

# Integrazioni minerali e vitaminiche dopo il primo anno di vita

FRANCO PANIZON

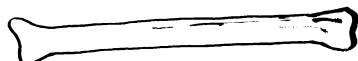
*Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

I rapporti tra dieta e salute, al di là delle situazioni estreme (ipoalimentazione, carenze franche di minerali e vitamine, sovraccarico di grassi animali), sono solo rapporti epidemiologici, fattori di rischio, spesso deboli, cioè con deboli correlazioni tra cause ed effetto. Qualcosa di molto lontano da una medicina basata sull'evidenza, dove si è abituati a misurare l'effetto su numeri molto precisi e su effetti molto consistenti. Anzi, non possiamo non riconoscere che questo agomento, e la sua trattazione, sono in qualche modo stonati, se non in controtendenza rispetto a tutto il resto del numero. Tuttavia, i dati epidemiologici e sperimentali a cui faremo riferimento producono delle ipotesi; queste a loro volta richiedono un approfondimento scientifico sicuramente auspicabile, ma per sua natura difficile. In attesa di questi approfondimenti, non sembra necessariamente improprio tenere in considerazione il contenuto di questi dati per prescrizioni che, anche senza essere rigorosamente basate su prove di efficacia sul singolo, rientrino quanto meno nella ragionevolezza.

Un titolo "spiritoso" su *NEJM*, "Mangia in maniera appropriata e prendi una pastiglia di multivitaminico", ci porta a pensare che la naturalità non basti più.

Vediamo fino a che punto questo può essere vero, e quali possono essere delle prescrizioni dietetiche ragionevoli che utilizzino, oppure che forzino, la "naturalità" dell'alimentazione.

## IL PROBLEMA DEL CALCIO



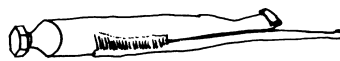
**Occorre una integrazione dietetica? Ricerchiamo e fabbrichiamo abbastanza vitamina D?**

La risposta è sì per entrambe le domande. L'attenzione al fabbisogno di calcio nell'età puberale si è rinforzata, in

epoca recente, in seguito alle osservazioni densitometriche che hanno dimostrato che è in questa età che l'assorbimento calcio e la fissazione di calcio all'osso sono maggiori che in ogni altra epoca della vita. Si colloca infatti in questo momento il "picco di massa ossea" (PMO). Dalla fine della pubertà in poi (15 anni nella donna, 18 nel maschio) la quota di assorbimento del calcio (che è massima durante lo scatto puberale) progressivamente si riduce, il bilancio del calcio tende a farsi negativo e la densità ossea tende lentamente a diminuire. Quest'ultimo fenomeno si accelera particolarmente nelle femmine in età post-menopausale. L'osteoporosi senile dipenderà in larga misura dalla quantità di calcio che si fissa allo scheletro. A sua volta, questa quota è funzione dell'affinità per la vitamina D del recettore specifico, oltre che della qualità molecolare del connettivo, ed è quindi geneticamente controllata.

Queste recenti nozioni comportano la raccomandazione di implementare, specie per le femmine e specie nelle famiglie con anamnesi di frattura del femore, l'assunzione di calcio durante il periodo dello scatto puberale, con una integrazione di circa 500 mg/die, a cui non sembra irragionevole aggiungere una piccola quantità di vitamina D (ad esempio 100.000 U/anno), in una singola somministrazione.

## IL PROBLEMA DEL FLUORO



**C'è qualcosa di nuovo? Siamo proprio certi che il fluoro fa bene?**

Sì, siamo certi. Quella del fluoro è ormai una battaglia vinta, poiché l'idea della supplementazione di fluoro, dapprima con la dieta, poi con i dentifrici al fluoro, è entrata nella cultura diffusa e ha dato numerose prove provate di ordine

epidemiologico sull'efficacia e sulla non nocività del fluoro. L'indice di salute orale, il dmft (somma dei denti da latte danneggiati), al sesto anno è sceso da 5 a 1 in 10 anni.

