

## Hoofdstuk 8

# Vitaminen

*D van Zoeren-Grobbe*

### Aanbevelingen

#### *A terme geboren kinderen*

Moedermelk en kunstvoeding bevatten voldoende wateroplosbare vitaminen en de vetoplosbare vitaminen A en E: verdere suppletie is niet nodig.

In tegenstelling tot kunstvoeding bevat moedermelk echter onvoldoende vitamine D en K en voor deze vitaminen is extra suppletie nodig. Zie hiervoor de afzonderlijke hoofdstukken.

#### *Prematuur geboren kinderen*

Gezien hun snelle groei bevat moedermelk vaak onvoldoende vitaminen en suppletie is dan ook aanbevolen. De meeste moedermelk fortifiers en kunstvoedingen voor prematuren bevatten deze suppleties in voldoende mate, voor vitamine D en K zie de afzonderlijke hoofdstukken. Voor suppletie van carotenoïden mn luteïne zijn nog onvoldoende gegevens bekend.

Gezien de belangrijke beschermende werking van vitamine A en E tegen met name bronchopulmonale dysplasie (BPD) is het te overwegen om deze vitaminen hoger te doseren dan nu gebruikelijk is in moedermelk fortifier of kunstvoeding: extra suppletie van vitamine A 500 IE/d en vitamine E 5 mg/kg/dd tot een gewicht van 1250-1500 gr.

#### *Parenterale voeding*

Voor vitamine suppletie in parenterale voeding zijn in Europa slechts 2 preparaten beschikbaar: wateroplosbare vitaminen als Soluvit-N<sup>R</sup> en vetoplosbare vitaminen als Vitintra infant<sup>R</sup>. Met 1 ml/kg/d Soluvit-N<sup>R</sup> en 2 ml/kg/d Vitintra infant<sup>R</sup> worden de aanbevolen hoeveelheden vitaminen voor a terme en preterme kinderen redelijk bereikt, hoewel de hoeveelheden vitamine C, B1, panthoteenzuur, E en K onder de aanbevolen hoeveelheden zijn. Het kan dan ook overwogen worden om bij kleine prematuren de hoeveelheden Soluvit-N<sup>R</sup> en Vitintra infant<sup>R</sup> op te hogen (1,5 tot 2 ml/kg/d Soluvit-N<sup>R</sup> en 4 ml/kg/d Vitintra infant<sup>R</sup>). Vitaminen dienen dagelijks gegeven te worden in een continu infuus.

Lichtdegradatie van vitamine C, B<sub>2</sub> en A en adherentie aan de lijn van vitamine A kan (deels) voorkomen worden door de lijnen af te schermen tegen licht en de vitamine oplossingen beiden te mengen met de vetemulsie.

### Inleiding

Vitaminen zijn stoffen die niet door het lichaam zelf kunnen worden gesynthetiseerd en een belangrijke functie hebben als cofactor van veel enzymen en zo een rol spelen in energie-, eiwit- en DNA metabolisme en zijn daarom essentieel voor een normale groei en ontwikkeling (1,2,3). Sommige vitaminen, zoals de vitaminen B<sub>2</sub>, C, A en E en de carotenoïden zijn belangrijke antioxidanten: zij beschermen tegen vrij radicalen ziekten van de prematuur zoals BPD en retinopathie (ROP) (4).

Men onderscheidt wateroplosbare en vetoplosbare vitaminen. Wateroplosbaar zijn vitamine C en de B-vitaminen (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub>, foliumzuur, biotine, niacine, en pantotheenzuur), vetoplosbaar zijn de vitaminen A, E, D, K en de carotenoïden. Bij wateroplosbare vitaminen vindt actief transport plaats over de placenta: de concentratie in navelstrengbloed is hoger dan bij de moeder. De meeste wateroplosbare vitaminen worden in de dunne darm geabsorbeerd en uitgescheiden via de urine. Bij de vetoplosbare vitaminen zijn de concentraties in navelstrengbloed lager dan bij de moeder: alleen bij vitamine D en mogelijk bij vitamine E (5) is er een relatie tussen de concentratie in moederlijk bloed en navelstrengbloed. Voor de opname in de darm zijn zij afhankelijk van de vetabsorptie en dus van de aanwezigheid van galzuren en pancreaslipase. Bij cholestase kan door onvoldoende vetabsorptie deficiëntie van vetoplosbare vitaminen ontstaan.

