APPORTI GIORNALIERI IN NEONATI DI PESO <1500 G | 7 | FABBISOGNO DI OLIGOELEMENTI NELLA NPT NEONATALE | 26 |
| APPORTI GIORNALIERI IN NEONATI DI PESO >1500 G | 7 | ZINCO | 26 |
| LIQUIDI ED ELETTROLITI | 8 | RAME | 27 |
| BILANCIO IDRICO | 8 | SELENIO | 27 |
| STATO DI IDRATAZIONE | 8 | MANGANESE | 27 |
| APPORTO IDRICO | 8 | CROMO | 28 |
| APPORTO DI SODIO | 8 | MOLIBDENO | 28 |
| APPORTO DI CLORO | 9 | FERRO | 28 |
| APPORTO DI POTASSIO | 9 | IODIO | 29 |
| ENERGIA | 11 | PREPARAZIONE DELLE SOLUZIONI | 31 |
| PROTEINE | 13 | MATERIALI OCCORRENTI | 31 |
| CARBOIDRATI | 16 | MODALITÀ DI PREPARAZIONE | 31 |
| LIPIDI | 19 | PREPARAZIONE AUTOMATIZZATA DELLE SOLUZIONI | 31 |
| METABOLISMO | 19 | LE INCOMPATIBILITÀ | 32 |
| VELOCITÀ D'INFUSIONE | 19 | LA STABILITÀ DELLE SOLUZIONI "ALL IN ONE" | 32 |
| APPORTO | 19 | I CONTROLLI DI QUALITÀ IN FASE DI ALLESTIMENTO: | 33 |
| EPARINA | 19 | I CONTROLLI DI QUALITÀ SUL PREPARATO FINITO | 33 |
| COMPOSIZIONE | 19 | SUGGERIMENTI E AVVERTENZE: | 34 |
| CARNITINA | 19 | STABILITÀ E CONSERVAZIONE DELLE MISCELE PER | |
| INIZIO DELLA SOMMINISTRAZIONE | 20 | NUTRIZIONE PARENTERALE | 35 |
| LIPIDI E FUNZIONE POLMONARE | 20 | MODALITÀ DI CONSERVAZIONE: | 35 |
| LIPIDI E BILIRUBINA | 20 | PRESENZA DI PEROSSIDI NELLE MISCELE NUTRIZIONALI | 35 |

INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE PARENTERALE

Una nutrizione per via parenterale (NP) deve essere intrapresa quando l'accesso al tratto gastrointestinale è impedito per motivi di tipo anatomico e/o funzionale, e si presume che tale situazione sia di durata sufficiente a compromettere lo stato di nutrizione del paziente. Nel periodo neonatale tale evenienza si riscontra nelle affezioni congenite malformative (atresie, stenosi, ileo da meconio) che pregiudicano la integrità anatomica del tratto gastrointestinale, nella gastroschisi, meno obbligatoriamente nell'onfalocele e nelle patologie intestinali acquisite (enterocolite necrotizzante, peritoniti, volvoli), sia nella fase preoperatoria che postoperatoria. In queste situazioni patologiche, a prevalente carattere chirurgico, la NP rappresenta l'unico presidio nutrizionale praticabile.

In ambito neonatale altre due condizioni cliniche indicano l'esecuzione di una NP parziale o totale: la prematurità estrema e la sindrome respiratoria grave.

Va ricordato che la strategia nutrizionale nel neonato di peso estremamente basso (ELBW) deve considerare che la situazione metabolica del neonato è profondamente diversa da quella fetale. Nel feto all'inizio del III trimestre, il metabolismo energetico è scarsamente dipendente dai lipidi, e lo diventa gradualmente man mano che si avvicina il termine di gravidanza. Il glucosio viene fornito a bassa concentrazione di insulina, ad una velocità che riflette l'utilizzo dell'energia. L'uptake di aminoacidi da parte del feto eccede il fabbisogno per la crescita, e la quota eccedente viene utilizzata per la produzione di energia.

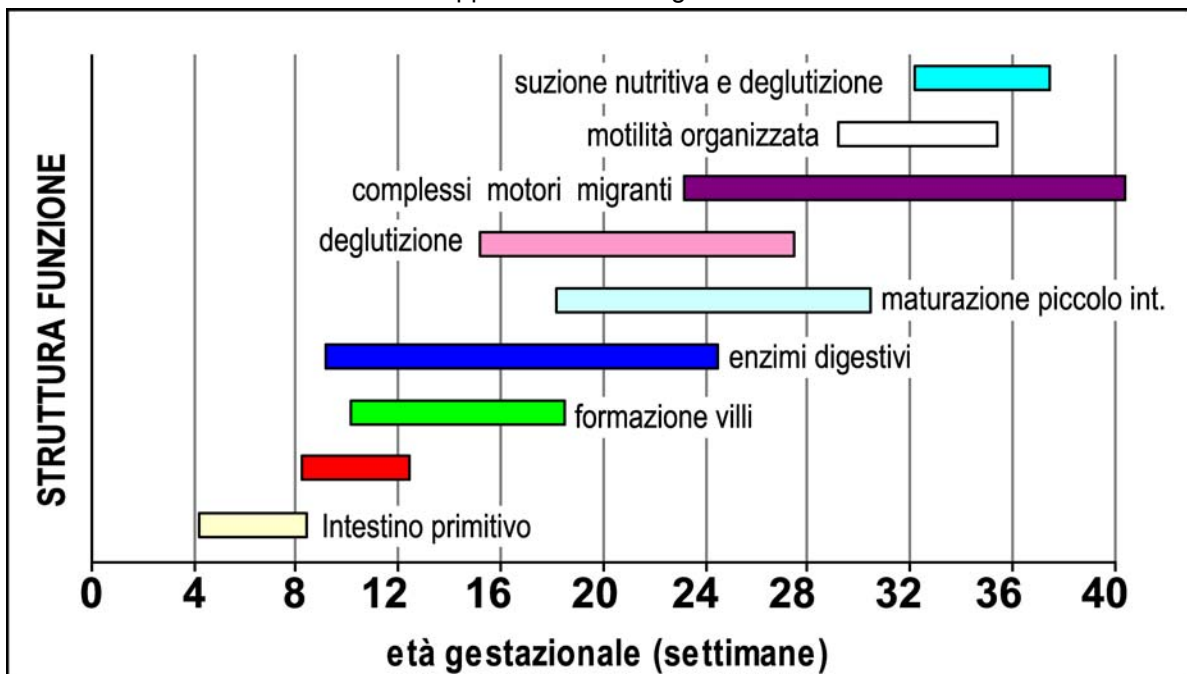
Nel neonato ELBW, i lipidi sono una fonte significativa di energia, il glucosio viene somministrato in quantità superiori a quelle fornite in utero, gli aminoacidi in quantità inferiori.

La pratica clinica della NPT nel neonato ELBW è in gran parte estrapolata dalle applicazioni nel neonato più maturo, ed è probabilmente necessario tenere conto delle conoscenze in tema di nutrizione fetale per stabilire gli apporti di substrati più appropriati.

ALIMENTAZIONE ENTERALE

Studi sperimentali e clinici sembrano indicare che una precoce alimentazione enterale, anche con piccole quantità di latte, definita dagli Autori anglosassoni "minimal enteral feeding" o "gut priming" possa avere importanti effetti benefici, accelerando il processo di maturazione delle funzioni motorie, secretive e assorbitive dell'intestino e svolgendo un ruolo importante nell'adattamento fisiologico alla nutrizione extrauterina.

Il programma di nutrizione enterale nel neonato pretermine deve tener presente la sequenza e il timing delle tappe maturative che caratterizzano lo sviluppo delle funzioni gastrointestinali¹.



Oggi sono noti numerosi aspetti di questa complessa sequenza ontogenetica. Per quanto riguarda lo stomaco, ad esempio, è stato osservato che la pompa protonica (che permette il trasporto Na^+/H^+) è attiva a partire dalla 13^a settimana di età postconcezionale e quindi anche il neonato estremamente pretermine può avere un pH gastrico significativamente acido.²

Nel neonato pretermine l'assorbimento intestinale dei nutrienti contenuti nel latte materno e nelle formule può considerarsi buono anche se, in questi soggetti, molti enzimi intestinali non ancora hanno raggiunto la completa maturazione. Infatti l'assorbimento intestinale delle proteine sin dalle prime settimane è di circa il 90% dell'apporto e l'assorbimento dei carboidrati nell'intestino tenue e nel colon è quasi completo.³

L'assorbimento dei grassi è generalmente inferiore al 90% e questa steatorrea, detta fisiologica, è tanto maggiore quanto minore è l'età gestazionale ed il peso alla nascita. Nei neonati con peso alla nascita <1500 g è di circa il 75-80%.⁴ Questo malassorbimento di grassi è influenzato oltre che da un deficit della concentrazione intraduodenale della lipasi pancreatico e dei sali biliari coniugati necessari per la formazione delle micelle anche dal tipo di acido grasso ingerito. Infatti qualunque sia il tipo di latte somministrato l'assorbimento degli acidi grassi è tanto più elevato quanto più la catena è corta o insatura. Inoltre gli acidi grassi saturi a lunga catena sono meglio assorbiti quando si trovano in posizione 2 sulla molecola di glicerolo come l'acido palmitico nei grassi del latte umano.⁵

Per quanto riguarda la maturazione della motilità intestinale, è noto che il feto in utero deglutisce il liquido amniotico già dalla 16^a settimana,⁶ anche se prima della 32^a-33^a settimana di gestazione la suzione non è efficace e manca la coordinazione tra le fasi orale, faringea ed esofagea della deglutizione.^{7, 7}

Per quanto riguarda l'attività motoria dell'esofago e dello sfintere esofageo inferiore è stato dimostrato che non soltanto i nati a termine ma anche i pretermine presentano, alla nascita, una pressione dello sfintere più alta di quella vigente nel fondo dello stomaco, che è sufficiente a prevenire il reflusso di materiale gastrico in esofago. Inoltre, appare ormai chiaro che il meccanismo responsabile del reflusso gastroesofageo è rappresentato, come già osservato in bambini più grandi, da rilasciamenti transitori inappropriati dello sfintere esofageo inferiore.⁸

La maturazione dei meccanismi elettromotori che determinano la contrattilità delle pareti muscolari dello stomaco, efficace ai fini dello svuotamento gastrico, è ancora poco nota, anche se alcuni dati sembrano indicare che la coordinazione della motilità gastro-duodenale non sia presente prima della 33^a-34^a settimana postconcezionale.⁹

MINIMAL ENTERAL FEEDING

Dall'analisi della letteratura in argomento è difficile formulare raccomandazioni definite, dal momento che gli studi effettuati, oltre a presentare importanti limiti di ordine metodologico, prendono in considerazione un numero molto limitato di neonati. Anche se allo stato non ci sono chiare evidenze che consiglino di iniziare il minimal enteral feeding in tutti i neonati pretermine, in attesa di risultati più convincenti ci sono fondati motivi per ricorrere a questo tipo di alimentazione.

Una recente ed accurata revisione sistematica¹⁰ ha messo in evidenza, oltre ai limiti metodologici degli studi presi in esame, che i soggetti in nutrizione parenterale che ricevevano la minimal enteral feeding rispetto a quelli che non ricevevano nulla per via enterale, raggiungevano un'alimentazione enterale completa in un periodo più breve ed avevano un minore periodo di ospedalizzazione. Nella stessa analisi non è stata osservata tra i due gruppi una differenza nella incidenza della enterocolite necrotizzante (NEC).

In attesa di studi più ampi e metodologicamente corretti, riteniamo che la minimal enteral feeding debba essere presa in considerazione, anche perché un ritardo nell'inizio dell'alimentazione enterale non previene lo sviluppo della NEC e perché numerosi presupposti teorici sembrano indicare un effetto positivo di questo tipo di alimentazione sullo sviluppo della funzione intestinale e sulla tolleranza alimentare¹¹.

Infatti, l'alimentazione enterale può esercitare un effetto trofico sull'intestino, sia per azione diretta dei fattori di crescita presenti per esempio nel latte materno fresco, o indirettamente, in seguito al rilascio di ormoni intestinali.

Numerosi studi hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di enteroglucagone, motilina, neurotensina, peptide gastro-inibitore sono significativamente più elevate nei neonati alimentati per via enterale rispetto a quelli che ricevono solo la nutrizione parenterale.^{12, 13} L'alimentazione enterale precoce, stimolando la secrezione dei peptidi intestinali, potrebbe quindi giocare un ruolo molto importante nell'adattamento fisiologico alla nutrizione extrauterina.¹⁴

Inoltre, sebbene l'attività motoria intestinale nei neonati pretermine sia "immatura", se paragonata a quella di neonati a termine ed ai bambini più grandi, la sua maturazione può essere influenzata dall'inizio della nutrizione enterale¹⁵. Si è visto che i neonati che ricevono una nutrizione enterale precoce mostrano una maggiore attività motoria migrante, responsabile della propulsione aborale dei nutrienti, rispetto ai neonati che hanno ricevuto soltanto la nutrizione parenterale¹⁶.

Dall'analisi della relazione tra alimentazione enterale e motilità nei neonati pretermine sembrerebbe quindi, che il precoce inizio della nutrizione enterale sia in grado di influenzare la maturazione della funzione motoria intestinale e che la maturazione intestinale indotta dalla nutrizione enterale possa essere indotta da quantità per così dire sub-nutrizionali di alimento¹⁷.

Se da un lato, quindi, sono bene conosciuti gli effetti positivi dell'alimentazione enterale sullo sviluppo del tratto gastrointestinale, l'esperienza clinica insegna che è spesso impossibile praticare la via enterale, a causa del suo stato di immaturità funzionale (in particolare ridotta motilità) che condiziona frequenti episodi di distensione addominale, vomito, rigurgito e mancata progressione del cibo. Inoltre, nel neonato pretermine, anche i sistemi enzimatici digestivi sono deficitari: l'attività lattasica è ridottissima fino alla 25[°] settimana di gestazione, inizia a formarsi tra la 26[°] e la 32[°] per crescere in maniera esponenziale dopo la 32[°] e raggiungere la completa maturità tra la 36[°] e la 40[°] settimana. È stimato che il 66% del lattosio, unica fonte di carboidrati della maggior parte dei latti formulati per prematuri e del latte umano, non viene assorbito a livello digiunale; la quota non assorbita raggiunge il colon, dove viene fermentata dalla flora batterica e trasformata principalmente in gas e

SCFA che vengono assorbiti dalla mucosa colica. Gli indubbi vantaggi apportati dalla fermentazione batterica sono costituiti dalla salvaguardia dell'apporto calorico, dalla riduzione dell'osmolarità e dallo stimolo che gli SCFA. svolgono sulla mucosa del colon come già menzionato. Tuttavia, in condizioni di elevata fermentazione batterica secondaria ad eccessivo apporto alimentare, la presenza nel lume intestinale di grandi quantità di acetato (prodotto terminale della fermentazione batterica), di proteine (in particolare caseina) e di prodotti di degradazione della membrana batterica fungerebbe da stimolo per l'attivazione di istamina, interleuchina e metaboliti dell'acido arachidonico che innescerebbero i fenomeni patogenetici della NEC Infatti i neonati affetti da NEC presentano elevati valori di idrogeno nell'espirato, segno indiretto di eccessiva fermentazione batterica.

Non emergono quindi elementi a favore di un lungo periodo di digiuno e dell'utilizzo di una NP elettiva nei neonati ELBW, se non forse per i neonati di sesso maschile di peso inferiore a 775 g (in cui è dimostrato come periodi di digiuno di almeno 7 giorni prevenivano l'insorgenza di NEC).

Nonostante i numerosi studi in argomento, non è stato raggiunto un parere unanime sul momento più appropriato per iniziare l'alimentazione enterale nel neonato pretermine. La scelta va individualizzata in base alle condizioni cliniche del neonato, e si può ragionevolmente affermare che non rappresentano controindicazioni assolute all'inizio ed al proseguimento della nutrizione enterale la ventilazione meccanica, la pressione positiva continua (CPAP) con nasocannule, il lieve distress respiratorio, la ritardata emissione di meconio, il ristagno gastrico in quantità inferiore al 30 % dell'apporto precedentemente fornito.

L' inizio dell'alimentazione va ritardato nella grave asfissia perinatale, in presenza di acidosi persistente e severa ed in tutti quei casi in cui le condizioni generali del bambino appaiono gravi.

In pratica, se non vi sono altre patologie associate, è consigliabile iniziare precocemente (dopo 48-72 ore di vita) l'alimentazione enterale con volumi minimi.

Un apporto di 12-24 ml/Kg/die (1-2 ml/Kg ogni 2 ore) è considerato sufficiente a stimolare le funzioni digestive.

Altro argomento molto controverso è quello della velocità di incremento dell' apporto giornaliero di latte: aumenti molto rapidi sono stati associati ad una maggiore incidenza di NEC¹⁸, mentre una revisione più recente non ha confermato questo dato¹⁹. È opportuno progredire molto lentamente, con aumenti giornalieri di 5 ml/Kg nei VLBW, non appena le condizioni generali e locali (assenza di vomito, rigurgito, distensione addominale) lo permettono.

L'alimentazione enterale va interrotta in presenza dei seguenti segni:

- vomito e ristagno biliare
- ristagno maggiore del 50% della quantità fornita negli ultimi 2-3 pasti
- distensione addominale
- sangue occulto o visibile nelle feci
- deterioramento respiratorio
- ipotensione
- ipossiemia persistente
- assenza di peristalsi intestinale.

In questo periodo, la NP permette di integrare in parte la quota enterale o di sostituirsi ad essa nei momenti in cui l'alimentazione enterale è impraticabile, rendendo costante e privo di fluttuazioni l'apporto calorico e nutrizionale.

La sindrome da distress respiratorio grave (RDS) che necessita di protesi ventilatoria rappresenta forse la più frequente indicazione alla NP nel neonato pretermine. La NP in questa situazione permette di evitare l'inalazione di alimento nelle vie aeree ed i fenomeni di replezione gastrica che ostacolano la meccanica respiratoria. In questi soggetti, lo sforzo respiratorio aumenta le richieste energetiche di un organismo che di base ha scarse scorte, elevate esigenze e un apparato gastrointestinale spesso impreparato ad essere alimentato, per l'immaturità funzionale cui si associa lo stato di stress legato alla malattia.

