

VETTEN

Chris H.P. van den Akker, Viola Christmann

Aanbevelingen:

- Bij premature neonaten < 32 weken dienen parenterale vetten zo snel mogelijk na geboorte (uiterlijk op dag 2) gestart te worden in een dosering van 1,0 – 2,0 g/kg/d. Bij oudere prematuren kan dit overwogen worden.
- De maximale dosering parenterale vetten bij neonaten (zowel prematuur als a term) ligt tussen 3 en 4 g/kg/d en kan binnen 2 dagen bereikt worden.
- Het gebruik van vetemulsies bestaande uit mengsels van sojaolie samen met onder andere olijfolie of visolie wordt sterk aangeraden.
- Aan alle beschikbare vetoplossingen dienen nog vitamines te worden toegevoegd.
- Parenterale vetoplossingen dienen lichtbeschermd te worden toegediend, zeker ten tijde van fotherapie.
- De vettolerantie kan worden bepaald middels de triglyceriden plasmaconcentraties. Indien deze hoger dan 3,0 mmol/L is, dan dient de vettoevoer tijdelijk te worden verminderd, maar nimmer volledig te worden gestaakt om nog enige essentiële vetzuren te suppleren.
- De theoretische enterale vetbehoefte voor gezonde zuigelingen neemt in het eerste half jaar af van 6,2 tot 4,5 g/kg/d. Voor premature neonaten ligt de aanbevolen hoeveelheid op 6 tot 7 g/kg/d.
- Zwangere en lacterende vrouwen worden geadviseerd 350 tot 450 mg/dag aan EPA en/of DHA te consumeren, te verkrijgen uit dieet en/of supplementen.
- Donormelk voor prematuren dient laagdrempelig verrijkt te worden met 1 tot 2 g vet/100 mL (2 – 4 mL 50% LCT oplossing).
- Neonaten, welke een significant deel van de dunne darm missen, of een jejuno- of ileostomie hebben, dienen laagdrempelig gesuppleerd te worden met MCT's (1 tot 2 g vet/100 mL (2 – 4 mL 50% MCT oplossing)).

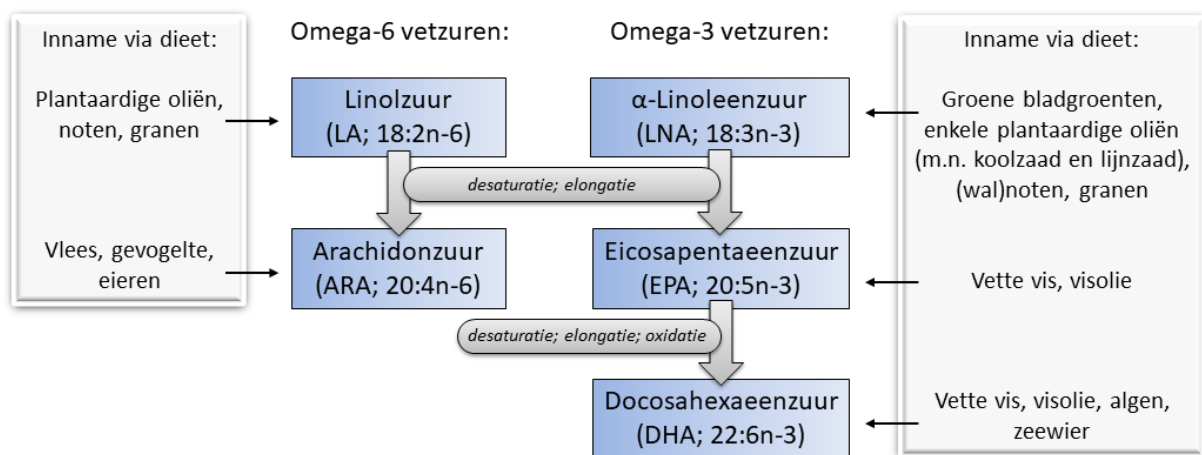
Inleiding

De lichaamssamenstelling van de foetus verandert van slechts 1% vet bij 24 weken, tot 14% vet rond de uiterekende datum, waarmee vetopslag de belangrijkste energiereserve voor de a terme neonat is. Postnataal voorzien lipiden uit voeding in het grootste deel van de energiebehoefte. Vetten hebben een hoge energiedichtheid na verbranding in de citroenzuurcyclus via acyl-CoA: enterale vetten leveren ongeveer 9 kcal/g, parenterale vetten 10 kcal/g. Voordeel van vetten ten opzichte van koolhydraten is dat bij verbranding er een lagere CO₂-productie is, wat met name bij premature neonaten een voordeel kan zijn. Omega-6 (n-6) en omega-3 (n-3) vetzuren (zie onder) zijn essentiële vetzuren die via de voeding toegediend moeten worden. Uit deze essentiële vetzuren worden de meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren (LC-PUFA's) gevormd. Dit zijn bestanddelen van alle

celmembranen, maar met name in hoge concentraties aanwezig in de grijze stof van de hersenen en retina. De samenstelling van de verschillende vetzuren in celmembranen beïnvloedt onder andere diverse membraan transport eigenschappen, receptor activiteit, en signaal transductie. Tevens spelen de LC-PUFA's een rol bij ontstekingsreacties en de immuunstatus. Enterale lipiden zijn belangrijk aangezien zij de absorptie van de vetoplosbare vitamines A, D, E, en K faciliteren. Enterale lipiden geven smaak aan voeding, en zijn belangrijk voor verzadiging en maagontleding.

