

# DHA E SVILUPPO NEUROLOGICO FETO NEONATALE



Herbert Valensise  
Francesco Altomare



**CIC** Edizioni Internazionali

Estratto da “Fitoterapia ed integratori in ostetricia e ginecologia”

A cura di F. Facchinetti, V. Unfer

© CIC Edizioni Internazionali - Roma, 2009

Il contenuto del volume rispecchia esclusivamente l'esperienza degli Autori.

Ogni possibile sforzo è stato compiuto nel soddisfare i diritti di riproduzione.

L'Editore è tuttavia disponibile per considerare eventuali richieste di aventi diritto.

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

Coordinamento editoriale: Arianna Ribichesu

Responsabile area pubblicità: Patrizia Arcangioli

© Copyright 2009



**CIC** Edizioni Internazionali

[www.gruppocic.com](http://www.gruppocic.com)

Corso Trieste, 42 – 00198 Roma

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte.

Finito di stampare nel mese di aprile 2009

dalla Litografica '79 - Roma

## DHA E SVILUPPO NEUROLOGICO FETO NEONATALE

Valensise H., Altomare F.

*Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università di Roma Tor Vergata*

La crescita dell'organismo è eccezionalmente rapida durante la gravidanza e nei primi anni di vita: a differenza degli altri tessuti, lo sviluppo cerebrale accelera durante la seconda metà della gravidanza per completarsi tra il primo anno di vita e negli anni a seguire (1, 2).

Questo processo è alla base dello sviluppo neuro-cognitivo e comportamentale, visivo e motorio di ogni individuo; pertanto, è essenziale che, a partire dalla vita fetale fino a quella neonatale e infantile, siano fornite all'organismo in crescita tutte le componenti strutturali specifiche di questo tessuto importante.

L'accrescimento fetale durante la seconda metà della gravidanza prevede principalmente la deposizione della massa grassa, e anche il tessuto nervoso si compone di lipidi complessi (3). Il contenuto lipidico della dieta materna, del latte materno o delle formule (qualora non fosse possibile allattare) ha fondamentale importanza non soltanto, quindi, come fonte di energia, ma anche in quanto rappresenta il pool da cui vengono estratte le molecole strutturali del sistema nervoso centrale.

Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA) omega-6 e omega-3 sono particolarmente importanti: i loro precursori [acido linoleico (LA) → omega-6; ac. alfa-linolenico (ALA) → omega-3] si dicono "essenziali" perché possono essere assunti esclusivamente con la dieta, in quanto l'organismo umano non è in grado di sin-

tetizzare molecole di acidi grassi di questo tipo. Il feto ed il neonato possono invece produrre molecole a lunga catena derivate dagli acidi grassi essenziali, gli LC-PUFA omega-6 e omega 3 [omega-6 → acido arachidonico (AA); omega-3 → acido docosaesaenoico (DHA)], ma in modo molto poco efficiente rispetto alle esigenze dell'organismo, che deve invece accumularli rapidamente soprattutto nella retina e nel cervello (4). La quota di sostanza preformata che viene fornita al feto e al neonato con la dieta materna prima e con la dieta diretta poi, pertanto, è estremamente importante.

Numerosi studi epidemiologici e osservazionali hanno dimostrato che le popolazioni che si nutrono prevalentemente di pesce, ossia di alimenti contenenti alte percentuali di acidi grassi omega-3, registrano mediamente gestazioni più lunghe e pesi neonatali maggiori (5).

Molti organismi internazionali come la *Child Health Foundation* e la stessa Comunità Europea hanno puntato il riflettore su questo argomento in epoca e in luogo in cui probabilmente queste risorse sono disponibili per tutti ma spesso non correttamente utilizzate o minacciate dal crescente pericolo di inquinamento. Questo interesse ha portato negli ultimi anni allo sviluppo di raccomandazioni nutrizionali per i lipidi, in gravidanza e allattamento, frutto di una revisione sistematica della letteratura e del completamento del progetto europeo PERILIP cui hanno preso

parte i maggiori esperti internazionali in quest'ambito, presentate in una consensus conference, tenutasi nel settembre 2005 a Wildbad Kreuth, Germania, e intitolata "Dietary fat intake during the perinatal period in health and disease" (6).

## ACIDI GRASSI ESSENZIALI

L'organismo umano può produrre acidi grassi saturi e monoinsaturi, ma non può sintetizzare acidi grassi a 18 atomi di carbonio che presentino rispettivamente un doppio legame in posizione 6 (omega-6) ed in posizione 3 (omega-3) della catena carboniosa: i precursori di queste due famiglie di acidi grassi, ALA (C18:3, n-3) e LA (C18:2, n-6) sono infatti "essenziali" e devono essere apportati all'organismo con la dieta. ALA e LA non possono interconvertirsi, ma possono essere elaborati: le catene carboniose possono essere denaturate ed allungate al fine di produrre derivati LC-PUFA.

ALA viene trasformato in acido eicosapentaenoico (EPA: C20:5, n-3) e poi in DHA (C22:6, n-3), mentre LA è convertito in AA (C20:4, n-6) (Figura 1). Il DHA è un componente fondamentale delle membrane cellulari, specialmente del cervello e della retina; l'AA è sia un elemento costitutivo delle membrane cellulari sia il precursore di importanti molecole di messaggio intercellulare quali prostaglandine e leucotrieni.

Gli enzimi coinvolti nelle reazioni di allungamento e desaturazione di questi acidi grassi sono comuni alle due vie biosintetiche e presentano un meccanismo di "competizione per il substrato" che in presenza sia di ALA sia di LA favorisce la conversione di ALA in EPA.