Malgrado sia molto diffusa la pratica di sottoporre a NP i neonati in ventilazione meccanica, pochi sono gli studi che hanno paragonato la NP ad altri tipi di nutrizione clinica nel trattamento dell'insufficienza respiratoria neonatale. Moyer-Milleur ha osservato un calo ponderale ed un tempo di recupero del peso inferiori nei soggetti nutriti per via venosa accanto ad una migliore tolleranza dell'alimentazione enterale al momento della sua introduzione. Alle stesse conclusioni è giunto anche Yu, che ha dimostrato un migliore incremento ponderale nel gruppo sottoposto a NP In uno studio di confronto tra neonati ventilati sottoposti NP e neonati ventilati nutriti per via enterale (gruppo storico), Heird e Winters hanno segnalato una mortalità significativamente ridotta nei i soggetti del primo gruppo; alle stesse considerazioni è giunto Gunn con uno studio controllato in una popolazione di neonati VLBW Solo Glass è critico nei confronti della NP, non avendo notato differenze sostanziali tra i due gruppi (NP vs. transpilorica), se non per una maggiore frequenza di complicanze ed una più difficile gestione nel gruppo in NP (ma l'incidenza di NEC è risultata maggiore nel gruppo alimentato per via transpilorica).

Non risulta tuttavia chiaro se la NPT migliora effettivamente la prognosi nel pretermine critico con problemi respiratori.

Gli studi che hanno paragonato la NPT alla NE con eventuali integrazioni per via venosa non hanno messo in evidenza differenze statisticamente significative in termini di patologia respiratoria, complicazioni e prognosi.

Dunn²⁰ segnala una mortalità doppia dei soggetti in NE precoce (30 vs 15%), mentre Yu²¹ riporta una maggiore incidenza di NEC (25 vs 0%). D'altro canto la scarsa numerosità dei gruppi presi in esame può configurare un possibile errore statistico di tipo 2.

Più recentemente Wilson²² ha valutato in un gruppo di 125 VLBW gli effetti di un approccio nutrizionale più aggressivo e precoce sulla prognosi dei pretermine. I controlli ricevettero minori apporti di glucosio (massimo 17 g/Kg/die), aminoacidi (1 g/Kg/die dal terzo giorno, max 2.5 g/Kg/die), lipidi (0.5 g/Kg/die dal 5° giorno, max 2 g/Kg/die). I casi ricevettero apporti maggiori di glucosio con infusione continua di 0.05 UI/Kg/ora di insulina in caso di iperglicemia, aminoacidi (da 0.5 g/Kg/die in prima giornata fino a 3.5 g/Kg/die), lipidi (da 0.5 g/Kg/die in seconda giornata fino a 3.5 g/Kg/die). La NE fu iniziata in prima giornata con apporti di latte di 0.5 ml/ora, aumentati poi su base clinica.

In questo studio non emergono significative differenze tra casi e controlli riguardo: mortalità, durata mediana di ventilazione artificiale (7 vs 7 giorni), ossigenoterapia (26 vs 19 giorni), età in cui fu raggiunta una piena nutrizione enterale (21 vs 22 giorni), incidenza di iperglicemia (35 vs 44%), ipertrigliceridemia (43 vs 33%), batteriemia (44 vs 56%), NEC (8 vs 7%), osteopenia (9 vs 5%), colestasi (5 vs 3%), displasia broncopolmonare (22 vs 23%), durata del ricovero e peso medio alla dimissione. I soggetti che avevano ricevuto apporti nutrizionali maggiori mostravano alla dimissione una minor incidenza (- 50% circa) di peso, lunghezza e circonferenza cranica inferiori al 10° centile. Nonostante la buona tolleranza del regime nutrizionale più aggressivo, non risultano vantaggi tali da raccomandare questo approccio.

In generale, dalla letteratura emerge che l'utilità della NPT nel pretermine è data per scontata, e che il ricorso alla NPT è inevitabile nella maggioranza di questi pazienti²³. Negli ultimi anni sono comparsi studi, peraltro di bassa numerosità, che tendono a dimostrare la "tolleranza" di un regime nutrizionale rispetto ad un altro. A tutt'oggi non vi sono evidenze che la NPT precoce migliori la situazione respiratoria e la prognosi dei pretermine. Mancano inoltre raccomandazioni di società scientifiche nazionali e internazionali sulla nutrizione del pretermine critico.

Sulla base dell'esperienza clinica, la NPT appare "inevitabile" quando

è prevedibile un prolungato digiuno enterale per prematurità estrema, grave insufficienza respiratoria, condizioni generali critiche e instabili.

non è tollerata una NE in grado di soddisfare rapidamente il fabbisogno energetico basale (= 40-50 Kcal/Kg/die)

In questo ambito, specie nei primi giorni di vita e nei neonati critici, l'obiettivo più ragionevole dovrebbe essere quello di contenere il catabolismo, senza porsi il problema della crescita. Infatti, nelle prime 1-2 settimane di vita non è realistico perseguire una crescita paragonabile a quella intrauterina, poiché in questo periodo le variazioni di peso riflettono le variazioni dell'apporto idrico più che la deposizione di tessuti.

Alla luce dei dati della letteratura e dell'esperienza clinica, si può concludere che le patologie chirurgiche congenite ed acquisite, l'imaturità del tratto gastrointestinale e la RDS. rappresentano la quasi totalità delle indicazioni alla NP nel neonato pretermine; altre possibili indicazioni alla NP neonatale sono le malattie metaboliche, le cardiopatie congenite, l'insufficienza renale acuta, le emorragie digestive, la sepsi ed i gravi difetti della coagulazione.

Bibliografia

¹ Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27(1):221-34

² Kelly EJ, Newell SJ. Gastric ontogeny: clinical implications. *Arch Dis Child* 1994; 71: F136-F141

³ De Curtis M, Senterre J, Rigo J, Putet G. Carbohydrate-derived energy absorption in preterm infants fed human milk or formula. *Arch. Dis. Child.* 1986, 61: 867-71

⁴ Senterre J, Rigo J, De Curtis M: Les besoins nutritionnels du prématuré. *Diététique et médecine*, 1984, 3, 11: 143-9

⁵ Carnielli VP, Verlato G, Pederzini F. Intestinal absorption of long chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 97-103

⁶ Pritchard JA. Fetal swallowing and amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 606-610

⁷ Herbst JJ. Development of suck and swallow. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1981; 2: 5131-5

⁸ Omari TI, Miki K, Davidson G, Fraser R, Haslam R, Goldsworthy W, Bakewell M, Dent J. Characterisation of relaxation of the lower oesophageal sphincter in healthy premature infants. *Gut* 1997, 40: 370-375

⁹ Carlos MA, Babyn P S et al. Changes in gastric emptying in early postnatal life.

J Pediatr 1997, 130:931-7

¹⁰ Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001970

-
- ¹¹ La Gamma EF; Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 gr at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994, 21(2): pp. 271-306
- ¹² Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and "minimal enteral feedings". *Acta Paediatr Scand* 1986;75:719-23
- ¹³ Lucas A, Adrian TE et al. Plasma motilin, gastrin and enteroglucagon and enteral feeding in the human newborn. *Arch Dis Child* 1980, 55:673-7.
- ¹⁴ Lucas A, Bloom SR, Aynsley Green A. Metabolic and endocrine events at time of the first feed of human milk in preterm and term infants. *Arch Dis Child* 1987; 53:731-6
- ¹⁵ Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol* 1993, 27: G1046-G1051
- ¹⁶ 19. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr* 1992, 120: 947-953
- ¹⁷ Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Development of gut hormone responses to feeding in neonates. *Arch Dis Child*. 1980, 55(9):678-82
- ¹⁸ Goldman HI. Feeding and necrotizing enterocolitis. *American Journal of Diseases in Children* 1980, 134: 553-5.
- ¹⁹ Kennedy KA, Tyson JE. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low birthweight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1998. Oxford: Update Software
- ²⁰ Dunn T, Reaman G, Outerbridge EW, Colle E: Peripheral total parenteral nutrition for premature infants with respiratory distress syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1978; 92:608.
- ²¹ Yu VYH, James B, Hendry P, Macmahon RA: Total parenteral nutrition in very low birth weight infants: a controlled trial. *Arch Dis Child* 1979; 54:653.
- ²² Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA: Randomised controlled trial of an aggressive regimen in sick very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F4.
- ²³ Thureen PJ, Hay WW: Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:197-219

STIMA DEI FABBISOGNI

Le miscele nutritive parenterali devono essere formulate sulla base delle conoscenze in tema di tolleranza metabolica dei singoli nutrienti. In questo capitolo vengono esaminati gli apporti consigliati dei nutrienti che costituiscono le miscele di NP, con particolare riferimento al neonato di basso peso.

APPORTI GIORNALIERI IN NEONATI DI PESO <1500 g

(valori espressi pro/Kg di peso)

| Giornate | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8-14 | > 14 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|----------------|
| Acqua (ml) < 1000 g | 70 | 80 | 90 | 100 | 120 | 140 | 150 | 80-120 | 140-160 |
| 1000-1500 g | 60 | 70 | 80 | 100 | 120 | 140 | 150 | 80-100 | 140-160 |
| Glucidi (g) | 3-8 | 6-8 | 7-8 | 9-10 | 9-13 | 9-14 | 9-14 | 9-14 | 9-14 |
| Lipidi (g) | 0,5 | 0,75 | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 2-3 | 2,5-3,5 |
| Protidi (g) | 0,5-1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 2,5-3 | 2,5-3 | 2,5-3 | 2,5-3,5 | 2,5-3,5 |
| Na (mEq) | - | - | - | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 3-5 |
| K (mEq) | - | - | - | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 1-2 | 2-3 |
| Cl (mEq) | - | - | - | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2 | 3-5 |
| Calcio (mg) | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 |
| Fosforo (mg) | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 |
| Magnesio (mg) | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 |
| Calorie (n.p.) | 11-30 | 28-35 | 34-38 | 44-48 | 47-63 | 50-68 | 53-75 | 55-89 | 60-99 |

APPORTI GIORNALIERI IN NEONATI DI PESO >1500 g

(valori espressi pro/Kg di peso)

| Giornate | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | > 7 |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------|
| Acqua (ml) | 70 | 70 | 80 | 80 | 90 | 120-150 | 120-150 | 120-150 |
| Glucidi (g) | 5-10 | 7-11 | 9-12 | 10-13 | 10-14 | 10-14 | 10-14 | 10-14 |
| Lipidi (g) | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 2-2,5 | 2-3 | 2,5-3,5 | 2,5-3,5 |
| Protidi (g) | 0,5-1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 2,5-3 | 2,5-3 | 2,5-3 | 2,5-3,5 |
| Na (mEq) | - | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| K (mEq) | - | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| Cl (mEq) | - | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| Calcio (mg) | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 | 40-70 |
| Fosforo (mg) | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 | 25-45 |
| Magnesio (mg) | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 | 0,5-1 |
| Calorie (n.p.) | 18-37 | 31-46 | 43-55 | 54-66 | 59-74 | 59-85 | 59-88 | 59-99 |

Gli apporti suggeriti nelle tabelle sono indicativi e devono essere individualizzati in base alle caratteristiche del singolo paziente, all'evoluzione del quadro clinico e ai dati derivanti dal monitoraggio biochimico. Nei paragrafi seguenti vengono fornite le indicazioni per una corretta gestione degli apporti di ogni singolo nutriente.

LIQUIDI ED ELETTROLITI

BILANCIO IDRICO

Il bilancio idrico extracellulare è regolato dal rapporto tra i fattori che favoriscono l'aumento dell'acqua endogena e quelli che ne determinano il consumo e/o l'eliminazione.

Appartengono ai primi gli apporti esogeni di liquidi e l'acqua "metabolica" prodotta dall'ossidazione di glucidi, lipidi e proteine; in genere compresa tra 5–7 ml/Kg/die²⁴ quest'ultima può tuttavia arrivare fino a 20 ml/Kg/die in situazioni di ipermetabolismo²⁵.

La crescita corporea porta ad un consumo di acqua pari a circa 0.75 ml per ogni grammo di massa magra acquisita²⁶ ed ha un peso decisamente minore sul bilancio idrico rispetto alle perdite necessarie per l'eliminazione dei prodotti del metabolismo tramite la cute, i polmoni ed il rene; tanto più sono immaturi questi organi tanto maggiore è la possibilità di un bilancio idrico negativo.

Alla nascita il passaggio transplacentare di liquidi, il riassorbimento del liquido polmonare ed uno shift dal compartimento intracellulare (LIC) portano ad una brusca espansione del compartimento idrico extracellulare (LEC). Questo fenomeno innesca una risposta diuretica/natriuretica, sostenuta dall'aumento della pressione sistemica, dal fattore natriuretico atriale ma soprattutto dall'inibizione dell'ipertono simpatico con riduzione delle resistenze vascolari renali, con il successivo ripristino dei normali rapporti tra LIC e LEC entro la prima settimana di vita²⁷.

Dal punto di vista clinico, nel neonato prematuro queste modifiche si traducono in 3 fasi²⁸: pre diuretica, con scarsa diuresi anche in presenza di apporto idrico sostenuto; diuretica, quando compare una diuresi valida in assenza di variazioni sostanziali dell'apporto idrico e post diuretica, caratterizzata da una diuresi intorno a 3 ml/Kg/ora che varia in funzione dell'apporto idrico.

STATO DI IDRATAZIONE

Una corretta gestione idrica deve pertanto assecondare le modifiche del LEC, consentendo inizialmente un bilancio idrico negativo e limitando al massimo i rischi di ipo- ed iperidratazione.

Dal punto di vista operativo è certamente un vantaggio che la contrazione del LEC avvenga seguendo fasi obbligate, entro limiti relativamente indipendenti dagli apporti esogeni e dalle condizioni ambientali. Queste fasi tuttavia non avvengono alla stessa età postnatale nè hanno la stessa durata e rendono pertanto necessaria l'individualizzazione dell'apporto idrico.

Premessa fondamentale dell'individualizzazione è la stima dello stato di idratazione, per lo più affidata a misure indirette (Peso, Natremia, Diuresi, Osmolarità urinaria); questi parametri, seppur utili e pratici, non hanno un'elevata sensibilità e specificità e dunque non possono rappresentare, specie se valutati singolarmente, un gold standard.

APPORTO IDRICO

L'eccessivo apporto di liquidi è stato ritenuto un potenziale fattore di rischio per patologie come la pervietà del dotto di Botallo (PDA), NEC, broncodisplasia (BPD) ed emorragia endocranica, mentre la restrizione idrica è stata associata a ipotensione, ipoglicemia, insufficienza renale, iperbilirubinemia²⁹.

I dati della letteratura legittimano una scelta più conservativa: in una revisione sistematica³⁰, basata sull'analisi dei trials randomizzati controllati che confrontavano due diverse politiche di apporto idrico, la gestione più restrittiva si è infatti associata ad una riduzione significativa del rischio di pervietà del dotto di Botallo (RR 0.40, Ic95% 0.26, 0.63) e di NEC (RR 0.30, Ic95% 0.13, 0.71), in assenza di rischi aggiuntivi di disidratazione (RR 2.43, Ic95% 0.71, 8.28).

Proposta di gestione idrica individualizzata³¹.

| | |
|-----------|-----------|
| 1° giorno | 60 ml/Kg |
| 2° giorno | 70 ml/Kg |
| 3° giorno | 80 ml/Kg |
| 4° giorno | 100 ml/Kg |
| 5° giorno | 120 ml/Kg |
| 6° giorno | 140 ml/Kg |
| 7° giorno | 150 ml/Kg |

aumentare se:

- natremia > 150 mEq/l
- calo ponderale die > 5%
- calo ponderale tot > 20%
- osm. urinaria > 350 mOsm/l
- fototerapia

ridurre se:

- natremia < 130 mEq/l
- calo ponderale die < 2%
- aumento ponderale

Rimane la necessità, specie nei neonati estremamente prematuri, di evitare eccessive perdite cutanee utilizzando cappette di plastica, pellicole trasparenti, ed una umidità nell'incubatrice $\geq 60\%$ ^{32, 33, 34}.

APPORTO DI SODIO

Il bilancio idrico è correlato strettamente a quello del sodio³⁵.

Durante la fase prediuretica l'escrezione di sodio è ridotta ed il bilancio negativo deriva dai minimi apporti esogeni. La fase diuretica, nonostante l'aumento degli apporti, coincide con un bilancio ancor più negativo sostenuto da un'elevata natriuria; nella fase postdiuretica si riduce la natriuria e il bilancio diviene positivo con l'aumento degli apporti [5].

L'introduzione precoce del sodio viene giustificata dalla necessità di compensare le iniziali e ingenti perdite renali, l'introduzione tardiva dalla scelta di assecondare la fase diuretica e natriuretica^{36, 37}. L'introduzione del sodio non prima delle prime 72 ore di vita è associata ad un minor rischio di ipernatremia e di patologia polmonare cronica^{38, 39, 40}.

| | |
|---------|--|
| inizio | 4° giorno di vita |
| apporto | 3 mEq/Kg (PN < 1000 g) 2 mEq/Kg (PN > 1000 g) |

anticipare se: natremia < 135 mEq/l e calo ponderale > 2% die o > 6% totale
ritardare se: natremia > 145 mEq/l

aumentare se: natremia < 135 mEq/l e crescita < 20 g/Kg/die
ridurre se: natremia > 145 mEq/l e non calo ponderale

APPORTO DI CLORO

Il metabolismo del cloro è generalmente simile a quello del sodio; è stato calcolato che l'apporto minimo necessario per ottenere una ritenzione simile a quella fetale è pari a 1.92 mEq/Kg/d⁴¹.

Molto meno si conosce relativamente ai limiti superiori degli apporti; resta il fatto che l'ipercloremia (Cl > 115) aumenta decisamente il rischio di acidosi metabolica⁴². A tale proposito sono stati ottenuti buoni risultati sostituendo parte degli apporti di cloro, quando maggiori di 6 mEq/Kg, con acetato; questo con l'obiettivo di sostituire un acido non metabolizzabile (cloridrico) con uno metabolizzabile (acetico) il cui metabolismo porta anzi alla formazione di ioni idrossili, basi forti in grado di compensare eventuali riduzioni del pH⁴³.