Tuttavia, qualche ritocco nel senso di una somministrazione un po' meno precoce, un po' meno intensiva, e graduata sui dati della concentrazione di fluoro nell'acqua potabile (diversa da acquedotto ad acquedotto, ma in genere molto bassa in tutta la penisola), si è fatto necessario, quanto meno per la diffusione dei dentifrici al fluoro che costituiscono una fonte aggiuntiva e non trascurabile di minerale introdotto.

Lo schema raccomandato è di 0,25 mg/die tra i 6 mesi e i 2 anni di età, di 0,5 mg/die dai 2 ai 4 anni, e di 1 mg/die per le età successive, quando la concentrazione di fluoro nell'acqua potabile è inferiore a 0,03 ppm (parti per milione), inferiore cioè a 0,3 mg/l. La somministrazione va iniziata ai 2 anni di età, a dose dimezzata per le concentrazioni tra 0,03 e 0,07 ppm, e nessuna aggiunta va fatta per le concentrazioni superiori.

Interessante è la sperimentazione di un sistema di rilascio del fluoro direttamente in bocca attraverso un erogatore (Intraoral Fluoride Releasing Device, IFRD), applicato alla superficie vestibolare del primo molare superiore, e rinnovato ogni 6 mesi.

## IL PROBLEMA DEL FERRO



**Un'aggiunta di ferro è sensata nei bambini con facilità alle infezioni?**

Paradossalmente (ma provvidenzialmente, se pensiamo alla povertà nutrizionale di ieri, e ai Paesi poveri), la carenza di ferro risulta essere un fattore protettivo nei riguardi delle malattie batteriche en-

teritogene (competizione sul ferro della flora batterica) e della malaria (resistenza al *P. falciparum* del microcita anche non talassemico).

**Può avere un senso la somministrazione di ferro ai bambini che vanno male a scuola?**

La carenza di ferro si associa però a una riduzione delle performance cognitive e del rendimento scolastico. Si può considerare sufficientemente provata l'esistenza di disturbi della cenestesi e delle funzioni neurologiche superiori, legate a situazioni di carenza pre-anemica e correggibili con la somministrazione di ferro, e l'esistenza di una diminuzione delle performance scolastiche legata a carenza subclinica.

Non è invece chiaro se, e fino a che punto, l'effetto negativo della carenza sulle funzioni intellettuali possa mantenersi nel tempo. Lavori allarmistici in questo senso sono stati sia smentiti che confermati. L'impressione generale è però che deficit funzionali persistenti possano essere collegati solo a carenze relativamente severe e protratte, e probabilmente multiple, ivi comprese le carenze del repertorio verbale da difetto comunicativo che accompagnano le situazioni di povertà.

Disfunzioni neuronali transitorie in rapporto a carenze di ferro minori e funzionalità neuronale sono sottolineate anche da osservazioni recenti, che suggeriscono un ruolo patogenetico della carenza di ferro sia nei riguardi delle convulsioni febbrili che degli spasmi affettivi.

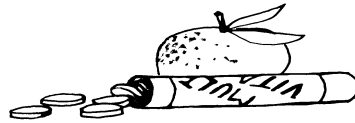
In sostanza sembra di poter proporre: a) un livello "teorico" di ragionamento che vede la carenza di ferro come un marker di carenze nutrizionali multiple e severe, con possibili effetti rilevanti sullo sviluppo del SN e sul QI, per le situazioni di povertà endemica;

b) un livello "pratico", realistico per il nostro Paese, che considera la prevalenza (e gli effetti minori e reversibili sulle performance mentali, sull'umore e sulla cenestesi) delle lievi carenze di ferro nell'età prescolare (convulsioni, spasmi affettivi), nell'età scolare (rendimento scolastico) e nell'adolescenza, specie femminile (cefalea, astenia, difetto di concentrazione, anemia).

Negli Stati Uniti il problema viene risolto attraverso una diffusa politica di integrazione marziale dei cereali; da noi questa integrazione potrebbe essere raccomandata quanto meno laddove l'anamnesi dietetica rilevasse un difetto di assunzione, mentre un approfondimento clinico (HbA<sub>2</sub>, ferritina, sangue occulto,

EMA) si impone laddove una situazione di anemia venga rilevata a un esame occasionale.