Gli LC-PUFA sono precursori degli eicosanoidi, derivati ossidati altamente bioattivi. L'AA è il precursore predominante, presente in alte concentrazioni in tutti i fosfolipidi di membrana. L'AA può essere ossidato in tre differenti sistemi enzimatici: ciclossigenasi (formano prostaglandine e trombssani), lipossigenasi (formano leucotrieni) e ci-

tochromo P450 monossigenasi (formano 19- e 20-HETE). Le attività biologiche degli eicosanoidi sono diverse e disparate: per esempio, la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) influisce sui vasi sanguigni, le vie aeree, lo stomaco, i reni, la funzione di neutrofili, linfociti e recettori del dolore. Anche gli omega-3 possono essere utilizzati per la sintesi di eicosanoidi, che però hanno caratteristiche opposte a quelle derivate dall'AA: determinano il rilassamento della muscolatura liscia e la vasodilatazione (prostaciline) (Figura 1).

Per questo motivo il meccanismo di competizione per il substrato assume un significato molto particolare: gli acidi grassi omega-6, infatti, sono molto più abbondanti in natura e nelle nostre diete, ma la catena enzimatica di elaborazione favorisce gli omega-3 quando presenti.

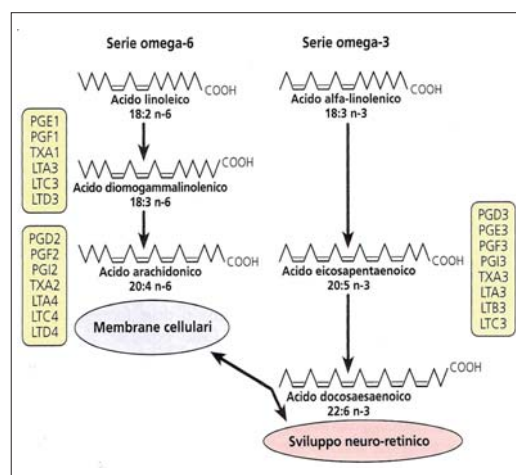


Figura 1 - Biosintesi degli acidi grassi omega-6 e omega-3.

## TRASFERIMENTO AL FETO DI DHA ED AA

La dieta materna ha un ruolo fondamentale per la deposizione di DHA ed AA nel feto: l'apporto materno di DHA influenza i livelli disponibili di questo acido grasso per il trasferimento materno-fetale (7).

Studi recenti evidenziano gli effetti diretti del DHA sullo sviluppo cognitivo e visivo dei bambini. A causa della limitata capacità del feto di sintetizzare gli LC-PUFA, il suo sviluppo neurologico dipende dal passaggio degli LC-PUFA attraverso la placenta.

I meccanismi molecolari di assorbimento e trasporto a livello placentare hanno chiaramente dimostrato l'esistenza di un meccanismo di trasporto attivo e preferenziale del DHA mediato da specifiche proteine (FATP-1 e FATP-2) e da ligandi di membrana, rispetto a quello degli altri acidi grassi (8).

Durante la gravidanza le richieste materne di DHA

devono tenere in considerazione la quota che viene ossidata per produrre energia, le richieste fisiche della madre e quelle per l'accrescimento del feto. Un gruppo di esperti, sulla base di una revisione sistematica della letteratura e delle evidenze presenti in materia, ha recentemente raggiunto un consenso circa l'apporto raccomandato di lipidi per le donne durante la gravidanza e l'allattamento. Si raccomanda un apporto di DHA pari ad almeno 200 mg al giorno durante la gravidanza e l'allattamento, quota che può essere raggiunta con 1-2 porzioni di pesce grasso di mare ogni settimana (6) (Tabella 1) che tra gli alimenti è quello in assoluto più ricco di DHA preformato (Tabella 2).

**Tabella 1 - Conclusioni e raccomandazioni sull'approvvigionamento dietetico di grassi in gravidanza e in allattamento della Comunità Europea, supportati dal Perinatal Lipid Intake Working Group.**

1. La quantità giornaliera di grassi che deve essere assunta durante la gravidanza e l'allattamento, come proporzione dell'intake energetico, dovrebbe essere la stessa di quella raccomandata per la popolazione generale
2. Gli omega-3 LC-PUFA, in particolare il DHA, dovrebbero depositarsi in quantità adeguate nel cervello e nei tessuti fetali durante la vita intrauterina e neonatale precoce. Diversi studi hanno mostrato un'associazione tra intake dietetico di acidi grassi o di oli contenenti omega-3 LC-PUFA durante la gravidanza e/o l'allattamento, e lo sviluppo visivo e cognitivo così come di altri outcome funzionale del bambino. La donna in gravidanza o in allattamento dovrebbe raggiungere un intake di almeno 200 mg/die di DHA. Intake di più di 1 g di DHA o di più di 2,7 g di omega-3 LC-PUFA sono stati usati in protocolli randomizzati senza che venissero evidenziati eventi avversi
3. Le donne in età fertile possono raggiungere la quantità necessaria di DHA mangiando 1-2 porzioni di pesce di mare a settimana, soprattutto di pesce grasso che è una buona fonte di omega-3 LC-PUFA. Queste dosi di pesce raramente superano i livelli tollerabili di contaminanti ambientali assumibili. Il pesce più idoneo per la dieta dovrebbe essere selezionato entro una ampia varietà di specie evitando pesci grandi e predatori che accumulano più metilmercurio
4. L'uso del precursore, ALA, è molto meno utile rispetto al preformato DHA ai fini della deposizione di quest'ultimo nei tessuti cerebrali
5. Non c'è evidenza che le donne in età fertile il cui apporto nutrizionale di LA è adeguato necessitino di una quota addizionale di AA
6. Alcuni studi hanno dimostrato che l'approvvigionamento dietetico materno di pesce, olio di pesce, o omega-3 LC-PUFA determina un lieve allungamento della gravidanza, un piccolo aumento del peso neonatale e un rischio ridotto di parto prematuro. L'importanza clinica di questi effetti non è mai stata chiaramente dimostrata
7. Uno screening per le inadeguatezze nutrizionali dovrebbe essere effettuato durante la gravidanza, preferibilmente durante il primo trimestre. Se vengono rilevate delle abitudini alimentari inadeguate, dovrebbe essere offerta una consulenza dietetica individuale in gravidanza così come in allattamento

LC-PUFA: acidi grassi polinsaturi a lunga catena; DHA: acido docosaesaenoico; ALA: acido alfa-linolenico; LA: acido linoleico; AA: acido arachidonico; EPA: acido eicosapentaenoico.