Inizio e apporti: vedi sodio

APPORTO DI POTASSIO

Il fabbisogno di potassio del neonato prematuro non è stato ancora stabilito con certezza; il quesito principale riguarda tuttavia quando iniziare la somministrazione. Nel neonato prematuro, specie se con PN < 1000 grammi, l'iperkaliemia (K > 6,7 mEq/l) può riguardare un neonato su tre⁴⁴. Sono stati proposti come meccanismi responsabili sia l'effetto del catabolismo che accompagna i primi giorni di vita che quello dell'imaturità renale^{45, 46}. Entrambe le ipotesi non sembrano più valide, a favore della teoria che identifica nello shift di potassio dal compartimento intracellulare a quello extracellulare la causa di valori molto elevati di potassio nel corso delle prime 72 ore di vita.

| | |
|---------|---|
| inizio | potassiemia < 5 mEq/l e diuresi > 1 ml/Kg |
| apporto | 2- 3 mEq/Kg (PN ≤ 1000 g) |

Bibliografia

²⁴ Sinclair JC. Metabolic rate and temperature control. In: Smith CA, Nelson NM eds. The physiology of the newborn infant, 4th ed. Springfield, IL: Charles Thomas; 1976:354-415

²⁵ Kurzner SI, Garg M, Bautista B, Sargen CW, Bowman CM, Keens TG. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanism. J Pediatr 1988;112:73-80

²⁶ MacLaurin JC. Changes in body water distribution during the first two weeks of life. Arch Dis Child 1966;41:286-291

²⁷ Costarino AT Jr, Baumgart S. Water as Nutrition. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, editor(s). Nutritional Needs of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 1-14

²⁸ Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. Pediatrics 1995;96:484-489

²⁹ Shaffer SG, Meade VM. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth-weight infants. J Pediatr 1989;115: 285-290

³⁰ Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. High-volume fluid intake predisposes premature infants to necrotising enterocolitis. Lancet 1979; 2:90.

-
- ³¹ Maggio L, Gallini F, De Carolis M.P, Papacci P, Tortorolo G. Gestione del fabbisogno idro - elettrolitico nel neonato VLBW: Linee guida per l'individualizzazione degli apporti nella prima settimana di vita. *Neonatologica*, 1994;8:99-109
- ³² LeBlanc MH. Thermoregulation: incubators, radiant warmers, artificial skins, and body hoods. *Clin Perinatol* 1991;18:403-421
- ³³ Vernon HJ, Lane AT, Wischerath LJ, Davis JM, Menegus MA. Semipermeable dressing and transepidermal water loss in premature infants. *Pediatrics* 1990 Sep;86(3):357-62
- ³⁴ Donahue ML, Phelps DL, Richter SE, Davis JM. A semipermeable skin dressing for extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 1996;16:20-6
- ³⁵ Shaffer S.G, Meade VM. Sodium balance and extracellular volume regulation in VLBW infants *J Pediatr* 1989; 115:285
- ³⁶ Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. *Arch Dis Child* 1983;58: 335-342
- ³⁷ Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982; 101:423-32.
- ³⁸ Costarino AT Jr. Gruskay JA. Corcoran L. Polin RA. Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic *J Pediatr* 1992 120:99-106.
- ³⁹ Hartnoll G, Betremieux P, Modi N Randomized controlled trial of postnatal sodium supplementation on oxygen dependency and body weight in 25-30 week gestational age infants. *Arch Dis Child* 2000;82:F19-F23
- ⁴⁰ Hartnoll G, Betremieux P, Modi N Randomized controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25-30 week gestational age infants. *Arch Dis child* 2000;82:F24-F28
- ⁴¹ James B. et al. Total parenteral nutrition of premature infants. 1.Requirement for macronutrient elements. *Aust Paediatr J* 1979;15:62-66
- ⁴² Groh-Wargo s. et al. Neonatal metabolic acidosis: effect of chloride from normal saline flushes. *JPEN* 12:159-161, 1988
- ⁴³ Peters O. et al. Randomised controlled trial of acetate in preterm neonates receiving parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1997; 77: F12-15
- ⁴⁴ Lorenz JM, Kleinman LI, Markarian K. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life . *J Pediatr* 1997;131:81-6
- ⁴⁵ Stefano J. et al. Nitrogen balance in extremely low birth weight infants with nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 1993; 123: 632 – 5
- ⁴⁶ Gruskay J. et al. Nonoliguric hyperkalemia in the premature infant weighing less than 1000 grams. *J Pediatr* 1988; 113: 381 –6

ENERGIA

Il soddisfare i fabbisogni energetici è l'obiettivo fondamentale di una terapia nutrizionale parenterale, per impedire sia la depauperazione delle scorte caloriche endogene, rappresentate dal glicogeno e dai grassi, sia l'ossidazione delle proteine endogene (catabolismo), che verrebbero utilizzate a scopo calorico una volta esaurite le scorte energetiche.

Quest'ultima condizione, che è da considerare patologica dopo la nascita, è in realtà – dobbiamo rammentarlo – una condizione fisiologica durante la vita fetale, in cui il metabolismo energetico fetale nel terzo trimestre di gravidanza si basa non tanto sull'apporto di grassi, quanto per una quota sul glucosio di origine placentare, il cui apporto riflette esclusivamente il quantitativo utilizzato a scopo energetico, e per una quota sull'ossidazione dell'eccedenza dell'apporto aminoacidico placentare, doppio rispetto alle strette necessità di accrescimento proteico, e che quindi contribuisce in modo significativo alla produzione di energia fetale.

Questo primo rilievo comporta che si tenga conto di ciò nella pratica clinica della TPN nei neonati altamente pretermine con peso inferiore ai 1000 g, in cui abitualmente vengono estrapolate nozioni derivate dalla fisiologia di neonati più maturi o di bambini grandi e quindi si consideri la possibilità *di somministrazioni di substrati diversi per qualità e quantità*.

L'altro scopo che si prefigge la NP è quello di fornire un apporto di calorie non proteiche, proporzionale all'apporto proteico, tale da permettere di ottenere una ritenzione azotata con formazione di nuovi tessuti (massa magra) ed il deposito di energia sotto forma principalmente di grassi.

Le calorie richieste da un neonato prematuro sono definite dall'American Academy of Pediatrics.

Ai fini di un computo parenterale va ricordato che le voci relative all'azione dinamica specifica del cibo ed alle perdite fecali non debbono essere computate per i pazienti in NP. D'altra parte dobbiamo rammentare che talune condizioni cliniche contribuiscono notevolmente a far variare queste quote, come le condizioni di stress da sepsi (+ 15 %), da trauma (+ 15 %), da ustione (+ 50 – 100 %), da intervento chirurgico (+ 15 %), da perspiratio insensibilis eccessiva (+ 0,58 Kcal / ml H₂O), da febbre (+ 10 % / 1 °C).

Esse comportano in generale quindi un incremento dei fabbisogni calorici che va dal 15 al 100 %. In un soggetto in cui si escludono le condizioni patologiche aggiuntive di stress elencate, l'apporto calorico necessario per coprire i fabbisogni di mantenimento è limitato a valori di circa 50 Kcal/kg/die con un minimo di 40 Kcal/kg/die negli ELBW ventilati, in 1a giornata di vita, purchè in condizioni di malattia relativamente stabile e di termoneutralità; mentre per un bambino al completamento dello sviluppo si riduce a 25 – 30 Kcal/kg/die.

Come è stato premesso, vi è uno stretto legame tra energia e proteine, in quanto fornire calorie non proteiche da sole non soddisferebbe al requisito fondamentale di evitarne l'ossidazione. Il link tra energia e proteine considerato fino ad ora ottimale per il neonato a termine, è di 150 Kcal/kg/die per grammo di azoto, pari a 6,25 grammi di aminoacidi.

In realtà per il neonato pretermine quanto più diminuisce l'età gestazionale tanto più mancano sicure informazioni analoghe, in quanto il metabolismo dell'ELBW è caratterizzato sia da un maggior rapporto sintesi / distruzione proteica, fattori entrambi dipendenti dall'energia, sia da un maggior rapporto sintesi / deposizione proteica, che può arrivare a 5: 1.

La spesa energetica per la crescita è pari a 4,9 Kcal / grammo di tessuto guadagnato, ripartita tra energia necessaria alla deposizione di tessuto grasso e tessuto proteico. Per ogni grammo di tessuto grasso depositato vengono spese come costo metabolico 1,6 Kcal mentre 7,9 Kcal vengono depositate come energia. Per ogni grammo di tessuto proteico depositato vengono invece spese come costo metabolico 10 Kcal, mentre solo 4 Kcal sono depositate come energia. Risulta evidente come la deposizione di proteine abbia un alto costo metabolico rispetto al grasso, giustificato dall'alto turnover proteico.

Circa il 20% dell'energia utilizzata per il metabolismo basale viene utilizzata per il metabolismo proteico. Essa è pari a circa 4-5 Kcal per ogni grammo di proteine depositate e serve a coprire la quota di energia depositata.

Resta quindi da coprire con l'apporto energetico esterno il costo dell'accrescimento proteico che al minimo sarà di 10 Kcal / grammo di proteine depositate.

Tenendo conto che nei neonati altamente pretermine la ritenzione proteica avviene ad apporti superiori ad 1-1,5 grammi /kg/die di aminoacidi, il minimo apporto energetico dovrebbe essere uguale al metabolismo basale aumentato di 10 Kcal per ogni grammo di aminoacidi forniti per ogni kg di peso del neonato, eccedenti 1 grammo di proteine. In un ELBW relativamente stabile questo porta ad una minima richiesta energetica di circa 50 Kcal /kg /die con un apporto di aminoacidi di 2 g / kg / die, e di 60 Kcal / kg / die con un apporto di 3 g /kg / die di aminoacidi.

Questo calcolo teorico supporta l'osservazione clinica che la maggior parte dei neonati è in bilancio proteico positivo con 2 g /kg/die di aminoacidi e 50 – 60 Kcal/kg/die, raggiungibili fornendo 10 mg / Kg / minuto di glucosio.

Il limite superiore di apporto proteico stimato per raggiungere il gold standard della ritenzione azotata con i rapporti calorici precedentemente indicati per un ELBW di peso compreso tra 700 e 1000 g è di 3,85 g /kg/die e potrebbe essere leggermente più alto per i neonati di peso inferiore a 700 g. Va rammentato che nel feto la placenta pompa attivamente aminoacidi ad età gestazionali paragonabili a quelle degli ELBW che giungono nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale.

Siccome la produzione di urea avviene come conseguenza dell'ossidazione degli aminoacidi, il reperimento di un incremento nella concentrazione dell'azoto ureico ematico (BUN) potrebbe essere indice di un'effettiva utilizzazione degli aminoacidi come supplemento di energia, più che di intolleranza al carico proteico.

Nella pratica clinica con la NPT è possibile iniziare la prevenzione del catabolismo proteico, soprattutto nel neonato con patologia, introducendo fin dal primo giorno di vita gli aminoacidi nelle soluzioni parenterali. Inoltre è accertato che ciò migliora anche la tolleranza glucidica del neonato.

L'obiettivo di una crescita e di una ritenzione di azoto simile a quella del feto, per altro non da tutti considerato obiettivo ottimale, può essere raggiunto con più di 70 Kcal /kg / die ed un appropriato apporto proteico.

L'American Academy of Pediatrics suggerisce gli apporti necessari per raggiungere l'obiettivo sopracitato, 80 - 85 Kcal / kg / die con 2,7 - 3,5 g / Kg / die di proteine. A più alti apporti non corrisponde una maggior crescita.

Sulla base delle attuali conoscenze, la fonte calorica, una volta completamente o prevalentemente composta da carboidrati, deve comprendere sia i lipidi sia gli zuccheri. Benchè non siano state dimostrate differenze tra glucosio e lipidi in termini di ritenzione di azoto, con l'aggiunta dei grassi a soluzioni parenterali a basso contenuto calorico l'ossidazione proteica si riduce del 50 %, può essere ridotta la quantità di glucosio, che al fine di apportare alti livelli calorici abitualmente supera la massima capacità ossidativa diretta del glucosio, e può essere ottenuto un profilo aminoacidico migliore rispetto all'uso del solo glucosio come fonte energetica. Alcuni dei dubbi sollevati riguardo all'equivalenza del glucosio e dei lipidi rispetto alla ritenzione di azoto, potrebbero venire spiegati dall'attivazione del grasso bruno con aumento della termogenesi e riduzione della ritenzione di azoto quando sono somministrate larghe quote di lipidi. Questa attivazione del grasso bruno è evitata dall'incremento giornaliero lento degli apporti di lipidi. E' quindi importante che gli apporti calorici siano coperti sia con i grassi sia con i lipidi.

Bibliografia

- Kalhan SC, Iben S: Protein metabolism in the extremely low-birth weight infant. Clin Perinatol 2000;27:23-56.
- Leitch CA, Denne SC: Energy expenditure in the extremely low-birth weight infant. Clin Perinatol 2000;27:181-195.
- Kovar IZ, Morgan JB: Parenteral Nutrition in the preterm infant. Clinical Nutrition 1990;9:57-63.
- Easton LB, Halata MS, Dweck H: Parenteral Nutrition in the newborn: a practical guide, Pediatr Clin North Am 1982;29:1171-90
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. Pediatrics 1985;75:976-86.
- Auld PAM, Bauganhanda P, Mehta S: The influence of an early caloric intake with i.v. glucose on metabolism of premature infant. Pediatrics 1966;37:592-6 596
- Pierro A, Carnielli V, Filler RM: Characteristic of protein sparing effect of total parenteral nutrition in surgical infant. J Pediatr Surg 1988;23: 538-42.
- Reichman BL, Chessex P, Putet G: Partition of energy metabolism and energy cost of growth in the low birth weight infant. Pediatrics 1982;69:446-51
- Catzeflis C, Schutz Y, Micheli JL, Welsch C, Arnaud MJ, Jequier E: Whole body protein synthesis and energy expenditure in very low birth weight infants. Pediatr Res. 1985;19:679-87
- Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH: Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. J Pediatr 1981;99:115-9
- Pineault M, Chessex P, Bisailon S: Total parenteral nutrition in the newborn : impact of the quality of infused energy on nitrogen metabolism. Am J Clin Nutr 1988;47:298-304.
- Sauer PJJ, Pencharz PB: Glucose oxidation rates in newborn infants measured with indirect calorimetry (U-13 C) glucose. Clin Sci 1986; 70: 587-93.
- Chessex P, Gagne G, Pineault M: Metabolic and clinical consequences of changing from high-glucose to high-fat regimens in parenterally fed newborn infants. J Pediatr 1989;115:992-7

PROTEINE

Le difficoltà nella valutazione dei fabbisogni proteici del neonato pretermine sono determinate dalla mancanza di una definizione univocamente accettata degli scopi della terapia nutrizionale in questi pazienti. La maggior parte degli autori è concorde nell'accettare i seguenti criteri-base per la valutazione e la definizione dei fabbisogni proteici nel pretermine:

il raggiungimento di un guadagno proteico il più possibile simile a quello di un feto sano di pari età post-concezionale

l'ottenimento di uno sviluppo staturale e psicomotorio nei limiti di normalità per un neonato sano, a termine, di pari età post-concezionale.

È stato spesso suggerito di attribuire il ruolo di gruppo di controllo al feto in utero o al neonato pretermine alimentato con latte materno, ma entrambi questi modelli hanno differenti substrati biologici. Il feto è sottoposto a cambiamenti fisiologici molto maggiori rispetto al neonato pretermine, mentre il neonato pretermine alimentato con latte materno presenta generalmente un incremento ponderale ridotto e quindi non paragonabile al feto di pari età post-concezionale.

Resta inoltre da sottolineare il fatto che le indicazioni della letteratura in materia di apporti proteici tendono a prestare scarsa attenzione ai singoli componenti delle proteine, ovvero agli aminoacidi.

Benchè sia stato definito, per ogni aminoacido essenziale, l'apporto necessario a mantenere un bilancio azotato equilibrato nell'adulto, e una normale crescita con bilancio azotato positivo nel bambino, non si hanno informazioni analoghe per quanto riguarda il neonato VLBW.

Il principale obiettivo della somministrazione di aminoacidi per via parenterale nel pretermine è quello di evitare l'utilizzo delle proteine strutturali dell'organismo a scopo energetico, con distruzione netta di massa magra, e di permettere una ritenzione azotata positiva, rispettando il corretto rapporto fra calorie e proteine: ciò si ottiene fornendo 1 g di azoto ogni 150 Kcal (1 g di azoto è contenuto in 6.25 g di aminoacidi, perciò tale rapporto equivale a circa 1 g di proteine ogni 25 Kcal fornite). La prevenzione del catabolismo proteico è particolarmente importante nel pretermine, specie se affetto da patologia, per il quale è indicato un apporto di aminoacidi per via parenterale fin dal primo giorno di vita, che permette inoltre una maggior tolleranza al glucosio, specie nel neonato ELBW. È stato stimato che nel neonato in nutrizione enterale l'apporto di 480 mg/Kg/die di azoto, sufficiente a riprodurre una ritenzione azotata simile a quella del feto, si raggiunge fornendo 3.5-4 g/Kg/die di aminoacidi con 120 Kcal/Kg/die non proteiche. In corso di NP tale obiettivo si raggiunge con 80-90 Kcal/Kg/die non proteiche e con 2.5-3.2 g/Kg/die di aminoacidi.

Il secondo obiettivo è evitare il rischio di sovradosaggio; è perciò consigliabile non eccedere apporti di 3.5 g/Kg/die che pongono il neonato a rischio di iperammoniemia, acidosi metabolica, iperaminoacidemia, coma isosmolare, colestasi e riduzione del Q.I. Tuttavia occorre tenere presente che in corso di stress (sepsi, ustioni, traumi, interventi chirurgici) il fabbisogno proteico aumenta in misura considerevole.

Il terzo obiettivo è quello di fornire al pretermine proteine adeguate da un punto di vista qualitativo. La risposta del neonato alla somministrazione di quantità differenti di proteine si evidenzia a livello di crescita, di risposta biochimica e di outcome neurologico. La crescita del pretermine alimentato con differenti tipi e quantità di proteine è tuttora oggetto di studio; le conoscenze attuali permettono di affermare comunque che il neonato pretermine ha fabbisogni proteici più elevati rispetto al neonato a termine. Tuttavia il parametro della crescita è troppo poco specifico quale marker della risposta alla somministrazione delle proteine, mentre riflette la composizione globale del tipo di alimentazione utilizzata. Il dosaggio delle proteine plasmatiche, dell'albumina e dell'azotemia riflettono in modo molto più preciso e specifico l'adeguatezza quantitativa degli apporti proteici. Il profilo aminoacidico plasmatico infine è un marker ancora più specifico e preciso dell'adeguatezza quantitativa ma soprattutto qualitativa degli apporti proteici. Viene quindi ribadita la necessità di modificare l'approccio classico nella valutazione dei fabbisogni proteici (basato sulla crescita e sul bilancio azotato) per puntare su studi che valutino le funzioni ed il metabolismo dei singoli aminoacidi (anche in considerazione delle importanti interazioni degli aminoacidi con la maturazione delle vie metaboliche e biochimiche dell'organismo, specie a livello del sistema nervoso centrale).

