

Ruolo degli acidi grassi omega-3 LC-PUFA in gravidanza e nell'allattamento

G. Alvino, I. Cetin

I Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA) della famiglia omega-3, principalmente l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesanoico (DHA), sono implicati in numerose reazioni biologiche, tra cui la modulazione del processo infiammatorio, interferendo nella produzione eicosanoidi. Per questo motivo sono stati proposti per la cura di patologie correlate a un meccanismo infiammatorio cronico (artrite reumatoide, colon irritabile, asma), per la prevenzione del rischio aterogeno cardiovascolare, più recentemente di quello aritmogeno e anche per la prevenzione di sindromi psichiatriche (depressione). Per alcuni di questi scopi sono necessari ulteriori studi che chiariscano il beneficio portato da queste sostanze, per altri, come l'utilizzo in ambito cardiologico, rappresentano una realtà ben consolidata. Per quanto riguarda l'ambito ostetrico e pediatrico il DHA, contenuto nel pesce, si è dimostrato capace di influenzare la durata della gravidanza e la crescita fetale e neonatale con notevoli ripercussioni sullo sviluppo neurologico e visivo del bambino. Molti studi hanno riportato una relazione positiva tra un più alto consumo di pesce da parte delle donne e un ridotto rischio di parto pre-termine, di basso peso alla nascita, un miglioramento cognitivo, della coordinazione e del comportamento neonatale. La fonte di LC-PUFA per il feto è rappresentata dalla madre che con una corretta dieta può fornire un quantitativo idoneo di DHA e altri LC-PUFA. Ciò prosegue durante l'allattamento durante il quale la quantità di DHA contenuta nel latte materno è direttamente proporzionale alla quantità assunta con la dieta.

INTRODUZIONE

La crescita dell'organismo umano 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 così importante.

L'accrescimento fetale nel terzo trimestre della gravidanza prevede principalmente la deposizione di massa grassa, e anche il tessuto nervoso si compone principalmente 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) derivati da grassi essenziali omega-6 e omega-3 sono particolarmente importanti: i loro precursori [omega 6 → acido linoleico (LA); omega 3 → acido alfa-linolenico (ALA)] si dicono "essenziali" perché possono essere assunti esclusivamente con la dieta in quanto l'organismo umano non è in grado di sintetizzare molecole di acidi grassi di questo tipo.

Il feto e 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 un'epoca e in un 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 inerenti ai lipidi, per la gravidanza e l'allattamento, basate su una revisione sistematica della letteratura e sull'esito di una consensus conference cui hanno preso parte i maggiori esperti internazionali in quest'ambito e a completamento del progetto europeo PERILIP, 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 gras-

si a 18 atomi di carbonio che presentano rispettivamente un doppio legame in posizione 6 (omega 6) e 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.

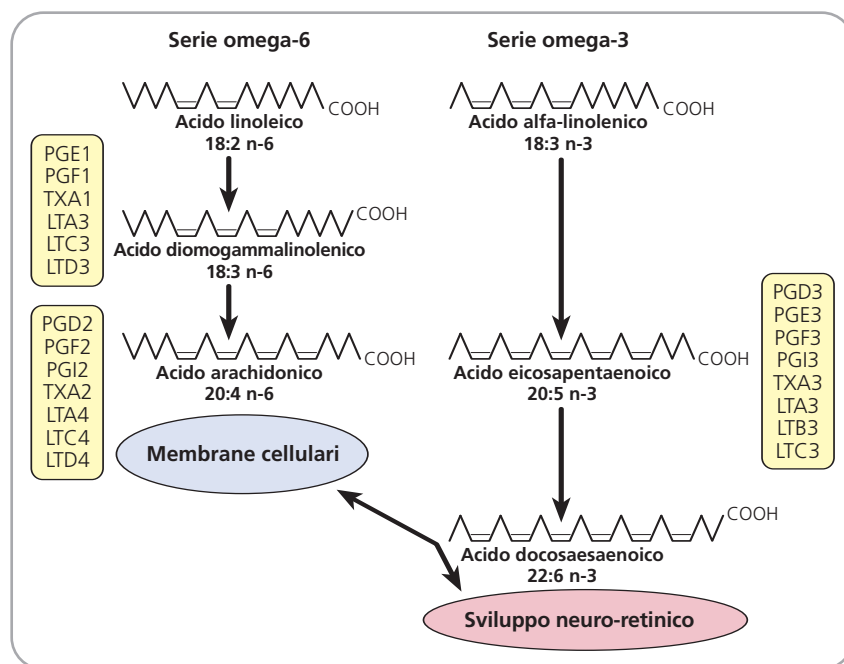
ALA viene trasformato in acido eicosapentaenoico (EPA: C20:5, n-3) e poi in DHA (C22:6, n-3), mentre LA è convertito in AA (C20:4, n-6) (Figura 1).