Tabella 2 - **Contenuto di omega-3 negli alimenti.**

<b>Alimento</b>	<b>DHA (mg/100 g di alimento)</b>
Sgombro	1400
Tonno	1200
Aringhe	900
Salmone	820
Merluzzo	200
Tuorlo d'uovo	110
Pollo	30
Fegato di maiale	30

Fonte: USOA Nutrient Database far Standard Reference.

Una recente meta-analisi ha stabilito la distribuzione delle concentrazioni di DHA e AA nel latte di donne provenienti da numerosi paesi del mondo (9).

Le concentrazioni di questi LC-PUFA nel latte materno dipendono sia dalla loro assunzione dietetica, sia dalla biosintesi endogena a partire dai precursori essenziali. Tuttavia, per quanto riguarda il DHA, la biosintesi a partire dal suo precursore acido alfa-linolenico sembra avere un effetto nettamente inferiore rispetto all'assunzione di DHA preformato (10).

Inoltre, dati recenti hanno evidenziato l'esistenza di notevoli differenze interindividuali nella capacità di convertire l'acido alfa-linolenico in DHA. Tale variabilità sembra essere dovuta a comuni polimorfismi dei geni FADS1 e FADS2 responsabili della sintesi della  $\Delta 5$ -desaturasi e della  $\Delta 6$ -desaturasi, enzimi chiave per la biosintesi delle LC-PUFA (11). La dieta materna pare dunque ricoprire un ruolo di primaria importanza per determinare la concentrazione di questo acido grasso nel latte materno. Sembra esistere una relazione lineare dose-dipendente tra apporto esogeno di DHA e contenuto nel latte materno. Le concentrazioni più elevate di DHA sono state riscontrate nel latte di donne residenti in paesi costieri (regione artica del Canada, Giappone) o nelle isole (Filippine, Repubblica Dominicana), appartenenti cioè a popolazione che per tradizio-

ne consumano ingenti quantità di prodotti ittici. Le concentrazioni più basse di DHA, invece, sono state rilevate nel latte di donne appartenenti a popolazioni povere dell'entroterra (Pakistan, Regioni rurali del Sud Africa) o residenti in paesi sviluppati, due categorie di popolazione che, sebbene per motivi differenti, sono caratterizzate da uno scarso consumo di prodotti ittici.

Tale risultato è consistente con quanto rilevato in precedenti studi, che hanno valutato la correlazione fra consumo di pesce e concentrazione di DHA nel latte (12, 13).

Per quanto riguarda l'AA, invece, la relazione esistente tra assunzione materna e concentrazione nel latte sembra essere meno "prevedibile" rispetto a quella del DHA. La maggior parte dell'AA contenuto nel latte materno, infatti, sembra provenire non tanto dalla sua assunzione come acido grasso preformato attraverso la dieta o dalla biosintesi a partire dal precursore acido linoleico, ma piuttosto da depositi materni (9).

Uno studio ha analizzato le concentrazioni di AA nel latte materno di donne abitanti nelle zone rurali del Messico che, per motivi socio-economici, seguivano una dieta povera di grassi (14).

L'attenzione è stata focalizzata sulla provenienza di tale acido grasso, in particolare valutando, con l'utilizzo di isotopi marcati, l'entità del contributo della biosintesi di AA a partire dal precursore LA ai fini di costituire il pool di AA presente nel latte: soltanto una piccola frazione dell'AA presente nel latte materno sembra derivare dalla conversione di LA assunto con la dieta.

Esaminando in questo studio l'alimentazione, che si basava essenzialmente su vegetali e su uno scarso apporto di alimenti di origine animale, è stato calcolato che soltanto il 17% dell'apporto energetico totale derivava dai lipidi, mentre oltre il 70% proveniva dai carboidrati. L'assunzione con la dieta di AA è risultata bassa in queste donne, ma ciò nonostante la secrezione di AA a livello della ghiandola mammaria e la conseguente concentrazione di AA nel loro latte è risultata confrontabile con quella di donne con un adeguato apporto lipidico alimentare. Gli Autori di questo lavoro ipotizzano che la maggior parte di AA



assunto con la dieta, in seguito all'assorbimento a livello intestinale, non raggiunga direttamente la ghiandola mammaria, ma che piuttosto venga temporaneamente depositato in un pool materno di AA, da cui viene in seguito rilasciato nel torrente ematico.

Il turnover di questi depositi materni di AA sembra quindi essere una fonte importante al fine di determinare la concentrazione dell'AA a livello del latte (14).

La concentrazione di AA nel latte materno sembra essere sotto un controllo endogeno più stretto, dunque meno modificabile con interventi dietetici, mentre quella di DHA pare essere strettamente connessa all'assunzione materna con la dieta. Ciò è coerente con quanto rilevato in studi su animali, in cui la concentrazione tissutale di AA risulta più difficile da manipolare con la dieta rispetto al DHA (15).

