

Gli omega 3 in gravidanza

di Maria Angelica Zoppi e Giovanni Monni

Servizio di Ostetricia e Ginecologia, Diagnosi Prenatale e Preimpianto Terapia Fetale Ospedale Microcitemico, Cagliari

Gli Acidi Grassi Polinsaturi (PUFA)

L'organismo umano può produrre acidi grassi saturi e monoinsaturi, ma non può sintetizzare gli acidi grassi polinsaturi (Polyunsaturated Fatty Acids o PUFA) a lunga catena di atomi di Carbonio.

Questi acidi grassi PUFA, che non vengono sintetizzati dall'organismo, ma che devono essere necessariamente introdotti "preformati" dall'esterno, sono definiti acidi grassi "essenziali" (2). Le molecole di PUFA sono comunemente presenti nei lipidi animali e vegetali, e sono formati da catene carboniose che presentano alle loro estremità rispettivamente un gruppo metilico (CH₃) e un gruppo carbossilico (COOH). Sono definiti polinsaturi perché 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 sarà chiamato PUFA 3 o omega 3, se il primo doppio legame si trova in posizione 6, l'acido grasso sarà chiamato PUFA 6 o omega 6 (Figura 1).

L'organismo umano non può produrre i PUFA a 18 atomi di Carbonio, e in particolare non può produrre i precursori delle 2 famiglie di PUFA omega 3 e omega 6, e cioè l'acido alfa-linoleico (ALA) (C 18:3, n-3) precursore dei PUFA 3 od omega 3, e l'acido linoleico (LA) (C 18:2, n-6), precursore dei PUFA 6 od omega 6.

Il termine "essenziale" si riferisce al fatto che tali sostanze non possono essere sintetizzate dall'organismo, e che quindi il loro approvvigionamento deve necessariamente venire dall'esterno.

È del 1929 la scoperta degli acidi grassi essenziali, attraverso l'esperienza condotta su alcune cavie (in realtà erano ratti) in laboratorio, dalla cui dieta venivano eliminati completamente i grassi. Le cavie così alimentate morivano rapidamente, mentre se alla loro dieta venivano aggiunti dei grassi (che a quel tem-

■ L'assorbimento e l'apporto dall'esterno dei LC-PUFA omega 3 è particolarmente importante in gravidanza: in particolare nel secondo e terzo trimestre per lo sviluppo neuronale del feto e nella successiva fase neonatale, che coincide con l'allattamento al seno, in cui avviene la deposizione di una grande quantità di massa grassa ed una rapida crescita del cervello.

Pur essendo difficile valutare la relazione tra la supplementazione o comunque i livelli di omega-3 nella dieta e lo sviluppo cognitivo (influenzata da diversi fattori, tra

cui quelli genetici e ambientali), le evidenze cliniche riportano un'associazione tra alti livelli di consumo materno di pesce durante la gravidanza e più alti punteggi di quoziente intellettivo e verbale del bambino.

Molti studi inoltre hanno messo in evidenza che i bambini nati da madri supplementate con olio di pesce hanno migliori parametri neonatali: da un migliore sviluppo del sistema nervoso e della funzione visiva a un piccolo aumento di peso e un significativo aumento della circonferenza cranica



po venivano genericamente indicati come vitamina F), gli animali non morivano.

Si giunse così alla identificazione degli acidi grassi essenziali, costituiti da catene di 18 atomi di Carbonio, e con all'interno due o più doppi legami. In quanto "essenziali" si tratta di sostanze che devono essere introdotte necessariamente dall'esterno con l'alimentazione, perché l'organismo non è capace di sintetizzarli, ed in particolare questo vale per ALA e LA. Gli acidi grassi essenziali, che devono essere forniti all'organismo attraverso l'alimentazione e che non sono interconvertibili tra di loro metabolicamente, vengono depositati nell'organismo e possono essere poi riutilizzati come riserve energetiche, oppure es-

sere trasformati nei PUFA a catena lunga (long chain, cioè LC-PUFA) con l'inserimento di doppi legami addizionali, da parte di enzimi specifici, che allungano la catena di carbonio da 18 a 20 (elongasi) o che aggiungono doppi legami (desaturasi) in posizione 3 o 6 (3).

I LC-PUFA sono chiamati anche "eicosanoidi", termine che deriva dalla parola greca "eikos" che significa "20" e che indica appunto il numero di atomi di carbonio che costituiscono la lunga catena di queste molecole.

I primi eicosanoidi furono scoperti nella ghiandola prostatica maschile, e pertanto furono chiamati "prostaglandine". Infatti a queste molecole, che nell'organismo hanno la funzione di "messaggeri" e di modulatori

delle funzionalità di altre cellule, venne attribuita la funzione di "ormoni", e vennero chiamati "prostaglandine" considerandoli "ormoni" prodotti dalla ghiandola in cui vennero trovati. In realtà, in tempi successivi, si evidenziò che gli eicosanoidi potevano essere prodotti da moltissime cellule dell'organismo, e che quindi la loro origine non era confinata alla sola ghiandola prostatica.

Dall'ALA deriva l'acido Eicosapentaenoico (EPA, n-3 C20:5) mentre dal LA deriva l'acido Arachidonico (AA, n-6, C20:4) (Figura 2).

La sintesi dei LC-PUFA (eicosanoidi) a partire dai precursori può avvenire nell'organismo, ma avviene molto lentamente, e per questo motivo è preferibile che

questi acidi grassi vengano approvvigionati nella dieta in quantità adeguate.

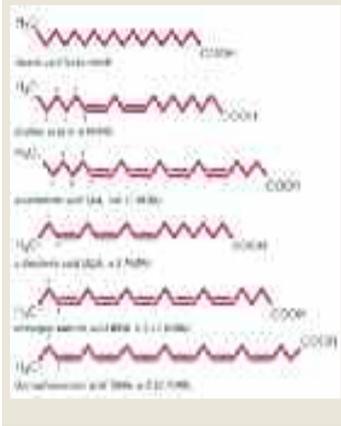
A tutt'oggi sono stati identificati oltre cento eicosanoidi diversi, e gli studi su queste molecole hanno subito un importantissimo sviluppo soprattutto dopo che, nel 1971, gli studiosi Vane, Smith e Willis riuscirono a spiegare il meccanismo di azione dell'Aspirina, farmaco le cui proprietà terapeutiche erano già conosciute da decenni. L'azione della Aspirina si realizzava proprio per mezzo della modulazione dei livelli degli eicosanoidi. I LC-PUFA sono costituenti dei fosfolipidi che compongono le membrane delle cellule dell'organismo. I fosfolipidi delle membrane sono delle molecole anfipatiche, che hanno una estremità idrofila e una idrofobica, caratterizzata da 2 code di acidi grassi a lunga catena, in genere con un numero di atomi di carbonio da 14 a 24.

Gli enzimi fosfolipasi, in seguito ad opportuni stimoli, agiscono sui fosfolipidi delle membrane cellulari, e liberano gli eicosanoidi che vi sono accumulati. Una volta rilasciati dalle membrane, gli acidi grassi a lunga catena possono subire l'azione di altri enzimi, come le ciclossigenasi (COX) o le lipossigenasi (LOX). Le ciclossigenasi li convertono in prostaglandine e trombossani, le lipossigenasi (5-LOX) in leucotrieni, e le lipossigenasi 12 e 15 LOX in lipossine e acidi grassi idrossilati.

Nelle membrane cellulari delle piastrine, dei leucociti e delle cellule endoteliali, gli enzimi possono agire sull'AA che costituisce parte dei fosfolipidi di membrana, e sintetizzare il trombossano della serie A (TXA₂), i leucotrieni della serie 4 cioè (LTB₄, LTC₄ etc.) e le prostaglandine della serie 2 (PGI₂, PGD₂ etc.), oppure possono agire su un altro LC-PUFA, l'EPA, e danno origine al trombossano A₃ (TXA₃), ai leucotrieni della serie 5 (LTB₅, LTC₅ etc.) e alle prostaglandine della serie 3 (PGI₃, PGD₃ etc.).