DHA è un componente fondamentale delle membrane cellulari, specialmente del cervello e della retina; 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. AA è il precursore predominante, presente in alte concentrazioni in tutti i fosfolipidi di membrana. AA può essere ossidato da tre differenti sistemi enzimatici: ciclossigenasi (formano prostaglandine e trombossani), lipossigenasi (formano leucotrieni) e citocromo P450 monossigenasi (formano 19- e 20-HETE). Le attività biologiche degli eicosanoidi sono diverse e disparate: per esempio la prostaglandina E₂ (PGE₂) influisce sui vasi sanguigni, le vie aeree, lo stomaco, i reni, la funzione di neutrofili, linfo-

Figura 1
Biosintesi degli acidi grassi polinsaturi.



citi, e recettori del dolore (4). 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 (prostacicline) (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.

ACCUMULO FETALE E NEONATALE DI LC-PUFA

La concentrazione del DHA nel cervello inizia in utero con una deposizione quantitativamente più marcata nella seconda metà della gravidanza. L'accumulo di DHA nel cervello prosegue dopo la nascita raggiungendo un totale di circa 4 g tra i due e i quattro anni di età. Il DHA rappresenta, inoltre, uno dei più importanti lipidi retinici, rappresentando più del 50% degli acidi grassi contenuti nei segmenti esterni dei coni e dei bastoncelli (7).

Gli enzimi responsabili dell'allungamento e della desaturazione dei PUFA sono già presenti nel fegato fetale a epoche gestazionali precoci, sebbene la loro attività cominci ad essere significativa solo poco prima della nascita (8). Pertanto, gli acidi grassi omega-3 e omega-6 che il feto riceve in utero derivano principalmente dal trasporto placentare e infatti le concentrazioni nel sangue funicolare sono influenzate dalla dieta materna.

Sia neonati a termine sia pre-termine sono in condizione di sintetizzare DHA e AA e la rapidità di conversione del LA in AA e del ALA in

Fonte alimentare	
Acidi grassi omega-3	
Acido alfa-linolenico (18:3 n-3, ALA)	Oli e semi di lino, oli e vegetali in genere, noci, alghe, avocado, foglie verdi, fagioli di soia
Acido eicosapentaenoico (20:5 n-3, EPA) e Acido docosaesaenoico (22:5 n-3, DHA)	Pesce
Acidi grassi omega-6	
Acido linoleico (18:2 n-6, LA)	Semi e frutta oleosa, oli e margarine vegetali, cereali integrali e legumi
Acido arachidonico (20:4 n-6, AA)	Carne, uova e pesce

DHA è influenzata dal potenziale genetico, dal sesso, dalla disponibilità di acidi grassi essenziali nella dieta; la quantità, però, è comunque piuttosto bassa rispetto alla reale necessità. La supplementazione con ALA, il precursore del DHA, è infatti molto meno utile nel promuovere la concentrazione di DHA di quanto non sia la supplementazione diretta con DHA e non è in grado di consentire un'adeguata deposizione di DHA nel cervello fetale (9) (Tabella 1).

Il latte materno contiene sia AA sia DHA; le formule in passato non contenevano questi due grassi, se non in minime quantità, e l'uso di formule non specificamente arricchite ha dimostrato che la sintesi di LC-PUFA a partire dai precursori essenziali non è sufficiente al conseguimento di concentrazioni accettabili di LC-PUFA nel plasma o nel-

Tabella 1

Acidi grassi essenziali e derivati: fonti alimentari.

la membrana eritrocitaria dei neonati e che il livello di AA e DHA progressivamente si riduce rispetto a quello di neonati allattati al seno (10). Pertanto, le formule per i lattanti devono essere addizionate con queste molecole (Tabella 2).

EFFETTI SULLA GRAVIDANZA

Gli acidi grassi sono precursori di molecole quali prostaglandine, leucotrieni e trombossani, che vengono liberate dai tessuti in corso di infiammazione e che sono responsa-

Tabella 2

Composizione lipidica del latte materno.