Structuur en nomenclatuur

Vetten vormen een heterogene groep van hydrofobe moleculen. Plasma bestaat voor het grootste gedeelte uit cholesterol(esters), gevolgd door fosfolipiden (glycerol veresterd met 2 vetzuren en een fosforzuurgroep) en triglyceriden (glycerol veresterd met 3 vetzuren). Slechts een minderheid in plasma bestaat uit vrije vetzuren (welke gebonden zitten aan albumine). Vetzuren worden gecategoriseerd als verzadigd of onverzadigd (respectievelijk zonder of met dubbele binding). De lengte van verzadigde vetzuren varieert van kort (<8 koolstof (C) atomen), medium (8-10 C atomen), intermediate (12-14 C atomen), of lang (≥ 16 C atomen). Mono- en meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's; polyunsaturated fatty acids) worden verder geclassificeerd in omega-3 (n-3), omega-6 (n-6), omega-7 (n-7), en omega-9 (n-9) families, afhankelijk van de positie van de eerste dubbele binding (gerekend vanaf het methyl-einde). PUFA's worden pas lange keten (long chain; LC-PUFA's) genoemd bij een ketenlengte vanaf 20 C atomen (1, 2). Voor de structurele notitie van vetzuren (bijvoorbeeld 22:6n-3) wordt achtereenvolgens de lengte van het aantal koolstofatomen (22), het aantal dubbele bindingen (6), en de positie van de eerste dubbele binding (n-3) aangegeven.



Synthese en essentiële vetzuren

De meeste vetzuren kunnen gevormd worden uit diverse precursors, bijvoorbeeld glucose, dat via pyruvaat en acetyl-CoA verlengd kan worden. Voor mensen zijn er slechts 2 essentiële vetzuren: linolzuur (18:2n-6; LA) en α-linoleenzuur (18:3n-3; LNA), aangezien de dubbele binding op de n-6 en n-3 positie niet zelf door zoogdieren ingebouwd kan worden. Deze vetzuren moeten dus met (par)enterale voeding toegediend worden (3, 4). Vervolgens kunnen een deel van deze essentiële PUFA's door herhaaldelijke enzymatische desaturatie en elongatie worden geconverteerd tot de LC-PUFA's

arachidonzuur (20:4n-6, ARA), eicosapentaenzuur (20:5n-3; EPA), en docosahexaenzuur (22:6n-3, DHA). Een evenwichtige voeding samenstelling wat betreft LA en LNA is hierbij van belang, omdat er competitie is voor de gedeelde enzymen om tot een LC-PUFA te komen (4, 5). Tegelijkertijd is de enzymactiviteit omgekeerd evenredig met de postconceptionele leeftijd, waardoor de LC-PUFA's voor neonaten conditioneel of semi-essentieel worden genoemd (6, 7). Zo is het tegenwoordig verplicht dat alle enterale voedingen voor zuigelingen LC-PUFA's bevatten, mede aangezien ook moedermelk LC-PUFA's bevat. Echter, niet alle parenterale vetoplossingen bevatten LC-PUFA's (zie verderop).

Functies

Verzadigde vetzuren zijn met name geschikt voor oxidatie als energiebron. Middellange keten triglyceriden (MCT's) hebben hierbij het voordeel boven de langere ketens aangezien zij een snellere plasmaklaring hebben omdat carnitine niet nodig is als cofactor voor transport over de mitochondriële membraan (1, 8). Anderzijds leiden hoge doses MCT's tot hogere plasmaconcentraties van ketonen, met als gevolg kans op een metabole acidose en verhoogde concentraties van (neurotoxische) dicarbonsuren.

(LC-)PUFA's kunnen ook geoxideerd worden, maar hebben vooral een belangrijke rol als structurele component in celmembranen en daarnaast beïnvloeden zij bijvoorbeeld gen expressie door te binden aan diverse kernreceptoren. DHA, waarvan visolie een belangrijke bron is, wordt met name geconcentreerd ingebouwd in hersenweefsel (inclusief de retina); ARA zit in hoge concentraties in vasculair endotheel. Experimentele dierenstudies laten duidelijke effecten zien van een DHA tekort op de gezichtsscherpte, visuele cerebrale verwerking, neurocognitief gedrag, en motoriek (9). Bij neonaten zijn de effecten minder duidelijk (onderzocht), al lijkt er een positief effect te zijn van DHA suppletie bij prematuren op gezichtsscherpte (10) en is er een dosis-respons effect op 2-jarige neurocognitieve uitkomst parameters (11). Daarnaast leidt een (relatief) ARA tekort mogelijk tot verminderde groei en huidafwijkingen (12). Een verklaring voor het gebrek aan overduidelijke resultaten in klinische studies kan zijn dat in de studies relatief oudere en gezonde prematuren geïnccludeerd zijn die minder ernstige LC-PUFA tekorten hebben.

Naast structurele componenten zijn n-3 en n-6 LC-PUFA's tevens precursors voor de eicosanoïden (bestaande uit prostaglandines, thromboxanen, en leukotriënen), welke mediators zijn met immunologische, inflammatoire, allergische, en stolling effecten. Eenvoudig gesteld, kan men zeggen dat de eicosanoïden afkomstig van de n-6 LC-PUFA's een pro-inflammatoir effect hebben, terwijl die afkomstig van de n-3 LC-PUFA's een meer anti-inflammatoire werking hebben (2, 8, 13).

Parenterale vetemulsies

Voor de vetfractie in parenterale voeding wordt gebruik gemaakt van vetemulsies welke voornamelijk bestaan uit triglyceriden. Parenterale vetten vormen een belangrijke energiebron met een laag volume (10 kcal/g) en lage osmolaliteit (350-380 mOsmol/kg water). Daarnaast leveren de meeste vetemulsies voldoende essentiële vetzuren (LA en LNA) en dienen de vetoplosbare vitamines A, D, E, en K als ook de wateroplosbare vitamines B_{1,2,3,5,6,7,12}, C en foliumzuur er in opgelost worden.