Van veel vitaminen is nog weinig bekend over de behoeften bij pasgeborenen: dit geldt nog sterker voor de zeer kleine (minder dan 1000 g) prematuren. Het staat dan ook niet vast wat de juiste behoeften zijn en de aanbevolen doseringen kunnen sterk wisselen (1,2,3,6). Aangenomen wordt dat het snelle metabolisme en de lage lichaamsreserves van pasgeborenen en vooral prematuren leiden tot hogere behoeften dan gelden voor volwassenen. In moedermelk zijn niet alle vitaminen in voldoende mate aanwezig: suppletie in moedermelk fortifier en met aparte supplementen is dan ook nodig. Ook kunstvoeding schiet volgens de nieuwste inzichten tekort: ook daarbij wordt suppletie aanbevolen. Voor toevoeging aan TPV bij pasgeborenen zijn in Nederland twee vitaminepreparaten beschikbaar: Soluvit N<sup>R</sup> dat wateroplosbare vitaminen bevat, en Vitintra Infant<sup>R</sup> voor de vetoplosbare vitaminen. Beide oplossingen voldoen niet volledig aan de nieuwe richtlijnen van de ESPGHAN voor prematuren (1): bij 1 ml/kg/d Soluvit N zijn de toegediende hoeveelheden vitamine C, B<sub>1</sub> en panthoteenzuur beneden de aanbevolen dosering, bij 2 ml/kg/d zijn de hoeveelheden vitamine B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, foliumzuur en B<sub>12</sub> boven de aanbevolen dosering. Wat betreft Vitintra Infant worden bij 2 ml/kg/d de aanbevolen hoeveelheden van vitamine A en K niet bereikt, bij 4 ml/kg/d is dit wel voldoende.

Voor de bespreking van vitamine D wordt verwezen naar Hoofdstuk..... , voor vitamine K naar hoofdstuk....

## **Vitamine C**

Vitamine C (L-ascorbinezuur) is een reducerende stof, die een belangrijke rol speelt bij de hersenontwikkeling, regulatie van neurotransmitters, angiogenese, de collageensynthese, en bij het tyrosine metabolisme (7). Vitamine C is verder een belangrijk antioxidant, betrokken bij de regeneratie van vitamine E en glutathion recycling (8,9). In zeer hoge doseringen kan vitamine C in theorie schadelijk zijn door de werking als pro-oxidant: vitamine C zet het (vrij) driewaardig ijzer om in tweewaardig ijzer, met als gevolg de inductie van hydroxyl radicalen (10). Vitamine C komt voor in alle weefsels met hoge concentraties in cerebrum en liquor. Bij de geboorte zijn de vitamine-C-concentraties hoog, direct na de geboorte treedt een snelle daling op.

Vitamine C deficiëntie kan leiden tot scheurbuik en skeletafwijkingen, in minder uitgesproken gevallen tot tyrosinemie. In vitro studies en dierstudies suggereren bovendien dat vitamine C deficiëntie de hersenontwikkeling van pasgeborenen kan belemmeren (7). Of deficiëntie van vitamine C ook de radicaalvorming versterkt, is tot nu toe niet eenduidig aangetoond. Bij prematuren zijn lage vitamine C spiegels gecorreleerd met vrije radicalenziekte als BPD en ROP (8,9). Echter toediening van vitamine C in hoge doses heeft nauwelijks effect op de incidentie van BPD. Dit wordt dan ook niet geadviseerd, temeer omdat hoge vitamine C concentraties in de eerste levensdagen (als er ook vaak vrij ijzer aanwezig is) aanleiding kunnen geven tot versterkte vorming van vrij radicalen (9,10).

Vitamine C wordt uitgescheiden in de urine als oxalaat. Hoge doseringen vitamine C kunnen aanleiding geven tot nefrocalcinose. Bij toediening van moedermelk, kunstvoeding of TPV ontvangen a terme pasgeborenen voldoende vitamine C. Prematuren hebben echter een hogere vitamine C-behoefte als gevolg van hun hogere eiwitname (6). Fototherapie doet de behoefte nog toenemen. Door pasteurisatie van moedermelk, het geven van moedermelk met een fles (11) en expositie aan licht van zowel enterale als parenterale voedingen kan de vitamine C-concentratie fors dalen (12,13). Om dat te voorkomen kunnen de voedingen worden afgeschermd tegen licht of de wateroplosbare vitaminen bij parenterale voeding worden toegevoegd aan de vetemulsie (1).

## **Vitamine B<sub>1</sub> en B<sub>2</sub>.**

Vitamine B<sub>1</sub> (thiamine) is een cofactor van citroenzuurcyclusenzymen en transketolase en speelt een rol bij de zenuwgeleiding. Vitamine B<sub>2</sub> (riboflavine) is een cofactor van het antioxidatieve enzymen glutathionreductase en van xanthine oxidase en flavoproteïnen (FMN en FAD) en speelt een rol in het metabolisme van glucose, vetzuren en aminozuren. Riboflavine is ook betrokken bij de activering van foliumzuur en vergemakkelijkt de de foto-oxidatie van bilirubine (2,6,14).

Thiamine en riboflavine worden actief over de placenta getransporteerd. Navelstrengwaarden van beide vitaminen zijn hoger dan bij volwassenen. Er is geen relatie met geboortegewicht of zwangerschapsduur (15,16). Na de geboorte daalt de plasma concentratie van beide vitaminen gedurende de lactatie. De waarden van thiamine zijn vooral gecorreleerd aan de postnatale leeftijd.

Thiamine deficiëntie treedt bij pasgeborenen alleen op als deze ook bij de moeder bestaat, dit uit zich in bereberi met neurologische en cardiovasculaire symptomen en bij pasgeborenen kan ook een ernstige lactaat acidose ontstaan (1,2,3).