Nel neonato pretermine oltre agli otto aminoacidi essenziali per l'uomo (valina, isoleucina, leucina, treonina, metionina, triptofano, fenilalanina e lisina) sono essenziali anche istidina, cisteina, tirosina e taurina, che devono quindi essere supplementati per nutrizioni parenterali di lunga durata.

Per quanto concerne la scelta del prodotto da utilizzare, le soluzioni di aminoacidi cristallini sono sicuramente da preferirsi agli idrolisati proteici in quanto presentano minore rischio di iperammoniemia (per la presenza di adeguate quantità di arginina), maggiore flessibilità nella variazione della composizione e permettono una migliore ritenzione azotata. Dal 1986 è disponibile una miscela di aminoacidi cristallini (TPH060) opportunamente prodotta per soddisfare le esigenze del neonato: tale miscela è stata costituita sulla base di un calcolo matematico al fine di produrre un aminoacidogramma plasmatico simile a quello di un neonato sano a termine di 30 giorni di vita alimentato al seno due ore dopo il pasto.

Caratteristica della miscela è la costituzione per il 60% con aminoacidi essenziali (rappresentati prevalentemente dai ramificati valina, leucina ed isoleucina, che l'organismo utilizza prioritariamente in condizioni di apporto subottimale di proteine, e quindi frequentemente carenti). La quota di aminoacidi non essenziali è equilibrata e costituita da acido aspartico e glutammico (e non da elevate dosi di glicina, come in altre miscele). È inoltre presente N-acetil-tirosina (unica forma solubile della tirosina) e taurina (molecola osmoprotettrice cerebrale ed extracerebrale il cui deficit è stato associato ad anomalie dello sviluppo retinico). La miscela non contiene cisteina, estremamente labile in soluzione acquosa, che può comunque essere aggiunta estemporaneamente sotto forma di cisteina cloridrato. Tuttavia questo metodo non consente di raggiungere tassi fisiologici di cisteina senza correre il rischio di somministrare dosi eccessive di cloro con possibile acidosi ipercloremica legata in parte all'immaturità della funzione tubulare renale. La mancata somministrazione di cisteina di per sé non pregiudica la ritenzione azotata; tuttavia in condizioni di stress ossidativo si ha un aumento delle richieste di cisteina, che ha un ruolo importante nella bioattivazione dell'ossido nitrico endogeno e, come precursore del glutatione, potrebbe avere rilevanza nell'insorgenza e nell'evoluzione dell'ipertensione polmonare persistente e della RDS. Peraltro è vero che il fegato costituisce un importante deposito di cisteina (sotto forma di glutatione) che mette al riparo da deplezioni di cisteina per mancata supplementazione (per lo meno a breve termine).

Una promettente novità nel campo degli apporti aminoacidici in neonatologia è rappresentata somministrazione di glutamina in corso di nutrizione parenterale.

La glutamina è l'aminoacido libero più diffuso nell'organismo: nei fluidi extracellulari costituisce il 25% degli aminoacidi liberi e raggiunge il 60% nel muscolo scheletrico.

La glutamina agisce non solo come precursore per la sintesi proteica, ma anche quale metabolita intermedio in numerosi processi metabolici: è un precursore nella sintesi di purine, pirimidine, nucleotidi e aminozuccheri, è il più importante substrato per la ammoniogenesi renale e perciò prende parte nella regolazione del bilancio acido-base. Essendo l'aminoacido quantitativamente maggiore in circolo, la glutamina svolge il ruolo di carrier di azoto tra i tessuti; per la sua diversificata partecipazione nelle reazioni di transaminazione la glutamina può essere considerata come il vero regolatore della omeostasi degli aminoacidi.

La glutamina rappresenta un importante substrato metabolico per le cellule del tratto gastrointestinale; studi recenti hanno messo in evidenza che tutte le cellule rapidamente proliferanti (comprese quelle del sistema immunitario) dipendono strettamente dalla presenza di glutamina.

Gli stati ipercatabolici ed ipermetabolici si accompagnano a deplezione di glutamina, soprattutto a livello muscolare. L'intensità e la durata di questa deplezione sono direttamente correlate alla gravità dello stato morboso. Studi recenti hanno dimostrato che la perdita di glutamina è principalmente legata ad alterazioni del flusso di glutamina fra i vari organi: in pazienti catabolici la mobilizzazione di glutamina dal muscolo (e dal polmone) viene accelerata per fornire substrato all'intestino, al sistema immunitario e al rene.

Il principale organo di captazione della glutamina è l'intestino: la glutamina è essenziale per il mantenimento del metabolismo, della struttura e della funzione degli enterociti. È stato dimostrato che regimi nutrizionali parenterali non supplementati con glutamina portano ad un aumento della permeabilità della mucosa gastrointestinale, con possibile aumento della traslocazione batterica ed aumentato rischio di enterocolite necrotizzante e sepsi.

L'uso routinario della glutamina come substrato nutrizionale è stato per lungo tempo ostacolato dall'instabilità della molecola (specie durante i procedimenti di sterilizzazione) e della sua limitata solubilità. La ricerca di substrati alternativi ha portato alla produzione di un dipeptide sintetico stabile ed altamente solubile, la L-alanil-L-glutamina. Gli studi eseguiti su questa molecola hanno evidenziato che dopo somministrazione parenterale la L-alanil-L-glutamina viene rapidamente rimossa dal plasma senza accumulo nei tessuti e con irrilevante perdita urinaria. Un considerevole attività idrolasica intra ed extracellulare permette l'idrolisi del legame del dipeptide con liberazione di alanina e glutamina che si rendono disponibili per la sintesi proteica e/o per la produzione di energia. È stato dimostrato che l'attività idrolasica è efficiente anche nel neonato, sia a termine che pretermine.

I trials clinici su pazienti adulti condotti negli ultimi 10 anni hanno dimostrato i seguenti effetti della supplementazione con glutamina in pazienti ipercatabolici e/o malnutriti:

aumento di spessore, contenuto proteico e contenuto di DNA della mucosa intestinale

riduzione dei fenomeni di traslocazione batterica, dell'atrofia della mucosa intestinale, degli effetti collaterali dell'enterocolite

riduzione di steatosi epatica e di atrofia pancreatica

mantenimento della riserva epatica di glutatione e del pool intracellulare di glutamina

miglioramento dello status immunitario, riduzione di infezioni

aumentata sintesi proteica

aumentata ritenzione azotata

riduzione della durata del ricovero

In neonatologia vi sono al momento pochi dati sull'uso della glutamina; tuttavia gli studi isotopici e clinici disponibili permettono di ipotizzare nel neonato VLBW un ruolo della glutamina nella prevenzione delle infezioni, nella promozione della maturazione e del mantenimento dell'integrità anatomica della mucosa gastrointestinale con migliorata tolleranza alla nutrizione enterale, nel mantenimento della funzione immunitaria, nella promozione della maturazione del tessuto polmonare, nella protezione delle cellule polmonari dal danno da radicali liberi, nella riduzione della durata della degenza. Inoltre non si sono osservati effetti tossici della somministrazione parenterale di glutamina (a concentrazioni pari al 20% dell'apporto aminoacidico totale) in neonati pretermine VLBW.

Bibliografia

- Heims R.A., Christensen M.L., Mauer E.C., Storm M.C.: Comparison of a pediatric versus standard amino acid formulation in preterm neonates requiring parenteral nutrition. *J Pediatr* 987;110:466.
- Heird W.C., Hay W., Heims R.A., Storm M.C., Kashyap S., Dell R.B.: Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988;81:41.
- Kalenga M., Henquin J.C.: Protein deprivation from the neonatal period impairs lung development in the rat. *Pediatr Res* 1987;22:45.
- Pereira G.R.: La nutrizione parenterale nei prematuri: aminoacidi, carboidrati, lipidi. *Nutr Support Serv* 1984;4:6.
- Rahia N.C.: Proteins. In "Nutritional problems in very low birth weight infants" Delfino ed. 1984 :71.
- Rassin D.K. Aminoacids requirement and prophiles in total parenteral nutrition. In " Total Parenteral Nutrition " Lebenthal E. ed. Raven Press, New York, 1986:5.
- Schroder H., Paust H. Plasma amino acids in supplementary parenteral nutrition of preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:302.
- Trachtman H., Barbour R., Sturman J.A., Finberg L. Taurine and osmoregulation: taurine is a cerebral osmoprotective molecule in chronic hypernatremic dehydration. *Pediatr Res* 1988;23:35.
- Vinton N.E., Laidlaw S.A., Ament M.E., Kopple J.D. Taurine concentrations in plasma, blood cells, and urine of children undergoing long term total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1987;21:399.
- Wu P., Edwards N.B., Storm M.C. Characterization of the plasma amino acid pattern of normal breast-fed infants. *J Pediatr* 1986;110:466.
- Cauderay M, Schutz J, Micheli JL, et al. Energy-nitrogen balances and protein turnover in small and appropriate for gestational age LBW infants. *Eur J Clin Nutr* 1988, 42:125
- Ziegler EE. Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994, 10:69
- Saini J, MacMahon P, Morgan JB, et al. Early parenteral feeding of aminoacids. *Arch Dis Child* 1989; 64:1362
- Rivera AJ, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous aminoacids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Ped Res* 1993, 33:106
- Van Goudover JB, Colen T, Wattimena JLD, et al. Aminoacids supplementation in preterm infants: effects on serum aminoacid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995, 127:458
- Darmaun D., Roig JC, Auestad N et al. Glutamine metabolism in VLBW infants. *Pediatr Res* 41 :391, 1997
- Neu J, Roig JC, Meetze WH et al. Enteral glutamine supplementation for VLBW infants decrease morbidity. *J Pediatr* 131:691, 1997
- Roig JC, Meetze WH, Auestad N et al. Enteral glutamine supplementation for the VLBW infant: plasma amino acid concentrations. *J Nutr* 126:1115S, 1996
- Lacey JM, Crouch JB, Benfell K et al. The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *JPEN* 20:74, 1996

CARBOIDRATI

I carboidrati rappresentano la principale e, nel passato, spesso l'unica fonte energetica per il neonato in NP; abbandonati i tentativi di utilizzare fruttosio, galattosio, sorbitolo, xilitolo, alcool etilico, corpi chetonici, il glucosio resta, per il suo facile utilizzo soprattutto a livello del sistema nervoso centrale (SNC), la molecola ormai universalmente usata.

Il mantenimento di una corretta omeostasi del glucosio nel neonato, in particolare se pretermine, è spesso difficoltoso per la tendenza all'ipoglicemia (scarse scorte e difficoltoso metabolismo del glicogeno epatico) ed al tempo stesso per la facilità con cui si manifesta l'iperglicemia per la scarsa tolleranza al carico esogeno. Il buon controllo della omeostasi glucidica comporta un migliore apporto calorico ed una riduzione della morbidità per i noti effetti dell'ipoglicemia sul SNC e per i non meno pericolosi effetti dell'iperglicemia sulla diuresi di tipo osmotico, sull'osmolarità plasmatica e sul SNC.

Il limite di tolleranza del neonato VLBW al carico esogeno endovenoso è stato fissato in 6 mg/Kg/min.; tale limite tenderebbe ad aumentare col progredire dell'età postnatale anche se alcuni autori ritengono che tutto il periodo neonatale (prime 4-5 settimane di vita) sia caratterizzato da una bassa tolleranza al glucosio, sia in condizioni di benessere ma soprattutto di stress.

L'A.A.P. consiglia di iniziare l'infusione di glucosio con carichi non eccedenti 5 mg/Kg/min. e di aumentare gradualmente sino a 15 mg/Kg/min., evitando episodi di iperglicemia. In base alle indicazioni di Yu⁴⁷ i fenomeni di iperglicemia possono essere minimizzati utilizzando l'infusione di glucosio a 6-8 g/Kg/die ed aumentando gradualmente fino ad un max di 18-20 g/Kg/die 2-3 settimane dopo la nascita.

Indipendentemente dalla tolleranza metabolica nei confronti del glucosio, è opportuno non superare il limite di 14-15 mg/Kg/min. che rappresenta la soglia oltre la quale il glucosio non viene direttamente ossidato ma viene immagazzinato come energia sotto forma di lipidi; tale deposizione di tessuto adiposo ha un costo energetico pari al 15% delle calorie somministrate in eccesso.

Secondo Meetze, nei neonati ELBW l'iperglicemia ha un'incidenza variabile dal 40% all'80%⁴⁸. La causa non è ancora del tutto chiara, ma spesso è collegata ad una resistenza insulinica che può essere di tipo periferico oppure legata ad una persistente produzione di glucosio da parte del fegato durante l'iperglicemia. La ridotta tolleranza glucidica nel VLBW risiederebbe in una mancata soppressione della produzione endogena di glucosio in corso di somministrazione esogena; nell'adulto la produzione endogena di glucosio è soppressa dalla infusione di glucosio ed i livelli di glicemia fungono da regolatori della glucogenesi. Il neonato piccolo per l'età gestazionale (SGA), pur presentando una produzione endogena più elevata rispetto all'appropriato per l'età gestazionale (AGA), non presenta una diversa risposta all'infusione glucidica in termini di soppressione della risposta endogena.

Come dimostrato da Cowett, il neonato VLBW sottoposto ad un carico glucidico di 8 mg/Kg/min. non presenta variazioni della glicemia né dell'insulinemia; tale dosaggio è quindi assolutamente scevro da rischi di intolleranza. Tuttavia i neonati in stato di stress possono presentare iperglicemia anche per carichi molto bassi (4 mg/Kg/min.), come se in questi soggetti il pancreas rispondesse in maniera insufficiente alla infusione di glucosio. Per migliorare la tolleranza, in particolare nei neonati in stato di stress, è stata proposta l'infusione contemporanea di insulina che permette la somministrazione di maggiori quantità di glucosio con conseguente maggiore apporto calorico.

Questi dati sono stati confermati dallo studio caso-controllo randomizzato di Meetze² (33 reclutati, 11 trattati con restrizione glucidica e 12 con infusione di insulina) che evidenzia come, per mantenere una glicemia tra 80-160 mg/dl, sia nettamente più vantaggioso l'utilizzo dell'infusione continua di insulina (0.1 U/Kg/h, da un minimo di 0.01 fino ad un massimo di 1 U/Kg/h tramite pompa su una linea secondaria a quella della NP. per poterne modulare la velocità di infusione sulla base dei valori di glicemia), rispetto ad una diminuzione di apporto glucidico (fino ad un minimo di 5 mg/Kg/min). Secondo questo studio tale dose di insulina appare sicura e aiuta a mantenere un adeguato apporto calorico con ottimo controllo della glicemia. Se si dovesse diminuire l'apporto glucidico per prevenire l'iperglicemia. Sunehag⁴⁹ ha dimostrato che i VLBW possono mantenere una normoglicemia attraverso la produzione di glucosio mediante la gluconeogenesi partendo dagli AA ed in maggior misura dal glicerolo.

Si ritiene comunque che l'utilizzo di insulina sia da riservare ai casi di iperglicemia persistente con apporti di glucosio bassi (6-8 mg/Kg/min.), ponendo grandissima attenzione ad evitare episodi di ipoglicemia, di dimostrata maggiore pericolosità.

Alcuni autori sostengono l'esistenza di una discreta correlazione tra tasso glicemico e produzione endogena di glucosio; tale correlazione cesserebbe comunque nei neonati con pregressi episodi di ipoglicemia. Pertanto la possibilità di fornire un adeguato apporto calorico in questa categoria di neonati a bassa tolleranza glucidica è legata alla somministrazione contemporanea di lipidi, che a sua volta influirebbe sulla omeostasi glucidica in senso iperglicemizzante. L'aumentata quantità di acidi grassi liberi ridurrebbe infatti la tolleranza glucidica, forse attraverso la riduzione della attività insulinica (l'insulinemia è invece aumentata), per diminuzione della glicolisi o per aumento della glucogenesi. Anche il glicerolo, presente in discreta quota nelle emulsioni lipidiche, potrebbe giocare un ruolo nella variazione della tolleranza glucidica per

contemporanea infusione di glucosio e lipidi. Inoltre l'infusione di lipidi permette di non superare, per fornire un adeguato apporto calorico, la soglia di ossidazione diretta del glucosio oltre la quale, come già accennato, si assiste a deposizione di grasso a livello epatico con conseguente steatosi.

La spesa energetica è diversa nel prematuro in ventilazione assistita o in respiro spontaneo. Forsyth⁵⁰ ha dimostrato (studio con 86 casi di cui 27 ventilati sottoposti a nutrizione parenterale, 37 casi non ventilati in nutrizione parenterale e 22 casi non ventilati sottoposti a nutrizione enterale) come la spesa energetica è minore nel neonato sottoposto a ventilazione assistita rispetto al neonato che respira spontaneamente, soprattutto nelle prime tre giornate di vita. Il quoziente respiratorio (RQ) dei neonati in NP e ventilati è maggiore rispetto a quelli nutriti per via enterale in respiro spontaneo, ed esiste una correlazione positiva tra utilizzo di glucosio e aumento di RQ. L' introduzione di lipidi dal 1° giorno permetterebbe non solo di aumentare l' apporto calorico ma di diminuire il RQ. La produzione di CO₂⁵¹ non sarebbe significativa se si utilizza un apporto glucidico compreso tra 8 g/Kg/die e 12 g/Kg/die subito dopo la nascita.

Lo studio di Yunis⁵² su 6 pazienti broncodisplasici e 6 controlli, dimostra che a maggiori apporti di glucosio corrispondono un aumento del consumo di ossigeno, della produzione di CO₂ e della spesa energetica.

Chessex⁵³ studia 10 pretermine in ventilazione meccanica e NPT esclusiva, con regimi parenterali differenti per gli apporti di glucosio (10 g/Kg/die vs 14 g/Kg/die) e grassi (1 g/Kg/die vs 2 g/Kg/die). I maggiori apporti di glucosio determinano una aumentata produzione di CO₂ ma la pCO₂ rimane invariata grazie ad un aumento compensatorio della ventilazione alveolare. Il consumo di O₂ rimane stabile, e si ha anzi un miglioramento della pO₂.