In de jaren '60 van afgelopen eeuw werd de 1^e generatie vetoplossingen geïntroduceerd welke gebaseerd was op pure sojaolie. De samenstelling is sindsdien al die jaren praktisch ongewijzigd gebleven. In de jaren '90 kwamen 2^e generatie vetemulsies op de markt die bestonden uit een mengsel van sojaolie samen met MCT's of sojaolie met olijfolie. Begin deze eeuw zijn 3^e generatie oplossingen ontwikkeld bestaande uit een mengsel van sojaolie, MCT's, olijfolie, en visolie, of juist uit pure visolie. Ondanks de nieuwere generaties lipiden emulsies, bleef tot voor kort de sojaolie emulsie de meest gebruikte (8), terwijl er diverse biochemische en klinische nadelen zijn beschreven (zie onder). De nieuwe ESPGHAN parenterale voedingsrichtlijnen raden het gebruik van pure sojaolie bij neonaten voor langer dan enkele dagen echter af. De verschillende mengsels zullen hieronder kort besproken worden en de samenstelling ervan staat in tabel 1.

Tabel 1: Samenstelling frequent gebruikte intraveneuze lipidenoplossingen.

	Intralipid® 20%	ClinOleic® 20%	SMOFlipid® 20%	Lipoplus® 20%	Omegaven® 10%
Vet origine (%)					
Soja	100	20	30	40	0
Kokosnoot (MCTs)	0	0	30	50	0
Olijf	0	80	25	0	0
Vis	0	0	15	10	100
EFA (%)					
LA	44-62	18,5	14-25	25,7	1-7
LNA	4-11	2	1,5-3,0	3,4	<2
LC-PUFA (%)					
ARA	0,2	0,3	0,5	0,4	1-4
EPA	0,2	0	1,0-3,5	3,7	13-28
DHA	0,2	0,2	1,0-3,5	2,5	14-31
α-tocopherol (mg/L)	15	32	163-225	190±30	150-296
Fytosterolen (mg/L)	422±130	209±39	124±15	140±21	0

Sojaolie-emulsie.

De bekendste sojaolie-emulsie is Intralipid® en bestaat volledig uit lange keten triglyceriden (LCT's): 60% hiervan zijn PUFA's en dit betreffen tevens de essentiële vetzuren (52% LA en 8% LNA). Intralipid® bevat echter nauwelijks LC-PUFA's. De grote hoeveelheid n-6 essentiële vetzuren (LA) in sojaolie-emulsie zou ook nadelige gevolgen kunnen hebben. Door een disbalans in de synthese van de n-6 LC-PUFA ARA kunnen bijvoorbeeld meer pro-inflammatoire eicosanoiden ontstaan (8). Daarnaast daalt de concentratie van de semi-essentiële LC-PUFA DHA bij gebruik van pure sojaolie (14-16). Verder bestaat het risico van vetzuurperoxidatie door de hoge concentratie PUFA's met als gevolg toename van oxidatieve stress verergerd door een lage aanwezige concentratie aan vitamine E. Een extra probleem van sojaolie-emulsie, en alle andere plantaardige oliën, is dat die fytosterolen bevat. Dit zijn plantaardige sterolen die, indien intraveneus gegeven, hepatotoxisch zijn. Tezamen zijn de vele n-6 PUFA's, hoge peroxidatie, lage vitamine E concentratie, en hoge fytosterolen concentratie verantwoordelijk voor het ontwikkelen van parenterale voeding geïnduceerde cholestase.

Olijfolie-emulsie.

ClinOleic® is een mengsel van 80% olijfolie en 20% sojaolie. Olijfolie bevat met name het mono-onverzadigde oliezuur (18:1n-9) waardoor er minder peroxidatie is vergeleken met sojaolie. Tevens bevat ClinOleic® minder fytosterolen dan pure sojaolie. ClinOleic® bevat net als Intralipid® nauwelijks LC-PUFA's, maar nog wel voldoende van de essentiële vetzuren LA en LNA indien minstens 2 g/kg/d wordt gesuppleerd.

Visolie-emulsies.

Visolie wordt gekenmerkt door hoge concentraties aan de n-3 LC-PUFA's EPA en DHA. Uit EPA worden vooral anti-inflammatoire eicosanoiden geproduceerd, wat mogelijk een gunstig effect zou kunnen hebben op de uitkomst van prematuren (4, 8, 11). Daarnaast zitten er in visolie geen fytosterolen, maar wel een hoge concentratie α -tocopherol (actief vitamine E).

Er zijn verschillende emulsies met visolie beschikbaar. Omegaven® bestaat uit pure visolie; het is echter niet geregistreerd in Nederland voor gebruik in neonaten en kinderen. Desalniettemin wordt het toch geregeld gebruikt bij patiënten met cholestase, waarbij het mogelijk het geconjugeerde bilirubine doet dalen (17, 18). Echter, Omegaven® is in geen van de studies hoger gedoseerd dan 1 g/kg per dag en de studies (allen cohort studies) die een dalend bilirubine aantoonde, gingen allen gepaard met een dosis reductie van de totale vet inname. Tevens bevat pure visolie geen essentiële vetzuren, en zal er naast α -linoleenzuur, met name een linolzuur deficiëntie ontstaan. Aan de andere kant ontstaan binnen zeer korte tijd extreem hoge EPA concentraties (19, 20). Hierbij zijn stollingsstoornissen beschreven door een overschot van de afgeleide 3-serie thromboxanen (21, 22), en anemieën door fragiele erythrocyten celmembranen waarin relatief te veel EPA is geïncorporeerd (23). Eenzelfde mechanisme is waarschijnlijk verantwoordelijk voor retinale disfunctie en verminderde hersengroei in experimentele biggen studies (24, 25). Wetende dat n-3 LC-PUFA's vooral in celmembranen van het centrale zenuwstelsel worden ingebouwd, zijn de lange termijn gevolgen van een overdosering EPA hierop nog nauwelijks bekend. Een kleine cohort studie toonde lage Bayley scores op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar, met de kanttekening dat het vanzelfsprekend de ziekste patiënten betrof die pure visolie voorgeschreven hadden gekregen (26). Derhalve wordt het gebruik van Omegaven® bij neonaten ontraden, en dient het slechts gebruikt te worden als uiterste escape gedurende maximaal 1 à 2 weken in een dosering van maximaal 1 g/kg/d naast de benodigde vitamines (welke ook in lipiden opgelost zitten).

