

Una neonata sana e a termine e una inconsueta prescrizione...

Laura Reali

Pediatra di famiglia, Ausl RM/E

Abstract

A healthy term infant with an odd prescription...

Healthy term infants prescription of carotenoids drops by mouth (Lutein and Zeaxanthin), to prevent retinal oxidative stress, is usual in some birth units. Searching efficacy and safety trials on Lutein and Zeaxanthin carotenoids, we have found no results. The only one trial that could provide data, covering prematures only, is still ongoing. Therefore in healthy term infants there is no rationale for this kind of prescription.

Quaderni acp 2009; 16(5): 203-205

Keywords Lutein. Zeaxanthin. Carotenoids. Dietary supplement. Newborn

In alcuni Centri Nascita è invalso l'uso di prescrivere a neonati a termine sani gocce a base di carotenoidi come luteina e zeaxantina per la prevenzione di un danno retinico. La ricerca in letteratura di studi che ne documentino l'efficacia non dà risultati. L'unico studio che potrebbe fornire qualche informazione riguarda una popolazione di prematuri ed è ancora in fase iniziale. Non ci sono quindi conferme del razionale di questa somministrazione.

Parole chiave Luteina. Zeaxantina. Carotenoidi. Integratori alimentari. Neonato

Scenario clinico

Fiorenza arriva per la sua prima visita in ambulatorio all'età di 10 giorni. È nata a termine da parto normale, registra un buon peso, non ha alcun problema, assume latte materno e cresce benissimo. È stata dimessa dal Centro Nascita con una prescrizione di gocce a base di luteina e zeaxantina.

La mamma, richiestole se le sia stato esposto il motivo che ha reso necessaria la prescrizione, dichiara di non avere avuto informazioni; in attesa di averne, non ha somministrato il farmaco. Il Centro Nascita, contattato telefonicamente, spiega che è considerata "prassi" la prescrizione di questo preparato a tutti i nuovi nati.

Background

Non conoscendo nulla di questo prodotto, è sembrato ragionevole effettuare una prima ricerca dedicata a trovare il foglietto illustrativo.

Lo si trova digitando su Google il nome del prodotto, che è descritto come: "Gocce per uso orale, integratore alimentare di luteina e zeaxantina, due carotenoidi, che l'organismo umano non è in grado di sintetizzare e che vengono normalmente assunti attraverso alcuni

cibi, che ne sono ricchi (verdura a foglia verde e frutta, ecc.) e attraverso il latte materno. Dopo l'assorbimento si accumulano selettivamente nell'occhio, in particolare nella retina e nella macula lutea. Passano la barriera placentare, sono presenti nel colostro e nel latte materno e si ritiene che possano contribuire al processo di sviluppo della funzione visiva nel neonato. Una integrazione di tali sostanze si rende pertanto necessaria in situazioni di aumentato fabbisogno o in stato di carente apporto, sia durante la maturazione delle strutture oculari deputate alla funzione visiva (macula) che per la conservazione delle stesse. Non hanno alcuna controindicazione e possono essere assunte a qualsiasi età, in particolare per la prevenzione dei danni retinici o maculari da eccesso di radicali liberi, dove sia richiesta una maggiore protezione verso lo stress ossidativo o durante lo sviluppo delle funzioni visive. Dose consigliata: 14 gtt. al giorno per os".

Fiorenza non appartiene alla popolazione per la quale il preparato sembra indicato: è a termine, sana, non può avere nessuno stato carenziale, né aver subito stress ossidativi. A questo punto sembra neces-

saria una ricerca più accurata, ponendo un quesito in termini formali.