**IL PROBLEMA DELLE VITAMINE**



**L'acido folico previene le malformazioni?**

La somministrazione di 500 microgrammi/die di acido folico, effettuata a partire dal mese precedente il concepimento, è in grado quanto meno di dimezzare nella prole l'incidenza di difetti di saldatura del tubo neurale. Più recentemente si è visto che un'integrazione polivitaminica pre-concezionale dimezza l'incidenza di malformazioni maggiori anche a carico di altri organi e apparati. Una novità più recente ancora riguarda l'adulto (ma soltanto l'adulto?): un'integrazione con acido folico abbassa il livello ematico di omocisteina; a sua volta un elevato livello di omocisteina costituisce un importante fattore di rischio di cardiopatia ischemica, sicché si propone che la somministrazione di acido folico possa ridurre tale rischio nell'adulto. In qualche modo queste osservazioni suggeriscono che i valori sierici di acido folico e/o di altre vitamine considerati normali sono invece subottimali per una frazione della popolazione caratterizzata da peculiarità metaboliche che li predispongono alla cardiopatia ischemica e/o ad altre determinate sindromi malformative, e forse anche ad altre situazioni di rischio (ad esempio: infezione).

**Abbiamo bisogno di più vitamina D?**

Per la vitamina D c'è una nuova attenzione, derivata dalla dimostrazione di un diffusissimo stato di ipovitaminosi negli anziani e negli adolescenti, di una correlazione tra questa ipovitaminosi e la osteoporosi senile, e di quest'ultima con la frattura del femore. Qui, inoltre, e certamente (come probabilmente per l'acido folico), esiste una parte della popolazione per la quale un relativo difetto genetico di sensibilità del recettore per la vitamina D ne determina un aumento del fabbisogno. Rimandiamo su questo punto a quanto si è già detto a proposito del calcio.

**La vitamina A previene le infezioni?**

La vitamina di cui forse si è parlato di

più, in pediatria, negli ultimi dieci anni, è la vitamina A.

La carenza di vitamina A, considerata da sempre "vitamina anti-infettiva", è risultata essere uno dei principali cofattori dell'inefficiente difesa contro le infezioni respiratorie e gastrointestinali in popolazioni sottotonutrite, tanto che la sola profilassi della diarrea infettiva con dosi fisiologiche di questa vitamina, o la sola terapia d'urto in corso di morbillo o di polmonite, si è dimostrata in grado di abbassare moltissimo gli indici di morbilità e mortalità specifica. Tutte queste ricerche riguardano bambini dei Paesi poveri, tra cui la vicinissima Albania, in cui la carenza di vitamina A, dimostrata obiettivamente sulla base del livello di retinolo, è diffusa, per lo più come espressione di una malnutrizione globale, ed è correlata con una cattiva risposta all'infezione.

L'applicazione di queste evidenze ai Paesi occidentali, dove invece le valutazioni obiettive negano una prevalenza significativa anche di stati di subcarenza, è forzata. Tuttavia si è potuto riconoscere che la gravità di alcune malattie (morbillo, bronchiolite) è effettivamente correlata, anche negli Stati Uniti, allo stato delle riserve di vitamina A; si è anche potuto dimostrare che la trasmissione verticale della HIV è in funzione del livello ematico di vitamina A materna; infine, si è potuto verificare un effetto significativo dell'aggiunta di vitamina A sul rapporto CD4/CD8 che viene normalizzato nei soggetti con piccoli squilibri nelle sottopopolazioni T.

Sebbene tutto questo possa essere considerato non sufficiente per raccomandare un'integrazione vitaminica nelle situazioni di elevata ricorrenza di malattia, tuttavia, tenendo conto anche dell'innappetenzza che le malattie stesse determinano e del possibile stato di sottotonutrizione secondaria, non si riesce nemmeno ad affermare che una supplementazione vitaminica in queste situazioni sia irragionevole.

**E la vitamina C?**

Per un certo verso più deboli (pochi lavori), per un altro verso più significative (osservazioni effettuate nei Paesi occidentali) sono le indicazioni concernenti il possibile effetto anti-infettivo della vitamina C, vitamina per la quale, invece, una significativa prevalenza di subcarenza è dimostrata anche da noi. Alcune ricerche sull'anziano dimostrano un impatto significativo nei riguardi delle infezioni respiratorie basse.