La maggior variabilità di concentrazione di DHA nel latte materno rispetto all'AA è in accordo con quanto dimostrato in un recente studio, in cui è stata analizzata la composizione in lipidi del latte materno di donne provenienti da nove differenti paesi (16).

Considerando che la dieta e i depositi adiposi materni influenzano la composizione di acidi grassi del latte, le differenze nella composizione in acidi grassi in donne di diversa provenienza geografica sembrano riflettere differenze nelle abitudini alimentari. Questo studio ha riportato che la concentrazione di grassi saturi e monoinsaturi presenti nel latte materno sembra essere relativamente costante nei vari paesi, mentre i livelli di alcuni LC-PUFA sono più variabili. In particolare, la concentrazione di DHA è risultata maggiormente influenzata da variazioni geografiche, tradizionali e culturali, riconducibili ad una differente alimentazione e ad un differente consumo di pesce.

## EFFETTO DEGLI ACIDI GRASSI SULLO SVILUPPO NEUROLOGICO

Gli acidi grassi essenziali (EFA), in particolare gli acidi grassi a lunga catena della serie n-3, so-

no importanti per lo sviluppo cerebrale sia durante la vita fetale che extrauterina. Gli LC-PUFA della serie n-3 e n-6 ricoprono un ruolo di fondamentale importanza per la crescita neuronale: favoriscono lo sviluppo di interazioni sinaptiche, modulano la fluidità di membrana e influenzano l'espressione dei geni preposti alla regolazione della differenziazione della crescita cellulare.

In particolare il DHA sembra essere condizionatamente essenziale per un adeguato sviluppo sia strutturale sia funzionale dell'encefalo e della retina del feto e del lattante.

Il DHA, infatti, si deposita preferenzialmente a livello cerebrale: questo inizia nell'utero, aumenta durante la seconda metà della gravidanza e continua nei primi anni di vita (17, 18) (Figura 2).

Il DHA, inoltre, è il principale LC-PUFA (60%) del segmento esterno dei coni e dei bastoncelli della retina, membrane specializzate nella rapida trasmissione del segnale luminoso e la componente lipidica delle quali è costituita dal 90 al 95% da fosfolipidi. La relazione esistente tra as-

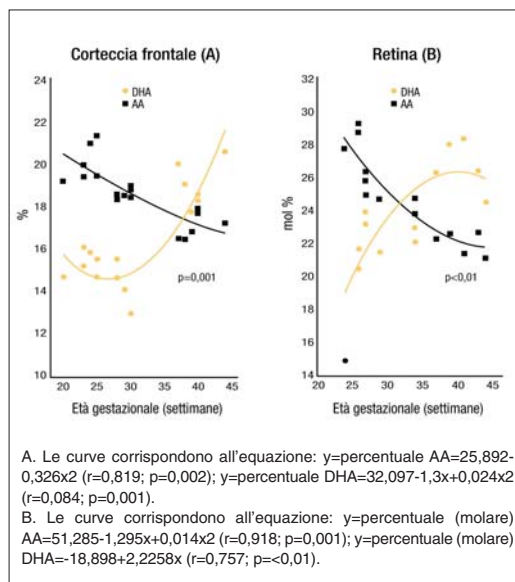


Figura 2 - Livelli di DHA e AA sul totale degli acidi grassi nella corteccia frontale e nella retina in reperti autopsici di bambini deceduti poco dopo la nascita. Modificata da Martinez M (18).

sunzione di DHA e performance visiva è stata oggetto di numerosi studi, dai quali è risultato che sia più elevati livelli di DHA nel latte materno sia un aumento di LC-PUFA con la dieta nel corso del divezzamento sono positivamente correlati ad una migliore acuità visiva (17-22).

Numerosi studi hanno mostrato l'esistenza di una correlazione positiva tra supplementazione materna con DHA, livelli di DHA nel bambino e sviluppo cognitivo. Uno studio recente ha evidenziato come la supplementazione in gravidanza e in allattamento con DHA da olio di pesce abbia incrementato significativamente, rispetto all'olio di mais, le concentrazioni di DHA nei fosfolipidi del tessuto ombelicale e nel plasma del neonato sia a 4 settimane che a 3 mesi di età (23) (Figura 3). Uno studio italiano ha mostrato l'esistenza di una associazione positiva tra DHA e quoziente di sviluppo psicomotorio (valutato con il test di Brunet-Lezine) in bambini sani nati a termine. In questo studio, la concentrazione di DHA nei fosfolipidi eritrocitari è risultata positivamente correlata con il quoziente di sviluppo psicomotorio di bambini

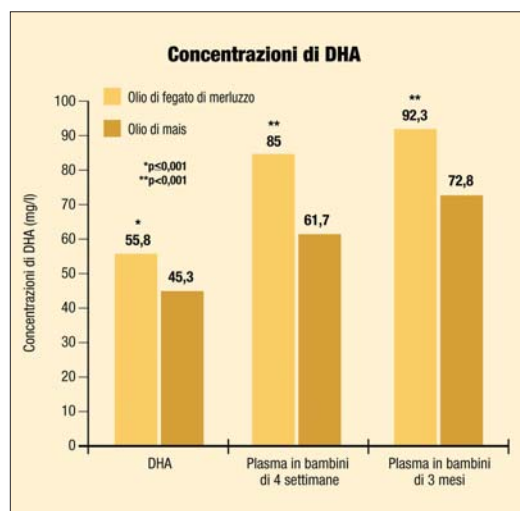


Figura 3 - Concentrazioni di DHA nei fosfolipidi del plasma ombelicale e nel plasma del bambino a 4 settimane e 3 mesi di età in relazione alla supplementazione materna con olio di fegato di merluzzo o olio di mais. Modificata da Helland IB (23).

allattati al seno o con formula adattata arricchita con LC-PUFA (24).

