

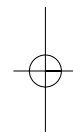
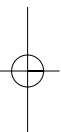
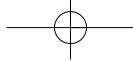
Congresso Nazionale  
Congiunto SIM-SIFIOG 2011

# OMEGA 3

## State of the art



**CIC** Edizioni Internazionali



Elaborazione dell'articolo pubblicato su PHYTOGYN - Vol. II, n. 2/2011

*Coordinamento editoriale*  
Iole Di Francesco

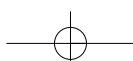
© Copyright 2011



**CIC** Edizioni Internazionali

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma  
[www.gruppocic.com](http://www.gruppocic.com)

Finito di stampare nel mese di luglio 2011  
Stampa: LITOGRAFTODI srl - Todi (PG)



# OMEGA 3

## State of the art

### Introduzione

**ROMOLO DI IORIO**

*U.O.C. di Ginecologia - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

L'organismo umano è in grado di sintetizzare autonomamente acidi grassi saturi e monoinsaturi ma non gli acidi grassi polinsaturi (Polyunsaturated Fatty Acids, PUFA) a lunga catena (long chain, LC) di atomi di carbonio. Per questa ragione, gli acidi grassi PUFA devono essere necessariamente introdotti "preformati" dall'esterno e vengono definiti "essenziali". Le molecole di PUFA sono formate da catene carboniose che presentano alle loro estremità un gruppo metilico (CH<sub>3</sub>) ed un gruppo carbossilico (COOH), rispettivamente. I PUFA vengono denominati polinsaturi dal momento che contengono più di un doppio legame. La posizione del primo doppio legame rispetto al terminale metilico definisce il nome del PUFA: se il primo doppio legame si trova in posizione 3, l'acido grasso viene definito PUFA 3 o omega 3; se il primo doppio legame si trova invece in posizione 6, l'acido grasso sarà chiamato PUFA 6 o omega 6.

L'organismo umano non è in grado di sintetizzare i PUFA a 18 atomi di carbonio, ed in particolare non può produrre i precursori delle due famiglie di LC-PUFA omega 3 e omega 6, vale a dire l'acido alfa-linolenico (ALA) (C 18:3, n-3) precursore dei LC-PUFA 3 o omega 3, e l'acido linoleico (LA) (C 18:2, n-6), precursore dei LC-PUFA 6 o omega 6. Dall'ALA derivano l'acido eicosapentaenoico (EPA, C 20:5, n-3) e l'acido docosae-saenoico (DHA, C 22:6, n-3), mentre dal LA viene sintetizzato l'acido arachidonico (AA, C 20:4, n-6). Gli acidi grassi omega 3 presentano proprietà assai diverse rispetto agli omega 6. Se questi ultimi sono infatti va-

socostruttori, protrombotici e proinfiammatori, gli omega 3 hanno azioni opposte, essendo vasodilatatori, antitrombotici, anti-infiammatori, ipolipemizzanti e antiaritmici. I PUFA 3 rivestono inoltre un ruolo cruciale nello sviluppo del sistema nervoso centrale, in particolare modo durante la vita fetale e neonatale.

Per quel che concerne il contenuto di PUFA degli alimenti, gli omega 3 sono prevalentemente contenuti negli olii vegetali (olio di oliva, di arachidi e di soia), nel pesce, nell'olio di pesce e nei vegetali a foglia verde. Gli omega 6 prevalgono invece in alcuni tipi di olio vegetale (olio di semi di girasole, olio di sesamo, olio di mais), nei cereali, nei tuberi e nei legumi. È importante ricordare come il contenuto di omega 3 nel pesce vari non solo in relazione alla specie (lo sgombrò è il più ricco), ma anche in base alla stagione e alla sede della cattura.

Oggi, nella dieta americana – ricca di grassi – prevalgono decisamente gli omega 6 (rapporto di 30:1 con gli omega 3), ma anche la dieta mediterranea si è sempre più spinta verso una prevalenza di omega 6 con un rapporto attuale verso gli omega 3 stimabile in 15:1, mentre l'ideale dovrebbe essere 5:1. Recenti indagini indicano che nell'alimentazione di tutte le donne gravide, soltanto il 2% ha una dieta che soddisfa le necessità giornaliere di DHA.

Se la dieta della gravida contiene poco DHA, le scorte materne che si sono formate prima e durante la gravidanza si ridurranno gradualmente, anche e soprattutto a causa dell'aumentato fabbisogno.

# DHA e preeclampsia

**HERBERT VALENSISE**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università Tor Vergata, Roma*

In relazione alla sua attività anti-infiammatoria, antitrombotica e di protezione delle membrane, il DHA riveste un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della preeclampsia. La preeclampsia è una grave sindrome, esclusivamente riscontrabile nella gravidanza umana, che colpisce circa il 5-10% delle gravidanze in tutto il mondo, caratterizzata da un'elevata mortalità e morbilità materno-fetale. La preeclampsia si manifesta generalmente nel terzo trimestre di gravidanza con un'ampia varietà di sintomi materni, in cui il principale e caratteristico è la presenza di una pressione arteriosa sistolica >140 mmHg o diastolica >90 mmHg, in due misurazioni consecutive a distanza di almeno quattro ore, sviluppatasi dopo la ventesima settimana di gestazione in pazienti precedentemente normotese. La proteinuria nella preeclampsia viene considerata significativa se >300 mg in un campione di urine delle 24 ore, in assenza di infezioni e con comparsa dopo la ventesima settimana di gestazione. In presenza di pressione arteriosa sistolica >160 mmHg o diastolica >110 mmHg o di segni legati ad un danno vascolare diffuso a livello endoteliale (oliguria, disturbi visivi, alterazioni neurologiche, edema polmonare, cianosi, epigastralgia e/o dolore all'ipo-

condrio destro, aumento degli enzimi epatici, conta piastrinica < 100.000/mm<sup>3</sup>, ritardo di crescita fetale) si parla di preeclampsia severa. Le manifestazioni cliniche della preeclampsia riflettono una disfunzione vascolare sistemica materna riconducibile ad attivazione e danneggiamento delle cellule endoteliali. Oltre a porre a rischio la salute materna, la preeclampsia esercita effetti deleteri anche per il nascituro, poiché risulta frequentemente associata a restrizione di crescita fetale (IUGR), definita come un patologico rallentamento della velocità di crescita intrauterina, con conseguente inability del feto di raggiungere il suo potenziale di crescita geneticamente determinato.

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un notevole avanzamento nell'ambito delle conoscenze scientifiche sulla fisiopatologia della preeclampsia. Classicamente, si ritiene che all'origine della preeclampsia vi sia l'alterato processo di placentazione con inadeguata invasione e rimodellamento delle arterie spirali materne da parte del trofoblasto (Redman e Sargent, *Science*, 2005) (**Figura 1**). A causa del danno ipossico al trofoblasto villosa, si verificherebbe un rilascio di frammenti di membrana del sinciziotrofoblasto nella circolazione materna, con conseguente risposta infiammatoria ma-

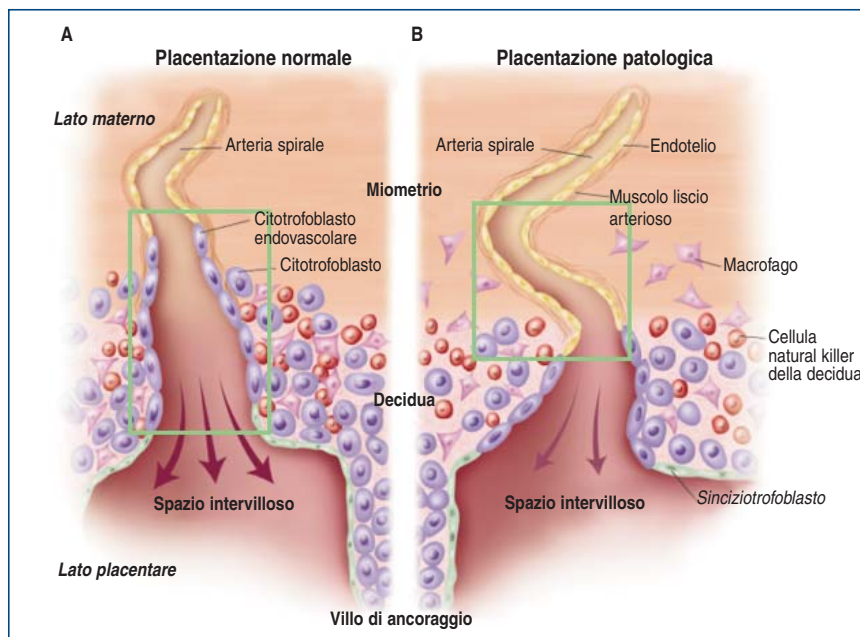


Figura 1 - Placentazione e preeclampsia (Mod. da Redman e Sargent, *Science* 2005, 308: 1592).