La domanda in tre parti

Nei **neonati sani a termine** [POPOLAZIONE], la **somministrazione di luteina e zeaxantina** [INTERVENTO] rispetto a **nessuna somministrazione** [CONFRONTO] è efficace **nel proteggere l'occhio del neonato dai danni al visus** [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

Inizio a cercare maggiori informazioni dapprima su banche dati di studi secondari. Su *Clinical Evidence*, con le parole chiave "**Lutein**", "**Zeaxanthin**", "**Carotenoids**", "**Xanthophylls**", non ci sono risultati. Su UpToDate con la parola chiave "**Lutein**", nel capitolo "Vitamin supplementation in disease prevention", vi sono alcune raccomandazioni generali sugli adulti, ma nessuno studio su bambini o neonati [1]. Consultata *La Cochrane Library*, per verificare se sono state prodotte revisioni sistematiche (RS), si trova un articolo sulla supplementazione di antiossidanti e minerali nell'adulto [2]. Si avvia la ricerca di studi primari su PubMed con una stringa di ricerca piuttosto ampia: "**Lutein**" [Mesh] AND "**Infant, Newborn**" [Mesh], senza LIMITS. Ci sono sei lavori: nessuno contiene prove di efficacia e di sicurezza sull'uso di luteina nei neonati a termine sani [3-8]. Si cerca allora se ci sono studi in corso sull'argomento su "ClinicalTrials.gov", il registro federale dei trial clinici condotti in USA e nel mondo [9]. Qui, con la stringa: "**Lutein and newborn**", c'è uno studio randomizzato, ancora in fase di reclutamento (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00672230): "The Placental and Mammary Transfer of Lutein and Zeaxanthin Into the Fetus and the Breast-Fed Infant. Dietary Lutein and the Retinopathy of Prematurity". È un lavoro su prematuri, quindi non è perti-

Per corrispondenza:
 Maria Francesca Siracusano
 e-mail: marsirac@tin.it

nente al caso di Fiorenza. Sul registro europeo degli studi clinici non ci sono studi sull'argomento [10].

Risultati

In sostanza, in letteratura non vi sono trial clinici sull'efficacia della luteina nel proteggere l'occhio del neonato sano e a termine. Dai lavori selezionati con la ricerca si apprende che la luteina e il suo stereoisomero zeaxantina sono carotenoidi ad azione antiossidante introdotti con la dieta, che si concentrano nell'epitelio della retina e in particolare nella macula. Si ipotizza che proteggano lo strato di cellule fotorecetttrici sottostante la retina dallo stress ossidativo indotto dalla luce, attraverso un legame protettivo tra la tubulina, una proteina delle cellule fotorecetttrici, e la luteina [1-3-6].

Il quantitativo di luteina e di zeaxantina nella retina dell'anziano si riduce col progredire della degenerazione maculare. Da questo dato si è ipotizzato un effetto protettivo della luteina assunta con la dieta, contro lo sviluppo della degenerazione maculare correlata all'età. Ma il nesso causale non è stato ancora dimostrato sperimentalmente nell'uomo [4]. La RS della Cochrane analizza tre RCTs, una popolazione di più di 23.000 persone, che hanno ricevuto una supplementazione di carotenoidi e alfa-tocoferolo.

Gli Autori concludono che non c'è evidenza che il trattamento prevenga o ritardi l'insorgenza della maculopatia degenerativa [2]. Nei neonati e nei prematuri le informazioni sui livelli di luteina e zeaxantina sono scarse e non ci sono dati quantitativi sul loro fabbisogno [3].

È plausibile sul piano puramente teorico che questi carotenoidi abbiano un ruolo protettivo per l'epitelio retinico del neonato, perché vengono trasferiti dalla madre al figlio soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza; il latte materno inoltre è la principale fonte di luteina e di zeaxantina, dopo la nascita e fino allo svezzamento, quando inizia gradualmente a ridursi [3-6]. Sembra quindi importante che la madre assuma con la dieta quantità adeguate di luteina e zeaxantina, sotto forma di frutta e verdura [1-7].