Lo studio di 26 casi di Salas Salvado⁵⁴ su neonati a termine con problemi chirurgici e NPT evidenzia che la produzione di CO₂, la ventilazione minuto e la pO₂ sono massimi nel gruppo con aumentato apporto glucidico (19 g/Kg/die, 17 g/Kg/die o 14 g/Kg/die) ma senza significative differenze sul consumo di O₂ e pCO₂.

Sulla necessità di utilizzare solo glucosio nei primi giorni di vita ci sono idee contrastanti. Di sicuro interesse pratico è la dimostrazione che l'infusione contemporanea di glucosio ed aminoacidi nelle prime ore di vita permette di migliorare la tolleranza glucidica: questo fenomeno sarebbe da ricondurre all'azione di stimolo che gli aminoacidi svolgono sulla produzione di insulina (nel feto la produzione di insulina è regolata dal flusso transplacentare di aminoacidi).

Murdoch⁵⁵ ha paragonato tre schemi di nutrizione parenterale da utilizzare nei primi due giorni di vita (glucosata 10% , glucosata 10% + aminoacidi e glucosata 10% + aminoacidi e lipidi) ed ha dimostrato che la restrizione postnatale di sostanze nutrienti può causare importanti disturbi metabolici che possono essere prevenuti con l' utilizzo precoce di aminoacidi e lipidi.

I problemi di ordine pratico dell'infusione glucidica sono connessi alle modalità di sospensione della NP e alla concentrazione del glucosio nelle sacche di infusione.

Il rischio di ipoglicemia per i neonati in NP si limita ai casi di sospensione brusca dell'infusione o ai casi di NP periferica in cui non si proceda rapidamente a riposizionare una agocannula precedentemente dislocata o non funzionante.

L'osmolarità delle soluzioni di NP è determinata per lo più dalla concentrazione del glucosio; per tale motivo concentrazioni superiori al 13% impongono l'utilizzo di un accesso venoso profondo.

Bibliografia

⁴⁷ YuVY. Principles and practice of parenteral nutrition in the neonatal period. Acta Med Port 1997 Feb-Mar; 10(2-3):185-96

⁴⁸ Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. Biol Neonate 1998; 74(3):214-21

⁴⁹ Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. Diabetes 1999 Apr; 48(4):791-800

⁵⁰ Forsyth JS, Crighton A. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. Energy expenditure and respiratory quotient of ventilated and non-ventilated infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995 Jul;73 (1): F4-7

⁵¹ Forsyth JS., Murdoch N., Crighton A. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. Randomized study of energy substrate utilization, nitrogen balance and carbon dioxide production. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995 Jul;73 (1): F13-6

-
- ⁵² Yunis KA., Oh W.: Effects of intravenous glucose loading on oxygen consumption, carbon dioxide production and resting energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 115:127
- ⁵³ Chessex P., Belanger S., Piedboeuf B., Pineault M. Influence of energy substrates on respiratory gas exchange during conventional mechanical ventilation of preterm infants. *J Pediatr* 1995 Apr;126(4):619-24
- ⁵⁴ Salas Salvado J., Molina J., Figueras J., Massò J., Marti-Henneberg C., Jimenez R. Effect of the quality of infused energy on substrate utilization in the newborn receiving total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1993; 33:112
- ⁵⁵ Murdoch N., Crighton A., Nelson LM., Forsyth JS. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose, amino acids and lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995 Jul;73(1):F8-12

LIPIDI

L'uso di emulsioni lipidiche per via endovenosa ha due obiettivi principali: prevenire la carenza degli acidi grassi essenziali e contribuire, insieme all'apporto glucidico, a soddisfare il fabbisogno energetico del neonato. Se il primo obiettivo è raggiungibile con apporti di 0,5 – 1 g/Kg/die il secondo necessita di apporti fino a 3 – 3,5 g/Kg/die, non sempre tollerati dal neonato prematuro e/o patologico e potenzialmente associati ad effetti collaterali negativi ⁵⁶.

Le emulsioni lipidiche disponibili derivano dall'olio di soia (INTRALIPID), di soia e di semi di girasole (LIPOSYN) o di soia e olio d'oliva (CLINOLEIC), e sono costituite prevalentemente da trigliceridi a lunga catena e da fosfolipidi del tuorlo d'uovo come emulsionanti. Esistono inoltre miscele ad alto contenuto di MCT derivate da olio di soia ed olio di cocco (LIPOFUNDIN 50/50) il cui rationale si basa sulla teorica maggiore velocità di idrolisi e di ossidazione.

Le miscele lipidiche sono tutte dotate di bassa osmolarità e sembrano esercitare un effetto protettivo sull'endotelio venoso ⁵⁷; inoltre garantiscono un contenuto calorico di 1,1 Kcal/ml al 10% e di 2 Kcal/ml al 20%.

METABOLISMO

La lipoproteinlipasi endoteliale, in presenza dell'apoproteina CII, idrolizza le particelle lipidiche, molto simili ai chilomicroni, liberando glicerolo e acidi grassi; questi ultimi possono restare nel sangue legati all'albumina, essere ossidati a scopo energetico da fegato, cuore o massa muscolare o riesterificati a trigliceridi ed accumulati nel tessuto adiposo.

La "clearance" dei lipidi nel sangue viene generalmente valutata con i livelli ematici di trigliceridi; tuttavia non si conosce ancora il livello massimo che può essere tollerato senza effetti negativi. Considerando sia la concentrazione ematica media dei trigliceridi nei neonati alimentati per via enterale che le modifiche del Colesterolo, Fosfolipidi e VLDL in funzione dei valori sierici di trigliceridi, attualmente si ritiene corretto mantenere il loro livello ematico al di sotto di 200 mg/dl ⁵⁸.

L'efficacia dell'idrolisi varia in funzione di numerosi parametri, primo tra tutti l'età gestazionale del neonato, ancor più predisposto all'overload lipidico se patologico e/o con ritardo di crescita intrauterina ⁵⁹.

VELOCITÀ D'INFUSIONE

La somministrazione "veloce" (8-16h) comporta una significativa fluttuazione età gestazionale dipendente dei livelli di trigliceridi, colesterolo e acidi grassi plasmatici: al contrario, questi indici appaiono molto più stabili in corso di infusione "lenta" (24 h), che è associata ad un'incidenza di iperlipidemia significativamente minore ^{60, 61}.

APPORTO

La tolleranza è funzione della quantità infusa per unità di tempo per unità di peso: 0,04 - 0,12 g/Kg/h sono ben tollerati in condizioni standard ^{62, 63}.

Non risultano specifiche indicazioni relative alla progressione degli apporti, nè alcuna evidenza relativa alla necessità di una graduale introduzione dei lipidi ⁶⁴; tuttavia sembra più razionale un aumento progressivo, sia per ridurre il rischio di iperlipidemia sia perchè è più facile ridurre l'apporto ad un livello che si conosce come ben tollerato.

EPARINA

L'eparina libera la lipoproteinlipasi endoteliale aumentandone significativamente i livelli circolanti; ciò determina tuttavia anche un incremento di trigliceridi, colesterolo ed acidi grassi, la maggior parte dei quali non è utilizzata. Al momento non esistono dunque elementi convincenti per suggerire l'uso di eparina con l'obiettivo di migliorare la clearance dei lipidi ^{7, 65}.

COMPOSIZIONE

Le emulsioni al 20% sono meglio tollerate di quelle al 10%. Il motivo risiede nella minor componente fosfolipidica a parità di contenuto in trigliceridi; l'eccesso di fosfolipidi porta infatti alla formazione di liposomi che, accumulando colesterolo libero, albumina e apoproteine, formano la Lipoproteina X in grado di interferire con l'azione della lipoproteinlipasi per competizione con trigliceridi e LDL ^{66, 67, 68, 69}.

Non esiste inoltre alcun dato di miglior tolleranza o di migliori esiti clinici che giustifichi l'uso prioritario di miscele ricche di MCT ^{70, 71}.

CARNITINA

La carnitina facilita il trasporto degli acidi grassi a lunga catena attraverso la membrana mitocondriale, migliorandone le possibilità di ossidazione. Nei neonati prematuri, caratterizzati da scarsi depositi e limitate capacità di sintesi, la nutrizione parenterale priva di carnitina è associata a bassi livelli sia nel sangue che nei tessuti. Il significato clinico di tale dato è tuttavia ancora incerto; studi in vitro hanno infatti dimostrato che

la β -ossidazione degli acidi grassi viene compromessa soltanto quando i livelli tissutali di carnitina sono inferiori al 10% dei valori normali⁷². Inoltre, una revisione sistematica di 6 trials randomizzati controllati in cui la carnitina veniva aggiunta alla nutrizione parenterale in dosi comprese tra 8 e 24 mg/Kg/die, per un periodo variabile tra i 6 giorni e le 40 settimane di età post-concezionale, non ha mostrato alcuna differenza rispetto al gruppo di controllo in termini di crescita ponderale e tolleranza lipidica⁷³.

È possibile che siano necessari apporti maggiori di carnitina, tenendo conto che una posologia di 48 mg/Kg/die è stata associata ad un aumentato metabolismo con ridotto deposito di grassi e proteine⁷⁴. La somministrazione di carnitina potrebbe essere utile in condizioni particolari come nei soggetti in NP esclusiva protratta e nei neonati SGA, generalmente esclusi dalle popolazioni studiate.

INIZIO DELLA SOMMINISTRAZIONE

Il razionale per l'inizio precoce (< 72 ore di vita) dell'infusione di lipidi si basa sulla necessità di soddisfare prima possibile il fabbisogno calorico del neonato in NP con una soluzione a bassa osmolarità, che riduca la quota calorica sostenuta dal solo glucosio e con essa il rischio di iperglicemia e di un'eccessiva produzione di anidride carbonica. Esistono inoltre dati a favore dell'effetto dei lipidi nel migliorare la tolleranza all'iperossia sia in vivo che in vitro, in contrasto con altri studi che sostengono una maggiore vulnerabilità dei grassi polinsaturi alla perossidazione^{75, 76, 77}.

I trials clinici condotti con l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza dell'introduzione precoce (I – VII giorno di vita) dei lipidi endovena, se da un lato non hanno dimostrato alcun beneficio su esiti come la broncodisplasia e la ROP, hanno però escluso un aumento del rischio di effetti collaterali significativi⁷⁸.

LIPIDI E FUNZIONE POLMONARE

Esistono numerose segnalazioni relative al potenziale danno delle emulsioni lipidiche sul polmone del neonato prematuro. La maggior parte di queste osservazioni è tuttavia caratterizzata da una debole metodologia di studio o derivata da condizioni sperimentali molto lontane dalla routine clinica^{21, 22, 23, 80, 81, 82}.

Recentemente è stato suggerito un uso piuttosto cauto dei lipidi endovena in condizioni di ipertensione polmonare, giustificato da un aumento delle resistenze vascolari polmonari, mediato dal trombossano. Anche in questo caso tuttavia la segnalazione si fonda su dati biochimici e strumentali che non si associano a sostanziali modifiche dei parametri clinici ed emogasanalitici⁸³.

LIPIDI E BILIRUBINA

L'uso di lipidi in corso di ittero è stato molto discusso: gli acidi grassi liberati durante l'idrolisi potrebbero spostare la bilirubina dal carrier albumina aumentando il rischio di ittero nucleare. Studi in vivo hanno dimostrato che un rapporto molare di meno di 6 tra acidi grassi liberi e albumina non si associa a spiazzamento della bilirubina⁸⁴. Nella pratica clinica, con l'apporto di lipidi generalmente utilizzato, è molto improbabile che si arrivi ad un rapporto molare AG liberi/Albumina maggiore di 3^{85,86,87}. Non esiste inoltre alcun dato di letteratura che abbia attribuito un' aumentata incidenza di ittero nucleare all'uso di lipidi endovena nel prematuro.

LIPIDI E PEROSSIDAZIONE

Le emulsioni lipidiche, contenendo una quota elevata di acidi grassi polinsaturi, sono altamente suscettibili alla perossidazione, i cui prodotti possono in teoria innescare il danno tessutale da radicali liberi^{88,89,90}. Una quantità molto variabile di lipoperossidi è presente nell'emulsione già prima dell'infusione e può aumentare sensibilmente con l'esposizione alla luce ambientale (3 volte) e alla fototerapia (13 volte)^{91, 92}. Anche in assenza di correlazioni convincenti tra livello di lipoperossidi circolanti e patologia, è consigliabile schermare la sacca e la linea infusoriale.⁹³

CONCLUSIONI

| | |
|-----------------------|--------------------------------|
| inizio | I – VII giorno di vita |
| apporto iniziale | 0,5 – 1 g/Kg |
| incremento | 0,5 - 1 g/Kg/die fino a 3 g/Kg |
| app. calorico NP | 30 – 40% |
| infusione | continua |
| composizione | olio di soia - LCP |
| concentrazione | 20% |
| carnitina | No |
| eparina | no |
| protezione dalla luce | si |
| livelli max colest/tg | 200 mg% |

utilizzo in corso di:

| | |
|-------------------|--|
| RDS | Si - Cautela se grave ipertensione polmonare |
| iperbilirubinemia | Si - Cautela se BT > 12 mg/dl |
| sepsi | Si - Monitoraggio tolleranza lipidica |

Bibliografia

- ⁵⁶ Van Aerde J et al. Metabolic consequences of increasing energy intake by adding lipid to parenteral nutrition in full term infants. *Am J Clin Nutr* 1994;59:659-62
- ⁵⁷ Pineault M, Chessex P, Piedboeuf B, Bisailon S. Beneficial effect of coinfecting a lipid emulsion on venous patency. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 1989;13:637-640
- ⁵⁸ Decsi T, Molnar D, Klujber L. Lipid levels in very low birth weight preterm infants. *Acta Paediatr* 1990;79:577-580
- ⁵⁹ De Leeuw R, Kok K, De Vries J, Beganovic N. Tolerance of intravenously administered lipid in newborns. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:52-56
- ⁶⁰ Kao LC, Cheng MH, Warburton D. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1989;104:429-35
- ⁶¹ Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, Dutton EP, Menchaca EM, Puleo-Schepcke BA. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988;142:145-52
- ⁶² Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, McNelis WG, Richardson LL, Spence V, Polin RA, Pereira GR, Hamosh P. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988;112:94-8
- ⁶³ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of intravenous fat emulsions in pediatric patients. *Pediatrics* 1981;68:738-743
- ⁶⁴ Heird WC. Parenteral feeding. In: Sinclair JC, Bracken MB, eds. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press, 1992:141-155
- ⁶⁵ Berkow SE, Spear ML, Stahl GE, Gutman A, Polin RA, Pereira GR, Olivecrona T, Hamosh P, Hamosh M. Total parenteral nutrition with intralipid in premature infants receiving TPN with heparin: effect on plasma lipolytic enzymes, lipids, and glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:581-8.
- ⁶⁶ Cairns PA, Wilson DC, Jenkins J, McMaster D, McClure BG. Tolerance of mixed lipid emulsion in neonates: effect of concentration. *Arch Dis Child FN Ed* 1996;75:F113-6
- ⁶⁷ Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, Dahlan W, Coussaert E, Bihain BE, Carpentier YA. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989;115:787-93
- ⁶⁸ Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Dahlan W, Coussaert E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in LBW infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992;121:759-63
- ⁶⁹ Gohlke BC, Fahnenstich H, Kowalewski. Serum lipids during parenteral nutrition with a 10% lipid emulsion with reduced phospholipid emulsifier content in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:505-509
- ⁷⁰ Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, et al. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996;12:231-238
- ⁷¹ Liet JM, Piloquet H, Marchini JS, Maugere P, Bobin, C, Roze JC, Darmaun D. Leucine metabolism in preterm infants receiving parenteral nutrition with medium-chain compared with long-chain triacylglycerol emulsions. *Am J Clin Nutr* 1999;69:539-43
- ⁷² Long CS, Haller RG, Foster DW, McGarry JD. Kinetics of carnitine-dependent fatty acid oxidation: implications for human carnitine deficiency. *Neurology* 1982;32:663-6.
- ⁷³ Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. In: *Neonatal module of the Cochrane database of systematic reviews: Cochrane Collaboration, London: BMJ Publishing, 2000 (software)*.
- ⁷⁴ Sulkers EJ, lafeber HN, Degenhart HJ, et al. Effect of high carnitine supplementation on substrate utilization in low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990;13:133-140
- ⁷⁵ Brownlee et al. Early or late parenteral nutrition for the sick preterm infant? *Arch Dis Child*;1993;69:281-283
- ⁷⁶ Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr* 1988;113:1083-88
- ⁷⁷ Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr* 1993;123:975-82
- ⁷⁸ Fox GF, Wilson DC, Ohlson A. Effects of early versus late introduction of intravenous lipid to preterm infants on death and chronic lung disease: Results of meta-analysis. *Pediatr Res* 1998;43:214A
- ⁷⁹ Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, Menchaca EM, West DL. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986;78:79-84

-
- ⁸⁰ Cooke RW. Factors associated with chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1991 Jul;66(7 Spec No):776-9
- ⁸¹ Levene MI, Batisti O, Wigglesworth JS, Desai R, Meek JH, Bulusu S, Hughes E. A prospective study of intrapulmonary fat accumulation in the newborn lung following intralipid infusion. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73(4):454-60.
- ⁸² Periera GR, Fox WW, Stanley CA, Baker L, Schwartz JG. Decreased oxygenation and hyperlipemia during intravenous fat infusions in premature infants. *Pediatrics*. 1980;66(1):26-30
- ⁸³ Prasertsom W, Phillipos EZ, Van Aerde JE et al. Pulmonary vascular resistance during lipid infusion in neonates. *Arch Dis Child* 1996;74:F95-98
- ⁸⁴ Andrew G, Chan G, Schiff D. Lipid metabolism in the neonate: the effect of the intralipid infusion on plasma triglyceride and free fatty acid concentrations in the neonate. *J Pediatr* 1976;88:273-279
- ⁸⁵ Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ et al. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr* 1991;119:615-623
- ⁸⁶ Adamkin DH, Radmacher PG, Klingbeil RL. Use of intravenous lipid and hyperbilirubinemia in the first week. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 1992;14:135-139
- ⁸⁷ Brans YW, Ritter DA, Kenny JD et al. Influence of intravenous fat emulsion on serum bilirubin in very low birth weight neonates. *Arch Dis Child* 1987;62:156-160
- ⁸⁸ Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993;91:83-7
- ⁸⁹ Kljuchnikov S, Pitkänen O, Raivio KO, Andersson S. Haemolysis in adult and neonatal erythrocytes caused by autoxidation of lipid emulsion (Intralipid). *Acta Paediatr* 1993;82:348-51
- ⁹⁰ Pitkänen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition *Pediatr Res* 1991;29:56-9
- ⁹¹ Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr* 1995;126:785-90
- ⁹² Laborie S, Lavoie JC, Chessex P. Increased urinary peroxides in newborn infants receiving parenteral nutrition exposed to light *J Pediatr* 2000;136:628-32
- ⁹³ Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, Winterbourn CC, Graham P, Sanderson KJ. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. *Acta Paediatr* 1996;85:1116-22

VITAMINE

I nati pretermine e di basso peso sono a rischio di carenze vitaminiche anche sintomatiche fin dalle prime settimane di vita per la concomitanza di vari fattori tra cui: minime scorte corporee di vitamine a fronte di elevati fabbisogni per far fronte agli stress metabolici e ossidativi delle prime settimane di vita e poi per assecondare una rapida crescita; ridotta tolleranza alla nutrizione enterale e ridotto assorbimento delle vitamine liposolubili per la abituale "steatorrea fisiologica" dei pretermine, specie in caso di concomitante colestasi.