Confesso, pur sapendo di contravveni-

re alle regole della medicina basata sull'evidenza, che non mi sento colpevole quando prescrivo ai bambini con infezioni respiratorie ricorrenti una integrazione di vitamina A e di vitamina C.

### **C'è ancora uno spazio per la prescrizione di un multivitaminico fuori dal primo anno di vita?**

La somministrazione di un polivitaminico alle donne che hanno deciso di avere un bambino, assieme all'aggiunta di acido folico di cui si è già parlato, sembra poter dimezzare l'incidenza di malformazioni maggiori nella prole. L'osservazione ha bisogno di conferma; ma è certamente di grandissimo rilievo, e suggerisce indirettamente che esista una quota di popolazione in carenza relativa, vuoi per le nuove abitudini alimentari (cibi conservati, ridotta assunzione di vegetali), vuoi perché, in ipotesi, sia geneticamente caratterizzata da un fabbisogno superiore alla media di questa o di quella vitamina (come si è ipotizzato per l'acido folico e, come è noto, per la vitamina D), vuoi per entrambe le cause.

Questa osservazione, se confermata, potrebbe dare ragione di alcune osservazioni, non recentissime, e a vero dire insufficientemente provate (ma non tutto quello che non è sufficientemente provato è per questo motivo falso), per cui una aggiunta vitaminica e minerale, nei limiti indicati dai LARN, migliora le performance scolastiche di una parte della popolazione.

È ancora una volta interessante sottolineare questo "una parte": su una media di guadagno di 3,5 punti, "una parte" degli scolari non guadagna niente e "una parte" ne guadagna 15. Probabilmente, come per il calcio o per la vitamina D o per l'acido folico, c'è solo una parte della popolazione che, più probabilmente per una sua caratteristica costituzionale-metabolica che per una situazione di carenza occulta, ha più bisogno di un'altra di supplementazione.

### **IL PROBLEMA DEGLI ACIDI GRASSI POLI-INSATURI**



Ha due versanti: da una parte la necessità di assumere gli acidi grassi poli-insaturi a media catena, considerati "essenziali" per la sintesi di prostaglandine, appartenenti alle due categorie omega-

6 (acido linoleico, C18:2, omega-6) e omega-3 (acido linolenico, C18:3, omega-3), di origine prevalentemente vegetale, dall'altra l'opportunità di assumere acidi grassi poli-insaturi a lunga catena di origine animale (olio di pesce) appartenenti alla categoria omega-3, dotati di una specifica azione anti-infiammatoria (acido eicosapentaenoico o EPA; acido docosaesaenoico o DHA).

L'assunzione di acidi grassi essenziali deve essere pari a circa 2% dell'apporto calorico nell'adulto (6 g/die) e a circa 3-4% nel bambino (3-5 g/die), con un rapporto omega-6/omega-3 pari a 3 nel lattante, a 5 nel bambino, a 10 nell'adulto. Un grammo di acidi grassi essenziali è contenuto in 200 ml di latte (rapporto 3-5), in 30 g di burro (rapporto 1), in 3 g di lardo (rapporto 10), in 10 g di olio d'oliva (rapporto 10), in 3 g di olio di arachidi, in 2 g di olio di mais e in 2 g di olio di soia. Queste sigle e queste cifre possono essere tradotte in regole semplici: nel primo anno di vita va bene il latte di donna; dopo, l'olio d'oliva è il condimento di scelta; ma l'aggiunta di un po' di lardo e/o di un po' di olio di semi ne migliora l'apporto di poli-insaturi; inoltre è da raccomandare l'abitudine di aggiungere alla dieta del pesce azzurro, ricco di EPA più che di DHA; ovvero (ideale! ma più difficile da prescrivere) un cucchiaino da frutta di olio di pesce.