I bambini che assumono latte formulato sono a maggior rischio di carenza potenziale, perché non tutti contengono luteina e zeaxantina (in genere si trovano nelle

formule per i prematuri). I prematuri peraltro sono poco preparati per la vita extrauterina e lo stress ossidativo può essere una delle cause di riduzione della loro acuità visiva. I bambini piccoli per età gestazionale, e di età gestazionale inferiore alle 32 settimane, hanno un maggior rischio di andare incontro alla retinopatia del prematuro (ROP) rispetto a quelli a termine e di peso adeguato, proprio per il fatto di essere esposti a concentrazioni elevate di O₂ e a luci di elevata intensità nelle unità di terapia intensiva neonatale [12]. Sembra quindi plausibile che luteina e zeaxantina possano proteggere la retina di questi bambini dai danni indotti dalla luce e dall'ossigeno [6]. Ma per passare dalla plausibilità biologica all'applicazione terapeutica occorrono passaggi che non sono stati ancora percorsi neppure per l'applicazione nell'adulto.

I lavori trovati indicano che la dieta materna è l'unica fonte di luteina fino allo svezzamento, oltre alle poche formule supplementate e che non ci sono studi di efficacia della luteina [3]. Due studi, molto deboli, effettuati su popolazioni con stati pluricarenziali, in Paesi in via di sviluppo, rilevano che, in Nigeria, la carenza di luteina è endemica ed è maggiore nei pretermine e nei piccoli di peso e che, in Pakistan, l'assunzione di luteina con la dieta materna migliora la risposta dei bambini anemici a una supplementazione di ferro [5-8]. Questi dati non sembrano rilevanti per supportare la somministrazione nella realtà italiana.

Commento

La luteina potrebbe avere un'attività nel limitare i danni da degenerazione maculare e da stress ossidativo forse nella retina degli anziani. Ma questa evidenza non è stata tuttora rilevata.

Nei neonati sani e a termine dei Paesi sviluppati non ci sono motivi per pensare a danni oculari da stress ossidativo, come forse potrebbe capitare per problemi pluricarenziali nei bambini dei Paesi meno sviluppati [4-7]. Nei prematuri lo studio che potrebbe sostenere l'ipotesi di una supplementazione dietetica per la prevenzione della ROP è ancora in fase di reclutamento [9].

Le affermazioni contenute nel foglietto illustrativo delle gocce a base di luteina non sono aderenti alle prove fornite dalla letteratura. Questa prescrizione non ha

quindi alcun razionale e non soddisfa le precauzioni riguardo alla sicurezza del farmaco.

Questa considerazione dovrebbe valere anche quando si tratta di integratori dietetici (nutraceutici) che in Italia non hanno l'obbligo di sottostare alle regole del farmaco, per l'immissione in commercio. A tale proposito, cercando su Google in maniera libera il nome commerciale del preparato, la terza voce della lista che compare è la URL del dispositivo di una sentenza con sanzione pecuniaria (36.100 euro), che il Garante della concorrenza e del mercato ha inflitto nel 2005 all'azienda produttrice del preparato a base di luteina, per pubblicità ingannevole (il prodotto veniva reclamizzato in quel caso per l'età senile) [11].

Conclusioni

Sembrano condivisibili le parole con cui si conclude su UpToDate il capitolo sulla luteina: "Una dieta con almeno 5 portate al giorno di frutta e di verdure è prudente ed è probabile che sia sufficiente per fornire una dose ottimale di carotenoidi". Riferisco alla mamma di Fiorenza che lo studio della letteratura non dà indicazione alla prescrizione della luteina e che pertanto non è giustificato somministrarla a sua figlia. Sottolineo che il latte materno è adeguato e sufficiente e che semmai è utile che la madre assuma una dieta ricca di frutta e verdura. ♦