La "storia" della NPT neonatale, specie negli anni 80, è infatti costellata di esperienze di quadri carenziali riguardanti anche vitamine che in condizioni "normali" non davano praticamente mai origine a quadri sintomatici. Da qui la consapevolezza della necessità di apporti bilanciati, completi e precoci in tutti i pretermine in NPT, specie se prolungata.

Fabbisogni e ruolo biologico delle singole vitamine nei pretermine sono stati oggetto di varie revisioni critiche e di alcuni studi, anche se raramente di tipo controllato, che in generale concordano sui seguenti punti:

Di nessuna vitamina è dimostrata con certezza l'utilità di apporti di tipo farmacologico. Non vi sono ad esempio sufficienti evidenze a favore di elevate dosi di vitamine A ed E nel minimizzare fenomeni ossidativi o incidenza e gravità di pneumopatie croniche, retinopatie e altre patologie.

Le vitamine vanno usate a dosi adeguate per soddisfare i normali fabbisogni, evitando sia carenze che eccessi potenzialmente dannosi.

Un fisiologico apporto vitaminico va garantito precocemente a tutti i pretermine VLBW, possibilmente già entro la prima settimana di vita.

È consigliabile l'uso di prodotti specificatamente studiati per la somministrazione parenterale in età pediatrica, seguendo attentamente le raccomandazioni del produttore riguardo tempi e modi della preparazione delle sacche per NPT.

In Italia sono disponibili solo due prodotti specifici impiegabili anche nel neonato: uno contiene le 4 vitamine liposolubili (Vitalipid Pediatrico) e uno le 9 idrosolubili (Solvit). Durante il loro impiego non è abitualmente necessario il ricorso ad altre integrazioni vitaminiche per via im o orale.

Le vitamine vanno aggiunte alle sacche poco prima dell'uso, per minimizzare fenomeni di degradazione e/o interazione con altri nutrienti. Varie vitamine e nutrienti come ad esempio i lipidi sono infatti instabili in presenza di calore, luce, ossigeno, per cui si raccomanda di minimizzare i residui di aria dalle sacche e di proteggere le linee di infusione da questi agenti fisici.

L'esposizione alla luce può essere ridotta con coprisacche di stoffa, fogli di alluminio o altre barriere. Esistono in commercio anche materiali per infusione opachi e altri che minimizzano l'entrata dell'ossigeno (sacche trilaminari).

È consigliabile somministrare Vitalipid e Solvit solo tramite NPT o comunque mediante infusione molto lenta.

- Il Vitalipid usa come veicolo delle vitamine l'Intralipid al 10%, che va considerato nel computo totale dei grassi infusi.

La stima dei fabbisogni vitaminici dei pretermine è approssimativa sia per la mancanza di adeguati studi controllati che per la difficoltà di adattare i fabbisogni dei singoli casi in base a molte variabili possibili tra cui: età gestazionale, peso e situazione nutrizionale pre e postnatale (comprese eventuali carenze materne), condizioni cliniche, rapporto tra nutrizione parenterale e enterale.

Di fatto le raccomandazioni, desunte e mediate da vari autori e pubblicazioni, sono riassunte nella tabella seguente.

A scopo esemplificativo sono elencati anche gli apporti ottenibili con Vitalipid Pediatrico e Solvit. Si noti che i dosaggi raccomandati dal produttore (1 ml/Kg/die per entrambi i prodotti) paiono appropriati solo per soggetti di 4 Kg e più. Per i pretermine sono invece opportuni apporti superiori, nell'ordine di 4-7 ml/die di Vitalipid e 2 ml/die di Solvit pena il rischio di apporti troppo bassi di alcune vitamine, e della A in particolare. Con tali apporti pare remoto il rischio di sovradosaggi e intossicazioni.

| Vitamine | | Vitalipid Pediatrico 1 ml | Soluvit 1 ml | Vitalipid 5 ml + Soluvit 2 ml | Apporti Consigliati Kg/die |
|---------------------|-----|---------------------------|--------------|-------------------------------|----------------------------|
| A | UI | 230 | - | 1150 | 1000 – 1500 |
| D | UI | 40 | - | 200 | 160 |
| E | mg | 0.7 | - | 3.2 | 2.8 |
| K | mcg | 20 | - | 100 | 80 |
| C ascorbico | mg | - | 10 | 20 | 25 |
| B1 tiamina | mg | - | 0.25 | 0.5 | 0.4 |
| B2 riboflavina | mg | - | 0.36 | 0.72 | 0.3 |
| B6 piridossina | mg | - | 0.4 | 0.8 | 0.2 |
| B12 cianocobalamina | mcg | - | 0.5 | 1 | 0.3 |
| PP niacina | mg | - | 4 | 8 | 7 |
| Ac pantotenico | mg | - | 1.5 | 0.3 | 2 |
| Biotina | mcg | - | 6 | 12 | 6 |
| Ac folico | mcg | - | 40 | 80 | 50 |

Composizione di due multivitaminici pediatrici somministrabili per via parenterale (Vitalipid Pediatrico e Soluvit) e apporti vitaminici totali ottenibili con l'infusione quotidiana di 5 ml di Vitalipid Pediatrico e 2 ml di Soluvit. Confronto con le raccomandazioni per i pretermine desunte da varie pubblicazioni scientifiche citate in bibliografia.

Bibliografia

- Greene HL, Hambridge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrition Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1324-1342
- Hay WW. Neonatal nutrition and metabolism. Mosby Ed. St Louis 1991: 143-170.
- Wahlig TM., Georgieff MK. The effects of illness on neonatal metabolism and nutritional management. In: *Clinics in Perinatology. Neonatal/Perinatal Nutrition*. 1995; 22:77.
- Steer PA, Lucas A, Sinclair JC. Feeding the low birth weight infant. In: Sinclair JC., Bracken MB. *Effective care of the newborn infant*. Oxford University Press. Oxford. 1992 :94.
- Tsang RC et al. Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Williams and Wilkins Ed. Baltimore. 1993. Pag. 87-133, 177-194.
- Klein S et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN* 1997; 21:133.
- Gallo U, Palazzo A, Amato A. Le vitamine: stabilità chimica nelle miscele per nutrizione parenterale e valutazione d'uso dei preparati commerciali. *Bollettino SIFO* 1997; 43:41-47
- Shenai JP et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 117:269.
- Pearson et al. Trial of vitamin A supplementation in VLBW infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992; 121:420.
- Robbins ST et al. Early vs delayed vitamin A supplementation in VLBW infants. *JPEN* 1993; 17:220.
- Italian Collaborative Group on Preterm delivery. Vitamin A supplementation in premature neonates with postnatal lung injury. *Int J Clin Pharm ther* 1996; 34:362-365
- Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkranz RA et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: has the dose been too low ? The NICHD Neonatal Research Network. *Early Hum Dev* 1997; 49:19-31.
- Philips B et al. Vitamin E levels in premature infants during and after intravenous multivitamin supplementation. *Pediatrics* 1987 ; 80 :680-683.
- De Vito V et al. Serum vitamin E levels in VLBW infants receiving vitamin E in parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1986; 10:63-65.
- Ronnholm KAR et al. Vitamin E supplementation in VLBW infants: long term follow-up at two different levels of vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:121-126.
- Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized controlled double masked trial. *Pediatrics* 1987 ; 79 : 489-500.
- Johnson L et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1989; 114:827-838.

Johnson L, Quinn GE, Abbasi S et al. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weight less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 1995;127:632-639.

Chiswick M et al. Vitamin E supplementation and periventricular hemorrhage in the newborn. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:370S-372S.

Fish WH et al. Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less. *Pediatrics* 1990 ; 85 :578-584.

Johnson L. et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birthweight 1500 grams or less. *Pediatrics* 1985; 75:619-638.

Arrowsmith JB et al. Morbidity and mortality among low birth weight infants exposed to an intravenous vitamin E product (E-Ferol). *Pediatrics* 1989; 83:244-249

Law MR et al. Is routine vitamin E justified in VLBW infants ? *Dev Med Child Neurol* 1990;32: 442-450

Italian Collaborative Group on Preterm delivery. Absorption of intramuscular vitamin E in premature babies. *Dev Pharmacol Ther* 1991;16:13-21

Doyle J, Vreman HJ, Stevenson DK et al. Does vitamin C cause hemolysis in premature newborn infants? Results of a multicenter double-blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:103-109.

Nakasaki H, Ohta M, Soeda J et al. Clinical and biochemical aspects of thiamine treatment for metabolic acidosis during total parenteral nutrition. *JPEN* 1997;13:110-117

Levy R, GR Herzberg, WL Andrews, JK Friel. Thiamine, riboflavin, folate and vitamin B12 status of low birth weight infants receiving parenteral and enteral nutrition, *JPEN* 1992; 16:241-247.

Friel JK, Andrews WL, Long DR et al. Thiamine, riboflavin, folate and vitamin B12 status of low birth weight infants receiving enteral nutrition, *J Ped Gastroent Nutr* 1996;22:289-295.

K Heiskanen et al. Low vitamin B6 status associated with slow growth in healthy breast-fed infants. *Pediatr Res* 1995; 38:740-746.

Worthington-White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:930-935.

OLIGOELEMENTI

Gli oligoelementi hanno ruoli indispensabili in numerosi processi metabolici. Dagli oligoelementi dipende l'attività di molti enzimi, così come l'integrità o attività biologica di proteine di primaria importanza nel metabolismo intermedio; dagli oligoelementi dipendono anche la struttura e la funzione degli organi subcellulari.

Come per tutti i nutrienti anche per gli oligoelementi esiste un apporto ottimale al di sotto del quale si possono manifestare quadri più o meno gravi di carenza e al di sopra dei quali si possono avere sintomi più o meno gravi di tossicità.

Il neonato pretermine è a particolare rischio di carenza di oligoelementi poiché questi vengono immagazzinati nel feto soprattutto nel III trimestre di vita intrauterina. Inoltre dopo la nascita intervengono altri possibili fattori di deficit: la scarsa conoscenza dei fabbisogni può portare a inadeguatezza degli apporti; la rapida crescita e le risposte cataboliche agli stress postnatali possono rapidamente a deplezione delle (peraltro scarse) riserve. Infatti, come avviene anche nei bambini più grandi, il recupero dopo infezioni, patologie varie e malnutrizione avviene in fase anabolica ed è proprio in questa fase che si rendono manifesti i segni della carenza di oligoelementi. Perciò il deficit di oligoelementi trova la sua origine nel periodo neonatale precoce, sebbene la manifestazione clinica sia in genere evidente dopo diverse settimane di vita.

Le comuni soluzioni infusionali contengono una quantità trascurabile di oligoelementi. Il basso apporto non è tuttavia l'unico elemento di rischio per deficit di oligoelementi: si possono verificare situazioni di aumentata escrezione, aumentata utilizzazione o ridotto legame con i carriers plasmatici.

Il monitoraggio della concentrazione plasmatica degli oligoelementi non è dato di grande utilità perché non sempre rispecchia fedelmente la concentrazione tissutale. Gli oligoelementi sono presenti in circolo legati alle proteine e non sempre sono in libero equilibrio con i depositi tissutali. In pratica, i livelli circolanti di un oligoelemento possono non rifletterne la reale biodisponibilità. Durante i periodi di scarso apporto può avvenire una mobilizzazione dei depositi tissutali; tuttavia questo meccanismo non sempre è efficace in quanto gli oligoelementi tissutali che si trovano incorporati all'interno di enzimi non possono essere mobilizzati e quindi non sono biodisponibili. Inoltre in condizioni anaboliche e di crescita tissutale si verifica un afflusso di oligoelementi all'interno delle cellule e tale meccanismo ne riduce la biodisponibilità.

La carenza clinica di un oligoelemento non può quindi essere definita semplicemente sulla base del dosaggio plasmatico poiché dipende strettamente anche da altri fattori quali l'età, lo stato nutrizionale e metabolico, la disponibilità di agonisti o di antagonisti. Infine occorre ricordare che un deficit di oligoelementi può provocare delle alterazioni nelle funzioni dell'organismo anche senza giungere ad una manifestazione clinica evidente.

FABBISOGNO DI OLIGOELEMENTI NELLA NPT NEONATALE ^{94 95}

Durante il periodo transizionale (prima settimana di vita), quando le condizioni cliniche del pretermine sono più instabili, l'apporto di oligoelementi può non essere necessario (ad eccezione forse dello zinco) poiché è improbabile che in questo breve periodo si instaurino delle carenze. In questa fase la scelta eventuale di somministrare oligoelementi deve avere come obiettivo semplicemente la prevenzione dei deficit. Una volta avvenuta la stabilizzazione clinica e con l'inizio della rapida crescita gli oligoelementi devono sicuramente essere supplementati a dosi maggiori di quelle necessarie per la prevenzione della carenza, per raggiungere l'obiettivo di promozione della crescita e di ricostituire i depositi dell'organismo.

ZINCO

Nelle varie specie animali sono state identificate più di 200 attività enzimatiche zinco-dipendenti con ruolo sia strutturale che regolatorio (tra cui DNA polimerasi, anidrasi carbonica). Lo zinco funge da stabilizzatore dei polisomi durante la sintesi proteica e delle membrane cellulari (in particolare per gli elementi circolanti). Nell'uomo lo zinco ha un ruolo nella proliferazione cellulare, nella maturazione sessuale, nell'adattamento alla visione crepuscolare, nell'acuità visiva, nella guarigione delle ferite e nell'immunocompetenza. È un elemento essenziale per il metabolismo di proteine, carboidrati, lipidi, per la sintesi di massa magra. Studi su pazienti in fase postcatabolica in nutrizione parenterale e in bambini in fase di recupero dopo malnutrizione hanno dimostrato che funzioni quali sintesi di massa magra, secrezione insulinica e tolleranza al glucosio sono strettamente dipendenti da un adeguato apporto di zinco. Nei bambini un apporto subottimale di zinco si associa a deposizione di tessuto adiposo. In pratica i tessuti più suscettibili ad una carenza di zinco sono tutti quelli ad elevata attività metabolica e con elevato turnover.

La casistica sul deficit di zinco in neonati pretermine mostra una sindrome clinicamente evidente a circa 3 mesi in neonati di 26-34 settimane con peso alla nascita 710-2200 g, in prevalenza maschi, tutti allattati al seno⁹⁶. Probabilmente la causa principale è lo squilibrio tra gli elevati fabbisogni dell'organismo in rapida crescita e l'inadeguato apporto con il latte materno (in un caso è stato descritto un difetto di secrezione di zinco da parte della ghiandola mammaria).

I neonati pretermine in nutrizione parenterale totale possono andare incontro a deficit di zinco in caso di mancanza di adeguata supplementazione nelle miscele infusionali, ma anche per l'elevata utilizzazione di zinco in fase di rapida crescita e per le aumentate perdite urinarie. Circa il 60% dello zinco infuso viene ritenuto; della quota persa, l'87% viene escreta con le urine (contro l'8% del neonato a termine allattato al seno). Inoltre è possibile che molti bambini ex-pretermine abbiano una carenza latente di zinco e possano beneficiare di una supplementazione a lungo termine.

Le manifestazioni cliniche della sindrome da carenza di zinco includono: anoressia, deficit di crescita, calo ponderale, tremori, irritabilità, ittero, dermatiti vescicobollose, pustolose, ipercheratosiche (estensorie e periorificiali), stomatite, glossite, distrofia delle unghie, capelli sottili, alopecia, malassorbimento, diarrea, aumentata suscettibilità alle infezioni.

Nel pretermine in particolare è precoce e caratteristico l'eritema sul fondo della piega anteriore del collo che in seguito diventa più marcato e desquamante.

RAME

Come lo zinco è un costituente essenziale di numerosi enzimi; di particolare importanza sono il citocromo-ossidasi (l'ossidasi terminale della catena di trasporto degli elettroni), la superossido-dismutasi (protezione delle membrane cellulari dal danno ossidativo). I cuproenzimi svolgono un'attività non solo nella fosforilazione ossidativa e nei sistemi antiossidanti, ma anche nella sintesi di epinefrina e norepinefrina, nel metabolismo epatico e renale dell'acido urico, nella formazione dei legami tra elastina e collagene, nella formazione dei legami sulfidrilici, nella conversione del ferro⁺⁺ a ferro⁺⁺⁺ nel compartimento vascolare.

La ceruloplasmina è una debole ossidasi che contiene circa il 60% del rame nel plasma e nel liquido interstiziale. La sua funzione principale è il trasporto del rame, ma interviene anche nel trasporto del ferro dai depositi epatici alla transferrina (poiché opera la conversione da ione ferrico a ione ferroso). Perciò una delle principali conseguenze del deficit di rame è l'anemia.

La sindrome da carenza di rame nel neonato si manifesta con ritardo di crescita, pallore, ipotonia, ipotermia, apnee, lesioni cutanee simili alla dermatite seborroica, diarrea, splenomegalia e alimentazione difficoltosa. È presente anemia ipocromica non responsiva alla terapia marziale, neutropenia con aumentata suscettibilità alle infezioni. Alterazioni scheletriche includono fratture, osteoporosi, irregolarità metafisarie. Il deficit di sintesi di collagene ed elastina può portare a scarsa capacità di cicatrizzazione e ad assottigliamento dei tessuti. La riduzione di attività della Cu-Zn-SOD espone ad aumentato rischio di danno ossidativo.

Tale sindrome è stata descritta nell'ex pretermine tra 4 settimane e 8 mesi di vita. Nessun pretermine ha presentato segni di deficit di rame nel primo mese di vita. La presenza di uno stato di prematurità associato a nutrizione parenterale senza supplementazione adeguata sono i due principali fattori predisponenti alla sindrome da carenza di rame.