Il TXA₂ e i leucotrieni della serie 4 che derivano dall'AA hanno un effetto nel compartimento vascolare prevalentemente proaggregante delle piastrine, vasocostrittore, proinfiammatorio, che è molto maggiore e con azione opposta, rispetto agli analoghi eicosanoidi derivati invece dall'EPA.

Figura 1. Acidi grassi "essenziali" polinsaturi (PUFA) e Acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA) omega 3 e omega 6



Quindi una maggiore produzione degli eicosanoidi derivati dall'AA rispetto invece a quelli derivati dall'EPA avrà come effetto un potenziamento dell'azione metabolica di questi, con conseguenze sull'organismo. Se attraverso la dieta vengono però assunti una maggiore quantità di LC-PUFA n-3, questo porta ad un maggiore accumulo nelle membrane cellulari di EPA, che è il substrato degli eicosanoidi della serie con il primo doppio legame in posizione 3 (omega 3), che hanno funzioni metaboliche opposte rispetto ai primi derivati dall'AA (serie omega 6). Il farmaco Aspirina agisce appunto distruggendo le molecole di ciclossigenasi, ma in maniera non selettiva, impedendo quindi la formazione di tutte le prostaglandine, ma non dei leucotrieni.

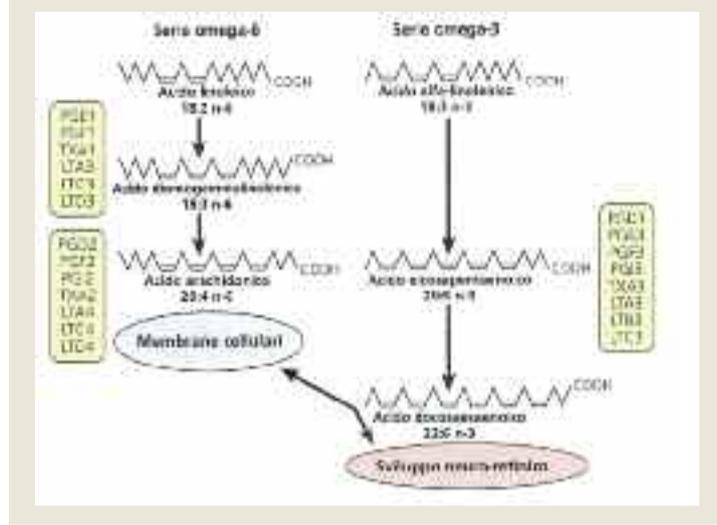
Nelle membrane delle cellule del sistema nervoso, e in particolare dei neuroni, i fosfolipidi contengono invece in alta concentrazione, insieme sempre all'AA, un altro LC-PUFA, l'acido Docosaesaenoico (DHA), che ha soprattutto funzione a livello delle sinapsi per la trasduzione del segnale nervoso, attraverso l'attivazione di un enzima la fosfolipasi A2, e di altri neurotrasmettitori.

Il DHA è inoltre fortemente rappresentato nelle membrane cellulari dei fotorecettori retinici. Il DHA viene incorporato selettivamente nel tessuto nervoso e retinico, ed ha un rapido turnover. Come per gli altri acidi grassi essenziali il suo apporto deve essere garantito dalla dieta.

L'EPA viene prodotto a partire dal suo precursore ALA, ma tale processo non è in realtà molto efficiente nell'organismo, e quindi è più vantaggioso ottenere l'EPA già formato dall'esterno. Le fonti più ricche sono costituite dall'olio di pesce. Dall'ALA si ottiene l'EPA attraverso l'azione della delta-6-desaturasi, dell'elongasi e della delta-5-desaturasi. Dall'EPA, per azione enzimatica di enzimi elongasi, delta-6-desaturasi ed enzimi di ossidazione perossisomiale viene ottenuto il DHA.

La sintesi del DHA a partire dall'ALA attraverso la formazione dell'EPA non è particolarmente efficiente nell'organismo,

Figura 2. Biosintesi dei LC-PUFA omega 3 e omega 6



quindi è meglio introdurlo dall'esterno.

Gli acidi grassi a lunga catena in gravidanza

L'assorbimento e l'apporto dall'esterno dei LC-PUFA omega 3 è particolarmente importante in gravidanza, e in particolare nel secondo e terzo trimestre per lo sviluppo neuronale del feto e nella successiva fase neonatale, che coincide con l'allattamento al seno, in cui avviene la deposizione di una grande quantità di massa grassa ed una rapida crescita del cervello (4).

Lo sviluppo del sistema nervoso ha il suo inizio già dalle prime settimane della gestazione, quando avviene la proliferazione dei neuroni, che, una volta che si sono generati, migrano dalla zona di origine verso altre regioni dove sono destinati.

Nella 5ª settimana di gestazione (5ª settimana PMA, Post Menstrual Age), il tubo neurale comincia a svilupparsi. Il tessuto nervoso si differenzia secondo alcuni assi: un asse longitudinale, in cui si distingue il sistema nervoso centrale situato più cranialmente (forebrain), il midbrain in posizione centrale ed il cordone spinale in posizione caudale, un asse verticale, che identifica la parte ventrale e dorsale dell'embrione, e un asse orizzontale, che stabilisce le strutture mediali e laterali (5).

Quando si chiude il tubo neurale, si distinguono le zone ventricolari e le zone subventricolari. Nella zona subventricolare, che rispetto alla zona ventricolare è di formazione più recente, hanno origine sia i neuroni e le cellule gliali, mentre nella zona ventricolare originano fondamentalmente neuroni. La maggior parte dei neuroblasti si forma tra la 5ª e la 20ª settimana di gestazione, mentre per le cellule della glia la formazione avviene prevalentemente tra la 20ª e la 40ª settimana di gestazione. Per quanto riguarda i neuroni fanno eccezione le cellule (granuli) del bulbo olfattivo, del cervelletto e dell'ippocampo che continuano la loro formazione dopo la nascita.

I primi neuroni post-mitotici migrano in direzione radiale fuori dal neuroepitelio e formano il primo strato di corteccia rileva-

bile ("preplate"). Nell'essere umano il "preplate" è riconoscibile dalla 7ª fino alla 10ª-11ª settimana di epoca gestazionale. Successivamente, all'interno del "preplate", si comincia a formare il piatto corticale, con la sua parte superficiale localizzata nella zona marginale e nella zona interna del "subplate" (Figura 3). Una volta che i neuroni si sono generati, questi migrano dalla zona di origine fino alla loro localizzazione definitiva.

La migrazione avviene in due modi: un modo di migrazione "passiva", che viene per spostamento meccanico delle cellule più "anziane" da parte delle cellule di più recente formazione, e una migrazione invece "attiva", che è quella che interessa le cellule della corteccia cerebrale, la cui localizzazione definitiva è situata a una certa distanza caratterizzata dalla migrazione "radiata" delle cellule lungo fibre gliali specializzate.

Questa migrazione viene regolata da alcuni neurotrasmettitori, tra cui glicoproteine, GABA, e proprio dai LC-PUFA. La migrazione radiata delle cellule neuronali verso la corteccia, pur cominciando in epoche precoci, raggiunge il suo picco tra il 3° ed il 5° mese di gestazione, e il termine sembra essere intorno alla 30ª settimana. I neuroni producono successivamente alla loro migrazione gli assoni, che

Figura 3. Immagine ecografica di un embrione alla 8ª settimana, ottenuta con tecnica tridimensionale rendering di superficie



a seconda della loro destinazione finale impiegano più o meno tempo a ultimare la loro crescita (per esempio gli assoni corticospinali raggiungono la zona caudale del midollo cervicale intorno a 26 settimane), e i dendriti. I dendriti dei neuroni corticali si sviluppano maggiormente nel terzo trimestre di gravidanza e rimangono particolarmente attivi in questo processo fino al compimento del primo anno di età, continuando a formarsi fino al 5° anno di età (Figura 4).