terna generalizzata e danno endoteliale diffuso. In anni recenti, tuttavia, sono state formulate nuove ipotesi sui meccanismi patogenetici della preeclampsia, che vedrebbero coinvolti fattori circolanti in grado di interferire con l'angiogenesi e danneggiare precocemente la funzione endoteliale a livello placentare. In questo senso, la preeclampsia può essere concettualizzata come una sindrome che colpisce le fasi iniziali della placentazione (Huppertz, *Hypertension*, 2008). Da un lato, infatti, un danno a carico del sinciziotrofoblasto determina un'alterazione della barriera placentare, con rilascio di frammenti di trofoblasto necrotici ed apoptotici nella circolazione materna, con conseguente risposta infiammatoria generalizzata (Huppertz e Kingdom, *J Soc Gynecol Investig*, 2004). D'altra parte, una mancata invasione del trofoblasto extravillioso è correlata con la fisiopatologia del ritardo di crescita intrauterino (IUGR) (**Figura 2**). Questa nuova teoria separa dunque la fisiopatologia della preeclampsia da quella dello IUGR, correlando ciascuna di queste due sindromi a differenti fasi di differenziazione del trofoblasto (**Figura 3**). Sebbene da queste osservazioni emerga chiaramente come la sindrome preeclamptica sia complessa e multifattoriale, sono stati recentemente compiuti notevoli avanzamenti nella caratterizzazione del profilo molecolare di questa condizione.

I risultati di diversi studi indicano come le principali caratteristiche della preeclampsia (ipertensione, disfunzione endoteliale, proteinuria) siano nella maggior parte dei casi causate direttamente da anomalie nella produzione di fattori circolanti pro- e antiangiogenetici quali:

- la **“soluble fms-like tyrosine kinase-1” (sFlt-1)**;
- il **“placental growth factor” (PlGF)**;
- il **“vascular endothelial growth factor” (VEGF)**.

Durante il normale processo di placentazione, il VEGF e il PlGF, rilasciati nel circolo materno dal trofoblasto in fase di migrazione, rivestono un ruolo chiave nel processo di rimodellamento delle arterie uterine. Nella preeclampsia, l'sFlt-1, in forma solubile e quindi inattiva del recettore per il VEGF e capace di legarsi anche con il PlGF, viene rilasciata dalla placenta in concentrazione abnormemente aumentata, determinando una significativa riduzione dei livelli di VEGF e PlGF circolanti e biologicamente attivi (Kulkarni *et al.*, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2010). L'individuazione dello sbilanciamento sFlt-1/PlGF come evento cruciale nella patogenesi della disfunzione vascolare preeclamptica ha portato non solo ad un notevole avanzamento nella comprensione di questa patologia, ma ha aperto nuovi orizzonti anche sul piano diagnostico/terapeutico.

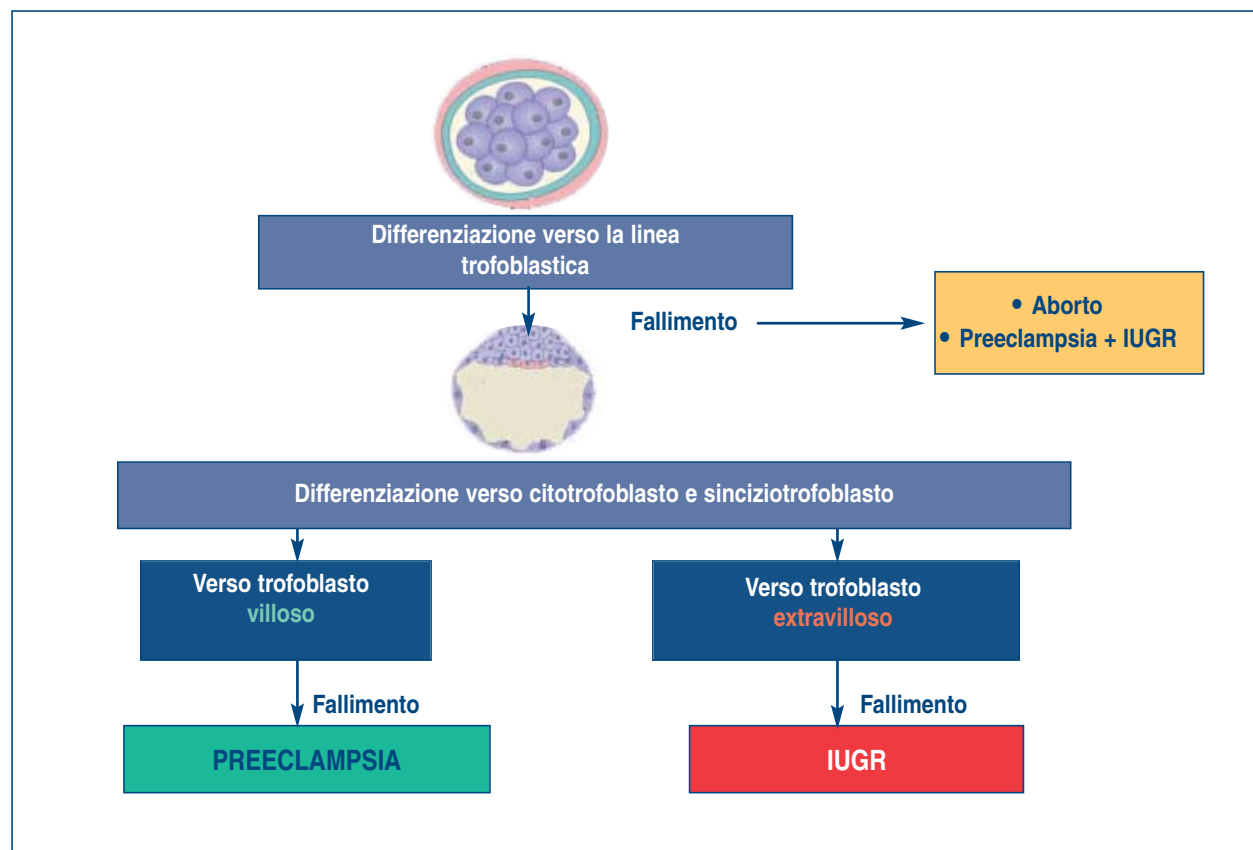


Figura 2 - Linea trofoblastica e origine della preeclampsia/IUGR (Mod. da Huppertz, *Hypertension* 2008, 51:970).