Bij riboflavine deficiëntie ontstaat een hyperemie van de mucosa met stomatitis, dermatitis, oogafwijkingen en anemie. Ook is riboflavine nodig voor het goed functioneren van vitamine B<sub>6</sub> and niacine (1,2,3).

Prematuren hebben een hogere behoefte aan thiamine en riboflavine gezien hun hoge (koolhydraat) metabolisme en snelle groei. Dit wordt onvoldoende geleverd door moedermelk alleen en suppletie via moedermelk fortifier of kunstvoeding (wat wel voldoende thiamine en riboflavine bevat) is daarom noodzakelijk (15,16).

Thiamine wordt afgebroken bij hoge temperatuur. Na pasteurisatie van moedermelk is daarom extra suppletie van thiamine nodig. Riboflavine wordt afgebroken door licht en dus ook fototherapie (12). De afbraak door licht kan worden voorkomen door voedingssondes en infuuslijnen af te schermen en door bij TPV de wateroplosbare vitaminen toe te voegen aan de vetemulsie (1,13).

## **Vitamine B<sub>6</sub>**

Vitamine B<sub>6</sub> (pyridoxine) kent verschillende vormen: pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine en hun fosfaat vorm. In het bloed is pyridoxal fosfaat de overheersende vorm. Pyridoxine speelt een belangrijke rol in de hersenen, waar het onder andere is betrokken is bij neurotransmittersynthese en is het een coenzym bij meerdere enzymreacties in de eiwitsynthese en koolhydraatmetabolisme, de ontwikkeling van het immuunsysteem en de biosynthese van heme en prostaglandinen. (1,2,3,6). Pyridoxinedeficiëntie veroorzaakt groeivertraging, anemie en convulsies. Bij normale serumspiegels van pyridoxine kunnen convulsies voorkomen als uiting van receptor ongevoeligheid: de behandeling bestaat dan uit de toediening van hoge doses pyridoxine.

De waarden in navelstrengbloed zijn hoger dan de maternale waarden. De concentratie in moedermelk varieert; in premature moedermelk is deze laag, zodat suppletie nodig is (17). Flesvoeding en TPV bevatten voldoende pyridoxine. Ook pyridoxine kan door licht worden afgebroken: afscherming is noodzakelijk. (12,13).

## **Foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub>**

Beide hebben een functie bij de celdeling: vitamine B<sub>12</sub> (cyanocobalamine) bij de DNA synthese, foliumzuur bij de synthese van purines en pyrimidinen en bij het aminozuurmetabolisme, en beide zijn van belang voor genexpressie en celgroei. Zij zijn essentieel voor de foetale en neonatale groei en ontwikkeling. Voor de absorptie van vitamine B<sub>12</sub> is uit de maag afkomstig intrinsic factor nodig. Excretie van vitamine B<sub>12</sub> vindt plaats via de gal, van foliumzuur via de nieren. Stapeling vindt plaats in de lever: deficiëntieverschijnselen treden pas op als de (grote) voorraad is verbruikt.

Deficiëntie veroorzaakt stoornissen in snel groeiende weefsels en snel delende cellen zoals de erythrocyten. Deficiëntie van foliumzuur en cyanocobalamine veroorzaakt bij zuigelingen anemie, groeivertraging, hypotonie en ontwikkelingsachterstand (18).

Premature pasgeborenen hebben vanwege de snelle groei een hoge behoefte aan deze vitaminen. De foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> concentraties in moedermelk dalen in de loop van de lactatieperiode; mogelijk is het aanbod te laag voor premature pasgeborenen. Beide vitaminen zijn dan ook toegevoegd aan BMF en prematurenvoeding (19). De hoeveelheden foliumzuur en B<sub>12</sub> in TPV zijn conform de aanbevelingen (6).

## **Biotine (vitamine B<sub>8</sub> of H), niacine (vitamine B<sub>3</sub>) en pantotheenzuur (vitamine B<sub>5</sub>)**

Biotine is een cofactor bij de (de)carboxyleringsreacties en de biosynthese van aminozuren, niacine speelt een rol in het energiemetabolisme als onderdeel van NADH en NADPH.

Pantotheenzuur is onderdeel van co-enzym A en speelt een rol bij energiemetabolisme en vetzuurverlenging. Bij volwassenen veroorzaakt biotinedeficiëntie dermatitis en algehele zwakte en bij kinderen kan een ernstige lactaat acidose ontstaan. Niacinedeficiëntie leidt tot pellagra en huidafwijkingen, gastrointestinale en neurologische symptomen.

Bij pasgeborenen zijn deficiënties van biotine, niacine en pantotheenzuur zijn bij pasgeborenen niet beschreven, evenmin als toxische reacties (1,2, 3,6,14). In de loop van de lactatieperiode stijgt de biotine concentratie in moedermelk: de concentraties van niacine en pantotheenzuur blijven stabiel.

## Vitamine A (retinol)

Er zijn veel soorten natuurlijke en synthetische retinoïden bekend: retinol, retinaldehyde, retinoïnezuur en retinylesters zijn de biologisch belangrijkste vormen. De activiteit van vitamine A wordt uitgedrukt in retinolequivalenten (RE): 1 RE is gelijk aan 1 µg *all-trans*-retinol. De nutritionele waarde wordt uitgedrukt in IE: 1 IE vitamine A komt overeen met 0,3 RE = 0,3 µg *all-trans*-retinol.