La lunghezza degli assoni e dei dendriti aumenta di circa 5-10 volte durante i primi 6 mesi di vita postnatale. La maggior parte degli assoni e dei dendriti si forma quando la migrazione neuronale è ormai avvenuta. In parallelo con lo sviluppo dei dendriti aumenta il numero delle sinapsi. Le prime sinapsi avvengono nel cordone spinale a 8 settimane di gestazione, e nella corteccia cerebrale a 9-10 settimane, e dopo la formazione del piatto corticale la densità delle sinapsi aumenta di circa il 4% a settimana fino a 24-26 settimane in tutte le regioni corticali. Dopo di che si verifica il picco maggiore di formazione delle sinapsi, a partire dalla 28ª settimana, con il massimo di densità della sinapsi che viene raggiunto nelle aree della corteccia sensoriale uditiva e visiva all'età di 3 mesi dopo il termine. Nella corteccia prefrontale invece la massima densità delle sinapsi viene raggiunta all'età di 15 mesi (Figure 5-6).

I neuroni sono le cellule che trasmettono l'informazione, ma interagiscono con le cellule gliali che le circondano. Le cellule gliali si differenziano in microglia e macroglia. Le cellule della microglia sono i macrofagi che risiedono stabilmente nel sistema nervoso centrale, e che sono migrate dal sistema ematopoietico durante le fasi iniziali dello sviluppo. Le cellule della macroglia sono presenti in varia forma, tra le quali le più rappresentate sono gli oligodendrociti, che sono responsabili della

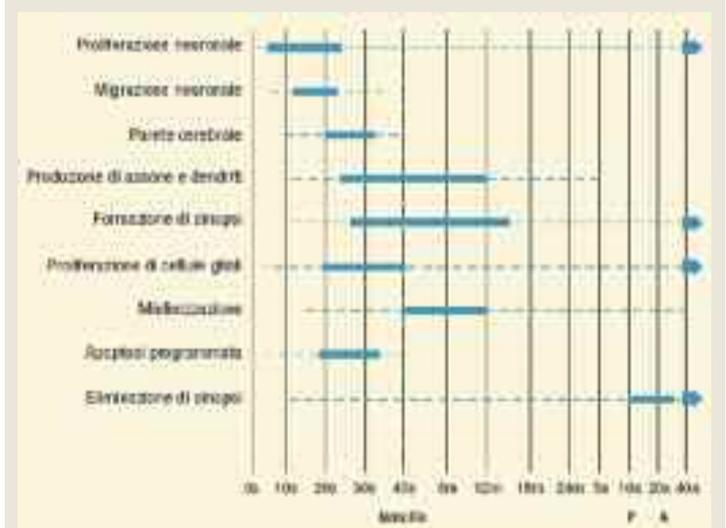
formazione della mielina nel sistema nervoso centrale e gli astrociti, che invece possiedono diverse funzioni, tra cui la regolazione del compartimento extracellulare, la clearance dell'eccesso di neurotrasmettitori e la modulazione della formazione delle connessioni sinaptiche e della loro efficienza.

Gli astrociti e gli oligodendrociti sono derivati dagli stessi tessuti di origine dei neuroni, cioè da cellule precursori della matrice germinale. In genere prima si formano i neuroni, poi gli astrociti ed infine gli oligodendrociti.

I primi precursori degli oligodendrociti originano nella regione ventrale del tubo neurale, soprattutto rostralmente, nella regione ventricolare e subventricolare. Anche gli oligodendrociti immaturi spesso migrano per raggiungere una destinazione in zone anche molto lontane da quella di origine, in base a un meccanismo non ancora conosciuto. La tappa finale dello sviluppo degli oligodendrociti consiste nella formazione della mielina. La mielina ha funzione di guaina di isolamento che circonda gli assoni e promuove una rapida ed efficiente conduzione degli impulsi nervosi. La mielinizzazione comincia nel cordone spinale umano a 12 settimane di gestazione, nel telencefalo intorno alla 14ª settimana. La mielina può essere evidenziata nel globus pallidus e nelle fibre pallidotalamiche a 20 settimane, nel nucleo striato a 28 settimane, nel giro pre e post centrale, nella radiazione ottica a 35 settimane e nella radiazione acustica a 40 settimane. Durante il primo anno di vita la mielinizzazione diviene particolarmente attiva, dopo di che continua, ma con un ritmo più lento, per almeno 4 decenni, fino alla mielinizzazione delle ultime connessioni intracorticali.

Lo sviluppo del sistema nervoso comprende anche una fase di regressione, di apoptosi programmata, che ha la funzione di determinare un controllo sul numero finale dei neuroni e

Figura 4. Timing dei processi neurobiologici a livello telencefalico durante l'ontogenesi umana



La linea tratteggiata indica un processo attivo; la linea continua indica un processo molto attivo; s=settimane; m=mesi; a=anni; P=pubertà; A=età adulta (4)

delle cellule gliali. Ci sono 2 periodi di apoptosi successivi, uno si verifica all'inizio della neurogenesi e non è correlato con la formazione delle sinapsi, evidenziato a partire dalla 7a settimana nel telencefalo umano, ed il secondo periodo invece collegato alla differenziazione cellulare e alla sinaptogenesi, che nella corteccia cerebrale ha il suo picco tra la 19a e la 23a settimana, nel globus pallidus tra la 26a e la 33a settimana. Un altro processo dello sviluppo del sistema nervoso è la retrazione degli assoni, che si verifica specialmente durante la seconda metà della gestazione e poi continua dopo il termine.

Importanza dei LC-PUFA per il feto

I LC-PUFA omega 6 e omega 3, in particolare il DHA, sono determinanti soprattutto nel secondo e terzo trimestre di gestazione, per la crescita neuronale del feto e nella successiva fase di allattamento al seno, periodo di tempo in cui avviene la principale deposizione di massa grassa e la più rapida crescita del cervello.

L'approvvigionamento da parte del feto dei LC-PUFA proviene attraverso la placenta ed è fondamentale in quanto la sintesi nel feto è limitata. La concentrazione di DHA nella circolazione materna è influenzata dalla supplementazione dietetica, e quindi la dieta materna in gravidanza e l'apporto di nutraceutici alla gravida, cioè di nutrienti (integratori o supplementi alimentari) che agiscono in realtà come farmaci, è fondamentale. E poiché l'evoluzione dello sviluppo del sistema nervoso attraverso tappe fondamentali dopo la nascita, anche la dieta materna durante l'allattamento è ugualmente fondamentale.

Il DHA viene trasferito al feto dalla placenta attraverso sia un meccanismo di "flip-flop" passivo che attraverso un meccanismo di "trasporto attivo", mediato da proteine specifiche di membrana (FABP Fatty Acid Binding Protein, FAT Fatty Acid Traslocase e FATP-1 e FATP-4 Fatty Acid-Transport Proteins), e da ligandi di membrana che ne favoriscono il passaggio placentare rispetto a quello di altri acidi grassi. Il meccanismo di azione dei ligandi non è bene compreso, ma sicuramente è coinvolto nella maggiore concentrazione dei LC-PUFA nel compartimento fetale come conseguenza della concentrazione nel compartimento materno (6).

Il DHA è necessario per lo sviluppo normale del sistema nervoso fetale ed inoltre costituisce circa il 60% degli acidi grassi contenuti nei segmenti esterni dei coni e dei bastoncelli della retina.

È quindi fondamentale la dieta materna sia in gravidanza che durante l'allattamento, perché è dall'esterno che proviene la maggiore fonte di approvvigio-

amento del feto e del neonato delle sostanze necessarie per lo sviluppo del sistema nervoso.

L'ultimo trimestre della gravidanza è caratterizzato da una rapida crescita fetale, che determina una maggiore richiesta di substrati. In genere le donne sane in Europa hanno una alimentazione che soddisfa la aumentata richiesta di energia e proteine durante tutta la gravidanza. Invece è evidente che la loro dieta normale, senza integrazioni, è generalmente carente per l'assunzione di numerosi micronutrienti, come i LC-PUFA, o per esempio anche l'acido folico.