Er zijn ook mengsels beschikbaar waarin visolie samen met andere soorten olie gecombineerd wordt met als doel een meer evenwichtig mengsel aan vetzuren aan te bieden. SMOFlipid® is een acroniem voor de ingrediënten sojaolie, MCT's uit kokosolie, olijfolie en visolie. Lipoplus® lijkt hier enigszins op, maar bevat geen olijfolie. Deze visolie bevattende lipidenmengsels geven een meer gebalanceerd vetzuurprofiel. Daarnaast is het fytosterolen gehalte bij SMOFlipid® fors gereduceerd. Bij volwassenen zijn minder infecties, kortere beademingsduur, en kortere ziekenhuisopname aangetoond (27-29). Bij neonaten werden in studies verbeterde DHA concentraties gevonden, maar de klinische uitkomsten waren wisselend positief; mogelijk veroorzaakt door een doorgaans relatief korte toedieningsduur in combinatie met een klein aantal patiënten (30-32).

Parenterale aanbevelingen

In de parenterale voeding van prematuren zijn vetemulsies nodig om essentiële vetzuurdeficiëntie te voorkomen en voldoende calorieën te kunnen toedienen. Volgens de aanbevelingen moet 25 à 50% van de niet van eiwit afkomstige energie worden geleverd door vetzuren. Van vroege parenterale toediening van vet zijn geen nadelige gevolgen aangetoond, ook niet op sepsis, longfunctie, of bilirubine metabolisme, zoals vroeger wel gedacht. Lipiden lijken, ook bij prematuren, veilig direct na de geboorte gestart te kunnen worden in een dosering van 1 à 2 g/kg/d (33-36). De maximale dagdosis van parenteraal vet bij neonaten (zowel prematuur als a term) ligt tussen 3 en 4 g/kg/d en kan binnen 2 dagen bereikt worden. In de maximale doseringen worden met alle beschikbare vetemulsies (behalve Omegaven®) voldoende essentiële vetzuren aangeboden. De conditioneel essentiële n-3 LC-PUFA's zitten echter alleen in significante hoeveelheden in de visolie bevattende mengsels. Het gebruik van zowel pure sojaolie als pure visolie wordt afgeraden bij neonaten. Gebruik van mengsels van sojaolie met olijfolie en/of visolie heeft de voorkeur.

De tolerantie voor vet kan worden vastgesteld door bepaling van de plasmaconcentratie van triglyceriden. Indicaties voor controle vormen toediening van > 2 g/kg/d aan parenterale vetten (37), zeker bij neonaten < 1 kg, alsmede tijdens sepsis of ernstige respiratoire insufficiëntie. Als bovengrens voor de triglycerideconcentratie wordt voor neonaten 3,0 mmol/L aangehouden. Wordt deze waarde overschreden, dan dient de vettoevoer tijdelijk te worden verminderd, maar nimmer volledig te worden gestaakt om enige essentiële vetzuur toevoer te garanderen. Een andere reden van hypertriglyceridemie kan een te hoge glucose intake zijn, welke de maximale oxidatie capaciteit (~10 mg/kg/min) overschrijdt en waarbij glucose omgezet wordt in vet. Een deel van de kinderen die langdurig (> 2 weken) intraveneus vetten krijgt, ontwikkelt een cholestase. Voor de achtergronden en behandeling hiervan, wordt verwezen naar een apart hoofdstuk. Ongeconjugeerde hyperbilirubinemie vormt normaliter geen indicatie voor beperking van de vettoediening. Fototherapie, maar ook normaal omgevingslicht, resulteert echter in vet hydroxyperoxiden formatie, oftewel peroxidatie (38-41). Deze radicalen kunnen voor verhoogde oxidatieve stress, bronchopulmonale dysplasie (42), retina beschadigingen (43, 44), en hypertriglyceridemie (45) zorgen. Daarnaast is het zelfs geassocieerd met verhoogde mortaliteit (46). Derhalve wordt aangeraden parenterale vetten licht-beschermd te bereiden en toe te dienen, zeker ten tijde van fototherapie.

Aan alle van de beschikbare vetoplossingen dienen nog vitamines te worden toegevoegd voor toediening. Niet alleen de vetoplosbare, maar ook de wateroplosbare vitamines hebben de hoogste biologische beschikbaarheid, indien zij tezamen met het vetmengsel toegediend worden. Daarnaast kunnen de vitamines reeds in het mengsel eventuele radicaalvorming ten gevolge van peroxidatie tegen gaan. Het mengen dient door de lokale apotheek te geschieden i.v.m. voortijdige degradatie indien dit reeds voortijdig bij fabricage zou plaats vinden. Ook de vitamines hebben baat bij lichtbescherming.