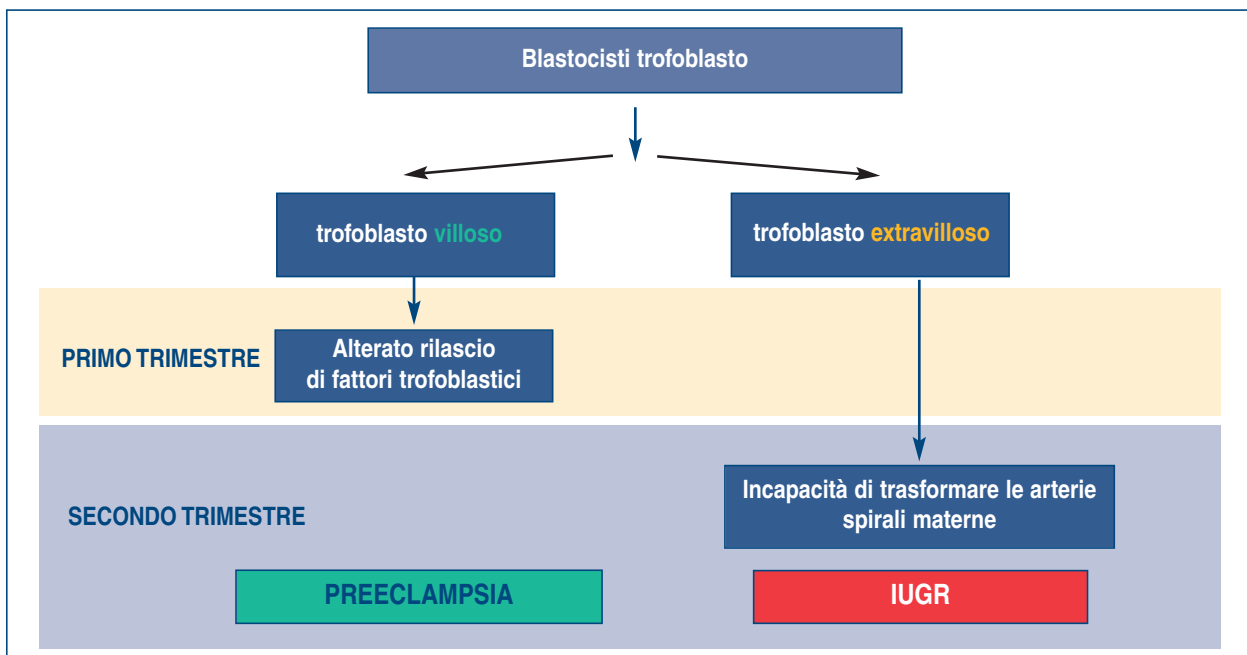


Figura 3 -Due vie differenti alla preeclampsia e all'IUGR (Mod.da Huppertz, Hypertension 2008, 51:970).

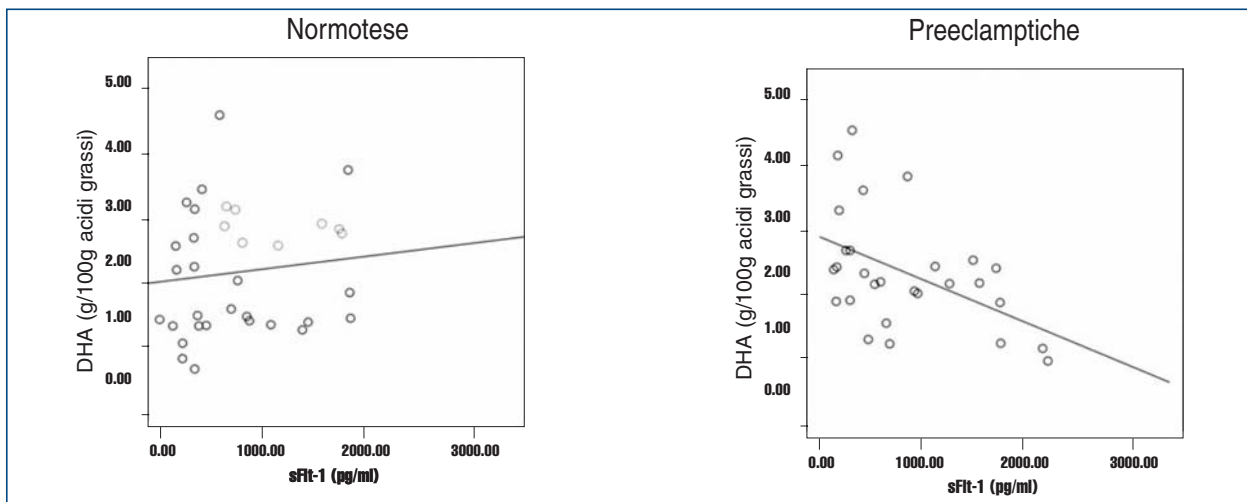


Figura 4 - Correlazioni tra livelli di sFlt - 1 e DHA ( Mod.da AV Kulkarni et al., Hypertension Research 2010; 33:561).

E' molto interessante in questo senso osservare come questo lavoro abbia dimostrato l'esistenza di una correlazione inversa tra livelli di sFlt-1 e concentrazioni circolanti di DHA nel sangue materno di donne preeclamptiche (Figura 4). Alla luce di queste considerazioni, è evidente come una molecola in grado di proteggere l'endotelio dai meccanismi di tipo disfunzionale attraverso una riduzione delle concentrazioni di sFlt-1 abbia una grande importanza in termini di prevenzione della preeclampsia. Le alterazioni nella composizione tissutale degli acidi grassi possono mo-

dificare la fluidità e lo spessore delle membrane, determinando una variazione della fase lipidica e conseguente alterazione nella sintesi di eicosanoidi. Questi dati suggeriscono fortemente come la modulazione della fluidità delle membrane placentari da parte del DHA possa influire direttamente sulla sintesi di fattori angiogenetici. Una dieta ad alto contenuto di DHA può dunque ridurre la risposta infiammatoria mediante l'inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico, promuovendo al contempo la sintesi di mediatori anti-infiammatori.

Acido grasso	Latte materno		Plasma	
	normotese (n = 82)	pre-eclampsia (n = 41)	normotese (n = 55)	pre-eclampsia (n = 30)
Acido linoleico [18:2(n-6)]	20.83±4.01	21.32±3.96	30.86±6.32	31.87±4.85
Acido linoleico $\gamma$ [18:3(n-6)]	0.05±0.05	0.04±0.04	0.24±0.1	0.22±0.08
Acido linoleico $\alpha$ [18:3(n-3)]	0.61±0.31	0.62±0.31	0.59±0.47	0.47±0.25
Acido Di-homo- $\gamma$ -linolenico [20:3(n-6)]	0.94±0.3	0.96±0.32	1.6±0.55	1.48±0.48
Acido Arachidonico [20:4(n-6)]	1.15±0.39	1.18±0.33	6.41±1.74	5.37±0.98**
Acido Eicosapentaenoico [20:5(n-3)]	0.32±0.16	0.24±0.16**	0.21±0.09	0.17±0.1*
Acido Docosapentaenoico [22:5(n-6)]	0.17±0.14	0.21±0.14	0.3±0.12	0.19±0.11**
DHA [22:6(n-3)]	0.29±0.14	0.38±0.26*	1.44±0.34	1.25±0.38*
Acido Nervonico [22:6(n-3)]	0.24±0.23	0.37±0.27**	0.81±0.51	1.05±0.53*
Totale Acidi grassi omega-3	1.22±0.4	1.24±0.43	2.24±0.64	1.89±0.52**
Totale Acidi grassi omega-6	23.14±4.08	23.71±4.13	39.40±5.73	39.12±5.17
Rapporto omega-6/omega-3	21.2±8.84	21.76±9.94	18.81±5.65	22.08±6.11*

\* p < 0.05; \*\* p < 0.01.

Figura 5 - Profilo di acidi grassi (g/100 g di acidi grassi) nel latte materno e nel plasma (Mod.da Dangat *et al.*, Neonatology 2010; 97:190).

Tra i numerosi **effetti fisiologici del DHA vanno ricordati:**

- **diminuita produzione dei metaboliti delle prostaglandine E2;**
- **diminuzione del trombossano A2 (potente vasocostrittore e aggregatore di piastrine e quindi con effetto trombotico);**
- **riduzione della formazione di leucotriene B4 (un potente induttore dell'infiammazione e della chemiotassi);**
- **aumento della prostaciclina PGI3 (vasodilatatore e inibitore della aggregazione piastrinica).**

Va inoltre evidenziato come l'assunzione di acidi grassi in gravidanza da parte della madre sia un fattore determinante nel trasferimento del DHA al feto (attraverso la placenta) e al neonato (tramite il latte materno). E' noto, a questo proposito, come la maturazione neuronale dei neonati allattati al seno sia dipendente dalle concentrazioni di DHA nel latte materno. Fino ad ora, tuttavia, la composizione in termini di DHA del latte materno in donne preeclampatiche era poco chiara. Un recente studio di Dangat *et al.* (Neonatology, 2010) ha dimostrato come, in un campione di 45

donne con preeclampsia tardiva, i livelli di DHA nel latte materno siano significativamente aumentati (p < 0.01) a fronte di una significativa riduzione dei livelli plasmatici di questa molecola (p < 0.05) rispetto a madri normotese (Figura 5). Questi dati suggeriscono come, in questa condizione, sia alterata la relazione tra livelli di DHA nel latte e nel plasma. In ogni caso, la concentrazione di DHA nel latte materno è risultata fortemente correlata con i livelli plasmatici di questa molecola nel gruppo di donne con preeclampsia. Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che l'allattamento al seno potrebbe esercitare effetti benefici per i neonati delle madri preeclampatiche, a causa delle maggiori concentrazioni di DHA nel latte materno riscontrabili in questa condizione. In conclusione, un aumento dei livelli plasmatici di DHA nella madre determina un minor rischio di preeclampsia, principalmente attraverso la riduzione dei livelli circolanti di molecole anti-angiogenetiche. Nel loro insieme, questi risultati supportano l'efficacia della supplementazione in gravidanza con DHA al fine di ridurre il rischio di preeclampsia.