### **Bisogna davvero mangiar pesce? L'idea del pesce ha qualcosa a che fare con la faccenda dell'olio di fegato di merluzzo?**

La risposta è: sì, bisognerebbe mangiare pesce azzurro o prendere un po' di olio di pesce. Esiste una relazione (inversa) dimostrata tra la quantità di pesce azzurro nella dieta e la frequenza di bronchiti asmatiche (doppia nei bambini che non ne mangiano rispetto a quelli che ne mangiano abitualmente); inoltre l'olio di pesce migliora i sintomi della dermatite atopica, per un effetto anti-infiammatorio che si dimostra in malattie molto più severe. Infatti l'olio di pesce (10 g/die) ha un effetto protettivo ben misurabile anche per la nefrite IgA, la malattia di Crohn, l'artrite reumatoide, la psoriasi; abbassa il colesterolo, e migliora (è un problema dell'anziano: ma quando comincia?) la circolazione, prevenendo e correggendo l'ipertensione (questo vale anche nella vasculopatia diabetica).

È probabile che questo sia dovuto alla prevalenza degli omega-3 (EPA) che

entrano in competizione, a livello cellulare, con i derivati pro-flogogeni omega-6 dell'acido arachidonico e, in particolare, con l'acido eicosatetraenoico (ETA), riducendo la sintesi di trombosano A2 e aumentando quella di trombosano A3 (che non dà luogo ad aggregazione piastrinica), modificando la qualità dei leucotrieni e delle prostaglandine (si forma LTB5, broncodilatatore, al posto di LTB4, broncocostrittore, e PGI3, con effetto antiaggregante piastrinico).

La maggior parte dei pediatri che leggono queste pagine ha ricevuto da piccolo l'olio di fegato di merluzzo, considerato (a ragione?) il farmaco contro il "linfatisimo": parola misteriosa che accomunava da una parte il timore oscuro delle "ghiandole" tubercolari e dall'altra il riscontro dei linfonodi ingrossati al collo dei bambini "mocciosi", con ipertrofia adeno-tonsillare e/o con infezioni ricorrenti. Si tratta di una abitudine popolare, mai accompagnata da alcuna "evidenza", che però si adatta molto bene alle nostre conoscenze attuali. È possibile che ritorni di moda? Forse sì. È irragionevole? Non mi pare, anzi mi sembra ragionevolissimo.

### **Bibliografia**

#### **Calcio**

- Matkovich V: Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med* 327, 119, 1992.
- Johnston CC jr, Miller JZ, Slemend CW, et al: Calcium supplementation and increases in mineral density in children. *N Engl J Med* 327, 82, 1992.
- Shah BR, Finberg I: Single-day therapy for nutritional vitamin D deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr* 125, 487, 1994.
- Zeghond F, Delayenne R, Rehel P, et al: Vitamine D et maturation pubertaire. Interêt et tolerance d'une supplementation vitaminique D en période hivernale. *Arch Pediatr* 2, 221, 1995.
- Spector TD, Kren RW, Arden NK, et al: Influence of vitamin D receptor genotype on bone density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *BMJ* 310, 1357, 1995.
- Key DJ, Key LL: Calcium needs of adolescents? *Current Opinion in Pediatrics* 6, 379, 1994.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadani RI, et al: Hypovitaminosis D in medical patients. *N Engl J Med* 338, 777, 1998.
- Utiger R: The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 338, 828, 1998.

#### **Fluoro**

- Pendry DG, Morse DE: Fluoride supplement use by children in fluoridated communities. *Journal Publ Health Dent* 55, 160, 1995.
- Pendry DG, Katz RD, Morse DE: Risk factors for enamel fluorosis in a fluoridated population. *Am J Epidemiol* 140, 461, 1994.
- Nowryah P, Horowitz AM, Wagner DK: Factors associated with the use of fluoride supplement and fluoride dentifrice by infants and toddlers. *Journal Publ Health Dent* 54, 47, 1994.

Marini I, Alessandri Bonelli G, Cecchi L: Somministrazione intraorale a rilascio controllato di fluoro. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 1, 18, 1997.

American Academy of Pediatrics: *Fluoride supplementation for children: interim policy recommendations*, 95, 77 1995.

#### Ferro

Lozoff B, Jimenez E, Wolf AF: Long term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 325, 687, 1992.

Lozoff B, Wolff AW, Jimenez E: Iron deficiency anemia and infant development: effects of extended iron therapy. *J Pediatr* 120, 129, 1996.

Daoud AS, Batieha A, Al-sheyaab M, et al: Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 130, 547, 1997.

Pisacane A, Sansone G, Impagnazzo N, et al: Iron-deficiency anemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ* 313, 343, 1996.