Vitamine A (retinol) speelt een belangrijke rol bij celdifferentiatie en celgroei. Vitamine A is van belang voor de ontwikkeling van de visus, longgroei, integriteit van het longepitheel, reproductie, immuniteit en botmetabolisme (20). Als vetoplosbaar vitamine is het voor de absorptie afhankelijk van galzouten en pancreaslipase: het wordt als retinylester opgeslagen in de lever en longweefsel en in het bloed getransporteerd gekoppeld aan retinol bindend eiwit (RBP) en transthyrexine.

Moedermelk en kunstvoedingen bevatten voldoende vitamine A voor a terme zuigelingen. In donormelk is de concentratie vitamine A gehalveerd door de noodzakelijke bewerking van de melk (21).

Prematuren kunnen gemakkelijk deficiënt worden door geringe voorraden in lever en longen, lagere navelstrengspiegels en lagere RBP concentraties. Dit zou kunnen leiden tot meer longproblemen, infecties en nier- en leverfunctiestoornissen. In enkele grote trials is aangetoond dat suppletie van hoge doseringen vitamine A (tot 5000 IU 3 x per week i.m.) in de eerste levensweken een gering positief effect heeft op de ernst van de BPD en de mortaliteit. Dit bleek ook af te hangen van de vitamine A status in de controlegroep: indien deze controle kinderen lage tot deficiënte waarden hadden was het effect groter. Hieruit kan geconcludeerd worden dat deficiëntie van vitamine A leidt tot meer longproblemen bij prematuren, maar dat bij kinderen die sufficiënte spiegels hebben suppletie in hoge doseringen slechts een gering effect heeft en dat geadviseerd wordt om de voordelen van suppletie af te wegen tegen de nadelen van pijnlijk i.m. injecties bij extreem kleine kinderen (22).

Hoge doseringen vitamine A kunnen toxisch zijn en aanleiding geven tot verhoogde intracranieële druk, huidafwijkingen, bot- en gewrichtspijn en leverfunctiestoornissen. Echter in de voorgaande studies zijn deze toxische verschijnselen zelfs bij de hoogste doseringen niet waargenomen.

Bij TPV wordt vitamine A gesuppleerd in Vitintra infant<sup>R</sup>. De vitamine A-concentratie kan afnemen door adherentie aan de katheterwand of fotodegradatie. Als het preparaat wordt toegediend gemengd met de vetemulsie is dat risico kleiner (1,13).

## Carotenoïden

Er bestaan ongeveer 700 soorten carotenoïden, waarvan er in voedsel 50 voorkomen en bij de mens 6: α en β-caroteen, lycopene, luteïne, zeaxanthine en β cryptoxanthine. Deze carotenoïden hebben niet alleen een functie als pro-vitamine A (α-caroteen, β-caroteen, cryptoxanthine) maar zijn ook belangrijke antioxidanten, hebben een anti-inflammatoire functie en spelen een rol bij immunomodulatie. Luteïne is in hoge concentratie aanwezig in retina en hersenen. Bij volwassenen spelen carotenoïden een rol bij de preventie van verschillende kankervormen, hart en vaatziekten, oogafwijkingen en dementie (23).

De plasma waarden van carotenoïden zijn afhankelijk van het dieet (groeten, fruit) en kunnen per land verschillen. Carotenoïden zijn vetoplosbaar en worden samen met vetten opgenomen, vervoerd in plasma gebonden aan LDL en HDL, en gestapeld in lever en andere organen.

In navelstrengbloed zijn de waarden lager dan maternale waarden en afhankelijk van het dieet van de moeder. Bij premature pasgeborenen zijn de waarden nog lager.

Na de geboorte krijgen zuigelingen carotenoïden vooral toegediend via moedermelk: dit bevat een hoge concentratie van alle plasma carotenoïden. Kunstvoeding bevat alleen  $\beta$ -caroteen, in TPV zijn geen carotenoïden aanwezig, in donormelk is de concentratie gehalveerd ten opzichte van moedermelk (21). De serumconcentraties van de carotenoïden behalve  $\beta$ -caroteen zijn dan ook zeer laag bij zuigelingen die geen moedermelk krijgen is. Of dit ook gevolgen heeft voor de visuele en cerebrale ontwikkeling is niet bekend. Mogelijk dat een deel van het positieve effect van moedermelk op de ontwikkeling te verklaren is door de aanwezigheid van carotenoïden.

Bij premature pasgeborenen zijn de carotenoïden waarden en met name  $\beta$ -caroteen lager bij kinderen met BPD (24) en zijn er aanwijzingen dat luteïne suppletie kan beschermen tegen vrij radicalen ziekten zoals ROP, NEC en BPD. Studies waarin carotenoïden worden toegevoegd aan kunstvoeding, donormelk en TPV ter preventie van vrij radicalen ziekten en voor de ontwikkeling van retina en hersenen zijn dan ook zeer gewenst.