# Omega 3 e resistenze delle arterie uterine: utilità nelle pazienti sottoposte a procreazione medicalmente assistita

MAURO SCHIMBERNI

U.O.C. di Ginecologia - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

**N**egli ultimi anni i progressi svolti nel campo della procreazione medicalmente assistita (PMA) sono stati notevoli grazie ai molteplici schemi terapeutici per l'induzione della crescita follicolare multipla e al miglioramento delle tecniche di recupero e di fecondazione degli oociti, con tassi di fertilizzazione *in vitro* pari al 70-80%. A tali progressi tuttavia non sono corrisposti incrementi significativi della percentuale di gravidanza. Infatti, secondo i dati più recenti, la percentuale di impianto per ogni embrione trasferito in utero nei programmi di riproduzione assistita è solo del 35%. Il successo del trattamento sembra dipendere dalla qualità dell'embrione nel 20-30% dei casi e dalla recettività uterina per la rimanente percentuale. Mentre la qualità dell'embrione può essere studiata con tecniche embriologiche standard, la recettività uterina - definita come un periodo autolimitante in cui l'endometrio acquisisce uno stato funzionale transitorio che favorisce l'adesione della blastocisti - è molto difficile da valutare perché appare regolata da numerosi fattori. In ogni caso, essa è sicuramente associata alla struttura e alla funzionalità dell'endometrio, parametri condizionati dalle modificazioni endocrine. Nonostante i numerosi studi ecografici, istologici e biochimici tesi ad identificare le condizioni che rendono l'endometrio adeguato all'impianto, non sono attualmente completamente noti i fattori che le influenzano e gli interventi farmacologici che possono ottimizzarle. Negli ultimi anni, è stata posta particolare attenzione alle modalità di vascolarizzazione dell'endometrio e si è dimostrato che la perfusione uterina influenza notevolmente la recettività endometriale. La vascolarizzazione endometriale può essere indagata attraverso l'utilizzo del Color Doppler, dalla cui applicazione è stato possibile dimostrare come si verificano molti cambiamenti nella vascolarizzazione uterina durante un normale ciclo mestruale. È noto, ad esempio, come la perfusione ematica migliori nella fase progesterinica del ciclo. La rilevazione Doppler della flussimetria uterina può essere effettuata utilizzando l'indice di resistenza (IR), calcolato dividendo la differenza sistodiastolica per la velocità massima di picco sistolico, e l'indice di

pulsatilità (IP), calcolato dividendo la differenza sistodiastolica per la velocità media.

Dal momento che un importante studio di Raine-Fenning *et al.* (*Human Reproduction*, 2004) ha dimostrato l'esistenza di una associazione statisticamente significativa tra ipoperfusione endometriale e subendometriale e presenza di subfertilità idiopatica, è possibile ipotizzare che le strategie farmacologiche finalizzate a migliorare la perfusione e la flussimetria delle arterie uterine possano significativamente migliorare le percentuali di gravidanza ottenibili dalle procedure di procreazione medicalmente assistita. Tra i numerosi presidi farmacologici potenzialmente in grado di migliorare i parametri flussimetrici uterini vanno ricordati l'aspirina a basse dosi, i patch di nitroglicerina, il sildenafil e gli acidi grassi omega-3 (Goodfellows *et al.*, *Journal of the American College of Cardiology*, 2000). Tra questi presidi finalizzati al miglioramento della perfusione utero-ovarica, gli acidi grassi omega-3 rivestono particolare rilevanza alla luce del loro profilo assolutamente favorevole in termini di minori effetti avversi. Nel campo della procreazione medicalmente assistita, dunque, l'uso terapeutico degli acidi grassi polinsaturi omega-3 andrebbe raccomandato in tutte le pazienti con evidenza di abnormi resistenze a livello delle arterie uterine all'indagine Color Doppler, con l'obiettivo di incrementare la *pregnancy rate*. A questo proposito, abbiamo condotto presso il nostro Centro uno studio pilota finalizzato a stabilire l'effetto dell'alterata perfusione delle arterie uterine sulla *pregnancy rate* in un campione di 276 donne che si erano già sottoposte senza successo ad almeno due cicli di fecondazione assistita con embrioni ottimali dal punto di vista morfologico. Per ogni partecipante sono stati misurati gli indici di pulsatilità e di resistenza a livello di ciascuna arteria uterina. Il valore di riferimento utilizzato come *cut-off* è stato un IR superiore a 0.80, con esame velocimetrico effettuato nel periodo periovulatorio. Il sottogruppo di pazienti con IR > 0.80 ( $n = 213$ ) ha dunque iniziato una terapia orale con DHA (1 g/die) per la durata di almeno 3 mesi, al termine della quale è stata effettuata una rivalutazio-



	Tot. N. Paz. 276	Alterazioni flusso 213 (77.16%)	No alterazioni flusso 63 (22.82%)
<b>Età media</b>	36.5±3.8	37.6±4.45	35.7±5.2
<b>Alterazioni tubariche</b>	75 (27.17%)	62 (29.10%)	13 (20.63%)
<b>Endometriosi</b>	107 (38.76%)	94 (44.13%)	13 (20.63%)
<b>Endocrinopatie</b>	14 (5.07%)	8 (3.75%)	7 (11.11%)
<b>Idiopatica</b>	63 (22.82%)	49 (23.00%)	14 (22.22%)
<b>Infertilità maschile</b>	13 (4.71%)	6 (2.81%)	7 (11.11%)

Figura 1 - Alterazione nel flusso delle arterie uterine e procreazione medicalmente assistita: indicazioni.

	Non alterazioni flusso	Alterazioni flusso, pazienti trattate	Alterazioni flusso, pazienti trattate + IVF	Alterazioni flusso, pazienti trattate + no IVF
<b>N° pazienti</b>	63	213	93	129
<b>IR pre-terapia</b>	0.78±0.05	0.86±0.05	0.90±0.06	0.83±0.04
<b>IR post-terapia</b>	---	0.78±0.04	0.78±0.05	0.77±0.03
<b>N° IVF pre</b>	2.47±1.22	2.52±1.14		
<b>N° IVF post</b>	1.52±0.4		1.12±0.3	
<b>E. Tr. Pret</b>	3.25±0.5		3.83±0.5	
<b>E. Tr. Post</b>	3.63±0.7		3.62±0.3	
<b>N° gravidanze (%)</b>	14 (22.22%)*		34 (36.55%)*	37 (28.68%)*
<b>N° aborti (%)</b>	6 (9.52%)		13 (13.97%)	8 (6,20%)

\*p<0,05

Figura 2 - Alterazione nel flusso delle arterie uterine e procreazione medicalmente assistita: risultati.

ne ecografica dei parametri flussimetrici (**Figura 1**). Al termine della supplementazione con DHA, i risultati hanno mostrato nelle pazienti sottoposte a fertilizzazione *in vitro* (IVF,  $n = 93$ ) una significativa riduzione delle resistenze delle arterie uterine (IR basale =  $0.90 \pm 0.06$ ; IR post-trattamento =  $0.78 \pm 0.05$ ) ed un consistente aumento della *pregnancy rate* dopo la procedura di procreazione medicalmente assistita (36.55%). D'altra parte, nelle 129 donne con IR elevato e non sottoposte a fertilizzazione *in vitro*, la supplementazione con DHA ha ridotto le resistenze delle arterie uterine (IR basale =  $0.83 \pm 0.04$ ; IR

post-trattamento =  $0.77 \pm 0.03$ ) consentendo il raggiungimento di un tasso di gravidanza spontanea pari al 28.68% (**Figura 2**).