Lipidi totali	3,8 g/100 ml
Grassi saturi (palmitico, laurico, stearico, miristica, caprico)	45%
Grassi monoinsaturi (oleico, palmitoleico)	42%
Grassi polinsaturi (LA, ALA, AA, EPA, DHA)	13%
Colesterolo	20-25 mg/100 ml

LA: acido linoleico; ALA: acido alfa-linolenico; AA: acido arachidonico; EPA: acido eicosapentaenoico; DHA: acido docosaesaenoico.

bili della regolazione del flusso sanguigno uteroplacentare. Da qui il loro possibile ruolo nella determinazione di un travaglio prematuro, della preeclampsia e del ritardato accrescimento intrauterino (IUGR). L'apporto aumentato di omega-3 in proporzione agli altri grassi determinerebbe la down-regulation della sintesi degli omega-6 e conseguentemente la ridotta produzione di PGE₂ e PGF_{2α}, che determinano le modificazioni cervicali all'inizio del travaglio. Verrebbe inoltre aumentata proporzionalmente la produzione di prostacicline PGI₂ PGI₃, che svolgono un ruolo rilassante sul miometrio (Figura 1).

Un altro possibile effetto relativo alla durata della gravidanza potrebbe essere legato alla disorganizzazione dell'attività elettrica miometriale in modo molto simile all'attività antiaritmica esercitata dai derivati omega-3 a livello cardiaco: ciò potrebbe determinare un ritardo nella comparsa di contrazioni ritmiche e regolari a livello miometriale (11).

In seguito a queste scoperte sono stati effettuati numerosi studi volti a chiarire il ruolo protettivo degli omega-3 nei confronti del parto prematuro valutandone il contenuto plasmatico materno, oppure supplementando con DHA le donne in vari modi (uova, capsule ecc). Numerosi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato una riduzione percentuale di parto pre-termine in donne senza fattori di rischio supplementate in gravidanza con DHA. Studi recenti hanno inoltre evidenziato che la supplementazione con derivati omega-3 è in grado di prevenire l'alta prematurità in donne ad alto rischio (12, 13).

Le prostaglandine, i leucotrieni e i trombossani sono coinvolti anche nei disordini ipertensivi della gravidanza, probabilmente attraverso un meccanismo correlato alla risposta

infiammatoria. L'alterata invasione del trofoblasto nelle arteriole spiraliformi deciduali nelle primissime fasi dello sviluppo embrionario determinerebbe un processo di reazione da parte dell'organismo materno al prodotto del concepimento, che coinvolgerebbe meccanismi immuno-mediati e infiammatori alimentati dalla produzione locale di citochine e prostaglandine. Inoltre si determinerebbe un quadro di transitoria ischemia del sistema fetoplacentare, legata al mantenimento da parte delle arteriole spiraliformi del tessuto muscolare sensibile alle stimolazioni ormonali e chimiche, alla mancata formazione di vasi placentari e a ridotta resistenza, con conseguente danno ossidativo (ischemia, riperfusione) (14, 15)

Gli acidi grassi della famiglia omega-3 potrebbero ridurre, con un meccanismo di competizione per il substrato della delta-6 desaturasi, la sintesi di AA e di conseguenza dei suoi metaboliti. Recentemente è stata eseguita una valutazione sistematica di 6 studi randomizzati e controllati che proponevano la supplementazione con omega-3 al fine di prevenire la preeclampsia: gli Autori concludono che non c'è una sufficiente evidenza per raccomandare la supplementazione con omega-3 anche se registrano una riduzione dell'incidenza di parto prima della 34^a settimana e un piccolo significativo aumento di peso neonatale (16).

Lo IUGR costituisce la seconda causa di basso peso alla nascita dopo il parto pre-termine ed è responsabile di un aumento di mortalità e di morbidità perinatale (17). Nella grande maggioranza dei casi, le cause del ritardo di crescita non sono note. Esse vengono attribuite a una inadeguata placentazione con conseguente insufficiente vascolarizzazione utero-placentare, a disturbi di tipo immu-

nologico e infettivo, mentre le anomalie cromosomiche o genetiche costituiscono solo il 10% dei casi.

Nello IUGR sono state rilevate alterazioni nel profilo lipidico che potrebbero essere correlate alle patologie più frequenti riscontrate nei neonati di basso peso come alterazioni della funzione retinica e ritardo nello sviluppo neurocomportamentale (18).