Nessun caso di sindrome da deficit di rame è stato segnalato per valori di cupremia > 43 g/l nel neonato a termine e 33 g/l nel pretermine.

SELENIO

È presente in numerosi sistemi enzimatici, incluse almeno 4 glutazione-perossidasi (e quindi è coinvolto nella protezione delle membrane cellulari dal danno da perossidi e da radicali liberi) e la iodotiroxina-deiodinasi. Il deficit di selenio si manifesta con alterazioni scheletriche e cardiomiopatie. In animali da esperimento la carenza di selenio ha mostrato anche una riduzione della deiodinazione della tiroxina con aumento del T4, riduzione del T3 e iperplasia della tiroide.

Il deficit di selenio è stato descritto sia in bambini che in adulti in nutrizione parenterale non supplementata con selenio. Le manifestazioni cliniche del deficit di selenio comprendono alterazione del colore dei capelli e della cute, macrocitosi e alterazioni biochimiche e funzionali dei globuli rossi e dei granulociti. Si può associare anche miosite, caratterizzata da dolore e debolezza muscolare (reversibile con l'inizio della supplementazione). Inoltre è descritta una cardiomiopatia grave, spesso fatale, sia in adulti che in bambini.

È stato ipotizzato un ruolo del deficit di selenio nella patogenesi della displasia broncopolmonare (legato alla sua importanza quale componente della glutazione perossidasi); uno studio recente⁹⁷ in doppio cieco randomizzato su 534 VLBW divisi in un gruppo placebo e un gruppo controllo (supplementato con selenio alle dosi di 5 µg/Kg/die per via enterale o 7 µg/Kg/die per via parenterale): non ha evidenziato tra i due gruppi differenze in termini di ossigenodipendenza a 28 giorni o di durata totale di ossigenoterapia. Tuttavia i livelli plasmatici più bassi nella madre e nel neonato prima della randomizzazione hanno presentato correlazione con un aumento della morbilità respiratoria.

MANGANESE

È stato uno dei primi oligoelementi ad essere aggiunto ai lattini formulati ed alle infusioni endovenose perché fin dagli anni 30 studi su animali ne avevano evidenziato l'importanza per la crescita. Il manganese non viene accumulato nel fegato prima della nascita. Viene escreto quasi totalmente nella bile, quindi l'escrezione biliare rappresenta il principale meccanismo di omeostasi.

L'assorbimento del manganese dipende dall'apporto e dal tipo di dieta.

Il manganese agisce in 3 aree principali del metabolismo:

è un attivatore degli enzimi gluconeogenici piruvato-carbossilasi e isocitrato deidrogenasi

è coinvolto nella protezione delle membrane mitocondriali attraverso la SOD che contiene manganese attiva la glicosiltransferasi che interviene nella sintesi dei mucopolisaccaridi.

La carenza di manganese non è ancora stata dimostrata nell'uomo ma solo in animali, dove si manifesta con riduzione della produzione di mucopolisaccaridi (importanti per la crescita ed il mantenimento di tessuto connettivo, cartilagineo ed osseo). In un uomo che si è sottoposto volontariamente ad una dieta sintetica dalla quale è stato escluso inavvertitamente il manganese si è verificata ipercolesterolemia, ipocoagulabilità plasmatica, perdita di peso e rallentata crescita di capelli ed unghie.

L'adulto è protetto dall'intossicazione di manganese da 3 barriere: intestinale, epatica ed ematoencefalica. Il neonato, specie se pretermine, che riceve nutrizione parenterale supplementata con manganese, è a particolare rischio di tossicità sul SNC per numerosi fattori:

- l'omeostasi del manganese è immatura
- il controllo della barriera intestinale viene bypassato
- l'escrezione fecale è minima
- gli apporti consigliati sono empirici
- la barriera ematoencefalica ha una maggiore permeabilità a causa dell'immaturità

Tuttavia non sono mai stati descritti casi di intossicazione da manganese in neonati pretermine (anche in caso di somministrazione accidentale di quantità di 10 volte superiori a quelle raccomandate) sebbene non vi siano dei markers biochimici affidabili per valutare il metabolismo del manganese.

In 11 bambini con colestasi in corso di nutrizione parenterale prolungata è stato descritto uno stato di ipermanganesemia (con concentrazioni plasmatiche tra 615 e 1840 nmol/L); la sospensione dell'apporto di manganese è risultata significativamente associata a riduzione dei valori plasmatici di manganesemia e di bilirubinemia totale. Due dei 7 sopravvissuti hanno mostrato manifestazioni cliniche di neurotossicità con evidenza di alterazioni (aumentata intensità del segnale) dei gangli basali alla RMN⁹⁸. Viene perciò ipotizzato che nell'eziopatogenesi multifattoriale della colestasi vada considerata anche la tossicità da manganese.

CROMO

Fa parte del fattore di tolleranza glicidica ed ha quindi un importante ruolo nella prevenzione dell'intolleranza al glucosio. Nel 1988 è stato isolato nel fegato e nel latte un aminoacido contenente cromo con la funzione di stimolare gli adipociti a captare il glucosio e di potenziamento dell'azione dell'insulina⁹⁹. È stato anche ipotizzato che il cromo possa avere un ruolo nel metabolismo lipidico: in uno studio sperimentale del 1994 si è osservato un aumento dei lipidi plasmatici, delle placche ateromasiche e del rischio cardiovascolare in corso di deficit di cromo¹⁰⁰. Tuttavia trials clinici successivi hanno dato risultati contrastanti.

Non vi sono segnalazioni di deficit da cromo in popolazioni pediatriche (vi sono solo 3 segnalazioni di adulti in NPT prolungata senza apporto di cromo con intolleranza al glucosio, perdita di peso, neuropatia periferica in un caso ed encefalopatia in un altro, tutti reversibili dopo supplementazione). La tossicità del cromo trivalente è molto bassa: somministrazioni intravenose di cromo a dosaggi fino a 6 mg/Kg/die non hanno prodotto effetti tossici.

Nel 1998 Hak¹⁰¹ ha pubblicato uno studio in cui ha analizzato la quantità di cromo e zinco contaminanti le miscele infusionali parenterali per uso pediatrico. Le quantità minori di cromo (livelli inferiori alle capacità di rilevazione) sono presenti nelle soluzioni aminoacidiche mentre i sali di fosforo contengono le maggiori quantità di cromo. Lo zinco invece è presente in elevate quantità nelle soluzioni di L-cisteina. È stato calcolato che una miscela di NPT per un bambino < 10 Kg può contenere una quota addizionale di cromo di 0.7 µg/Kg e di zinco di 200 µg/Kg e quindi la contaminazione delle miscele può essere di per sé sufficiente a coprire e anche ad eccedere i fabbisogni.

MOLIBDENO

È un componente di enzimi coinvolti in reazioni di ossidoriduzione (xantina-ossidasi, sulfite-ossidasi, aldeide-ossidasi).

Non vi sono segnalazioni di deficit di molibdeno in età pediatrica¹⁰². Nell'adulto in corso di deficit di molibdeno sono descritti alterazioni scheletriche, della fertilità e sintomi neurologici (letargia, coma) legati ad aumento della metionina plasmatica e a drammatico calo dell'uricemia)

FERRO

È un elemento essenziale per la sintesi di emoglobina e mioglobina, oltre ad entrare a far parte di numerosi sistemi enzimatici; svolge un ruolo importante nell'immunocompetenza.

Si ipotizza, da studi su animali, che la carenza di ferro possa indurre nel neonato VLBW delle alterazioni biochimiche prima che si manifesti uno stato di anemia microcitica ipocromica. Tali alterazioni comprendono aumento del T4 e riduzione del T3, ridotta sintesi di DNA e di collagene, ridotta funzione dei neutrofili e dell'immunità cellulomediata, alterazioni del controllo della temperatura corporea.

Il ferro tissutale può essere mobilizzato in corso di ipossia: ciò aumenta il rischio di danno ossidativo e quindi di broncodisplasia; perciò nelle prime settimane di vita il problema principale del pretermine può essere un sovraccarico piuttosto che una carenza di ferro.

Nel neonato pretermine il rischio legato ad un eccessivo accumulo di ferro nei tessuti è quello di aumentare il danno ossidativo con possibile aumento del rischio di displasia broncopulmonare e di retinopatia. L'utilizzo di eritropoietina nei VLBW induce l'accumulo di ferro negli eritrociti ma non ha un effetto diretto sull'assorbimento del ferro, probabilmente perché l'eritropoietina stimola l'utilizzo dei depositi endogeni di ferro (come dimostra la riduzione della ferritina dopo 14 giorni di terapia con eritropoietina nei neonati ELBW). La riduzione della necessità di emotrasfusioni provocata dall'uso di eritropoietina contribuisce a ridurre il rischio di ROP¹⁰³; l'eritropoietina inoltre sembra avere un effetto protettivo nei confronti della malattia polmonare cronica¹⁰⁴.

Il migliore indicatore dei fabbisogni di ferro è il dosaggio della ferritina sierica. La transferrina invece è meno efficace quale predittore della necessità di supplementazione di ferro.

In ogni caso l'epoca in cui si ha un esaurimento delle riserve endogene di ferro e quindi occorre iniziare una supplementazione è variabile, legata al peso alla nascita, al valore di Hb alla nascita, al tasso di crescita, all'entità delle perdite ematiche, all'uso di eritropoietina e andrebbe valutata caso per caso.

Le raccomandazioni della letteratura indicano che il neonato VLBW necessita di quantità di ferro da un minimo di 2 mg/Kg/die ad un massimo di 15 mg/Kg. L'epoca di inizio indicata per l'inizio della supplementazione con ferro varia tra la 4° e l'8° settimana di vita (o secondo alcuni autori dal momento in cui si raddoppia il peso alla nascita); un altro regime di supplementazione prevede 4, 3 e 2 mg/Kg/die di ferro in neonati rispettivamente con peso alla nascita < 1000g, 1000-1500 g e 1500-2500 g. La supplementazione deve essere protratta per tutto il primo anno di vita.

Nel neonato in NPT la supplementazione con ferro è consigliata solo in corso di carenza marziale dimostrata (es. nella sindrome da intestino corto) o in NPT di lunga durata (> 2 mesi), alle dosi di 0.1-0.2 mg/Kg/die e.v. o i.m.

IODIO

È il principale componente di triiodotironina e tetraiodotironina (T3 e T4). Questi due ormoni sono costituiti per il 60% da iodio. Nell'uomo la risposta fisiologica al deficit di iodio comprende: aumentata secrezione di TSH, iperplasia ed ipertrofia della tiroide, aumentata captazione tiroidea di iodio e aumento del rapporto T3:T4.

Anche nei pazienti che non ricevono iodio per via enterale o parenterale vi può essere un eccesso di iodio legato all'assorbimento cutaneo di iodio contenuto in detergenti o in antisettici iodati.

Nel pretermine i meccanismi di compenso in caso di deficit o di sovraccarico di iodio sono immaturi e quindi vi è un elevato rischio di squilibri della funzione tiroidea.

| | pretermine | | a termine | osservazioni |
|-------------------------------|------------|----------|-----------|--|
| | 0-14 gg | > 14 gg | | |
| Zinco µg/Kg/die | 150 | 400 | 250 | Ricordare alcune situazioni di elevata perdita per via gastrointestinale (diarrea persistente, ileostomie) o per via renale (insufficienza renale con poliuria). In questi casi gli apporti di zinco possono essere raddoppiati o anche triplicati. |
| Rame µg/Kg/die | 0-20 | 20 | 20 | Poiché la principale via di eliminazione è quella biliare, il rame non dovrebbe essere somministrato a neonati con colestasi o con epatopatie. |
| Selenio µg/Kg/die | 0-1.3 | 1.5-2.0 | 2 | Poiché l'escrezione è principalmente urinaria, tali apporti dovrebbero essere ridotti in presenza di insufficienza renale |
| Manganese µg/Kg/die | 0-0.75 | 1 | 1 | In caso di colestasi è opportuno sospendere l'apporto di manganese. Le miscele infusionali contengono variabili quantità di manganese quale contaminante; tale contaminazione si è dimostrata in grado di mantenere da sola, anche per lungo tempo, normali concentrazioni plasmatiche di manganese. |
| Cromo µg/Kg/die | 0- 0.05 | 0.05-0.2 | 0.2 | In corso di insufficienza renale è consigliabile ridurre o sospendere l'apporto di cromo |

| | | | | |
|--------------------------------|-----|------|------|---|
| Molibdeno µg/Kg/die | 0 | 0.25 | 0.25 | |
| Iodio µg/Kg/die | 0-1 | 1 | 1 | Nei bambini in NPT gli apporti sono molto bassi per la probabile esposizione allo iodio dei prodotti antisettici topici e dei mezzi di contrasto |
| h | 0 | 0 | 0 | Nel neonato in NPT la supplementazione con ferro è consigliata solo in corso di carenza marziale dimostrata (es. nella sindrome da intestino corto) o in NPT di lunga durata (> 2 mesi), alle dosi di 0.1-0.2 mg/Kg/die e.v. o i.m. |

Bibliografia

⁹⁴ Riefen RM, Zlotkin S: Microminerals. In Tsang RC, Lucas A, Uauy R, et al: Nutritional Needs of the Preterm Infant. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993

⁹⁵ Aggett P: Trace elements of the micropremie. Clinics in Perinatology, 2000

⁹⁶ Aggett PJ: Neonatal trace element metabolism. In Cowett R: Principles of Perinatal Neonatal Metabolism, ed. 2. New York, Springer verlag, 1998, pp 909-942

⁹⁷ Darlow BA, et al: The effects of selenium supplementation on outcome in VLBW infants: a randomized controlled trial. The New Zealand Neonatal Study Group. J Pediatr 2000

⁹⁸ Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, et al: Manganese toxicity in children receiving long term parenteral nutrition. Lancet, 347 - 1996

⁹⁹ Yamamoto 1988

¹⁰⁰ Chiswell 1994

¹⁰¹ Hak EB, Storm MC, Helms RA: Chromium and zinc contamination of parenteral nutrient solution components commonly used in infants and children, Am J Health Syst Pharm, 1998

¹⁰² Friel JK et al: Molybdenum requirements in LBW infants receiving parenteral and enteral nutrition, IPEN 1999

¹⁰³ Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF: Blood transfusion: Iron load and retinopathy of prematurity, Eur J Pediatr, 156 -1997

¹⁰⁴ Kuiper-Krauner EP, BaertsW, et al: Evaluation of the iron status of the newborn by soluble transferrin receptors in serum. Clin Chem Lab Med, 36 – 1998

PREPARAZIONE DELLE SOLUZIONI

Qualora sia possibile è indicato centralizzare il servizio presso la farmacia dell'ospedale, che offre le migliori garanzie di asepsi e precisione nell'allestimento. Se le soluzioni devono essere allestite in reparto occorre osservare alcune regole fondamentali.

MATERIALI OCCORRENTI

- Sacche di materiale plastico inerte (polimero di etilenvinilacetato, EVA: Miramed, Baxter) provviste di tre punti di ingresso per i nutrienti di maggiore volume (glucosio, aminoacidi, acqua) e di una ulteriore via di ingresso per quelli di minore volume (elettroliti, minerali, vitamine, eventualmente lipidi che in alcuni centri vengono ancora somministrati in seconda via).
- Burette graduate che si raccordano alla sacca per il calcolo dei volumi introdotti.

In tale modo si possono costituire soluzioni utilizzando un sistema chiuso o semichiuso con aria filtrata, che riduce praticamente a zero il rischio di contaminazione batterica (è consigliabile eseguire periodicamente controlli microbiologici sulle soluzioni parenterali, in particolare nei primi periodi di utilizzo di tale pratica).

MODALITÀ DI PREPARAZIONE

Il luogo di preparazione delle miscele parenterali deve essere all'interno del reparto, in un ambiente apposito, pulito ed eventualmente provvisto di cappa a flusso laminare (non essenziale). Il personale preparatore è costituito da 2 persone (personale paramedico addestrato), una addetta alla preparazione (con camice e guanti sterili, cappello e mascherina), l'altra addetta al passaggio dei flaconi (con cappello e mascherina). Tali flaconi vengono in precedenza puliti con garze imbevute di clorexidina in soluzione alcolica ed il tappo in gomma viene coperto con garze sterili imbevute dello stesso disinfettante .

La compatibilità dei singoli elementi nelle miscele di NP dipende in gran parte dall'ordine con cui questi vengono introdotti nelle sacche. L'ordine corretto è il seguente :

- 1) soluzione glucosata, aminoacidi, acqua distillata
- 2) elettroliti, oligoelementi
- 3) fosforo organico (fruttosio 1,6 difosfato) o inorganico
- 4) calcio gluconato e magnesio
- 5) lipidi

Occorre introdurre lentamente ogni singolo elemento agitando continuamente la sacca. Prima di aggiungere i lipidi bisogna verificare l'assenza di precipitati. La Food and Drugs Administration (FDA.) raccomanda di porre sulla linea di infusione un filtro di 0,22 μ (per miscele senza lipidi) o di 1,2 μ (per miscele contenenti lipidi), al fine di evitare che vengano infusi microprecipitati delle soluzioni, essendosi verificati due decessi ed almeno due casi di grave R.D.S. durante l'infusione di miscele di N.P.

PREPARAZIONE AUTOMATIZZATA DELLE SOLUZIONI

La preparazione manuale con sistema chiuso permette frequenti variazioni nella formulazione delle miscele con un buon livello di sicurezza, ma aumenta il carico di lavoro e l'impegno di tempo, e richiede un preciso controllo dei costi. Lo sviluppo dei sistemi automatici di miscelazione ha fornito una risposta a queste problematiche, senza aumentare il carico di lavoro del personale, anche se con un prevedibile aumento di costi rispetto alla preparazione manuale in reparto mediante sistema chiuso. Il costo per nutrienti e farmaci si riduce in caso di elevato numero di preparazioni giornaliere, mentre è scarsamente comprimibile il costo relativo ai materiali di consumo.