Considerati nel loro insieme, i nostri dati preliminari dimostrano come l'utilizzo del DHA possa avere una validità clinica nel ridurre le resistenze vascolari a livello uterino, facilitando l'impianto della blastocisti dopo la procedura di procreazione medicalmente assistita e favorendo al contempo, in un considerevole numero di pazienti, la gravidanza spontanea. Questi dati sono meritevoli di essere validati in uno studio controllato di maggiore ampiezza.

# DHA nella depressione post-partum

MANUELA CARDELLICCHIO, IRENE CETIN

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia - Ospedale L. Sacco, Milano

Il rapporto ottimale tra acidi grassi polinsaturi omega-3 e omega-6 per lo svolgimento adeguato delle funzioni fisiologiche è pari a circa 1:5. Durante tutta la gravidanza, esiste una relazione lineare tra concentrazione di acidi grassi materna e fetale; in particolare, la concentrazione totale di acidi grassi nel sangue materno si mantiene costantemente più elevata di quella fetale. È importante poi osservare l'esistenza di un processo chiamato *biomagnificazione* che si verifica nel terzo trimestre di gravidanza e che fa sì che la composizione percentuale di acidi grassi a lunga catena nel feto sia diversa da quella materna. In questo senso, il feto è caratterizzato da una percentuale maggiore di DHA e acido arachidonico a fronte di una percentuale più bassa dei loro precursori LA ed  $\alpha$ LA. Questo fenomeno è riconducibile allo sviluppo cerebrale che ha luogo nel terzo trimestre di vita intrauterina, dal momento che il DHA è l'acido grasso che presenta maggiore concentrazione nelle membrane neuronali. Dopo una singola gravidanza, i livelli di DHA nel plasma materno si riducono di circa il 50% (Otto *et al.*, *European Journal of Clinical Nutrition*, 2007), mentre gravidanze successive si associano ad una riduzione ancora superiore in termini percentuali, sia nel plasma che nel latte (Van Den Ham *et al.*, *European Journal of Clinical Nutrition*, 1997). D'altra parte, studi su ratti sottoposti ad una dieta con basso contenuto di omega-3 dimostrano come il contenuto di DHA nei fosfolipidi cerebrali si riduca del 25% già dopo un singolo ciclo riproduttivo (Levant *et al.*, *Journal of Nutrition*, 2006).

La depressione post-partum, che colpisce in misura variabile circa il 10-20% delle donne nei Paesi occidentali, viene definita come un disturbo dell'umore caratterizzato dal perdurare di sintomi, quali:

- **umore depresso;**
- **affaticamento;**
- **alterazioni del sonno e dell'appetito;**
- **sensi di colpa ingiustificati;**
- **ricorrenti pensieri di morte o suicidio.**

Questa condizione, che compare circa 4 settimane dopo il parto e che può perdurare fino a 12 settimane post-partum, costituisce una delle principali cause di mortalità materna nel primo anno dal parto ed esercita un significativo impatto negativo sullo sviluppo e sulla salute del neonato. L'eziopatogenesi di que-

sta condizione è multifattoriale dove, in un contesto di predisposizione genetica, agiscono fattori ambientali favorevoli scatenati dal parto e dall'allattamento. In un importante studio sperimentale condotto da Levant *et al.* (*Psychoneuroendocrinology*, 2008) sono stati analizzati topi di sesso femminile, suddivisi in due gruppi a seconda della storia gestazionale (animali vergini vs. animali multipari). Ciascuno di questi due gruppi è stato ulteriormente diviso in due sottogruppi, sottoposti a due regimi dietetici diversi in termini di contenuto di acidi grassi omega-3 (normale contenuto di omega-3 o dieta depleta di DHA e LA). In entrambi i gruppi di animali sottoposti a dieta povera di omega-3 è stata riscontrata una riduzione pari al 25% del contenuto di DHA cerebrale, diminuzione che è risultata tuttavia superiore negli animali multipari rispetto a quelli vergini. Nel loro insieme, questi risultati indicano come la parità sia un importante fattore in grado di influenzare il contenuto cerebrale di DHA. È interessante peraltro osservare come questa riduzione del DHA fosse accompagnata da una parallela diminuzione dell'espressione genica del *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (**Figura 1**), uno dei più importanti fattori di crescita neuronale ad oggi descritti. Questo dato presenta spiccate analogie con la riduzione dei livelli di BDNF tipicamente osservata nei pazienti affetti da depressione maggiore e che può condizionare la comparsa di alterazioni neuroanatomiche, quali l'atrofia dell'ippocampo. Un altro aspetto che presenta spiccate analogie con le alterazioni neurobiologiche della depressione maggiore è l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. È noto infatti come i pazienti depressi presentino una spiccata ipercortisolemia, che viene fedelmente riprodotta nel modello animale multiparo mediante la deplezione dell'apporto di DHA con la dieta e l'utilizzo di particolari stimoli stressanti in laboratorio (**Figura 2**). Un'ultima interessante analogia è data dal fatto che l'utilizzo di una dieta povera di omega-3 nel modello animale multiparo provoca nel post-partum una maggiore espressione di recettori per la serotonina a livello dell'ippocampo. Questo tipo di alterazione è stata riscontrata in termini analoghi in pazienti depressi, che presentano un aumento della densità di recettori serotoninergici a livello cerebrale ed una parallela diminuzione della concentrazione di serotonina.

**Atrofia dell'ippocampo:** frequentemente osservata nei soggetti con depressione maggiore ► ridotta espressione di BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)

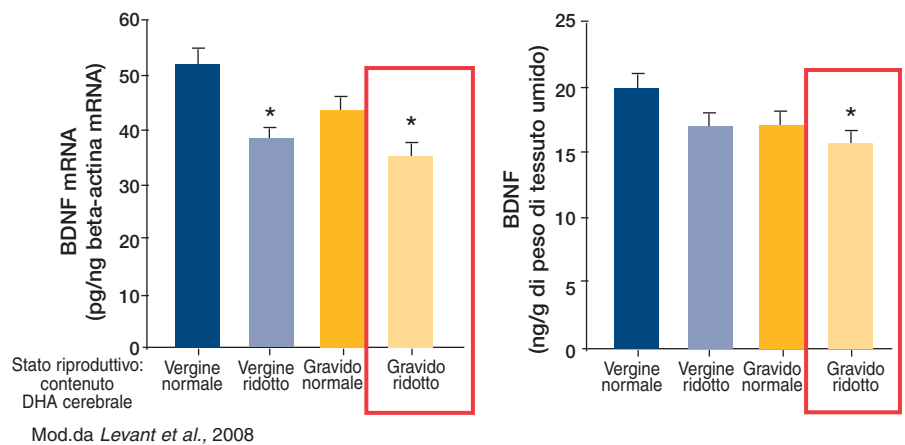


Figura 1 - Effetto del contenuto di DHA cerebrale e dello stato riproduttivo sui livelli di mRNA per il BDNF e livelli di peptide nell'ippocampo. I dati sono presentati come medie ed errori standard della media (n = 10-11 per gruppo per l'mRNA, 8-10 per il peptide). \* Differenze da vergine-normale DHA (p < 0.05).