Un deficit di DHA provoca una ridotta arborizzazione dendritica ed un'alterata espressione genica per la regolazione della neurogenesi (25).

Patologie in cui si assiste ad una severa deprivazione di DHA, come la sindrome di Zellweger e disordini perossisomiali, sono frequentemente caratterizzate da ritardo mentale e motorio, ma le condizioni cliniche dei pazienti affetti da queste patologie e la mielinizzazione neuronale migliorano con l'assunzione di DHA (26).

## SVILUPPO ACUITÀ VISIVA

I bambini nascono con un sistema visivo solo parzialmente formato e durante il primo anno di vita la visione migliora rapidamente (27, 28). La valutazione dell'efficienza del sistema visivo è molto complessa specialmente nell'età in cui il bambino non può comunicare direttamente e comprende sia valutazioni elettrofisiologiche (potenziali evocati visivi, VEP) sia valutazioni funzionali (*forced choice preferential looking, FLP*) (Figura 4).

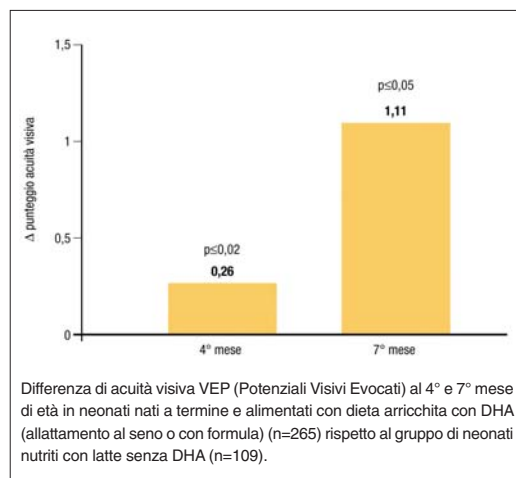


Figura 4 - Aumento significativo dell'acuità visiva durante il periodo di allattamento in bambini nati a termine. Modificata da SanGiovanni (28).



Molti studi hanno valutato l'effetto della concentrazione di DHA sul sistema visivo in crescita ed hanno dimostrato che la capacità visiva del neonato è correlata al DHA status, ossia alla concentrazione plasmatica ed eritrocitaria di DHA, e che la supplementazione delle gravide con olio di pesce (ricco di omega-3) migliora questo parametro neonatale (28, 29).

In uno studio randomizzato, l'uso di olio di pesce durante la seconda metà della gravidanza ha evidenziato una migliore coordinazione occhio-mano del bambino all'età di 2,5 anni (29) (Figura 5). Diversi studi osservazionali hanno anche dimostrato che i livelli di DHA nel latte materno sono positivamente correlati allo sviluppo visivo dei bambini allattati al seno (30).

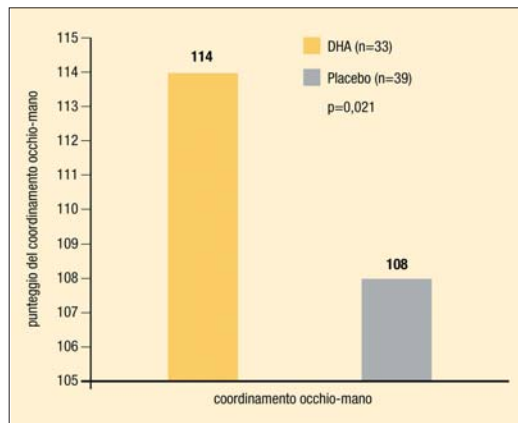


Figura 5 - Punteggio della scala di Griffith per la valutazione dello sviluppo cognitivo e motorio di bambini nati da madri supplementate con DHA o placebo. Modificata da Dunstan JA (29).

## SVILUPPO COGNITIVO

È molto difficile valutare la relazione tra la supplementazione o comunque i livelli di omega-3 nella dieta e lo sviluppo cognitivo. Questo viene valutato con scale diverse che tengono conto di diversi aspetti della "intelligenza" di un individuo. Peraltro, questa è influenzata da diversi fattori tra cui quelli genetici, ambientali, ecc., e

quindi le conclusioni relative a tale aspetto andrebbero limitate ai singoli test o alle singole funzioni considerate di volta in volta.

Le evidenze epidemiologiche riportano una associazione tra alti livelli di consumo materno di pesce durante la gravidanza e più alti punteggi di quoziente intellettivo verbale dei loro bambini. Nei bambini allattati al seno, il DHA status a 2 mesi di vita è correlato alla capacità di produzione e comprensione del linguaggio a 14 e 18 mesi di vita (30, 31).

Alcuni studi hanno messo in evidenza che i bambini nati da madri supplementate con DHA mostrano un rapporto significativamente più basso tra sonno attivo e sonno quieto ed una quota di sonno quieto più lunga rispetto ai bambini di madri non supplementate (32) (Figura 6).

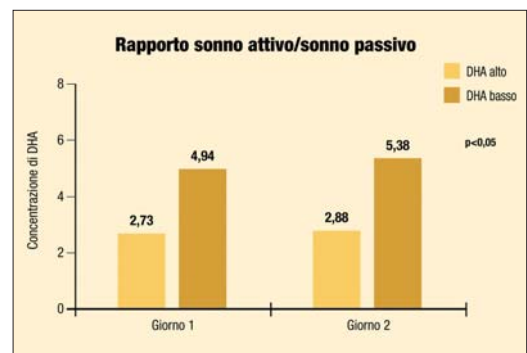


Figura 6 - Caratteristiche del sonno in neonati nati da madri con alte o basse concentrazioni di DHA un giorno e due giorni dopo il parto. Modificata da Cheruku (32).