Enterale vetten

Vetten vormen de belangrijkste bron van energie in melk (45-55% van de energie behoefte). Hoewel variabel, bevat moedermelk in de eerste 2 weken postnataal gemiddeld zo'n 2,5-3,0 g/100 mL aan vet. In de weken nadien neemt dit toe tot ongeveer 3,3-4,0 g/100 mL (47), waarbij er geen duidelijk verschil is tussen moeders van premature en a terme neonaten. Gedurende de lactatieperiode verandert het vetgehalte dus tegengesteld aan het eiwitgehalte dat afneemt na de eerste 2 weken

postpartum. Daarnaast is bekend dat achtermelk 50 tot 100% meer vet bevat dan voormelk. Bij toediening van donormelk moet rekening worden gehouden dat door het bereidingsproces, waaronder pasteurisatie, er verliezen optreden en donormelk uiteindelijk slechts 2,5 g/100 mL aan vet bevat (48). Kunstvoeding voor a terme neonaten bevat ongeveer 3,5 g/100 mL aan vet (afhankelijk van merk); terwijl het vetgehalte voor prematuren in kunstvoedingen iets hoger is, rond de 4,0 g/100 mL.

Van alle vetten in melkvoeding wordt 98% gevormd door triglyceriden; de overige 2% bestaan uit onder andere fosfolipiden en cholesterol (49). Aangezien vetten hydrofoob zijn, zitten de vetten in moedermelk gepakt in vetbolletjes of globules: Een kern van triglyceriden omgeven door een melk vet globule membraan (MFGM) welke voornamelijk bestaat uit fosfolipiden tezamen met cholesterol, diverse bioactieve eiwitten, en glycoproteïnen. Het MFGM zelf heeft directe antimicrobiële eigenschappen en beschermt door de specifieke verpakking ook tegen directe inactivatie van diverse bioactieve eiwitten en glycoproteïnen in de maag en duodenum. Hierdoor blijven de immunologische moleculen evenals metabolieten welke bijdragen aan de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel in eerste instantie behouden, voor verwerking en opname elders in de darm (49). Kunstvoeding heeft een volledig andere samenstelling van de vet globules; deze zijn veel kleiner en worden niet omgeven door een MFGM, maar door een coating van eiwitten welke biologisch niet actief zijn.

Moedermelk is een belangrijke bron van LC-PUFA's. Wereldwijd is van alle vetten de gemiddelde DHA concentratie 0.32% (range 0,15 – 1,4) en van ARA 0.47% (range 0,31 – 1,0). Het gehalte aan DHA in moedermelk is erg afhankelijk van de hoeveelheid vis(olie) in het dieet van de moeder (50).

Gemiddeld gezien hebben Nederlandse moeders een relatief laag DHA gehalte in de moedermelk, terwijl uit bijvoorbeeld een Nederlandse studie blijkt dat een hoger DHA gehalte in moedermelk geassocieerd was met betere schoolprestaties bij meisjes (51, 52). Ook kunstvoeding voor zuigelingen wordt tegenwoordig verrijkt met LC-PUFA's waarbij de optimale samenstelling en concentratie nog onderwerp van discussie is.

Absorptie en vertering

Na ingestie zorgen vetten voor een vertraagde maaglediging, waardoor nutriënten optimaal door de dunne darm verderop geleidelijk kunnen worden opgenomen. Tevens bevorderen zij het verzadigingsgevoel. Galzouten zorgen voor emulsificatie, waarbij de vetglobules gesplitst worden in kleinere partikels (micellen) wat de vertering vergemakkelijkt. Lipase uit de maag en pancreas is doorgaans verantwoordelijk voor afbraak van triglyceriden aangezien deze niet intact door de enterocyt kunnen worden opgenomen. Bij neonaten is de hoeveelheid lipase echter vaak nog laag. Moedermelk bevat echter ook een vorm van lipase (bile salt stimulated lipase; BSSL) wat de vetabsorptie bij neonaten bevordert. Desondanks wordt bij prematuren ongeveer een kwart van de vetintake weer uitgescheiden in de ontlasting. Pasteurisatie van moedermelk verhoogt dit percentage doordat door verhitting het BSSL reeds voortijdig geactiveerd wordt, waardoor de structuur van de globules aangetast wordt (53). Kunstvoeding bevat eveneens geen voorgevormde lipase, wat de vertering van vetten bemoeilijkt. Na ingestie hydrolyseert lipase in het duodenum de vetzuren op de eerste (*sn*-1) en derde (*sn*-3) positie van de triglyceride. Het vetzuur op de tweede positie (*sn*-2) blijft onaangetast, waardoor er een wateroplosbaar *sn*-2 monoglyceride ontstaat wat in zijn geheel wordt opgenomen in de enterocyten van het jejunum. In moedermelk zitten op de *sn*-1 en *sn*-3 positie met name de onverzadigde vetzuren, terwijl op de *sn*-2 positie met name de lange keten verzadigde vetzuren palmitinezuur (16:0) en myristinezuur (14:0) zitten. Het voordeel van juist palmitinezuur op de *sn*-2 positie is dat er geen grotere hoeveelheden vrij palmitine ontstaan, aangezien vrij palmitine

zich tot onoplosbare en onabsorbeerbare calciumzepen vormt. Tegenwoordig wordt in een deel van de kunstvoedingen ook palmitaatzuur preferentieel op de *sn*-2 positie ingebouwd (β -palmitaat), waardoor de absorptie coëfficiënt van kunstvoedingen deels verbeterd is (54).

De intestinale absorptie neemt af in geval van een overmaat aan lange keten vetzuren. MCT's worden echter reeds bij lage concentraties galzouten en lipase gemakkelijker opgenomen door de enterocyt. Moedermelk bevat dan ook deels MCT's. Sommige kunstvoedingen voor prematuren hebben een hoger MCT gehalte dan andere. Tot heden zijn hier geen negatieve effecten op de groei van gezien (MCT's leveren door een kortere koolstof keten minder energie). De hoeveelheid MCT's mag echter niet ten koste gaan van de minimale hoeveelheid essentiële vetzuren en LC-PUFA's.