**Disregolazione asse ipotalamo-ipofisi-surrene** ► soggetti con depressione maggiore presentano elevati livelli basali di cortisolo

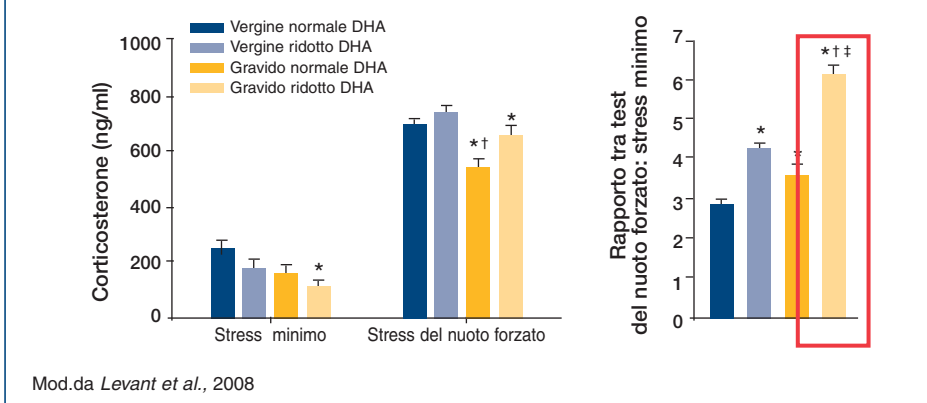


Figura 2 - Effetto del contenuto cerebrale di DHA e dello stato riproduttivo sulla secrezione di corticosterone dopo stimoli stressanti minimi o intensi. Uno stimolo stressante minimo è stato definito come una normale manipolazione. Come stimolo stressante intenso è stato utilizzato il test del nuoto forzato per una durata di 5 minuti. I dati sono presentati come medie ed errori standard della media (n = 10-13 per gruppo). \* Differenze da vergine-normale DHA (p < 0.05). † Differenze da vergine-ridotto DHA (p < 0.05). ‡ Differenze da gravidanza-normale DHA (p < 0.05).

Per quel che concerne le evidenze epidemiologiche sull'associazione tra DHA e depressione post-partum, uno studio multinazionale condotto da Hibbeln *et al.* (*Journal of Affective Disorders*, 2002) ha dimostrato come l'incidenza di depressione post-partum sia notevolmente inferiore nei Paesi caratterizzati da un elevato consumo di pesce. In questo senso, a fronte di una prevalenza pari al 2% nella popolazione giapponese (paese tradizionalmente caratterizzato da un elevato consumo di prodotti ittici), tale percentuale risultava incrementata al 24.5% in quella sudafricana. Sulla base di queste evidenze sono stati effettuati numerosi altri studi focalizzati sulla relazione tra concentrazioni di DHA nel sangue materno e depressione post-partum. Un lavoro di Otto *et al.* condotto su 112 donne (*Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003) ha evidenziato come una più lenta normalizzazione dei livelli funzionali di DHA nel post-partum,

rispetto ai valori al momento del parto, aumenti il rischio di sviluppare depressione post-partum (**Figura 3**). In un altro studio effettuato da De Vriese *et al.* (*Life Sciences*, 2003) su un totale di 48 donne, gli Autori hanno dimostrato come le concentrazioni di DHA nei fosfolipidi ematici siano significativamente ridotte nel post-partum nelle donne destinate a sviluppare significativa sintomatologia depressiva. D'altra parte, l'aumento del rapporto omega-6:omega-3 sembra essere associato ad un parallelo incremento del rischio di sviluppo di depressione post-partum. Per quel che concerne l'influenza esercitata dai fattori genetici, uno studio condotto da Xie e Innis (*Journal of Nutrition*, 2008) ha dimostrato come un particolare polimorfismo di singolo nucleotide a carico del gene FADS1/FADS2 (che codifica per l'enzima desaturasi implicato nella sintesi dei PUFA a lunga catena di atomi di carbonio) aumenti significativamen-

### Una più lenta normalizzazione dei livelli funzionali di DHA (DHA/DPA) nel post partum aumenta il rischio di sviluppare PPD.

Stato del DHA plasmatico al parto e aumento nel periodo post-partum in donne con punteggi EPDS < 10 (non depresse) e ≥ 10 (probabili depresse)<sup>a</sup>

Acidi grassi (% peso/peso)	Al parto		Variazione post-partum	
	<10 (n = 88)	≥10 (n = 24)	<10 (n = 88)	≥10 (n = 24)
22:5n-6	0.48 ± 0.19	0.44 ± 0.19	-0.22 ± 0.16	-0.18 ± 0.15
22:6n-3	3.93 ± 0.97	3.82 ± 0.82	-0.68 ± 0.98	-0.74 ± 0.78
22:6n-3/22:5n-6	9.52 ± 5.35	10.97 ± 6.97	4.86 ± 5.41	2.34 ± 5.56 <sup>b</sup>

I dati sono espressi come medie e deviazione standard

<sup>a</sup> punteggi EPDS medi: cutoff < 10 = 4.5 ± 2.4 e cutoff ≥10 = 14.2 ± 4.9

<sup>b</sup> Outcome significativo (analisi di regressione logistica, gradi di libertà = 1): beta (errore standard) = -0.13 P = 0.030, dopo correzione per variabili binarie, parità, scolarità, età materna al momento del test, allattamento al seno o al biberon, fumo e consumo di alcol.

Mod.da Otto *et al.* 2003

Figura 3 - DHA e PPD.

te il rischio di sviluppo di depressione post-partum. E' interessante osservare come questo polimorfismo sia associato ad una ridotta capacità di sintesi dei PUFA.

Alla luce di queste evidenze di tipo osservazionale sulla relazione tra omega-3 e depressione post-partum, numerosi studi hanno indagato se questi acidi grassi potessero avere un ruolo nella terapia e/o nella prevenzione di questa condizione. Gli studi attualmente a disposizione in letteratura non sono purtroppo ancora dirimenti, dal momento che si tratta nella maggior parte dei casi di studi pilota condotti generalmente su casistiche numericamente ridotte. Uno studio di Freeman *et al.*, condotto nel 2006 su 15 donne che presentavano episodi depressivi maggiori, ha indagato l'efficacia terapeutica di una preparazione contenente DHA ed EPA (0.5-2.8 g/die) somministrati contestualmente per 8 settimane. Il dosaggio è stato aumentato ogni 2 settimane in relazione all'andamento della sintomatologia. I risultati hanno mostrato al termine dello studio una riduzione statisticamente significativa dei punteggi di sintomatologia depressiva rispetto ai valori basali. In un lavoro di Freeman *et al.*

(*Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2006) sono state analizzate 16 donne con depressione post-partum, che sono state randomizzate a ricevere tre dosi diverse di omega-3 (0.5; 1.4; 2.8 g/die). I risultati hanno mostrato una riduzione significativa dei sintomi depressivi in tutti i gruppi di trattamento; non è stato dunque riscontrato alcun beneficio aggiunto di una formulazione di omega-3 a dosaggio superiore rispetto alla dose minima somministrata.

In conclusione, le evidenze sperimentali derivate da studi su animali indicano come la riduzione del contenuto cerebrale di omega-3 - in particolare di DHA - possa determinare alterazioni neurobiologiche simili a quelle osservate nella depressione umana. E' interessante osservare come tali modificazioni sembrerebbero essere più pronunciate nel periodo post-partum. D'altra parte, una ridotta concentrazione di DHA a livello cerebrale nel post-partum potrebbe porre la donna in uno stato di vulnerabilità e predisporre allo sviluppo di depressione. Alla luce dei ben noti effetti benefici degli omega-3 sull'*outcome* materno-fetale, è buona pratica clinica supplementare le pazienti con DHA, sia durante la gravidanza che durante l'allattamento.

# DHA: effetti neurologici fetali e neonatali

NATALIA LAZZARIN

Associazione Fatebenefratelli per la Ricerca, Roma

Il periodo della gravidanza è particolarmente critico dal punto di vista alimentare-dietetico dal momento che la dieta incide in maniera fondamentale non solo sulla salute della madre ma anche su quella del feto. Durante la vita fetale, gli acidi grassi omega-3 sono incorporati nelle strutture fosfolipidiche delle membrane cellulari dove svolgono - oltre al generico effetto strutturale di minore o maggiore fluidità - anche un'ampia gamma di funzioni di membrana. Il DHA è inoltre presente negli aminofosfolipidi delle membrane cellulari dei neuroni e nelle membrane plasmatiche dei sinaptosomi e delle vescicole sinaptiche, dove svolge un ruolo preferenziale nella mediazione delle attività biochimiche che consentono la neurotrasmissione. Le cellule gliali provvedono alla sintesi di DHA che viene rilasciato nello spazio extra-cellulare e quindi accumulato nelle cellule neuronali. È evidente dunque come qualsiasi processo che pregiudichi la capacità delle cellule gliali di sintetizzare il DHA possa compromettere la struttura e la funzione delle cellule nervose. Alla luce delle importanti funzioni fisiologiche esercitate dal DHA nello sviluppo fetale, la Società Internazionale per lo Studio degli Acidi Grassi e dei Lipidi raccomanda per le donne in gravidanza un'assunzione di DHA pari ad almeno 300 mg/die. Queste raccomandazioni sono sostanzialmente in linea con quelle della Comunità Europea che, alla luce dei risultati dello studio PERILIP, sostengono che la donna in gravidanza o in allattamento dovrebbe assumere almeno 200 mg di DHA al giorno. In età fertile, questa quota di DHA può essere raggiunta assumendo 1-2 porzioni settimanali di pesce (in particolare, pesce azzurro). Il DHA è il prodotto finale della cascata degli acidi grassi omega-3. La sua sintesi avviene a livello epatico a partire dall'acido eicosapentaenoico, in una reazione biochimica catalizzata da due specifiche desaturasi (FADS1 e FADS2). Studi *in vivo* e *in vitro* hanno incontrovertibilmente dimostrato come il DHA svolge un ruolo strutturale di fondamentale importanza, sia a livello cerebrale che retinico. In particolare, **a livello del sistema nervoso centrale, il DHA interviene nella:**