Infatti è evidente che circa l'85% delle donne in gravidanza risulta carente di LC-PUFA, e soltanto il 2% delle gravide ha una dieta che, senza supplementazione fornisca l'adeguato apporto di LC-PUFA. La supplementazione con la somministrazione dall'esterno è in grado di correggere questa carenza.

La supplementazione dietetica della donna con ALA (precursore del DHA) è poco efficace perché non aumenta significativamente né la concentrazione materna né fetale di DHA, proprio per la bassa efficienza dei processi enzimatici di trasformazione del ALA in DHA. Quindi è evidente che la supplementazione diretta con il DHA già formato, e non con il precursore ALA è più efficace. Anche la supplementazione materna con LC-PUFA (cioè non solo DHA, ma anche EPA o altri PUFA a catena lunga) è stato evidenziato essere importante per determinare un aumento della concentrazione di DHA nel plasma materno e nel cordone ombelicale. Una maggiore disponibilità di DHA nella circolazione ematica materna e fetale ne offre una maggiore disponibilità per la deposizione nelle membrane neuronali e retiniche soprattutto nella fase del loro sviluppo.

Bisogna considerare che i meccanismi che portano alla conversione dell'ALA in DHA nel feto e nel neonato sono poco efficienti, quindi la supplementazione con ALA in realtà non raggiunge lo scopo, che invece viene raggiunto con la supplementazione con il DHA già formato. La supplementazione è meglio che sia somministrata in maniera continuativa a partire dal 4° mese di gravidanza, in quanto, sebbene il cervello e la retina abbiano la capacità di accumulare il DHA, entrambi hanno, però, necessità di una continua supplementazione per una migliore funzionalità. Per questo motivo è indicata una supplementazione continuativa della donna in gravidanza ed in allattamento, con quantità adeguate e costanti di DHA.

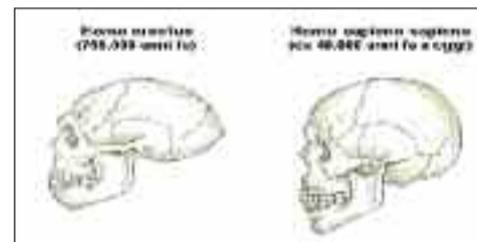
Le concentrazioni di lipidi nel plasma materno sono maggiori in gravidanza, rispetto alla donna non gravida, soprattutto di colesterolo e trigliceridi, che subito dopo il parto tendono a ritornare ai valori pregravidici.

UNA LUNGA STORIA

Sembrirebbe che l'introduzione dell'olio di pesce sia avvenuta nell'alimentazione umana circa 40.000 anni fa e che sia stata determinante nell'evoluzione della specie verso l'uomo moderno, grazie al ruolo che questo nutrimento avrebbe rappresentato per lo sviluppo del suo sistema nervoso, del cervello e infine dell'intelligenza. Il veicolo di introduzione dell'olio di pesce sarebbero stati in primo luogo i crostacei e i molluschi che si trovavano in grandi quantità nelle rive dei grandi laghi dell'Africa Orientale, i quali erano particolarmente ricchi di grassi contenuti nella parete delle membrane di questi organismi. Successivamente l'uomo imparò una nuova tecnica "di caccia", la pesca, che portò alla introduzione nella dieta di maggiori quantità di grassi di pesce. I pesci, nutrendosi di altri organismi marini, si trovano alla estremità opposta della catena alimentare e sono particolarmente ricchi di grassi. La dieta umana così modificata, si associò a un parallelo aumento delle dimensioni del cervello e in particolare della corteccia frontale, componente anatomica che caratterizza la specie umana, e che è la parte deputata alla elaborazione del pensiero e del ragionamento, consentendo all'uomo di meglio adattarsi alle nuove condizioni dell'ambiente esterno e di avere vantaggio rispetto alle altre specie (1).

L'introduzione di "olio di pesce", proprio come complemento per l'alimentazione con effetto "terapeutico" nutraceutico avvenne in Inghilterra intorno alla fine del 1700. Venivano utilizzati i fegati di merluzzi importati in grande quantità dall'America, da cui veniva estratto l'olio in maniera grossolana, che veniva venduto come olio grezzo, al quale venivano attribuite miracolose proprietà curative soprattutto per l'artrite. Nella nostra tradizione nazionale, nella memoria dei nostri genitori o dei nostri nonni, è presente l'olio di pesce (olio di fegato di merluzzo più precisamente), ricordato per il sapore piuttosto sgradevole, che veniva somministrato come complemento della alimentazione, soprattutto per i bambini, e dato a questi con la motivazione "per favorire lo sviluppo del cervello".

In tempi più moderni l'interesse sull'olio di pesce è stato risvegliato dalla osservazione da parte di alcuni studi epidemiologici che evidenziavano come le popolazioni eschimesi della Groenlandia fossero immuni da patologie cardiovascolari (tipo infarto), nonostante la loro dieta fosse caratterizzata da una grande quantità di grassi. La particolarità della loro alimentazione era che consumavano una grande quantità di grassi a base di olio di pesce. Per questo motivo si è catalizzata l'attenzione sulle proprietà dell'olio di pesce, per la capacità, di prevenire molte affezioni cardiovascolari, oltre che altre malattie croniche.



Una maggiore concentrazione di tali lipidi non appare particolarmente favorevole per il feto, in quanto sembra favorire la comparsa delle "fatty streak" nelle strutture vascolari fetali. La somministrazione del mix di LC-PUFA n-3, sembra rendere il rapporto Colesterolo/ HDL più favorevole, e questo dovrebbe rendere i neonati meno suscettibili a sviluppare nel tempo le lesioni vascolari arteriosclerotiche.

Importanza del DHA nello sviluppo del sistema nervoso centrale

Le concentrazioni di DHA nel cervello sono molto maggiori rispetto a quelle ematiche nell'organismo umano, e la ragione sembra risiedere nella funzione essenziale che questa sostanza svolge nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso.

Le funzioni del DHA nel sistema nervoso sembrano in primo luogo di tipo strutturale, in quanto è presente nel doppio strato lipidico delle membrane cellulari e quindi le costituisce, conferendo a queste un adeguato grado di flessibilità che è importante per la trasmissione del segnale e in secondo luogo, proprio per la sua presenza nelle membrane, svolge a questo livello un compito di tipo funzionale. La sua funzione si esplicherebbe sia nella interazione con proteine che regolano l'espressione genica, sia nella formazione di metaboliti come i docosanoidi che sono coinvolti nella infiammazione.

Nella sua forma libera il DHA svolge invece un ruolo nella regolazione della espressione genica, nella formazione e regolazione dei canali ionici, e nella formazione di mediatori chimici importanti nella modula-

zione della neurogenesi, nella differenziazione delle cellule nervose, nella formazione delle sinapsi, nella formazione del citoscheletro, nella formazione delle membrane, nella trasmissione del segnale.