#### Acido folico

Homocysteine lowering trialists collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 316, 894, 1998.

Kirk P, Daly L, Elwood JH: Irish vitamin study group: a randomized trial of low dose folic acid to prevent neural tube defect. *Arch Dis Childh* 67, 1442, 1992.

Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural tube defects by pre-conceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327, 1875, 1992.

Malinow MR, Duell PB, Hess, et al: Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 338, 1009, 1998.

#### Vitamina A

Rahmatullah L, Underwood B, Thulosirag RD, et al: Reduced mortality among children in southern India receiving a smaller weekly dose of vitamin A. *N Engl J Med* 323, 929, 1990.

Hussey GD, Klein HA: Randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 323, 60, 1990.

Glasziou PP, Mackerras DEM: Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *BMJ* 306, 366, 1993.

Butler JC, Havens PL, Sowell AL, et al: Measles severity and serum retinol concentration among children in the United States. *Pediatrics* 91, 1176, 1993.

Semba RD, Muhilal, Scott AL, et al: Abnormal T-cell subset proportion in children with vitamin A deficiency. *J Nutr* 122, 101, 1992.

Bates C: Malnutrition, vitamin A and infant immunity. *Lancet* 341, 28, 1993.

Semba R, Miotti PG, Chippangwi JD, et al: Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 343, 1593, 1994.

Quinlan KP, Hayant KC: Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. Serum level and supplementation trial. *Arch Paediatr Adolesc Med* 150, 25, 1996.

Hossain S, Biswas R, Kabir I, et al: Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladesh children: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 316, 422, 1998.

Si NV, Grytter C, Vy NNT, et al: High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in vietnamese children. *Acta Paediatr* 86, 1052, 1997.

#### Vitamina C

Hemila H: Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 77, 59, 1997.

Hemila H: Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 16, 836, 1997.

#### Grassi

Bonaa KM, Bjerve KS, Straume B, et al: Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on blood pressure in hypertension. *N Engl J Med* 322, 795, 1990.

Editorial: Fish oil and diabetic microvascular disease. *Lancet* 335, 508, 1990.

Kremer, JM, Jubiz W, Michaeler A, et al: Fish oil, fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 106, 497, 1987.

Bettner SB, Cartwright I, Tucker WFG, Blehen SS: A double blind randomized placebo-controlled trial of fish-oil in psoriasis. *Lancet* i, 378, 1988.

Bjoernelva A, Sayland E, Bjoernelva GA, et al: Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in treatment of atopic dermatitis. *Brit J Dermatol* 117, 463, 1987.

Olsen SF, Soerensen JD, Secher N, et al: Randomized controlled trial of effect of fish oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 339, 1003, 1992.

Donadio JV, Gerstrahl EJ, Offord KP, et al: A controlled trial of fish oil nephropathy. *N Engl J Med* 331, 1194, 1994.

Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al: Effect of an enteric-coated fish oil preparation

on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 334, 1557, 1996.

Hodge L, Salome C, Peat JK, et al: Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *MJA* 164, 137, 1996.

#### Polivitaminici

Oakley GP: Eat right and take a multivitamin. *NEJM* 338, 1060, 1998.

Botto LD, Khourry MJ, Mulinare J, Erickson JD: Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case control study. *Pediatrics* 98, 911, 1996.

Holmes-Siedle M, Dennis J, Lindenbaum RH, et al: Long term effects of periconceptional multivitamin supplementation for prevention of neural tube defects. A seven years follow up. *Arch Dis Childh* 67, 1435, 1992.

Benton D, Roberts G: Effect of vitamin and mineral supplementation on intelligence on a sample of schoolchildren. *Lancet* i, 23, 1988.

Benton D, Butts JP: Vitamin/mineral supplementation and intelligence. *Lancet* 335, 1158, 1990.

Shentler S, Anmos SP, Eysenk HJ, et al: Controlled trial of vitamin, mineral supplementation effect on intelligence and performances. *Personal Individual Diff* 12, 351, 1991.

Shentler S: Brain and vitamin. *Lancet* 337, 728, 1991.

Cromble IK, Todman J McNeill G, et al: Effect of vitamin and mineral supplementation on verbal and non-verbal reasoning of school children. *Lancet* 335, 744, 1990.