Un recente studio ha messo in correlazione la quota più lunga di sonno quieto con un ottimale sviluppo cerebrale ponendo in evidenza che i bambini nati da madri supplementate con DHA mostrano a 9 mesi di età una migliore attitudine al *problem solving* (33) (Figura 7).

Un ulteriore studio ha, invece, dimostrato che i bambini nati da madri supplementate con DHA a partire dalla 18<sup>a</sup> settimana di gestazione presentano un quoziente intellettivo superiore a 4 anni di età rispetto ai nati da donne che non ave-

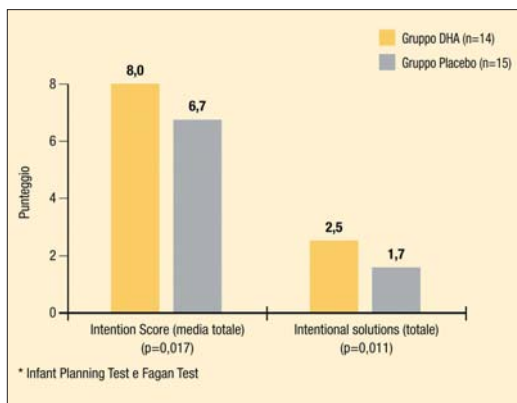


Figura 7 - Punteggi medi delle scale di valutazione\* della "problem solving performance" in bambini di 9 mesi. Modificata da Judge MP (33).

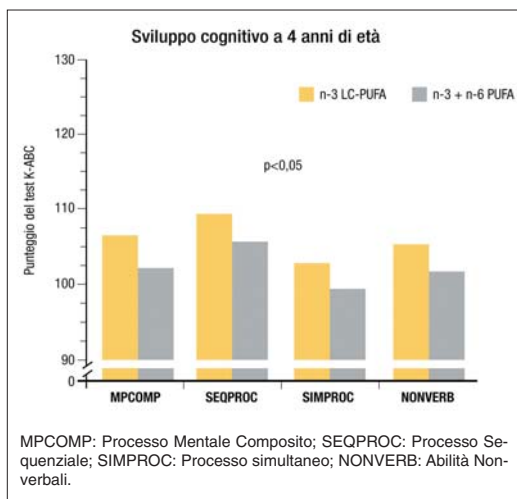


Figura 8 - Punteggio del test K-ABC di bambini le cui madri hanno assunto n-3 LC-PUFA (n=48) o n-3 + n-6 PUFA (n=36) durante la gravidanza. Modificata da Helland IB (34).

vano ricevuto tale supplementazione (34) (Figura 8).

Anche lo sviluppo motorio può essere influenzato da una precoce supplementazione di LC-PUFA: per valutarlo si considera l'insieme di vari parametri come movimenti generali, il sistema organizzativo neuromotorio, ecc., che sembrano positivamente influenzati dal tenore di DHA, almeno nei primi 18 mesi di vita (35, 36).

## ALTRI EFFETTI DEI LC-PUFA

La supplementazione dietetica nelle formule con DHA e AA è stata associata ad una bassa pressione sanguigna all'età di 6 anni (37): poiché la pressione arteriosa nell'infanzia riflette quella dell'età adulta, questo effetto potrebbe essere positivo per ridurre la pressione arteriosa e di conseguenza il rischio cardiovascolare nell'età adulta.

Ci sono anche evidenze che la supplementazione con LC-PUFA possa modulare in qualche modo la risposta immunitaria: i bambini nati da donne con atopia che sono stati randomizzati per ricevere un alto dosaggio di olio di pesce durante la seconda metà della gravidanza hanno dimostrato una migliore risposta all'*antigen skin prik test* all'età di 1 anno e una dermatite atopica meno severa rispetto a bambini le cui mamme hanno ricevuto placebo (38). Uno studio in bambini prematuri ha dimostrato che la popolazione linfocitaria, la produzione di citochine e la maturità antigenica sono simili tra bambini che hanno ricevuto latte umano e formule supplementate con LC-PUFA, mentre bambini che hanno ricevuto una formula non arricchita differiscono in tutti questi parametri (39).

## RUOLO DEL GINECOLOGO

Le donne in età fertile dovrebbero facilmente raggiungere la quota di DHA raccomandata, come detto in precedenza, consumando 1-2 porzioni di pesce di mare alla settimana, includendo pesci "grassi" che sono una buona fonte di acidi grassi omega-3.

Numerosi studi hanno dimostrato che una dieta a base di pesce grasso o di prodotti a base di olio di pesce ricco in DHA, durante la gravidanza determina un'augmentata durata della gestazione, pesi neonatali conseguentemente più elevati e un ridotto rischio di parto pre-termine (40).

Le gravidanze gemellari o le gravidanze singole ripetute a breve distanza l'una dall'altra creano una condizione di relativa carenza e una mag-

giore necessità di LC-PUFA (41) ma soprattutto di DHA, particolarmente carente nelle diete moderne.

Durante la prima visita in gravidanza si devono indagare le abitudini dietetiche, non solo quelle voluttuarie, della gravida: qualche domanda in merito alla dieta di solito consente di individuare le categorie a maggiore rischio di squilibri alimentari e di fornire qualche regola che generalmente la donna “in attesa”, più attenta del solito al suo benessere e interessata a quello del suo bambino, è ben lieta di accogliere. Le donne in gravidanza e anche a quelle in età fertile o con desiderio di prole andrebbero, pertanto, indirizzate a una dieta bilanciata contenente 1-2 porzioni di pesce grasso alla settimana (vedi Tabelle 1, 2) o alla supplementazione con specifici integratori alimentari contenenti almeno 200 mg di DHA.