Nel cervello dei neonati una diminuzione di DHA influenza negativamente la neurogenesi, la migrazione neuronale e la crescita degli assoni, oltre che diminuire la complessità delle ramificazioni dendritiche dei neuroni corticali. La restrizione dell'apporto di DHA aumenta la dopamina nella corteccia cerebrale fetale e provoca una maggiore espressione dei recettori dopaminergici. Al contrario, se viene aggiunto DHA nel mezzo di cultura dei neuroni, viene promossa la crescita degli assoni, la loro lunghezza totale e la ramificazione. Il DHA stimola la crescita delle cellule neuroprogenitrici retiniche e la differen-

Figura 5. Immagini dell'esterno cefalico di un feto alla 28ª settimana ottenuta con tecnica tridimensionale piani di sezione

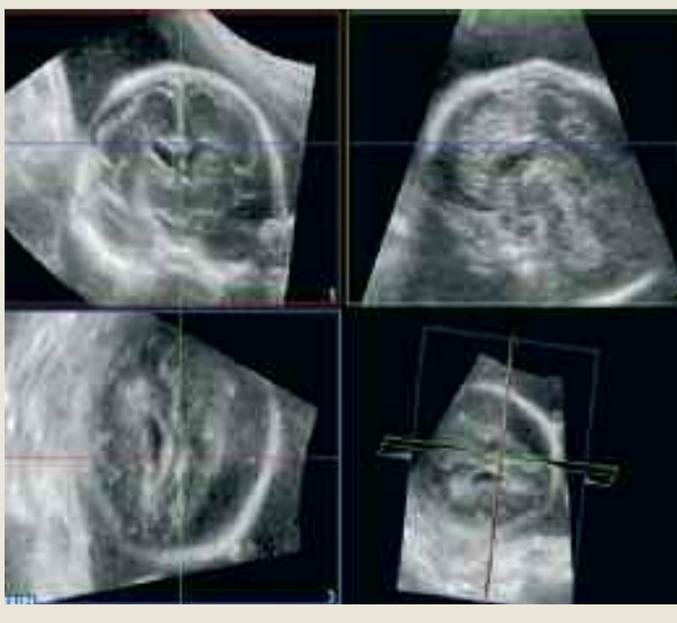


Figura 6. Immagine di un feto alla 28ª settimana, ottenuta con tecnica tridimensionale rendering di superficie



ziazione delle cellule staminali neurali (Figura 7).

L'accumulo di DHA nel sistema nervoso fetale e neonatale è massimo durante la gravidanza e nei primi mesi di vita, e quindi si ritiene che il suo ruolo sia fondamentale in questo periodo per la sua azione nell'aiutare lo sviluppo corretto del sistema neurologico (7,8).

Deve essere evitata la condizione di carenza di DHA, in quanto potrebbe portare ad una condizione di deficit dello sviluppo del sistema nervoso e della funzione visiva, e poiché la sua concentrazione dipende fondamentalmente dall'approvvigionamento dalla madre attraverso la placenta o l'allattamento, ne consegue la necessità di supportare la dieta materna in questo periodo.

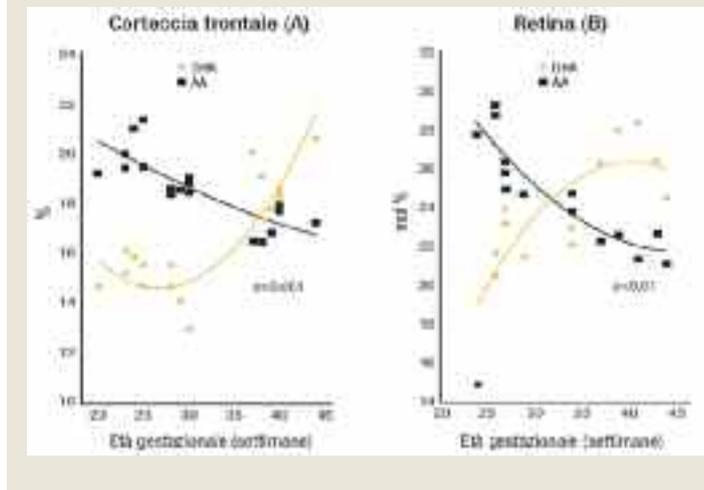
L'unica fonte di approvvigionamento del feto riguardo al DHA che viene utilizzato per lo sviluppo del sistema nervoso è la madre, dalla quale estrae le quantità che gli sono necessarie, soprattutto nel terzo trimestre. Sembrerebbe che il tempo necessario per ricostruire i depositi materni di DHA dopo una gravidanza siano 4 anni, se avviene però una adeguata somministrazione dall'esterno, sia durante che dopo la gravidanza. Se però le condizioni materne non consentono questo approvvigionamento, i suoi depositi possono essere insufficienti in eventuali gravidanze successive. Con conseguente carenza di riserve per i feti successivi. Questa osservazione richiama alla memoria alcune vecchie credenze secondo cui il primo figlio sarebbe il più intelligente (perché potrebbe utilizzare i depositi di DHA della madre, che invece mancherebbero ai figli successivi). A sostegno di ciò, si è visto con esperimenti di laboratorio che, se veniva limitata l'assunzione di acidi grassi in cavie per tre generazioni, questo si traduceva in una significativa riduzione del numero delle cellule cerebrali nelle ultime generazioni, ed in una diminuzione del numero delle sinapsi, con conseguente calo delle capacità di apprendimento degli animali.

DHA e sviluppo cognitivo e motorio

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 cliniche riportano un'associazione tra alti livelli di consumo materno di pesce durante la gravidanza e più alti punteggi di quoziente intellettuale

Figura 7. Livelli di DHA e AA sul totale degli acidi grassi nella corteccia frontale e nella retina in reperti autoptici di bambini deceduti poco dopo la nascita (7)



vo e verbale del bambino. 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 (9) 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 (Figura 8).

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 (10) e una quota di sonno quieto più lunga rispetto ai bambini di madri non supplementate (Figura 9).

Un recente studio (11) 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" (Figura 10).

Lo sviluppo cognitivo e motorio è favorevolmente influenzato dal DHA (12). Infatti, la supplementazione di LC-PUFA omega-3 a partire dalla 18ª settimana di gravidanza e continuato per il periodo dell'allattamento al seno, migliorava il QI di bambini valutato a 4 anni di età, rispetto a

madri supplementate con una miscela in cui erano rappresentati solo PUFA omega 3 e omega 6 (Figura 11).

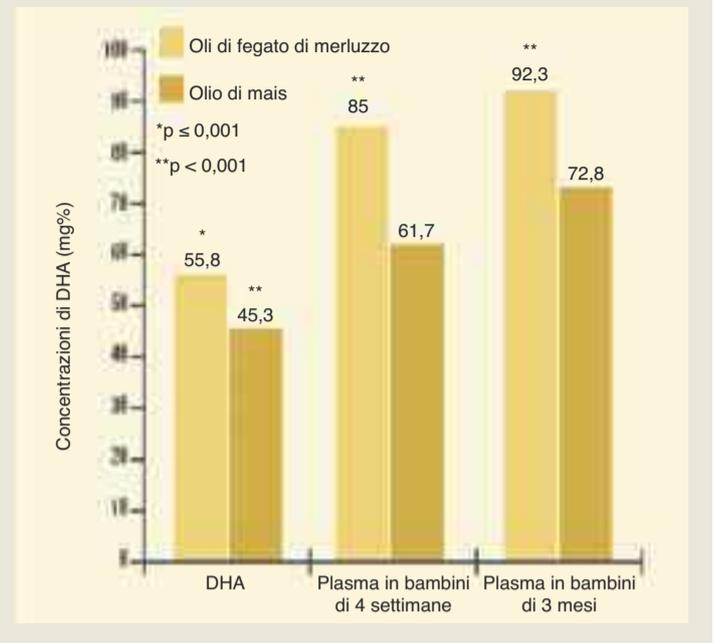
DHA e acuità visiva

La membrana fotorecettoriale della retina contiene il DHA in una percentuale particolarmente elevata. La presenza del DHA ha una funzione in primo luogo di struttura, e infatti rende le membrane cellulari della retina particolarmente fluide, inoltre le rende particolarmente adatte alle modificazioni che si verificano in conseguenza della fototattivazione. Il DHA sembra avere anche un ruolo funzionale, rendendo più efficiente il meccanismo di trasduzione dell'impulso visivo, e prolungando la sopravvivenza dei fotorecettori, ritardando i fenomeni di apoptosi.

I bambini nascono con un sistema visivo solo parzialmente formato e durante il primo anno di vita la visione migliora rapidamente (13). La valutazione dell'efficienza del sistema visivo è molto complessa (14), specialmente nelle 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 12).