Na opname van de vrije vetzuren en het *sn*-2 monoglyceride in de enterocyten van het jejunum, worden de lange keten vetzuren weer veresterd tot triglyceriden, cholesterolesters, en fosfolipiden. Vervolgens worden deze producten verpakt tot grotere lipoproteïne complexen, genaamd chylomicronen, en uitgescheiden in de lymfatische circulatie die via de ductus thoracicus verbonden is met de bloedstroom, en zodoende de lever omzeilt. MCT's daarentegen, omzeilen juist het lymfesysteem, en worden uitgescheiden in de vena porta. Bijkomend voordeel van MCT's is dat zij, na opname in de bloedstroom, een betere plasmaklaring hebben doordat MCT's carnitine onafhankelijk worden opgenomen in de mitochondriën.

Enterale aanbevelingen

A terme neonaten

Voor gezonde a terme zuigelingen is de theoretisch adequate vet inname gelijk gesteld aan de hoeveelheid vet die gemiddeld via borstvoeding verkregen wordt. In de eerste maanden na geboorte beslaan vetten zo'n 50-55% van de totale energie inname. Tabel 2 geeft een overzicht van de aanbevolen innames van vet in het eerste half jaar voor gezonde a terme neonaten indien zij niet moedermelk-gevoed zijn.

Zwangere en lacterende vrouwen worden volgens Europese richtlijnen geadviseerd 350 tot 450 mg/dag aan EPA en/of DHA te consumeren, wat bereikt kan worden door tot 4 maal per week vis te consumeren (55, 56). Voor de meeste Nederlandse vrouwen is dit geen realistisch doel. De Nederlandse Gezondheidsraad zal in 2019 een advies uitbrengen over de vis inname. Het hoge advies aan n-3 inname kan ook (deels) worden bereikt door inname van voedingssupplementen. Kunstvoeding bevat tegenwoordig ook LC-PUFA's: ongeveer 0,2 à 0,3% aan DHA met een gelijk of hoger percentage aan ARA. Vanaf 2020 zal het echter verplicht worden dat kunstvoedingen 20 tot 50 mg DHA/100 kcal (ongeveer 0,5 – 1,0%) bevatten (57). Tabel 3 geeft een overzicht van de aanbevolen hoeveelheden vetfracties zoals deze in kunstvoeding en moedermelk terug te vinden is.

Tabel 2: Innames van vetten en energie welke als voldoende worden beschouwd bij gezonde a term geboren zuigelingen (58). Aangezien de vetinname ook vaak wordt uitgedrukt als percentage van de totale calorische intake, is deze laatste ook toegevoegd.

Lftd	Vet inname				Energie inname				Gewicht	
	jongens		meisjes		jongens		meisjes		jongens	meisjes
	(mndn)	(g/d)	(g/kg/d)	(g/d)	(g/kg/d)	(kcal/d)	(kcal/kg/d)	(kcal/d)	(kcal/kg/d)	(kg)
0-1	21	6,4	19	5,9	359	109	329	103	3,3	3,2
1-2	30	6,7	26	6,2	505	112	449	107	4.5	4.2
2-3	31	5,5	27	5,3	531	95	472	92	5.6	5.1
3-4	29	4,5	27	4,7	499	78	459	79	6.4	5.8
4-5	32	4,6	29	4,5	546	78	503	79	7.0	6.4
5-6	34	4,5	32	4,6	583	78	538	78	7.5	6.9

Tabel 3: Aanbevelingen van essentiële vetzuren en LC-PUFA's bij a terme neonaten

	Aanbevelingen voor a terme zuigelingen inname waarbij geen deficiënties gezien worden	Moedermelk (58)
Energie (kcal/100 mL)	60 – 70 ^{b,f}	67
Totaal vet (E%)	50 – 55 ^a	50 – 55
Totaal vet (g/100 kcal)	4,4 – 6,0 ^{b,f}	
n-6 PUFA's (%)		10 – 18
n-6 PUFA's (E%)	5 – 8 ^c	
n-6 PUFA's (g/d)	4,4 ^c	
LA (E%)	4 ^{a,d}	5 – 8
LA (mg/kg/d)	600 ^e	
LA (mg/100 kcal)	300 – 1200 ^b ; 500 – 1200 ^f	
ARA (%)	max 1,0 ^f	0,47 (range 0,31 – 1,0)
ARA (mg/d)	140 ^a	139 (range 91 – 295)
ARA (mg/kg/d)	40 ^e	
n-3 PUFA's (%)		0,5 – 1,0
n-3 PUFA's (E%)	1 ^c	
n-3 PUFA's (g/d)	0,5 ^c	
LNA (E%)	0,5 ^{a,d}	0,3 – 0,85
LNA (mg/kg/d)	80 ^e	
LNA (mg/100 kcal)	>50 ^b ; 50-100 ^f	
DHA (%)	0,5 – 1,0 ^f	0,32 (range 0,15 – 1,4)
DHA (mg/d)	100 ^a	94 (range 44 – 413)
DHA (mg/kg/d)	20 ^e	
DHA (mg/100 kcal)	20 – 50 ^{a,f}	
Ratio LA:LNA	5:1 – 15:1 ^b	

^a EFSA (56, 58); ^b ESPGHAN; ^c IoM; ^d D-A-CH 2008; ^e GZ 2001; ^f EU 2020 regulations (57).