## SUPPLEMENTAZIONE DI DHA

Recenti indagini indicano che l'alimentazione di tutte le donne risulta nell'85% dei casi carente di DHA; tra le gravide, soltanto il 2% ha una dieta che soddisfa le necessità di DHA.

Questi dati evidenziano che le diete moderne sono carenti di DHA ed in particolare in gravidanza dove il consumo di pesce può aumentare l'esposizione della mamma e del neonato a contaminanti ambientali come metilmercurio, diossina e PCB che potrebbero mascherare o addirittura annullare i benefici effetti che gli LC PUFA possono avere sulla crescita fetale e neonatale (42, 43). Se la dieta della gravida contiene poco DHA, le scorte materne che si sono formate prima e du-

rante la gravidanza si ridurranno gradualmente, anche e soprattutto a causa dell'aumentato fabbisogno: infatti, la donna “in attesa” può perdere, durante i nove mesi di gravidanza, fino al 3% della sua massa cerebrale per carenza di DHA.

Il modo migliore di aumentare i livelli ematici di DHA durante la gravidanza e l'allattamento al seno è di supplementare la gravida con integratori alimentari contenenti DHA.

In commercio sono disponibili diverse formulazioni ma bisogna prestare particolare attenzione a suggerire prodotti idonei: dovrebbe essere nota la provenienza del DHA (preferibile quello estratto da olio di pesce) e il procedimento di estrazione e di purificazione dai contaminanti ambientali, che purtroppo sono molto abbondanti nel pesce dei nostri mari. Dovrebbe inoltre essere indicato il rapporto tra DHA e il precursore EPA, che è sempre presente negli alimenti di origine ittica, ma che è stato oggetto di qualche perplessità in merito alla supplementazione in gravidanza e in allattamento. Infine, il contenuto di DHA dovrebbe raggiungere almeno 200 mg/al giorno (molti integratori contengono DHA ma in quantitativi irrisori), senza considerare la scomodità di dovere assumere diverse dosi di un supplemento dietetico. La compliance delle mamme “in attesa”, come è noto, è inversamente proporzionale alla difficoltà che si propone loro e al tempo di applicazione.

La dieta ricca di DHA durante la gravidanza e l'allattamento è così importante che la *Food Agriculture Organization* delle Nazioni Unite ne ha raccomandato la supplementazione in modalità isolata che riduce il rischio di interazioni con altre sostanze.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) SINCLAIR AJ. *Long-chain polyunsaturated fatty acids in the mammalian brain*. Proc Nutr 50c 1975; 34: 287-291.
- 2) CRAWFORD MA, HASSAM AG, WILLIAMS G. *Essential fatty acids and fetal brain growth*. Lancet 1976; 1: 452-453.
- 3) BATTAGLIA FC, MESCHIA G. *Introduction to fetal physiology*. Academic Press, 1986.
- 4) INNIS SM. *Perinatal biochemistry and physiology of long chain polyunsaturated fatty acids*. J Pediatr 2003; 143 (4 Suppl): S 1-58.
- 5) OLSEN SF, HANSEN HS, SORENSEN TIA et al. *Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation*. Lancet 1986; 2: 367-369.
- 6) KOLETZKO B, CETIN I, BRENNA JT FOR THE PERINATAL LIPID INTAKE WORKING GROUP. *Dietary fat intake for pregnant and lactating women*. Br J Nutr 2007; 98: 873-877.
- 7) KRAUSS-ETSCHMANN S, SHADID R, CAMPOY C, HOSTER E, DEMMELMAIR H, JMENEZ M, GIL A, RIVERO M, VESZPRÉMI B, DECSI T, KOLETZKO B, NUHEAL STUDY GROUP. *Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial*. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1392-400.
- 8) LARQUÉ E, DEMMELMAIR H, KLINGER M et al. *Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (H-FABP) genes in human term placenta*. Early Hum Dev 2006; 82: 697-701.
- 9) BRENNA JT, VARAMNI B, JENSEN RG, DIERSEN-SCHADE D, BOETTCHER JA. *Docosahexaenoic and arachidonic acid concentration in human breast milk worldwide*. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1457-64.
- 10) BRENNA JT. *Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long-chain n-3 fatty acids in man*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5: 127-32.
- 11) SCHAEFFER L, GOHLKE H, MULLER M et al. *Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and they reconstructed haplotypes are associated with the fat acid composition in phospholipids*. Hum Mol Genet 2006; 15: 745-56.
- 12) OLAFSDOTTIR AS, THORSODDOTTIR I, WAGNER KH, ELMADFA I. *Polyunsaturated fatty acids in the diet and breast milk of lactating Icelandic women with traditional and cod liver oil consumption*. Ann Nutr Metab 2006; 50: 270-6.
- 13) OGUNLEYE A, FAKOYA AT, NIIZEKI S, TOJO H, SASAJIMA I, KOBAYASHI M, TATEISHI S, YAMAGUCHI K. *Fatty acid composition of breast milk from Nigerian and Japanese women*. J Nutr Sci Vitaminol 1991; 37: 435-42.
- 14) DEL PRADO M, VILLAPANDO S, ELIZONDO A, RODRIGUEZ M, DEMMELMAIR H, KOLETZKO B. *Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet*. Am J Clin Nutr 2001; 74: 242-7.
- 15) DIAU GY, HSIEH AT, SARKADI-NAGY EA, WIJENDRAN V, NATHANIELSZ PW, BRENNA JT. *The influence of long chain polyunsaturated supplementation on docosahexaenoic acid and arachidonic acid in baboon neonate central nervous system*. BMC Med 2005; 3: 11.
- 16) YUHAS R, PRAMUK K, LIEN EL. *Human milk fatty acid composition from countries varies most in DHA*. Lipids 2006; 41: 851-8.
- 17) CLANDININ MT, CHAPPELL JE, LEONG S, HEIM T, SWYER PR, CHANCE GW. *Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implication for fatty acid requirements*. Early Human Devel 1980; 4: 121-9.
- 18) MARTINEZ M. *Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development*. J Pediatr 1992; 120: S129-38.
- 19) INNIS SM, GILLEY J, WERKWR J. *Are human-milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed infants?* J Pediatr 2001; 39: 532-8.
- 20) JORGENSEN MH, HERNELL O, HUGHES EL, MICHAELSEN KF. *Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants?* J Pediatr Gastro Nutr 2001; 32: 293-6.
- 21) BIRCH EE, HOFFMAN DR, CASTANEDA YS, FAWCETT SL, BIRCH DG, UAUY RD. *A ran-*