## Vitamine E

Vitamine E (tocopherol) komt voor in 8 verschillende vormen, waarvan  $\alpha$ -tocopherol het meest voorkomt en ook de grootste biologisch activiteit heeft. Gamma-tocopherol komt veel voor in parenteraal vet, maar heeft slechts 10-30 % van de werking van  $\alpha$ -tocopherol. Vitamine E is een antioxidant dat de vetzuren beschermt tegen lipid peroxidatie. Vitamine E komt voornamelijk voor in celmembranen. Vitamine E wordt in de darm opgenomen met hulp van galzuren en pancreasenzymen, en in chylomicronen getransporteerd naar de lever, waar het wordt gebonden aan very low density lipoproteïnen. Het wordt opgeslagen in lever, vetweefsel en spieren. De activiteit van vitamine E is gerelateerd aan de hoeveelheid onverzadigde vetzuren (PUFA), vitamine C en ijzer. Meestal wordt aangehouden dat voor goede antioxidatieve bescherming in de voeding per gram linolzuur 1 IE vitamine E aanwezig moet zijn. Ijzer is een pro-oxidant: in theorie zou bij ijzersuppletie meer vitamine E nodig kunnen zijn, maar dat is nooit vastgesteld. Er is een wisselwerking tussen vitamine C en E: geoxideerd vitamine E wordt weer gereduceerd door vitamine C. Voor bepaling van de vitamine E status is de hoeveelheid vitamine E in vetweefsel de gouden standaard; in praktijk bepaalt men de erythrocyten of serumconcentratie van vitamine E, de vitamine E-totaal lipid ratio, of de vitamine E/cholesterol ratio of verricht men een hemolyse test.

In theorie biedt vitamine E bescherming tegen BPD. Bij vitamine E deficiënte is de incidentie van vitamine E inderdaad hoger en neemt de incidentie af na adequate suppletie. Bij adequate vitamine E inname leidt een hogere vitamine E dosering echter niet tot een lagere incidentie van BPD, mogelijk daalt de kans op ernstige retinopathie wel. Hoge doseringen vitamine E kunnen toxisch zijn: te efficiënte verwijdering van vrij radicalen vermindert de functie van leukocyten met verhoogde incidentie van sepsis en necrotiserende enterocolitis als gevolg (9,25).

Bij de geboorte zijn de vitamine E spiegels bij pasgeborenen lager dan die bij de moeder, de waarden stijgen na de geboorte snel. Bij a terme pasgeborenen worden na 1 week dezelfde bloedspiegels bereikt als bij volwassenen, bij prematuren gebeurt dat alleen indien zij volledig enterale voeding krijgen. Omdat bij prematuren de vetreserves laag zijn en de vetresorptie in de darmen vermindert is, bestaat bij hen het risico op vitamine E deficiëntie, leidend tot een versterkte hemolyse en trombocytose. Dit risico wordt vergroot bij vetmalabsorptie stoornissen en cholestase.

Moedermelk bevat kort na de geboorte veel vitamine E, met in de loop van de lactatieperiode afnemende concentraties. Bij a terme kinderen is de inname uit moedermelk voldoende en is suppletie niet nodig. Voor prematuren bevat moedermelk echter te weinig vitamine E en is suppletie geïndiceerd. Donormelk bevat door de noodzakelijke bewerkingen van de melk veel minder vitamine E (21).

Suppletie kan gegeven worden in moedermelk fortifier, maar dit is alleen voldoende als er voldoende enterale voeding gegeven wordt, met name bij kleine prematuren is de hoeveelheid enterale voeding vaak de eerste week nog onvoldoende en is extra suppletie met 5 IE/kg/d aan te raden. Dit geldt zeker ook voor prematuren gevoed met donormelk. Recent zijn ook studies verschenen waarbij suppletie aan de moeder leidt tot hogere vitamine E waarden in de moedermelk, mogelijk dat dit in de toekomst ook een optie is (26,27). Parenterale vitaminesupplementen bevatten vitamine E, wat niet alleen van belang is voor de vitamine E suppletie van het kind, maar ook voor bescherming van het vetmengsel tegen vetzuurperoxidatie. Hoeveel daarvan nodig is hangt af van het type vet: Intralipid bevat 38 mg/L alpha tocopherol, clinoleic 32 mg/L, terwijl SMOFlipid 200 mg/L bevat. Door de combinatie van visolie met meer vitamine E in SMOFlipid vermindert de lipid peroxidatie en daarmee de oxidatieve stress in prematuren. De vitamine E status en Vitamine E/PUFA ratio van kinderen gevoed met SMOFlipid lijkt meer op die van borstvoeding gevoede kinderen (28,29). Vitamine E is gevoelig voor foto-oxidatie en de voeding dient dan ook tegen licht te worden afgeschermd (1,12,13).

### **Antenatale suppletie**

Voor de geboorte kunnen de maternale vitamine concentraties een rol spelen bij de incidentie van congenitale afwijkingen en zwangerschapscomplicaties met gevolgen voor de foetus zoals SGA en vroeggeboorte. Congenitale afwijkingen zoals neurale buisdefecten, hartafwijkingen en cheilopalatoschisis kunnen (deels) voorkomen worden door suppletie van foliumzuur (30,31). Anderzijds kan suppletie van vitamine A juist teratogeen zijn en wordt dan ook ten sterkte afgeraden in het eerste trimester van de zwangerschap (20).