Molti studi hanno valutato l'effetto della concentrazione di DHA sul sistema visivo in crescita e hanno dimostrato che la capacità visiva del neonato è cor-

Figura 8. Concentrazioni di DHA nei fosfolipidi del plasma ombelicale e nel plasma del bambino a 4 settimane e 3 mesi di vita in relazione alla supplementazione materna con olio di fegato di merluzzo o olio di mais. (Mod. da 9)



relata al DHA status, ossia alla concentrazione plasmatica ed eritrocitaria di DHA, e che la supplementazione delle mamme con olio di pesce (ricco di omega-3) migliora questo parametro neonatale.

La valutazione della acuità visiva e della visione dei bambini (15) le cui madri in gravidanza avevano avuto una supplementazione di DHA (e in particolare la stereoaacutezza visiva e la coordinazione occhio-mano) è risultata migliore (Figura 13). Così pure lo sviluppo visivo di bambini nati a termine che avevano ricevuto durante i primi mesi di vita una supplementazione con DHA durante l'allattamento era migliore rispetto ai controlli.

Ugualmente l'acuità visiva era migliore rispetto ai controlli, come pure lo sviluppo visivo, in rapporto alla maggiore concentrazione di DHA nel latte materno, quando venivano supplementate le madri durante l'allattamento al seno (8).

Effetti del DHA sulla gravidanza

Altri effetti del DHA sulla gravidanza sarebbero legati all'azione di modulazione dell'equilibrio della produzione di prostaglandine, di trombociti e leu-

cocrieni di derivazione dai LC-PUFA omega 6, i quali, in quanto fattori proinfiammatori, possono essere responsabili dell'avvio del parto pretermine. L'azione di contrasto nei confronti del parto pretermine da parte del DHA potrebbe realizzarsi anche attraverso la disorganizzazione dell'attività elettrica miometriale (16).

Studi randomizzati hanno evidenziato che la somministrazione di olio di pesce alla madre ha effetto nella prevenzione della ricorrenza di parto pretermine, soprattutto dei pretermine di alto grado (17,18). Inoltre in quanto i LC-PUFA omega 6 agiscono sulla parte vascolare e promuovono la coagulazione, possono essere responsabili di una certa quota di casi di IUGR (IntraUterine Growth Retardation, ritardo di crescita intrauterino) legati ad alterazione dei fenomeni della placentazione.

Se la causa del ritardo di crescita intrauterino è legata all'attivazione di tali meccanismi, il loro contrasto per azione del DHA potrebbe avere un effetto contro l'insorgenza di alcuni casi di IUGR. In alcuni casi di IUGR sono state messe in evidenza alterazioni del metabolismo lipidico simili a quelle riscontrate nei neonati di basso peso, come le

Figura 9. Caratteristiche del sonno in neonati nati da madri con alte o basse concentrazioni di DHA un giorno e due giorni dopo il parto. (Mod. da 10)

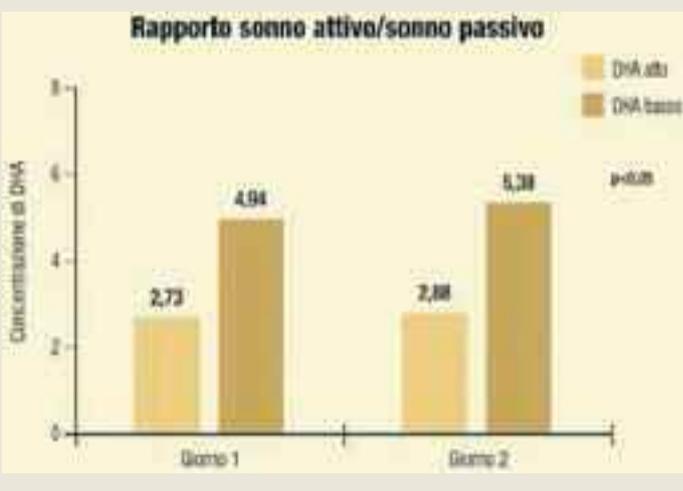
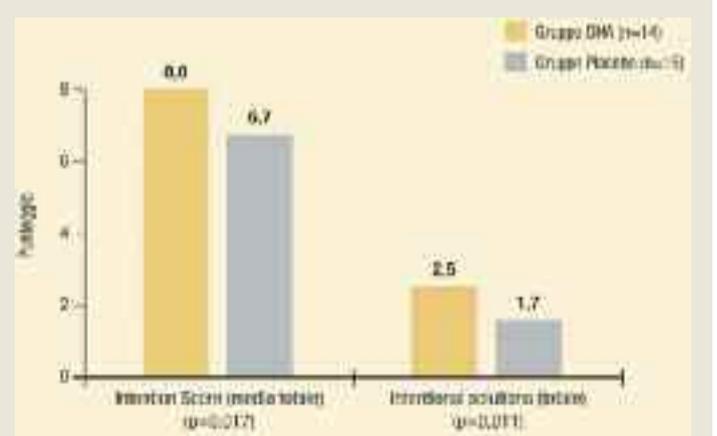


Figura 10. Punteggi medi* delle scale di valutazione della "Problem solving performance" in neonati di 9 mesi. (Mod. da 11)



* Infant Planning Test e Fagan Test

Figura 11. Punteggio del test K-ABC di bambini le cui madri hanno assunto LC-PUFA omega-3 o una miscela di PUFA omega-3 e omega-6 durante la gravidanza. (Mod. da 12)

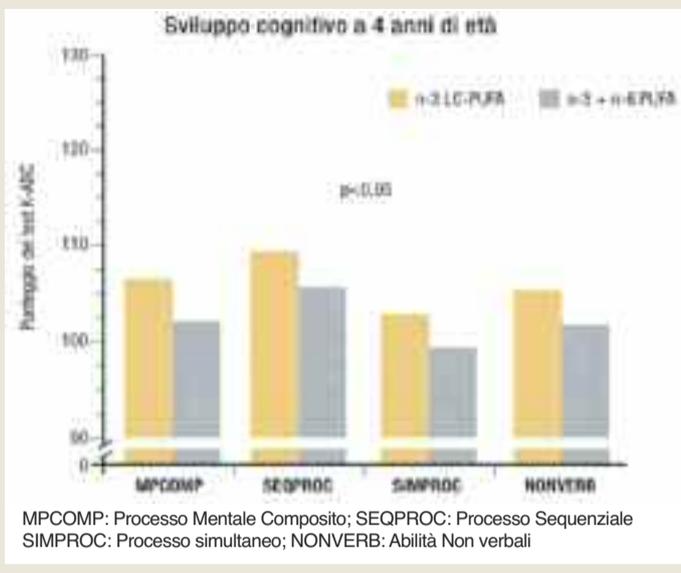
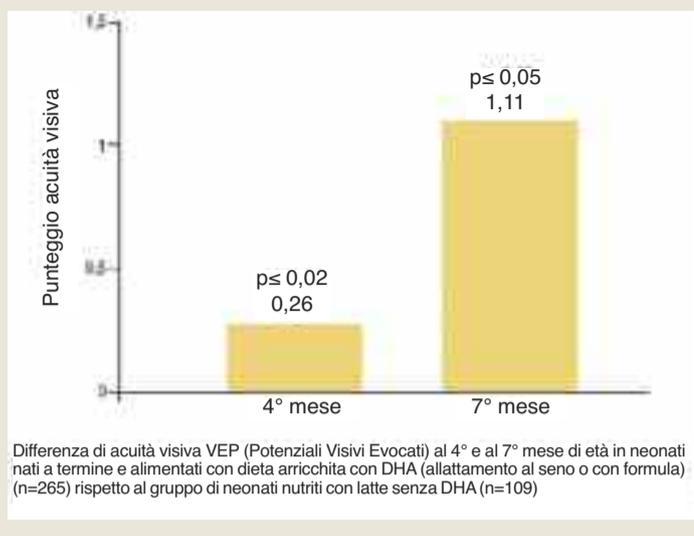


Figura 12. Aumento significativo dell'acuità visiva durante il periodo di allattamento in bambini nati a termine (Mod. da 14)



alterazioni della funzione retinica e ritardo dello sviluppo neurocomportamentale (19,20). Le alterazioni placentari nei feti IUGR potrebbero essere la causa della alterazione del trasporto o del metabolismo degli acidi grassi. Metanalisi di studi randomizzati hanno messo in evidenza che la supplementazione con LC-PUFA omega 3 è associata ad un piccolo aumento di peso neonatale e un significativo aumento della circonferenza cranica (21).