Cosa abbiamo imparato

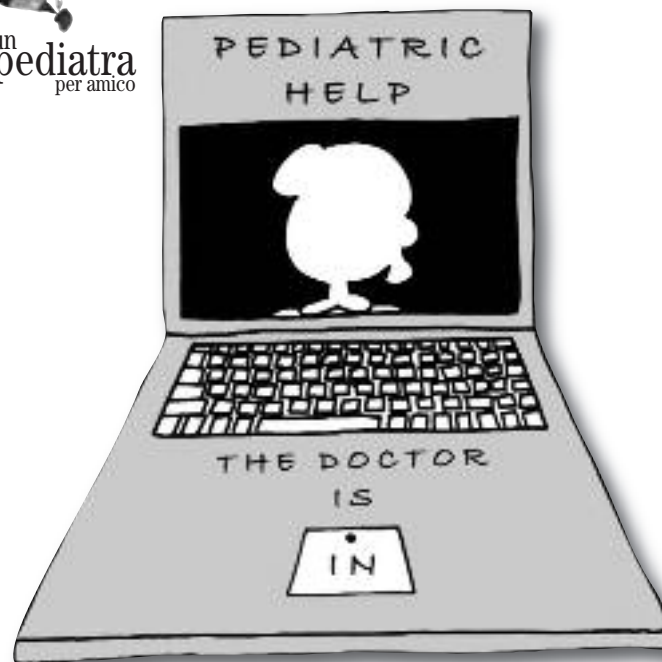
- ▶ La lettura del foglietto illustrativo di un farmaco è molto utile e dovrebbe essere sempre effettuata dal medico che prescrive a verifica delle informazioni in esso contenute.
- ▶ L'assenza di prove di efficacia per un farmaco, risultata da una ricerca bibliografica formale, va considerata come una non raccomandazione all'uso di quel farmaco e consente al medico di sconsigliarne la somministrazione.
- ▶ Nel caso che ha suggerito questo scenario possiamo quindi sconsigliare l'uso della luteina per una non dimostrata prevenzione di un danno retinico in lattanti a termine sani.

Bibliografia

- [1] UpToDate. <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
- [2] Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Review 2008, Issue 1. Art. No.: CD000253. DOI:10.1002/14651858.CD000253.pub2.
- [3] Jewell VC, Mayes CB, Tubman TR, et al. A comparison of lutein and zeaxanthin concentrations in formula and human milk samples from Northern Ireland mothers. Eur J Clin Nutr 2004;58:90-7.
- [4] Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. Annu Rev Nutr 2003;23:171-201. Epub 2003 Feb 27.
- [5] Adelekan DA, Northrop-Clewes CA, Owa JA, et al. Use of biomarkers of sub-clinical infection, nutrition and neonatal maturity to interpret plasma retinol in Nigerian neonates. Br J Nutr. 2003; 90:353-61.
- [6] Jewell VC, Northrop-Clewes CA, Tubman R, et al. Nutritional factors and visual function in premature infants. Proc Nutr Soc 2001;60:171-8.
- [7] Yeum KJ, Ferland G, Patry J, et al. Relationship of plasma carotenoids, retinol and tocopherols in mothers and newborn infants. J Am Coll Nutr 1998;17:442-7.
- [8] Northrop-Clewes CA, Paracha PI, McLoone UJ, et al. Effect of improved vitamin A status on response to iron supplementation in Pakistani infants. Am J Clin Nutr 1996;64:694-9.
- [9] <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lutein+and+newborn>.
- [10] <http://www.dec-net.org/>.
- [11] http://www.agcm.it/agcm_ita/DSAP/DSAP_PI.NSF/6334640d6447abfec1256e6002499b7/045738fbba086cf0c125715a004a08ab?OpenDocument. PROVVEDIMENTO N. 15350.
- [12] Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared to appropriate-for-gestational age infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008, Sep 11.



**Don't worry
be UPPA!**



Web anch'io. Perché no?

**Sei un pediatra e non hai un sito personale?
Registrati sul sito di UPPA
e con pochi passi sarai on line.**

**Oggi molte informazioni passano su internet. UPPA
ti offre la possibilità di farti un sito da mettere a di-
sposizione dei genitori dei tuoi piccoli pazienti.**

Vai su www.uppa.it e clicca su **Area pediatri.**

È un **servizio gratuito a disposizione di tutti i pediatri.**