Bij zwangerschapscomplicaties zoals pre-eclampsie, abruptio placentae, en intrauteriene groeiretardatie worden lagere maternale waarden van vitaminen E, C, B<sub>6</sub>, en carotenoïden gevonden, (32,33,34,35), lage carotenoïden en vitamine B<sub>12</sub> waarden zijn geassocieerd met een lager geboortegewicht en meer vroeggeboorte (23,36,37). Echter suppletie van deze vitaminen in de zwangerschap vermindert de incidentie van zwangerschapscomplicaties niet (38,39,40,41) en verhoogd mogelijk zelfs het risico op zwangerschaps gerelateerde hypertensie (38). Foliumzuur suppletie vermindert de incidentie van IUGR (42) en mogelijk ook van preeclampsie, evenals vitamine D (43). Vitamine A suppletie vermindert wel de maternale problemen, maar heeft geen effect op perinatale en neonatale mortaliteit en zelfs een negatief effect op het botmetabolisme (20,36). Uit deze studies blijkt dat preventie van zwangerschapscomplicaties door suppletie met 1 of meerdere vitaminen weinig effect heeft, (behalve mogelijk de toediening van multivitaminen preparaten (44)) en dat wellicht een gezond dieet met veel groenten en fruit en daardoor een natuurlijke en gebalanceerde inname van vitaminen veel effectiever is (45).

### **Parenterale voeding**

In parenterale voeding dienen alle vitaminen te worden toegevoegd. Echter de beschikbaarheid van sommige vitaminen kan verminderen door adhesie aan de toedieningsystemen (vitamine A, carotenoïden) of foto-oxidatie (riboflavine, vitamine C). (13). Foto-oxidatie vermindert niet alleen de concentratie van de vitaminen maar kan ook (door de oxidatieproducten die ontstaan) schade aan lipiden en aminozuren geven en bij het proefdier is ook DNA schade aangetoond (46). Bescherming van de spuiten en de toedieningsystemen tegen licht of vermenging in de vetemulsie kan deze oxidatie voorkomen. Daarnaast kan de samenstelling van de vetemulsie invloed hebben op de mate van lipidperoxidatie en daarmee het verbruik van met name vitamine E: emulsies met visolie geven minder peroxidatie dan met sojaolie of olijfolie (28,29). Voor suppletie in de voeding bestaan in Nederland 2 preparaten Soluvit-N<sup>R</sup> voor de wateroplosbare vitaminen en Vitintra infant<sup>R</sup> voor de vetoplosbare vitaminen.



**Tabel 1.** Aanbevolen en gegeven hoeveelheden vitamines voor a terme geboren kinderen en ex-prematuren gedurende de eerste levensmaanden .  
Hoeveelheden per kg/d (1,2,3,6)

vitamine	<i>Enteraal</i>				<i>Parenteraal</i>	
	aanbevolen	moedermelk	“Post discharge voeding#	zuigelingen voeding	aanbevolen	Soluvit N <sup>R</sup> 1 ml/kg/dd of Vitintra Infant <sup>R</sup> 2 ml/kg/dd
Vitamine C mg	6-20	8-12	24-30	12-13	15-25	10
Vitamine B <sub>1</sub> µg	30	3-32	77-135	75-90	350-500	250
Vitamine B <sub>2</sub> µg	40	40	180-225	137-174	150-200	360
Vitamine B <sub>6</sub> µg	14	25-65	116-120	59-60	150-200	400
Foliumzuur µg	10	15-30	30-45	15-20	56	40
Vitamine B <sub>12</sub> µg	0,05	0,05-0,20	0,33-0,43	0,24-0,27	0,25	0,5
Biotine µg	0,7	0,6-1,1	4,5-5,8	1,7-2,6	5-8	6,0
Niacine µg NE	200	270-330	2550-3325	1125-1150	4000-6800	4000
Pantotheenzuur µg	200	300-1000	875-930	340-450	2500	1500
Vitamine A IE	333	110-660	420-500	320-325	500-1000	460
Vitamine D IE	400*	0,1-0,3	84-126	72	40-150	80
Vitamine E IE	2	1-4	2,6-3,1	1,3-1,7	2,8-3,5	1,4
Vitamine K µg	150/dd	< 0,2	10-11	6,6-7,7	10	40