Raccomandazioni disponibili

Le raccomandazioni sull'assunzione dei LC-PUFA omega 3 in gravidanza che provengono dalla Consensus Conference del Perinatal Lipid Intake (PERILIP) Working Group, si articolano su 7 punti (22). Il primo punto (vedi Tabella a pag.14) indica che la proporzione dei grassi nella dieta della donna in gravidanza e in allattamento deve essere simile a quella consigliata nella popolazione generale; il secondo raccomanda l'apporto nutrizionale di almeno 200 mg/die di DHA in gravidanza e allattamento, per l'importanza che sembra avere nello sviluppo del sistema nervoso della vista del bambino. Questa quota (terzo punto) che

può essere raggiunta facilmente con la consumazione di 1-2 porzioni di pesce grasso alla settimana (pesce che non sia particolarmente grande o predatore, per evitare l'accumulo di mercurio). Il quarto punto ribadisce il fatto che l'assunzione dell'ALA, che è il precursore del DHA, non è altrettanto efficace, come è invece la somministrazione diretta del DHA. Il settimo punto richiama l'attenzione sullo screening delle inadeguatezze alimentari spesso presenti nella donna gravida, da eseguirsi nel primo trimestre di gravidanza. Nella dieta attuale delle donne in gravidanza l'adeguato apporto di DHA può non essere garantito per le obiettive difficoltà di approvvigionamento alimentare (costi, reperibilità di pesce adeguato), e pertanto la supplementazione può avvenire molto più facilmente attraverso la somministrazione di almeno 200 mg/die di DHA da olio di pesce ad elevata purezza reperibile come nutraceutico. La raffinazione e distillazione dell'olio di pesce consente di renderlo puro e di rimuovere una serie di possibili contaminanti ambientali come metalli pesanti (mercurio, arsenico, cadmio, piombo), impurità ossida-

tive, diossine e furani, Policromobifenili (PCB) e PCB simili alla diossina, idrocarburi poliaromatici (PAH). Infatti nel tessuto adiposo dei pesci, soprattutto se di grossa taglia o predatori, si accumulano molte sostanze tossiche liposolubili, che sono il prodotto dell'inquinamento del mare. Si è pensato di risolvere questo problema con l'impiego dei pesci di allevamento, ma questi, rispetto ai selvatici sono meno ricchi di omega 3, e invece più ricchi di omega 6. La raffinazione ha anche lo scopo di rimuovere altri acidi grassi presenti, tra cui l'AA ed altri acidi grassi saturi eventualmente reperibili, e di rimuovere le elevate concentrazioni di vitamina A, che se assorbita in grandi quantità, si accumula nel tessuto adiposo e può avere effetti collaterali sfavorevoli. La Food Agricultural Organization (FAO) delle Nazioni Unite raccomanda la supplementazione come nutraceutico del DHA in forma isolata, concentrata e purificata perché riduce il rischio di interazione con altre sostanze. Pertanto la via di assunzione più favorevole risulta l'impiego dell'olio di pesce concentrato, distillato e raffinato, in maniera da eliminare contaminazioni nocive e di renderlo disponibile nella maniera più efficace.

Un altro problema dell'olio di pesce è il suo sapore forte e difficilmente accettabile, che ne rende difficile la sua assunzione, ma che è stato risolto attraverso l'introduzione delle capsule di gelatina che lo racchiudono. 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/die (molti multivitaminici/integratori contengono DHA ma in quantitativi inferiori), senza considerare la scomodità di dover 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.

Per saperne di più

- Sears B. The Omega Rx Zone. Sperling and Kupfer Eds. 2003
- Goodman & Gilman. Le Basi farmacologiche della terapia. McGraw-Hill Eds. 1997
- Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. Brain Research 2008; 1237: 35-43
- Hadders-Algra M, Bouwstra H, van Goor SA, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Prenatal and early postnatal fatty acids status and neurodevelopmental outcome. 2007; 35: S28-34
- De-Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? Early Hum Dev 206; 82: 257-66
- Larquè E, Krauss- Etschmann S, Campoy C, Hartl D, Linde J, Klinger M, Demmelmair H, Cano A, Gil A, Bondy B, Koletzko B. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. Am J Clin Nutr 2006; 84:853- 61
- Martinez M. tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. J Pediatr 1992; 120: S129-38
- 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
- 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
- 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
- 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
- Helland IB, Smith L, Saarem K, ►

Figura 13. Punteggio della scala di Griffith per la valutazione dello sviluppo visivo - motorio di bambini nati da madri supplementate con DHA o placebo (Mod. da 15)

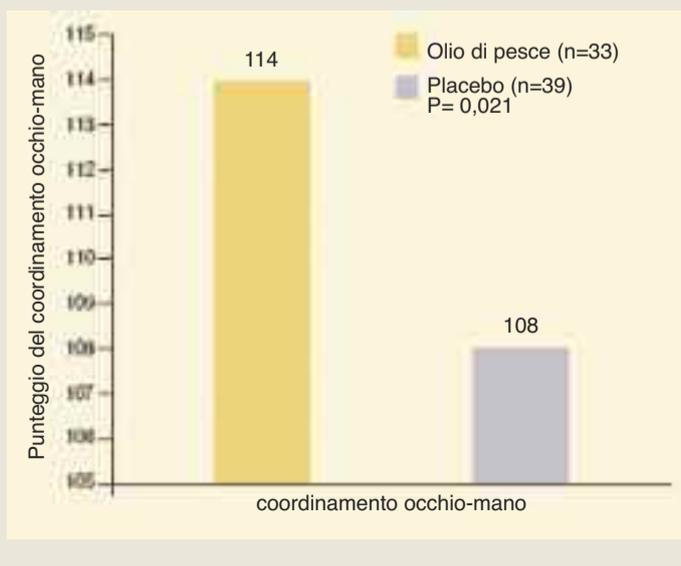


Tabella Conclusioni e raccomandazioni sull'approvvigionamento dietetico di grassi in gravidanza e in allattamento della Comunità Europea, supportati dal Perinatal Lipid Intake Working Group

- 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.
- 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 funzionali 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.
- 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.

- L'uso del precursore, ALA, è molto meno utile rispetto al preformato DHA ai fini della deposizione di quest'ultimo nei tessuti cerebrali.
- 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.
- 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.
- 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.



► Segue da pagina 8

TERAPIE PERSONALIZZATE E DI QUALITÀ

Il documento di consenso che tutte le Società Italiane della Medicina della Riproduzione hanno sottoscritto, a chiusura del loro primo congresso unificato, svoltosi a Riccione dal 28 al 30 maggio, per esprimere una posizione unitaria dopo la sentenza della Corte Costituzionale sulla Legge 40

Consensus delle Società Italiane di Medicina della Riproduzione sulle modalità procedurali della PMA dopo la sentenza della Corte Costituzionale sulla Legge 40/2004

Premessa

La recente sentenza della Corte Costituzionale modifica alcuni dei punti cardine della legge 40 e delle relative linee guida applicative. Riteniamo che il contenuto della sentenza della Corte Costituzionale comporti l'introduzione di nuovi elementi nell'applicazione coerente della Legge 40, che richiedono una posizione unitaria degli operatori del settore.