- domized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 570-80.
- 22) HOFFMAN DR, BIRCH EE, YOLANDA SC, FAWCETT SL, WHEATON DH, BIRCH DG, UAUY R. *Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturated at 4 to 6 months: a randomized clinical trial.* *J Pediatr* 2003; 142: 669-77.
  - 23) HELLAND IB, SAUGSTAD O, SAAREM K, VAN HOUWELINGEN A, NYLANDER G, DREVON C. *Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces plasma lipid levels and provides DHA to the infants.* *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2006; 19: 397-406.
  - 24) AGOSTONI C, RIVA E, TROJAN S, BELLÙ R, GIOVANNINI M. *Docosahexaenoic acid status and development quotient of healthy term infants.* *Lancet* 1995; 346: 638.
  - 25) ROJAS CV, MARTINEZ JI, FLORES I, HOFFMAN DR, UAUY R. *Gene expression analysis in human fetal retinal explants treated with docosahexaenoic acid.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3170-7.
  - 26) MARTINEZ M. *Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients.* *J Mol Neurosci* 2001; 16: 309-16.
  - 27) UAUY R, HOFFMAN DR, MENA P et al. *Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials.* *J Pediatr* 2003; 143 (4 Suppl) S17-S25.
  - 28) SANGIOVANNI JP, BERKEY CS, DWYER JT et al. *Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review.* *Early Hum Dev* 2000; 57: 165-188.
  - 29) DUNSTAN JA, SIMMER K, DIXON G et al. *Cognitive assessment at 2 1/2 year following fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F45-F50.
  - 30) INNIS SM, GILLEY J, WERKER J. *Are human-milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed infants?* *J Pediatr* 2001; 39: 532-538.
  - 31) INNIS SM, GILLEY J, WERKER J. *N-3 docosa-hexaenoic acid is related to measures of visual and neural development in breast-fed infants to 14 months of age.* *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 406S.
  - 32) CHERUKU SR, MONTGOMERY-DOWNS HE, FARKAS SL, THOMAN EB, LAMMI-KEEFE CJ. *Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning.* *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 608-13.
  - 33) JUDGE MP, HAREL O, LAMMI-KEEFE CJ. *Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo.* *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1572-7.
  - 34) HELLAND IB, SMITH L, SAAREM K, SAUGSTAD OD, DREVON CA. *Maternal Supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augment children's IQ at 4 years of age.* *Pediatrics* 2003; 111: e39-e41.
  - 35) BOUWSTRA H, DIJCK-BROUWER DJ, WILDEMAN JA et al. *Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants.* *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 313-318.
  - 36) BOUWSTRA H, DIJCK-BROUWER DJ, BOEHM G et al. *Long chain polyunsaturated fatty acids and neurological I developmental outcome at 18 months in healthy term infants.* *Acta Paediatrica* 2005; 94: 26-32.
  - 37) FORSYTH JS, WILLATTS P, AGOSTONI C et al. *Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow-up of randomized controlled trial.* *BMJ* 2003; 326: 953.
  - 38) DUNSTAN JA, PRESCOTT SL. *Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants?* *Curr Opin Allergy Clin Immuno* 2005; 5: 215-221.
  - 39) FIELD CJ, THOMSON CA, VAN AERDE JE et al. *Lower proportion of CD45RO+ cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 291-299.
  - 40) SZAJEWSKA H, HORVATH A KOLETZKO B. *Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid*

*supplementation of women with low risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a metaanalysis of randomized controlled trials.* Am J Clin Nutr 2006; 83: 1337-1344.

- 41) MCFADYEN M, FARQUHARSON J, COCKBURN F. *Maternal and umbilical erythrocyte omega-3 and omega-6 fatty acids and haemorrhology in singleton and twin pregnancies.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F134-F138.
- 42) HALLDORSSON TI, MELTZER HM, THORS-DOTTIR I et al. *Is high consumption of fatty fish during pregnancy a risk factor for fetal growth retardation? A study of 44,824 Danish pregnant women.* Am J Epidemiol 2007; 166: 687-696.
- 43) JACKSON A, KEY T, WILLIAMS C et al. *Advice on fish consumption: benefits and risks Committee on Toxicity. Scientific Advisory Committee on Nutrition.* The Stationery Office, 2004.







Cod. 15016535

## DHA ad elevata purezza

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

➤ **a partire dal 4° mese di gravidanza**  
➤ **per i 6 mesi di allattamento materno**



- migliora lo sviluppo cognitivo e comportamentale del bambino
- migliora l'acuità visiva del bambino

### Raccomandazioni FAO

**“L'assunzione più appropriata di Omega 3 è quella in forma isolata, che garantisce maggior stabilità del prodotto e riduce il rischio di interazioni con altre sostanze”**

### L'Istituto Superiore della Sanità raccomanda

**“...un adeguato apporto di DHA alla madre sia durante la gravidanza sia durante l'allattamento al seno...”**