\*Totale hoeveelheid per dag, onafhankelijk van het gewicht

# afhankelijk van het product wordt aanbevolen om 150ml/kg/dd of 175 ml/kg/dd voeding te geven.

**Tabel 2.** Aanbevolen en gegeven hoeveelheden vitaminen voor prematuren.  
Hoeveelheden per kg/d. (1,2,3,6)

vitamine	<i>Enteraal</i>				<i>Parenteraal</i>	
	Aanbevolen (ESPGAN)	moedermelk	moedermelk + fortifier	prematuren kunstvoeding	aanbevolen	Soluvit <sup>R</sup> 1 ml/kg/dd of Vitrintra <sup>R</sup> 2 ml/kg/dd
Vitamine C mg	11-46	8-12	19-30	26-29	15-25	10
Vitamine B <sub>1</sub> µg	140-300	20-36	100-246	77-210	350-500	250
Vitamine B <sub>2</sub> µg	200-400	41-54	266-313	270-300	150-200	360
Vitamine B <sub>6</sub> µg	45-300	25-65	100-176	180	150-200	400
Foliumzuur µg	35-100	15-30	60-100	72	56	40
Vitamine B <sub>12</sub> µg	0,1-0,77	0,05-0,20	0,35-0,5	0,30-0,42	0,3	0,5
Biotine µg	1,7-16,5	0,2-0,8	2,0-4,6	4,5-5,0	5-8	6,0
Niacine µg NE	380-5500	750-6450	1400-10000	4500	4000-6800	4000
Pantotheenzuur µg	330-2100	225-600	600-1725	1200-1500	2500	1500
Vitamine A IE	400-1500	70-650	340-920	1130-1175	700-1500	460
Vitamine D IE	800-1000*	0,1-0,3	180-300	144-180	80-400	80
Vitamine E IE	2,2-11	3,5	6,5-7,4	4,2-5,2	2,8-3,5	1,4
Vitamine K µg	4,4-28	0,2	10-11	10-12	10	40

\*Totale hoeveelheid per dag, onafhankelijk van het gewicht

## Referenties

1. Lohner S, Mihályi K, Tamás Decsi T, ESPGHAN/ESPEN/ESPR working group on Pediatric Parenteral Nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition. Clin Nutr 2018;in press.
2. Uauy R, Lucas A, Koletzko B, Zlotkin SH 2 eds. Nutrition of the preterm infant. Digital Educational Publishing, Cincinnati 2005
3. Greer FR. Vitamins A,E and K. In: Tsang RC, Uauy R, Lucas A, Koletzko B, Zlotkin SH 2 eds. Nutrition of the preterm infant. Digital Educational Publishing, Cincinnati 2005
4. Wang Y-Z, Ren W-H, Liao W-q, Zhang G-Y. Concentration of antioxidant vitamins in maternal and cord serum and their effect on birth outcomes. J Nutr Sci Vitaminol 2009;55:1-8
5. Da Silva Ribeiro KD, Lima MS, Medeiros JF, de Sousa Reboucas A, Dantas RC, Bezerra DS, Osorio MM, Dimenstein R. Association between maternal vitamin E status and alpha tocopherol levels in ten newborn and colostrum. Matern child Nutr 2016;12:801-807
6. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE, for the ESPGHAN Committee on Nutrition Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: January 2010 - Volume 50 - Issue 1 - p 85-91
7. Hansen SN, Tveden-Nyborg, Lykkesfeldt JL. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? Nutrients 2014;6:3818-46
8. Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, Seed PT, Poston L. respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. Thorax 2010;65:998-1003
9. Welty SE, Smith CV. Rationale for antioxidant therapy in premature infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. Nutrition Rev 2001;59:10-17.
10. Berger TM, Polidori MC, Dabbagh A, Evans PJ, Halliwell B, Morrow JD, Roberts J, Frei B. Antioxidant activity of vitamin C in iron-overloaded human plasma. J Biol Chem 1997;272:15656-15660.
11. Francis J, Rogers K, Brewer P, Dickton D, Pardini R. Comparative analysis of ascorbic acid in human milk and infant formula using varied milk delivery systems. Int Breastfeed J;2008;3:16-25
12. Van Zoeren-Grobben D, Schrijver J, van den Berg H, Berger HM. Human milk vitamin content after pasteurisation, storage or tube feeding. Arch Dis Child 1987;62:161-165.
13. Dahl GB, Svensson L, Kinnander JG, Zander M, Bergstrom UK. Stability of vitamins in soybean oil fat emulsion under conditions simulating intravenous feeding of neonates and children. JPEN 1994;18:234-239
14. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: 2000, publicatienummer 2000/12.
15. Korner RW, Müller C, Roth B, Anne Vierzig A. Thiamin status of premature infants assessed by measurement of thiamin diphosphate in whole blood. British Journal of Nutrition (2013), 109, 2182-2189  
doi:10.1017/S0007114512004357
16. Weber D<sup>1</sup>, Stuetz W, Bernhard W, Franz A, Raith M, Grune T, Breusing N. 5-Methyltetrahydrofolate and thiamine diphosphate in cord-blood erythrocytes of preterm versus term newborns. Eur J Clin Nutr. 2013 Oct;67(10):1029-35. doi: 10.1038/ejcn.2013.158. Epub 2013 Sep 4.
17. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 3;(6):CD000179. doi: 10.1002/14651858.CD000179.pub3.
18. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants, current knowledge and possible mechanisms. Nur Rev 2008;66:250-5
19. Oncel MY<sup>1</sup>, Calisici E, Ozdemir R, Yurttutan S, Erdeve O, Karahan S, Dilmen U. Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Feb;58(2):188-92. doi: 10.1097/MPG.0000000000000181.
20. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. . Cochrane Database Syst Rev 2015 Okt 27(9):CD008666 doi:10.1002/14651858.
21. Hanson C, Lyden E, Furtado J, Van Ormer M, Anderson-Berry A. A comparison of nutritional antioxidant content in breast milk, donor milk and infant formula. Nutrients 2016;8,681;doi:10.3390/nu8110681
22. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. . Cochrane Database Syst Rev 2016 Aug 22;(9):CD000501 doi:10.1002/14651858.
23. Zielińska MA, Wesołowska A, Beata Pawlus B, Jadwiga Hamulka J. Health Effects of Carotenoids during Pregnancy and Lactation. Nutrients 2017, 9(8), 838; doi:10.3390/nu9080838.
24. Vogelsang A, van Lingen RA, Slootstra J, Dikkeschei BD, Kollen BJ, Schaafsma A, van Zoeren-Grobben D. Antioxidant role of plasma carotenoids in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Int J Vitam Nutr Res. 2009 Sep;79(5-6):288-96. doi: 10.1024/0300-9831.79.56.288.
25. Watts JL, Milner R, Zipursky A, Paes B, Ling E, Gill G, Fletcher B, Rand C. Failure of supplementation of vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants < 1,500 g birth weight. Eur Respir J 1991;4:188-190.