- **crecita neuronale;**
- **modulazione della fluidità di membrana;**
- **trasduzione del segnale attraverso l'attivazione di neurotrasmettitori;**
- **crecita assonale.**

La deposizione del DHA nei fosfolipidi cerebrali si verifica in maniera preponderante durante il processo di neurogenesi che ha luogo nella vita fetale, nonché nel periodo postnatale precoce di intensa sinaptogenesi, per continuare almeno per i primi due anni di vita postnatale. Il DHA sembra influenzare in particolar modo la funzione dell'ippocampo, dove aumenta in maniera significativa la sinaptogenesi e la neuritogenesi. A livello retinico, il DHA è presente in elevata concentrazione (60%) nelle membrane dei segmenti esterni dei bastoncelli, dove regola le funzioni della rodopsina, il fotopigmento proteico deputato alla visione anche in bassa luminosità. L'interazione tra DHA e rodopsina determina l'iperpolarizzazione della membrana plasmatica e la generazione della risposta nervosa utile per la funzione visiva ottimale. L'importanza della supplementazione di DHA in gravidanza è stata sottolineata da evidenze sperimentali (Guesnet *et al.*, *Biochimie*, 2011) che hanno dimostrato come le alterazioni nella trasmissione dopaminergica e negli elettroretinogrammi di animali nati da madri carenti di DHA fossero irreversibili, anche a fronte di una supplementazione post-natale precoce di DHA iniziata già durante la fase di svezzamento. Durante la gravidanza, i PUFA circolano legati a proteine di trasporto (*fatty-acid-binding proteins* o FABPs) ed il loro passaggio attraverso la placenta è mediato da specifiche proteine di trasporto che favoriscono il passaggio preferenziale di DHA. Le stime attualmente disponibili attribuiscono al feto la capacità di incamerare 67 mg di DHA al giorno durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

Numerosi studi osservazionali e sperimentali hanno permesso di identificare un'associazione tra bassi livelli plasmatici di DHA in gravidanza e aumento di complicanze neurologiche e visive nei neonati. In questo senso, uno studio di Innis *et al.* (*Brain Research*, 2008) ha dimostrato che persino una restrizione di DHA di breve durata è sufficiente a causare modificazioni morfologiche e biochimiche precoci a carico del cervello embrionale. Nell'ambito degli studi clinici, Judge *et al.* (*American Journal of Clinical Nutrition*, 2007) hanno analizzato se l'integrazione in gravidanza con DHA fosse in grado di aumentare l'abilità di *problem solving* nei neonati. I bambini le cui mamme avevano assunto DHA ottenevano mediamente punteggi più alti nei test di *problem solving* (*The Infant Planning Test*). Gli ef-

fetti benefici di livelli più elevati di DHA nella dieta delle donne, in gravidanza o nel periodo dell'allattamento, sono stati dimostrati da un trial clinico randomizzato di elevata qualità (Helland *et al.*, *Pediatrics*, 2003). Un recente studio di Dunstan *et al.* (*Archives of Disease in Childhood*, 2008) ha dimostrato come, nei primi 18 mesi di vita, i livelli di DHA influenzino positivamente lo sviluppo psicomotorio e che la supplementazione con olio di pesce si correli ad una migliore coordinazione occhio-mano all'età di 2.5 anni. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che la capacità visiva del neonato è correlata alla concentrazione plasmatica ed eritrocitaria del DHA e che la supplementazione con DHA migliora l'acuità visiva (Sangiovanni *et al.*, *Early Human Development*, 2000).

Recentemente, due importanti studi sperimentali hanno ulteriormente chiarito i meccanismi mediante i quali la modulazione dell'apporto dietetico di DHA può esercitare i propri effetti a livello del sistema nervoso centrale. Un lavoro di Levant *et al.* (*Physiology & Behavior*, 2010) ha indagato se la variazione della percentuale di DHA nei fosfolipidi cerebrali nel periodo successivo allo svezzamento può influenzare la comparsa di alterazioni comportamentali simili alla sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei ratti da esperimento. In questo studio sono stati esaminati ratti di due distinte generazioni (prima e seconda), sottoposti a due diversi regimi dietetici sin dalla nascita. La dieta di controllo conteneva acido  $\alpha$ -linolenico (precursore del DHA) in misura pari a 4.20 g/kg dieta, mentre la dieta depleta di acido  $\alpha$ -linolenico ne conteneva solamente 0.38 g/kg dieta. La dieta depauperata di acido  $\alpha$ -linolenico ha determinato una significativa riduzione del contenuto di DHA nei fosfolipidi cerebrali (pari al 48% in prima generazione e al 65% in seconda generazione) (Figura 1).