L'uso di un sistema di riempimento automatico permette la riduzione del rischio di contaminazione batterica e particellare grazie alla possibilità di operare in circuito chiuso (con ridotta manipolazione di fiale, flaconi, siringhe, ecc.); altri vantaggi sono rappresentati dalla maggiore precisione nel dosaggio dei nutrienti, dalla programmazione di una corretta sequenza di trasferimento dei componenti nella sacca, dalla rigorosa definizione della procedura operativa con conseguente intercambiabilità tra gli operatori e dal possibile interfacciamento con un programma computerizzato. ¹⁰⁵

Il dosaggio dei componenti viene ottenuto grazie ad una serie di bilance di precisione accoppiate ad altrettante pompe peristaltiche. La precisione volumetrica non dipende dalle pompe peristaltiche, dato che è la variazione di peso di ogni singolo contenitore ad essere convertita in volume. La connessione tra le soluzioni madri sterili da cui prelevare e la sacca finale è realizzata attraverso linee di riempimento comprendenti perforatori per alti flussi, prese d'aria con filtri antibatterici (0,22 μ), filtri di trattenimento corpuscoli, valvole di non ritorno ed innesto rapido con valvola di chiusura per il collegamento alla sacca.

Per l'allestimento di queste miscele deve essere scelto un ambiente apposito, dotato di cappa a flusso laminare, all'interno della quale va posizionata l'intera apparecchiatura, ad eccezione della tastiera. Il materiale utilizzato (fiale e flaconi) prima dell'utilizzo deve essere pulito e disinfettato con alcool a 70° o soluzioni idroalcoliche. L'ambiente di lavoro e la superficie interna della cappa devono essere quotidianamente puliti e disinfettati con materiali e strumenti "riservati" esclusivamente ad ogni singola area,

con panni e strofinacci in materiale antistatico e non filamentoso. Le pareti dovrebbero essere lavate settimanalmente. L'apertura della porta deve essere ridotta all'essenziale ed all'interno dell'area deve sostare solo il minimo necessario di personale, equipaggiamento e materiale.

Per garantire il mantenimento della sterilità delle miscele è richiesto l'intervento di due operatori, dei quali uno opera con guanti sterili, mentre il secondo effettua tutte le operazioni necessarie sul materiale non sterile. È opportuno che i tecnici indossino calzari, cuffia, mascherina e camice sterile. Una volta entrato nella zona di preparazione della sacca, il personale dovrebbe evitare di uscire. È necessario, inoltre, un lavaggio accurato di mani, unghie e polsi per almeno 30 secondi con un appropriato detergente antisettico. Il lavaggio deve essere ripetuto tutte le volte in cui si abbandona temporaneamente l'area di lavoro.

L'aggiunta di sostanze non erogabili automaticamente (vitamine, oligoelementi, ecc.), viene effettuata manualmente con siringhe sterili. Per evitare il passaggio di frammenti di vetro derivanti dalla rottura di fiale vengono utilizzati aghi con filtro. Terminata la preparazione, la sacca viene etichettata e conservata secondo le modalità descritte in seguito.

Le preparazioni di NP "all in one" (miscele con aminoacidi, lipidi, glucosio, elettroliti, vitamine ed oligoelementi) si sono dimostrate altrettanto sicure delle preparazioni in sacche separate, a fronte di una maggior facilità di preparazione ed utilizzo. La complessità delle soluzioni produce una maggior varietà di interazioni tra i vari nutrienti, con conseguenze non sempre prevedibili; nell'ambito della NP del neonato non vengono realizzate usualmente condizioni estreme che modifichino significativamente la stabilità complessiva delle miscele.

LE INCOMPATIBILITÀ

Incompatibilità: interferenza tra due componenti della formulazione, che comporta una denaturazione di uno o entrambi i componenti, con eventuale formazione di un precipitato, o un'alterazione delle caratteristiche chimico-fisiche della soluzione, che avviene nell'arco di tempo di validità (o di utilizzo) della formulazione. Le incompatibilità chimico-fisiche sono gli "incidenti" di maggior evidenza nelle NP non correttamente formulate. A titolo esemplificativo della numerosa letteratura al riguardo si rimanda alle raccomandazioni della FDA del 18.04.'94.¹⁰⁶

Le incompatibilità più frequentemente riscontrate nella NP possono essere così riassunte:

- tra calcio e fosfati (Ca^{++} e PO_4^{---})
- tra magnesio e fosfati (Mg^{++} e PO_4^{---})
- tra aminoacidi e glucosio per lunghi periodi di conservazione (reaz. di Maillard)
- tra cisteina e glucosio in presenza di ossigeno (ossidazione a cistina e D-glucocisteina)
- tra acido folico e vit. B12 (formazione di precipitati per $\text{pH} < 5$)
- tra vitamina C e vit. B12, acido folico, rame, zinco e selenio

Tali incompatibilità non sono assolute, ma correlate a specifiche variabili, quali la relativa concentrazione nel volume finale, il pH, l'osmolarità, il grado di dissociazione del sale scelto, la temperatura della soluzione, la sequenza di riempimento, la presenza di altri composti con funzioni di tampone (composizione e concentrazione della miscela aminoacidica, concentrazione di glucosio) o di innesco (sodio bisolfito, esposizione alla luce, ecc...).¹⁰⁷ Pur risultando l'esito di un fenomeno complesso, le reazioni di incompatibilità sono spesso prevedibili e perciò evitabili.

LA STABILITÀ DELLE SOLUZIONI "ALL IN ONE"

Si può definire la stabilità come la conservazione di un equilibrio tra i vari componenti della formulazione, per il tempo necessario alla somministrazione, nelle condizioni di conservazione prescritte.

Le miscele "all in one" contengono zuccheri, aminoacidi, lipidi, elettroliti e micronutrienti (oligoelementi e vitamine) in soluzione acquosa. Poiché i lipidi sono immiscibili con le soluzioni acquose, saranno presenti sotto forma di microgocce lipidiche disperse nella soluzione. Per mantenere disperse le micelle lipidiche ed impedirne la riaggregazione, si utilizzano agenti disperdenti o emulsionanti (fosfolipidi in questo caso) che determinino una carica negativa sulla superficie della micella lipidica che porti ad una repulsione tra le micelle stesse. Si viene così a creare una differenza di carica tra la goccia lipidica e l'ambiente chiamato "potenziale zeta".

Il potenziale zeta ottimale per un'emulsione lipidica è di -30 mV. Una riduzione di questo valore porta ai noti fenomeni di instabilità progressivamente crescenti.¹⁰⁸

aggregazione di micelle → creaming → coalescenza → separazione di fasi

La stabilità di un'emulsione, anche di NP,¹⁰⁹ è regolata dalla legge di Stokes, poiché è funzione:

- della dimensione particellare

- della differenza di densità tra le fasi
- della viscosità della fase disperdente

Oltre ai fattori propri delle emulsioni olio in acqua, ve ne sono altri che intervengono nelle formulazioni di NP, quali la stabilità alla luce, alla temperatura, alle vibrazioni, ai diversi valori di pH di alcuni nutrienti della NP nel tempo di conservazione previsto.¹¹⁰ Tutti gli elementi che possono influenzare o modificare il potenziale zeta sono predittivi della stabilità dell'emulsione (ad esempio, gli ioni monovalenti favoriscono la stabilità per concentrazioni \cong a 1mMol, ioni bivalenti riducono la stabilità a concentrazione $>$ a 1 mMol, ioni trivalenti destabilizzano in ogni caso).¹¹¹

Non va dimenticata l'instabilità alla luce di molti fattori vitaminici, in particolare, vit. A, vit. B1, vit. B6, acido folico (soprattutto se presente anche vit. B12 e con pH $<$ 5), vit. D, vit. E.¹¹²

I CONTROLLI DI QUALITÀ IN FASE DI ALLESTIMENTO:

La NP dovrebbe tendere a rispondere ai fabbisogni nutritivi del singolo paziente (NP personalizzata).¹¹³ Tale esigenza rende spesso impossibile effettuare controlli analitici dopo la preparazione e prima della somministrazione. D'altro canto, molte delle possibili fonti di incompatibilità e di instabilità sono prevedibili e possono essere verificate già nella fase di studio della formulazione.

Tabella I: controllo di qualità per la Nutrizione Parenterale

| Prima della preparazione | In fase di allestimento |
|---|--|
| Studio della formulazione (corretto apporto nutritivo, riferito al fabbisogno, alle condizioni cliniche, all'integrazione per altra via di liquidi e /o alimenti) | Controllo dei materiali di partenza (scegliere sempre prodotti sterili destinati all'uso iniettivo; verificare la data di scadenza dei dispositivi e dei materiali) |
| Studio della stabilità (concentrazione di ioni bivalenti, presenza di aminoacidi, concentrazione di glucosio nella soluzione finale, esposizione alla luce o ad altri fattori fisici destabilizzanti, ecc.) | Decontaminazione esterna dei materiali (per ridurre il rischio di inquinamento microbico e particellare del campo sterile in cui si opera) |
| Studio delle compatibilità chimico-fisiche (presenza e concentrazione di ioni Ca, P e Mg; assenza di vitamina C in presenza di ione Cu ⁺⁺ ed altre incompatibilità tra vitamine ed oligoelementi, ecc....) | Controllo delle procedure e dei sistemi di riempimento automatico (verificare l'efficienza e la precisione delle apparecchiature, il rispetto delle metodologie e dei protocolli, l'assenza di segnali di allarme per una mancata aderenza ai limiti definiti) |

Le valutazioni indicate in tabella 1 sono da effettuare in particolare nelle formulazioni pediatriche, in cui le concentrazioni di alcuni nutrienti (ad esempio calcio e fosforo) sono decisamente superiori a quelle contenute nelle NP destinate agli adulti.

In ogni caso sono consigliate:

- per ogni nuova formulazione
- quando una formulazione "tipo" o già sperimentata viene modificata significativamente in qualcuno dei suoi componenti
- quando vengano modificate la metodologia di allestimento o le condizioni di conservazione.

I CONTROLLI DI QUALITÀ SUL PREPARATO FINITO

Si possono individuare alcuni controlli da effettuare su tutte le sacche di NP allestite, altri che da effettuare in caso di necessità e/o verifica "a posteriori", ed altri ancora da eseguire in fase di studio di una nuova formulazione "tipo".

Tabella II: Controlli di qualità sul preparato finito

| Sempre | Se necessario (#) | In fase di studio (♦) |
|------------------|-------------------|-----------------------|
| Ispezione visiva | Ispezione visiva | Ispezione visiva |

| Calcolo dell'osmolarità | Controllo del pH | Controllo del pH |
|--|---|---|
| Misura del peso/volume finale della sacca | Misura del peso/volume finale della sacca | Misura del peso/volume finale della sacca |
| | Misura dell'osmolarità | Misura dell'osmolarità |
| | Indagine batteriologica | Indagine batteriologica |
| | Verifica assenza di pirogeni | Verifica assenza di pirogeni |
| | Dosaggio degli elettroliti (Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , fosfati, Cl) | Dosaggio degli elettroliti (Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , fosfati, Cl) |
| | | Misura della distribuzione delle particelle lipidiche |
| <p>(#) è consigliabile prelevare un piccolo quantitativo di soluzione in provetta/siringa sigillata da conservare refrigerata per la durata di somministrazione al fine di verificare eventuali dubbi sulla effettiva composizione o su manipolazioni successive alla preparazione</p> | | <p>(♦) La NP in studio non è destinata alla somministrazione e deve essere verificata per i controlli indicati in tabella, a tempi determinati, nelle condizioni di conservazione stabilite (ad esempio, al tempo 0 – 6h – 24h e 48h a temperatura ambiente o refrigerata per 1-6 gg e poi a temperatura ambiente per 1-2 gg)</p> |

SUGGERIMENTI E AVVERTENZE:

- Verificare la stabilità di formulazioni “limite” e monitorare visivamente le NP “all in one” ad elevata osmolarità.
- Utilizzare calcio gluconato anziché calcio cloruro, fruttosio 1-6.difosfato anziché fosfato inorganico.
- Se si teme instabilità dei lipidi, somministrarli in sacca separata con pompa a due vie.
- La presenza di lipidi riduce la degradazione delle vitamine.
- L'apporto di vitamine ed oligoelementi in NP totale a giorni alterni riduce il rischio di incompatibilità.¹¹⁴
- La presenza di aminoacidi riduce il rischio di incompatibilità tra elettroliti e con oligoelementi.
- La sequenza del riempimento in sacca condiziona il grado di incompatibilità (aggiungere il calcio gluconato per ultimo) (5).
- Non cedere alla tentazione di ricorrere a “formulazioni tipo” adattate a categorie di pazienti predeterminate: non si riducono significativamente i rischi e si rinuncia alla possibilità di adattare la NP alle esigenze del singolo paziente.

Bibliografia

- ¹⁰⁵ Sorio O, Coati M, Compri C, Tonon M: La nutrizione artificiale oggi: computerizzazione e controllo di qualità. Verifica di affidabilità di un sistema automatico di riempimento di sacche nutrizionali, Chir Triv. 1, 43-49, 1994
- ¹⁰⁶ Lumpkin MM, Burlington DB: Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Am J Hosp Pharm, 51, 1427-28, 1994
- ¹⁰⁷ Trissel LA: “Handbook of Injectable Drugs”, 10^a Ed, ASHP press, Bethesda, USA, 1999
- ¹⁰⁸ Stancari A, Raitano C: Studio sulla stabilità di due emulsioni lipidiche in miscele parenterali complete (“all in one”). Boll SIFO, 42, 28-44, 1996
- ¹⁰⁹ Moretti V, Casale G, Pompilio A, Pugnaroni M: La stabilità delle soluzioni di NPT “all in one” nelle formulazioni neonatali. Atti Incontri Internaz. Multidisciplinari “Bambino: Progetto Salute Perinatologia e Pediatria dalla ricerca alla pratica clinica”. Ancona 16-17.06.1995, 175, 1995
- ¹¹⁰ Murphy S, Craig DQ, Murphy A: An investigation into the physical stability of a neonatal parenteral nutrition formulation. Acta Ped, 85, 1483-6, 1996
- ¹¹¹ Muller RH, Heinemann S: Fat emulsion for parenteral nutrition. III: Lipofundin MCT/LCT regimens for total parenteral nutrition (TPN) with low electrolyte load. Int J Pharmaceut, 101, 175-189, 1994
- ¹¹² Manning RJ, Washington C: Chemical stability of total parenteral nutrition mixtures. Int J Pharmaceut, 81, 1-20, 1992
- ¹¹³ Carlson SJ, Zeigler EE: Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. J Perinatol, 18, 25-28, 1998
- ¹¹⁴ Dahl GB, Jeppsson RI, Tengborn HJ: Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. J Clin Hosp Pharm, 11, 271-9, 1986

STABILITÀ E CONSERVAZIONE DELLE MISCELE PER NUTRIZIONE PARENTERALE

MODALITÀ DI CONSERVAZIONE:

Al fine di minimizzare la fotodegradazione dei nutrienti e la produzione di perossidi, è necessario proteggere dalla luce le soluzioni di NP sia durante la conservazione che durante la somministrazione; la protezione dalla luce deve essere assicurata sia per le sacche che per l'intera linea infusoriale (utilizzo di protezioni "fatte in casa" o di deflussori colorati). Le preparazioni conservate a 4° C in sacche di EVA sono stabili con protezione dalla luce e tenuta all'aria, fino a un mese se non contengono oligoelementi; in presenza di questi ultimi la stabilità è dimostrata per un periodo di 8 giorni. Se conservate a temperatura ambiente, la stabilità è ridotta, ma comunque pari ad almeno 48 ore. Recentemente, è stata messa in evidenza l'opportunità di aggiungere gli oligoelementi solo poco prima dell'effettivo utilizzo della miscela di NP, a causa dell'elevato potere pro-ossidante delle preparazioni di oligoelementi. Ciò può essere preso in considerazione qualora si decidesse una conservazione prolungata (giorni) delle miscele di NP.

PRESENZA DI PEROSSIDI NELLE MISCELE NUTRIZIONALI

Le soluzioni di NP contengono diversi costituenti ad azione proossidante ed antiossidante. L'interazione tra questi determina la formazione complessiva di sostanze quali i perossidi, potenzialmente tossici per il neonato, e la degradazione di altri costituenti della NP. Va tenuto in conto che la stessa molecola (ad esempio acido ascorbico o alfa-tocoferolo) può mostrare attività anti- o proossidante a seconda della diversa concentrazione relativa al quantitativo di altre sostanze perossidabili (ad esempio acidi grassi polinsaturi).

Le miscele di lipidi contengono acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP), che facilmente vanno incontro a processi di lipoperossidazione. L'aggiunta di vitamine E e C e la protezione dalla luce, come pure la presenza di aminoacidi, riducono ma non eliminano il problema, né sembra che superiori aumenti dei quantitativi di vitamina E e C possano ridurre la perossidazione. Oggi sono disponibili miscele di lipidi contenenti un minor quantitativo di LCP, rimpiazzati da MCT od acido oleico. Tali miscele possono presentare un minor grado di perossidazione, ma un eventuale vantaggio clinico nell'utilizzo in neonati è ancora da dimostrare.

Un ulteriore problema, di recente identificazione, è costituita dall'aggiunta alle sacche di NP dei preparati multivitaminici (vitamine idro- e liposolubili), per i quali è stato dimostrato un effetto proossidante (misurato attraverso la formazione di idroperossidi). Anche per tale effetto è stata comunque dimostrata l'importanza della luce, per cui viene raccomandata la protezione delle sacche contenenti multivitaminici, anche se tale misura non è sufficiente per evitare la formazione di perossidi. La presenza di lipidi riduce la degradazione delle vitamine. Un contenimento della produzione di idroperossidi potrebbe essere ottenuto calcolando i quantitativi di vitamine nelle sacche di NP non in base al peso del neonato ma in base al volume complessivo della sacca.

Bibliografia

- Steger PJ, Muhlebach SF : Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsion and all-in-one admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. JPEN J Parenter Enter Nutr 2000;24:37-41
- Hardy G, Ball P, McElroy B : Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrient admixtures. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998;1:291-6
- Laborie PJ, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P : Protecting solutions of parenteral nutrition from peroxidation. JPEN Parenter Enter Nutr 1999; 23: 104-8
- Steger PJ, Muhlebach SF: In vitro oxidation of i.v. lipid emulsion in different all-in-one admixture bags assessed by an iodometric assay and gas-liquid chromatography. Nutrition 1997; 13: 133-40
- Barnett MI, Cosslett AG, Duffield JR, Evans DA, Hall SB, Williams DR: Parenteral nutrition pharmaceutical problems of compatibility and stability. Drug Saf 1990;5 Suppl 1:101-6
- Phano L, Delanghe M, Van Den Baviere H, Lauwers A: Effect of electrolytes in the presence of some trace elements on the stability of all-in-one emulsion mixtures for total parenteral nutrition. J Clin Hosp Pharm 1984 Jun;9(2):87-93