26. Clemente HA, Ramalho HMM, Lima MSR, Grilo EC, Dimenstein R. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *JPGN* 2015;60:533-537
27. De Melo MLR, Clemente HA, Bezerra DF, Costa Silva Dantas R, Ramalho HMM, Dimenstein R. Effect of maternal supplementation with vitamin E on the concentration of  $\alpha$ -tocopherol in colostrum. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93:40-46
28. Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: A randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(4):514-21.
29. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:177-82
30. Xu A, Cao X, Lu Y, Li H, Zhu Q, Chen X, Jiang H, Li X. Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects. *Int Heart J* 2016;57:725-8
31. Bergen NE<sup>1</sup>, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG.* 2012 May;119(6):739-51. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03321.x.
32. Gupta S, Aziz N, Sekhon L, Agarwal R, Mansour G, Li J, Agarwal A. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:750-9
33. Gadhok AK, Sharma TK, Sinha M, Khunteta R, Vardey SK, Sahni P, Sankhla M. Natural antioxidant vitamins status in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clin Lab* 2017;63:941-5
34. Cohen JM, Kahn SR, Platt RW, Basso O, Evans RW, Kramer MS. Small-for-gestational age birth and maternal plasma antioxidant levels in mid-gestation: a nested case-control study. *BJOG* 2015 doi: 10.1111/1471-0528.13303
35. Juhl B<sup>1</sup>, Lauszus FF<sup>2</sup>, Lykkesfeldt J Poor Vitamin C Status Late in Pregnancy Is Associated with Increased Risk of Complications in Type 1 Diabetic Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2017 Feb 23;9(3). pii: E186. doi: 10.3390/nu9030186.
36. Handel MN, Moon RJ, Titcombe P, Abrahamsen B, Heitmann BL, Calder PC, Dennison EM, Robinson SM, Gadhok KM, Inskip HM, Cooper C, Harvey NC. Maternal serum retinol and  $\beta$ -carotene concentrations and neonatal bone mineralization: results from the Southampton Women's Survey cohort. *Am J Clin Nutr* 20
37. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF, Yajnik CS, Krishnaveni GV, Poston L, Jaddoe VW, Steegers EA, Joshi S, Chong YS, Godfrey KM, Yap F, Yahyaoui R, Thomas T, Hay G, Hogeveen M, Demir A, Saravanan P, Skovlund E, Martinussen MP, Jacobsen GW, Franco OH, Bracken MB, Risnes KR. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol.* 2017 Feb 1;185(3):212-223. doi: 10.1093/aje/kww212.
38. Dror DK, Allen LH. Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatr Perinatal Epidemiology* 2012;26 (suppl 1) 55-74
39. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 7;(9):CD004069 doi:10.1002/14651858.104:1183-8.
40. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 29;(9):CD004072 doi:10.1002/14651858.
41. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, de Greeff A, Poston L, Shennan A on behalf of the WHO vitamin C and vitamin E trial group. World health organization multicenter randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009;780-8
42. Li N, Li Z, Ye R, Liu J, Ren A. Impact of Periconceptional Folic Acid Supplementation on Low Birth Weight and Small-for-Gestational-Age Infants in China: A Large Prospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:105-110. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.060. Epub 2017 May 22.
43. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Dec; 195: 94–99.
44. Fu Z-m, Ma Z-z, Liu G-j, Wang L-l. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *J Formosan Med Ass* 2018;117:6-13
45. Brantsæter, A.L.; Haugen, M.; Samuelsen, S.O.; Torjusen, H.; Trogstad, L.; Alexander, J.; Magnus, P.; Meltzer, H.M. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 1162–1168.
46. Zaniolo K, St-Laurent JF, Gagnon SN, Lavoie JC, Desnoyers S. Photoactivated multivitamin preparation induces poly(ADP-ribosyl)ation, a DNA damage response in mammalian cells. *Free Rad Biol Med* 2010;48:1002-12.