Premature neonaten

Moedermelk

Verse moedermelk en kunstvoeding voor prematuren beschikken doorgaans over voldoende vetten om aan de calorische behoefte van premature neonaten te voldoen (globaal 6 - 7 g/kg/d). Wel hebben prematuren een zeer hoog risico op een LC-PUFA deficiëntie, met name van DHA. Voornaamste reden is dat de placentaire opname van LC-PUFA's in het laatste trimester sterk toeneemt. De hoeveelheid LC-PUFA's die prematuren via moedermelk of kunstvoeding krijgen, is echter fors lager dan de hoeveelheid die zij in utero zouden krijgen (14). Zoals hierboven ook besproken kan het gehalte aan DHA in moedermelk natuurlijk verhoogd worden door de visintake van lacterende vrouwen te verhogen.

Onderzoek naar extra suppletie van LC-PUFA's voor preterme pasgeborenen die moedermelk krijgen laat controversie resultaten zien. Korte termijn uitkomsten waren soms positief, maar het lange termijn effect blijft onduidelijk (11, 59, 60). Meta-analyses tonen dat met name >1% DHA is geassocieerd is met verbeterde neurocognitieve uitkomsten op de leeftijd van 2 jaar (11, 50).

Een nieuwe ontwikkeling is dat er de komende jaren nieuwe *breast milk fortifiers* (BMF) komen, waarbij een deel van de koolhydraten vervangen wordt door vetten, en dan met name de LC-PUFA's. Deze *fortifiers* compenseren echter slechts een deel van het LC-PUFA tekort als vergeleken wordt wat intra-uterien via de placenta getransporteerd wordt naar de foetus (61).

Donormelk

Door het bereidingsproces is het vetgehalte in donormelk lager en bevat het tevens minder eiwit. Daarnaast is de enterale absorptie van vetten eveneens verminderd doordat het BSSL door pasteurisatie reeds voortijdig geactiveerd wordt (53). Donormelk dient daarom bij toediening aan prematuren verrijkt te worden met extra vetten en eiwitten naast BMF. Standaard kan gekozen worden voor een supplement van lange keten vetzuren in een dosering van 1 tot 2 g/100 mL (2 – 4 mL 50% LCT oplossing).

Kunstvoeding

Momenteel bevatten kunstvoedingen voor prematuren evenveel DHA als kunstvoedingen voor a terme neonaten, terwijl de DHA opname in utero hoger is dan in de eerste maanden na geboorte. Vanaf 2020 zullen alle kunstvoedingen 0,5 – 1,0% DHA moeten bevatten (57), terwijl 1% (55 – 60 mg/kg/d) aangeraden wordt in de literatuur om deficiënties bij prematuren te voorkomen (7).

Malabsorptie

Neonaten, welke een significant deel van de dunne darm missen, of een jejun- of ileostomie hebben, laten vaak een verminderde groei zien als gevolg van malabsorptie. Hierbij wordt aangeraden om laagdrempelig extra vet te suppleren, waarbij in dit geval de voorkeur uitgaat naar MCT's in een dosering van 1 tot 2 g/100 mL (2 – 4 mL 50% MCT oplossing).

Referenties:

1. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran M. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr.* 2015;9:25-36.
2. Kalish BT, Fallon EM, Puder M. A tutorial on fatty acid biology. *Jpen.* 2012;36(4):380-8.
3. Farrell PM, Gutcher GR, Palta M, DeMets D. Essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(2):220-9.
4. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2015;61(1):8-17.
5. Demmelmair H, Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev Nutr Diet.* 2015;112:31-47.
6. Lattka E, Illig T, Koletzko B, Heinrich J. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(1):64-9.
7. Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:82-98.
8. Mundi MS, Martindale RG, Hurt RT. Emergence of Mixed-Oil Fat Emulsions for Use in Parenteral Nutrition. *Jpen.* 2017;41(1_suppl):3S-13S.
9. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):281-95.
10. Molloy C, Doyle LW, Makrides M, Anderson PJ. Docosahexaenoic acid and visual functioning in preterm infants: a review. *Neuropsychol Rev.* 2012;22(4):425-37.
11. Lapillonne A, Moltu SJ. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Clinical Outcomes of Preterm Infants. *Ann Nutr Metab.* 2016;69 Suppl 1:35-44.
12. Koletzko B, Carlson SE, van Goudoever JB. Should Infant Formula Provide Both Omega-3 DHA and Omega-6 Arachidonic Acid? *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2-3):137-8.
13. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92-101.
14. De Rooy L, Hamdallah H, Dyall SC. Extremely preterm infants receiving standard care receive very low levels of arachidonic and docosahexaenoic acids. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1593-600.
15. Lapillonne A, Eleni dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology.* 2010;98(4):397-403.
16. Robinson DT, Carlson SE, Murthy K, Frost B, Li S, Caplan M. Docosahexaenoic and arachidonic acid levels in extremely low birth weight infants with prolonged exposure to intravenous lipids. *The Journal of pediatrics.* 2013;162(1):56-61.
17. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience. *Advances in nutrition.* 2014;5(1):65-70.
18. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Annals of surgery.* 2009;250(3):395-402.
19. Klein CJ, Havranek TG, Revenis ME, Hassanali Z, Scavo LM. Plasma fatty acids in premature infants with hyperbilirubinemia: before-and-after nutrition support with fish oil emulsion. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):87-94.
20. Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zurakowski D, Potemkin AK, Arsenault DA, et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):749-58.
21. Dicken BJ, Bruce A, Samuel TM, Wales PW, Nahirniak S, Turner JM. Bedside to bench: The risk of bleeding with parenteral omega-3 lipid emulsion therapy. *The Journal of pediatrics.* 2014;164(3):652-4.