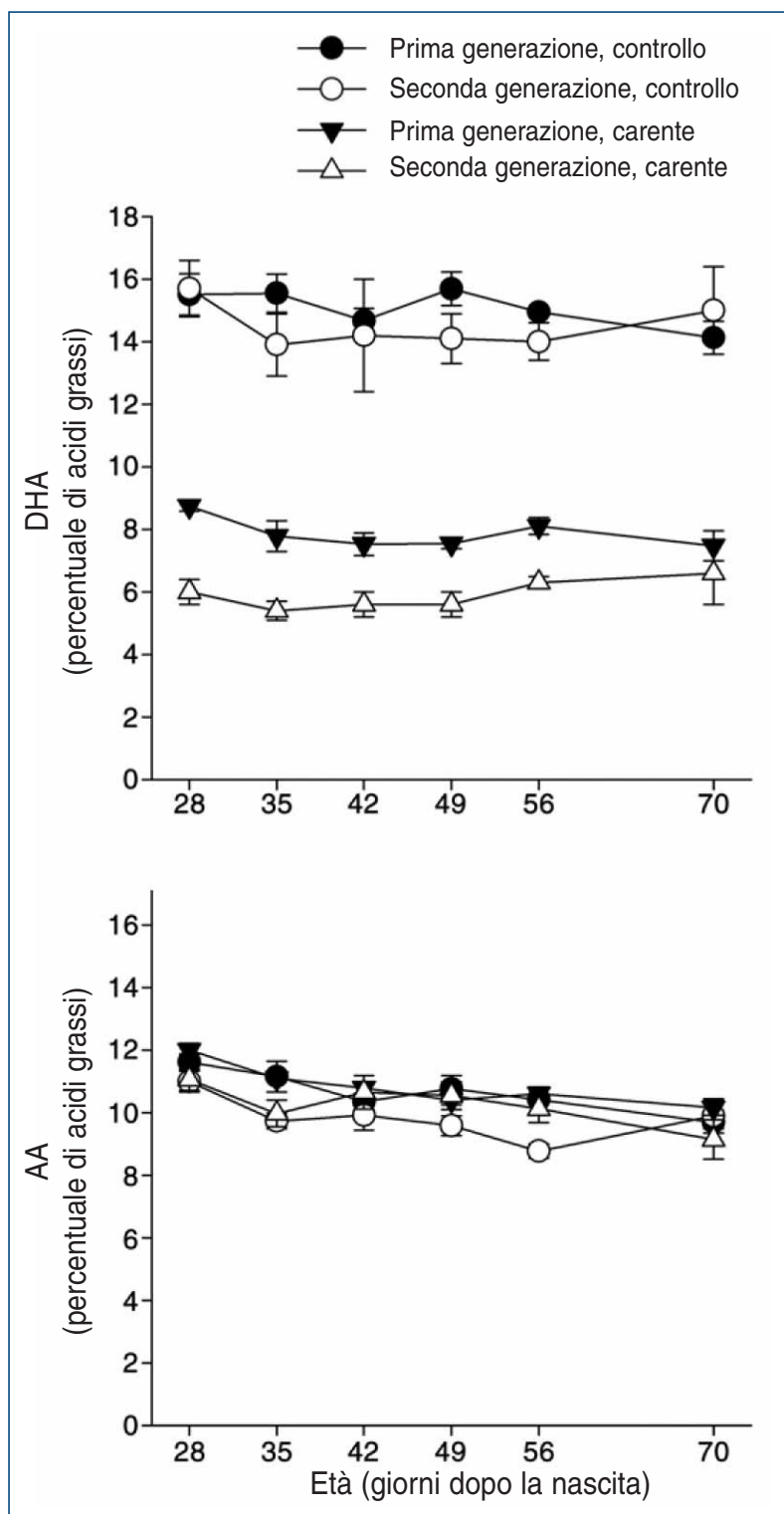


Figura 1 - Effetti dei diversi schemi di trattamento sul contenuto cerebrale di fosfolipidi. I dati per l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6n-3) e arachidonico (AA, 20:4n-6) sono presentati come medie ed errori standard della media. La percentuale di DHA nei fosfolipidi cerebrali non è risultata differire negli animali di controllo di prima e seconda generazione. Indipendentemente dall'età, il contenuto di DHA negli animali sottoposti a dieta carente di DHA è risultato ridotto sia per gli animali di prima che di seconda generazione rispetto ai controlli ( $P < 0.001$ ). Il contenuto di DHA negli animali sottoposti a dieta carente di DHA è risultato inferiore per gli animali di seconda generazione rispetto a quelli di prima generazione ( $P < 0.001$ ).

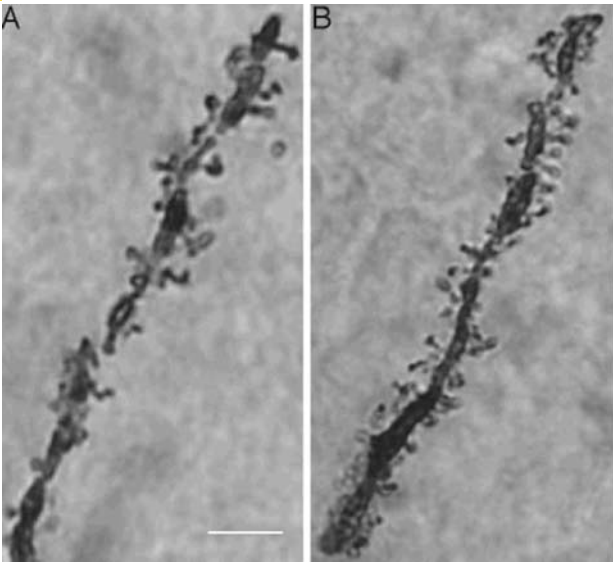


Figura 2 - La densità delle spine dendritiche lungo i dendriti è aumentata significativamente nell'ippocampo dei ratti fat-1 che iperesprimono il DHA (B) rispetto agli animali di controllo (A). Scala = 5  $\mu\text{m}$ .

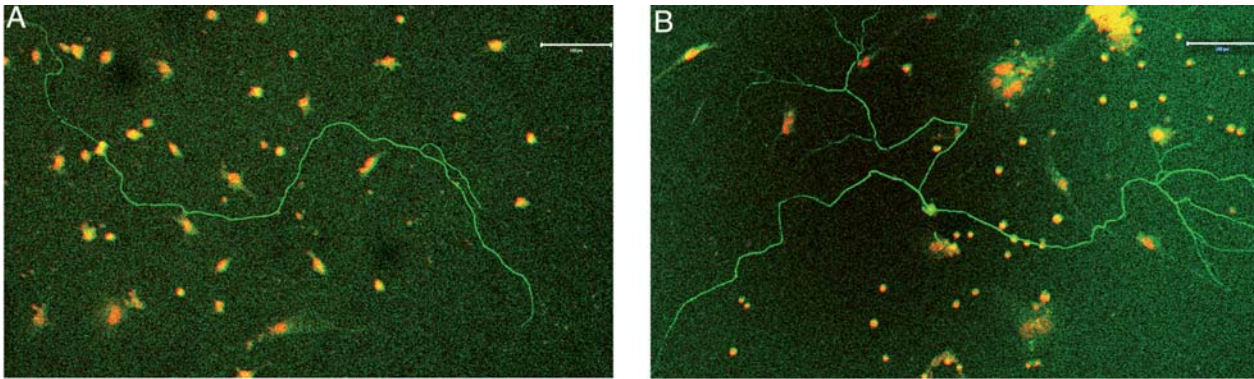


Figura 3 - La supplementazione con DHA (5  $\mu\text{M}$ ) determina dopo 13 giorni un aumento della differenziazione in cellule neuronali (che esprimono il marcatore Tuj1) a partire da cellule indifferenziate G-Olig2 ES. Immagini di microscopia confocale con immunostaining del marcatore Tuj1 in cellule esposte a veicolo (A) o DHA (B), Tuj1 è indicato in verde. Scala = 100  $\mu\text{m}$ .

Da un punto di vista comportamentale, i ratti di seconda generazione sottoposti a dieta priva di acido  $\alpha$ -linolenico hanno presentato livelli di iperattività statisticamente superiori ai ratti di controllo di prima generazione. Queste osservazioni suggeriscono che le alterazioni comportamentali legate alla deplezione di DHA siano principalmente correlate alla riduzione del DHA a livello cerebrale piuttosto che a livello plasmatico. Infatti, uno studio di He *et al.* (PNAS, 2010) utilizzando topi transgenici (topi fat-1), geneticamente caratterizzati da elevate concentrazioni di DHA a livello del sistema nervoso centrale, ha dimostrato che l'aumentata espressione di DHA si correla ad un significativo incremento della neurogenesi a livello dell'ippocampo, con un aumento significativo dei neuroni e del processo di neu-

ritogenesi (Figura 2). Ulteriori esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che il DHA è in grado di promuovere la differenziazione in senso neuronale di cellule indifferenziate (Figura 3), suggerendo come la promozione della neurogenesi e della neuritogenesi possa essere un importante meccanismo sotteso agli effetti cognitivi del DHA.

In conclusione, le evidenze scientifiche attualmente disponibili dimostrano il ruolo di fondamentale importanza del DHA nello sviluppo del sistema neurologico e retinico del feto e del neonato. Da questo punto di vista sono interamente condivisibili le raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità, che suggeriscono di fornire un adeguato apporto di DHA durante la gravidanza e l'allattamento al seno.

# GRAVIDHA™

## DHA ad elevata purezza

### Indicato per coadiuvare:

- la riduzione del rischio di parto pretermine e di IUGR
- la riduzione del rischio di depressione post-partum
- l'ottimale capacità cognitiva e visiva del feto e del neonato

La Conferenza Europea del Consensus sulle Raccomandazioni per gli Acidi Grassi Poli-insaturi per le Donne in Gravidanza e Allattanti (**PERILIP**) "raccomanda un introito giornaliero di **minimo 200mg di DHA da olio di pesce** per le donne in gravidanza e allattanti al seno"

La **Food Agricultural Organization (FAO)** delle Nazioni Unite "raccomanda la **supplementazione** come nutraceutico del **DHA in forma isolata, concentrata e purificata** perché si riduce il rischio di interazioni con altre sostanze"

L'**OMS** "raccomanda la **supplementazione con DHA da olio di pesce purificato e concentrato** tramite processi che ne assicurino l'elevata purezza"



1 capsula al giorno  
(250 mg di DHA)  
preferibilmente a colazione

- In gravidanza
- Nell'allattamento materno

Cod. 15020634