Riteniamo quindi utile fornire un contributo scientifico alla ricerca di una sintesi condivisa e pragmaticamente applicabile:

- La necessità di offrire alle coppie ed in particolare alle donne, che subiscono una terapia impegnativa e non priva di rischi, il massimo dell'efficacia terapeutica ed il minimo dei rischi per la propria salute fisica e psichica, limitando al minimo l'invasività e reiterazione degli atti terapeutici.
- La necessità di contenere al massimo la creazione di embrioni in eccesso e quindi la loro crioconservazione, se non sia prevedibile una concreta possibilità di impianto futuro.
- La necessità di tutelare la salute dei nascituri, in particolare limitando al massimo le gravidanze multiple, principale causa di morbidità e mortalità materna e fetoneonatale.

Le principali linee di innovazione internazionali hanno portato ad una maggiore modulazione e personalizzazione delle terapie, tendenti a migliorare la qualità em-

brionaria più che la quantità, ed a privilegiare una forte limitazione del numero di embrioni trasferiti in utero, limitando altresì la quantità di embrioni crioconservati. L'insieme di questi cambiamenti consente oggi in alcuni paesi un tasso di gravidanza cumulativo doppio di quello italiano, un tasso di gemellarità contenuto all'1%, l'azzeramento delle gravidanze multiple con relativi ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale, il contenimento della esposizione a farmaci della paziente. Non ultimo è da considerarsi un notevole contenimento della spesa sanitaria, rappresentata per la maggior parte proprio dall'assistenza ai prematuri da gravidanza multipla nonché dalla reiterazione dei trattamenti per molteplici cicli.

I Presidenti delle Società Italiane di Medicina della Riproduzione ritengono oggi, alla luce del dettato della sentenza della Corte Costituzionale dell'1 aprile 2009 (sentenza n. 151 pubblicata su GURI del 13 Maggio 2009), che sia necessario fare uno sforzo, in sintonia con gli organi istituzionali deputati, per identificare un percorso nuovo e condiviso, nell'interesse della salute della donna e del nascituro. Il percorso deve rimanere nell'ambito della legge 40 per tutto ciò che nella legge stessa resta valido e deve altresì tenere conto delle istanze europee che prevedono un innalzamento dei livelli qualitativi di tutti i centri che utilizzano cellule umane a scopo terapeutico (Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, ESHRE position paper, 2008).

Viene proposto quindi un progetto che

ruota su alcuni cardini fondamentali:

- Personalizzazione del "piano terapeutico" individuale per ogni paziente e coppia
- Definizione individualizzata del numero ottimale di embrioni necessario ad ottenere la gravidanza.
- Limitazione della crioconservazione embrionale al minimo indispensabile, valutando caso per caso il momento del trasferimento embrionario ed il momento della crioconservazione, tenendo presente che molti embrioni in vitro, come peraltro in vivo, arrestano il loro sviluppo dimostrando di non essere evolutivi o vitali, dopo 24 ore. Questi embrioni saranno tenuti in osservazione fino al loro naturale estinguersi.
- Nel caso la coppia richieda la conoscenza dello stato di salute dell'embrione (legge 40/2004 art. 14, comma 5) possibilità di diagnosi genetica preimpianto con proibizione di esami a finalità eugenetica, così come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Review of Ethical Issues in Medical Genetics, WHO Geneve 2003) e dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea (Carta di Nizza).

I Presidenti propongono quindi procedure basate sulle più recenti esperienze internazionali ed in coerenza con il dettato della sentenza della Corte Costituzionale.

Procedure Cliniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

La rilettura della Legge 40/2004 alla luce della sentenza della Corte Costituzionale lascia al medico il dovere di decidere quale sia il numero "necessario" di embrioni da formare ed il numero da trasferire all'interno dell'utero della paziente.

Tenendo presente le premesse fatte, diventa quindi importante predisporre un piano terapeutico individualizzato per ogni coppia in base alle caratteristiche anamnestiche, biologiche e prognostiche di ogni singola coppia, nel rispetto della legge e delle evidenze cliniche.

La decisione clinica è in scienza e coscienza di stretta competenza dello specialista. Premesso che è impossibile potere prevedere con precisione le capacità di sviluppo di ogni singolo ovocita, e quali e quanti ovociti saranno destinati a produrre embrioni vitali una volta inseminati, l'evidenza clinica dimostra che i fattori che maggiormente influiscono sulla prognosi sono:

- Età della partner femminile
- Qualità del liquido seminale
- Precedenti fallimenti
- Tipo di risposta ovarica

Queste condizioni prognostiche sono la base della decisione del clinico avendo come obiettivo:

- Il massimo di probabilità di ottenere il numero di embrioni considerato necessario per il trasferimento nel ciclo a fresco;
- Ridurre al minimo la necessità di crioconservare embrioni;
- Esporre la paziente al massimo delle possibilità di successo e, contemporaneamente, al minimo rischio di gravidanze multiple.

In numerose condizioni in cui non è auspicabile eseguire ripetuti cicli di induzione della crescita follicolare multipla per una progressiva o persistente patologia presente al momento in cui la coppia fa richiesta di accesso ad un programma di PMA e condizioni in cui la procedura prevede limiti oggettivi legati alla patologia riproduttiva della coppia è indispensabile ottimizzare un ciclo di PMA utilizzando tutti gli ovociti idonei con l'eventuale crioconservazione degli embrioni soprannumerari da trasferire in tempi successivi.

- Progressiva Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (SIO) o pazienti ad alto ri-

schio di SIO

- Pazienti con ripetuto fallimento d'impianto e/o di età superiore ai 38 anni.
- Trombofilie congenite o acquisite
- Azoospermia non ostruttiva o criptoospermia e, comunque, in tutti i casi in cui vi sia un elevato rischio di mancato recupero di gameti maschili o di grave riduzione delle probabilità di fecondazione.
- Pregresse neoplasie ormono-dipendenti (ovaio, mammella, tiroide ecc.)
- Malattie autoimmunitarie (lupus, sclerosi multipla ecc.)
- Progressiva chirurgia pelvica per endometriosi III-IV stadio
- Patologie sistemiche (cardiovascolari, renali, epatiche ecc.)
- Pazienti sottoposte a diagnosi preimpianto
- Pazienti sottoposte a trapianto d'organo
- Progresso totale fallimento della fecondazione.

Per quanto riguarda l'utilizzo di ovociti crioconservati, la valutazione del numero di ovociti da inseminare deve essere eseguita in base alle competenze di ogni singolo Centro, in quanto, allo stato attuale, la tecnica presenta numerose variabili di efficienza ed efficacia.

I Presidenti di tutte le Società Italiane di Medicina della Riproduzione si atterranno alla suddetta condivisione metodologica di lavoro nel rispetto della legge 40/2004 e della Sentenza della Corte Costituzionale dell'1° aprile 2009 (sentenza n. 151 pubblicata su GURI del 13 Maggio 2009).

CECOS Italia Dr.ssa Claudia Livi
SIA Prof. Vincenzo Gentile
SIdR Dr. Guido Ragni
SIERR Dr. Paolo Giovanni Artini
SIFES-MR Dr. Carlo Bulletti
SIOS Dr. Mauro Costa

Riccione 29 maggio 2009

► Segue da pagina 25

Per saperne di più

Saugstad OA, Devron CA. Maternal Supplementation With Very-Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age. *Pediatrics* 2003; 111:39-44

13. 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

14. SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT et al. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids and visual resolution acuity in healthy full-term infants: a systematic review. *Early Hum Dev* 2000; 57:165-188

15. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G et al. Cognitive assessment at 2 1/2 year follow-up of fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F45-F50

16. Abeywardena MY, Head RJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 2001; 52:361-371

17. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382-395

18. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007; 98:253-259

19. Vilbergsson G, Samsioe G, Wennergren M et al. Essential fatty acids in pregnancies complicated by intrauterine

growth retardation. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 36:277-286

20. Cetin I, Giovannini N, Alvino G et al. Intrauterine growth restriction is associated with changes in polyunsaturated fatty acid fetal-maternal relationships. *Pediatr Res* 2002; 52: 750-755

21. 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 meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1337-1344

22. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Peri-

natal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acid and Lipids. The roles of long chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36:5-15

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..."