22. Turner JM, Field CJ, Goruk S, Wizzard P, Dicken BJ, Bruce A, et al. Platelet Arachidonic Acid Deficiency May Contribute to Abnormal Platelet Function During Parenteral Fish Oil Monotherapy in a Piglet Model. *Jpen*. 2016;40(4):587-91.
23. Mallah HS, Brown MR, Rossi TM, Block RC. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(2):324-6 e1.
24. Lansing M, Sauve Y, Dimopoulos I, Field CJ, Suh M, Wizzard P, et al. Parenteral Lipid Dose Restriction With Soy Oil, Not Fish Oil, Preserves Retinal Function in Neonatal Piglets. *Jpen*. 2018;42(7):1177-84.
25. Josephson J, Turner JM, Field CJ, Wizzard PR, Nation PN, Sergi C, et al. Parenteral Soy Oil and Fish Oil Emulsions: Impact of Dose Restriction on Bile Flow and Brain Size of Parenteral Nutrition-Fed Neonatal Piglets. *Jpen*. 2015;39(6):677-87.
26. Sorrell M, Moreira A, Green K, Jacob R, Tragus R, Keller L, et al. Favorable Outcomes of Preterm Infants With Parenteral Nutrition-associated Liver Disease Treated With Intravenous Fish Oil-based Lipid Emulsion. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(5):783-8.
27. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:167.
28. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(5):R184.
29. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Jpen*. 2014;38(1):20-8.
30. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12(12):CD009172.
31. Finn KL, Chung M, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L. Impact of Providing a Combination Lipid Emulsion Compared With a Standard Soybean Oil Lipid Emulsion in Children Receiving Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jpen*. 2015;39(6):656-67.
32. Edward RR, Innes JK, Marino LV, Calder PC. Influence of different intravenous lipid emulsions on growth, development and laboratory and clinical outcomes in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2018;37(3):765-83.
33. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(3):638-44 e1-5.
34. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):255-68.
35. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):816-26.
36. Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Nutr*. 2014;33(3):502-8.
37. Sinclair R, Schindler T, Lui K, Bolisetty S. Hypertriglyceridaemia in extremely preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):348.
38. Chessex P, Laborie S, Lavoie JC, Rouleau T. Photoprotection of solutions of parenteral nutrition decreases the infused load as well as the urinary excretion of peroxides in premature infants. *Semin Perinatol*. 2001;25(2):55-9.
39. Miloudi K, Comte B, Rouleau T, Montoudis A, Levy E, Lavoie JC. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin Nutr*. 2012;31(4):526-34.
40. Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(3):363-9.

41. Jalabert A, Grand A, Steghens JP, Barbotte E, Pigue C, Picaud JC. Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and delivery condition. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1200-5.
42. Laborie S, Denis A, Dassieu G, Bedu A, Tourneux P, Pinquier D, et al. Shielding Parenteral Nutrition Solutions From Light: A Randomized Controlled Trial. *Jpen.* 2015;39(6):729-37.
43. Nakanishi-Ueda T, Majima HJ, Watanabe K, Ueda T, Indo HP, Suenaga S, et al. Blue LED light exposure develops intracellular reactive oxygen species, lipid peroxidation, and subsequent cellular injuries in cultured bovine retinal pigment epithelial cells. *Free radical research.* 2013;47(10):774-80.
44. Roehlecke C, Schumann U, Ader M, Brunssen C, Bramke S, Morawietz H, et al. Stress reaction in outer segments of photoreceptors after blue light irradiation. *PloS one.* 2013;8(9):e71570.
45. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Lavoie JC, Chessex P. Impact of shielding parenteral nutrition from light on routine monitoring of blood glucose and triglyceride levels in preterm neonates. *Archives of disease in childhood.* 2009;94(2):F111-5.
46. Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie JC. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *Jpen.* 2017;41(3):378-83.
47. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC pediatrics.* 2014;14:216.
48. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Individualizing fortification of human milk using real time human milk analysis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(4):319-23.
49. Demmelmair H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(1):57-68.
50. Koletzko B. Should Women Providing Milk to Their Preterm Infants Take Docosahexaenoic Acid Supplements? *Clin Perinatol.* 2017;44(1):85-93.
51. Fu Y, Liu X, Zhou B, Jiang AC, Chai L. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr.* 2016;19(15):2675-87.
52. Dalmeijer GW, Wijga AH, Gehring U, Renders CM, Koppelman GH, Smit HA, et al. Fatty acid composition in breastfeeding and school performance in children aged 12 years. *Eur J Nutr.* 2016;55(7):2199-207.
53. Andersson Y, Savman K, Blackberg L, Hernell O. Pasteurization of mother's own milk reduces fat absorption and growth in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(10):1445-9.
54. Miles EA, Calder PC. The influence of the position of palmitate in infant formula triacylglycerols on health outcomes. *Nutr Res.* 2017;44:1-8.
55. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. *EFSA Journal.* 2014;12(7):3761-840.
56. European Food Safety Authority (EFSA); Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, *trans* fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal.* 2010;8(3):1461-567.
57. European Commission. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Off J Eur Union.* 2016;59(L 25):1-29.
58. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal.* 2013;11(10):3408-510.
59. Robinson DT, Martin CR. Fatty acid requirements for the preterm infant. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* 2017;22(1):8-14.
60. Smith SL, Rouse CA. Docosahexaenoic acid and the preterm infant. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:22.

61. Billeaud C, Boue-Vaysse C, Couedelo L, Steenhout P, Jaeger J, Cruz-Hernandez C, et al. Effects on Fatty Acid Metabolism of a New Powdered Human Milk Fortifier Containing Medium-Chain Triacylglycerols and Docosahexaenoic Acid in Preterm Infants. *Nutrients*. 2018;10(6).