È stata osservata alla nascita, a carico di questi neonati, una riduzione della quota relativa di LC-PUFA, poi riconfermata dalle valutazioni in utero (19). Non è ancora stata chiarita la reale causa di questa diversità che potrebbe essere localizzate a diversi livelli, probabilmente compartecipanti: il metabolismo materno, il passaggio placentare, il metabolismo placentare, il metabolismo fetale.

Le alterazioni morfologiche, strutturali e funzionali che si osservano nella placenta delle gravidanze complicate da IUGR (20) potrebbero essere alla base di una riduzione del trasporto o del metabolismo degli acidi grassi. Le catene enzimatiche necessarie alla desaturazione e all'allungamento degli acidi grassi essenziali sono state individuate nella placenta (21), ma sono presenti in piccole quantità e sarebbero responsabili solo in minima quota dell'approvvigionamento di acidi grassi del feto.

Sono stati individuati diversi meccanismi di trasporto che coinvolgono la diffusione semplice degli acidi grassi non esterificati (quota minima ma che potrebbe essere negativamente influenzata da un'alterata maturazione placentare) e il trasporto mediato da proteine di membrana selettive, ma non ci sono dati relativi alla loro funzione in caso di IUGR (22).

Gli effetti della supplementazione con omega-3 sulla crescita fetale

sono ancora oggetto di dibattito. Gli studi disponibili dimostrano un piccolo aumento di peso neonatale nei bambini nati da donne che hanno ricevuto una supplementazione e un significativo aumento della circonferenza cranica (16); bisogna considerare, però, che il periodo di supplementazione, così come la dose somministrata, è estremamente diverso e che questo rende i risultati difficilmente interpretabili in modo univoco.

OUTCOME NEONATALE

Funzione visiva

I bambini nascono con un sistema visivo solo parzialmente formato e durante il primo anno di vita la visione migliora rapidamente (23, 24). La valutazione dell'efficienza del sistema visivo è molto complessa 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).

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 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 (24, 25). Diversi studi osservazionali hanno anche dimostrato che i livelli di DHA nel latte materno sono positivamente correlati allo sviluppo visivo nei bambini allattati al seno (26).

Sviluppo cognitivo

È molto difficile valutare la relazione tra la supplementazione o co-

munque il livello di omega-3 nella dieta e lo sviluppo cognitivo. Questo viene valutato con scale diverse che tengono conto di diversi aspetti dell'“intelligenza” di un individuo. Per altro questa è influenzata da diversi fattori tra cui quelli ambientali, quelli genetici 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 un'associazione tra alti livelli di consumo materno di pesce durante la gravidanza e più alti punteggi di quoziente intellettivo verbale. Nei bambini allattati al seno, il DHA status a due mesi di vita è correlato alla capacità di produzione e comprensione del linguaggio a 14 e 18 mesi di vita (26, 27).

È stato inoltre valutato lo sviluppo cognitivo di bambini allattati al seno le cui mamme erano state supplementate per 4 mesi dopo il parto con 200 mg/die di DHA e ai 30 mesi di vita ha dimostrato un significativo miglioramento dello sviluppo psicomotorio (28).

Anche lo sviluppo motorio può essere influenzato da una precoce supplementazione con LC-PUFA: per valutarlo si considera l'insieme di vari parametri come i movimenti generali, il sistema organizzativo neuromotorio ecc, che sembrano positivamente influenzati dal tenere di DHA, almeno nei primi 18 mesi di vita (29, 30).

In uno studio randomizzato l'uso di alti quantitativi di olio di pesce durante la seconda metà della gravidanza (2,2 g di DHA e 1,1 g di EPA al giorno) ha evidenziato una migliore coordinazione occhio-mano del bambino all'età di 2,5 anni (25).

Altri effetti dei LC-PUFA

La supplementazione dietetica nelle formule con DHA e AA è stata as-

sociata a una bassa pressione sanguigna all'età di 6 anni (31): 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 atopica 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 un anno e una dermatite atopica meno severa rispetto a bambini le cui mamme hanno ricevuto placebo (32). 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 i bambini che hanno ricevuto una formula non arricchita differiscono in tutti questi parametri (33).

APPROVVIGIONAMENTO DI LC-PUFA PER IL FETO E IL NEONATO

Lo stile di vita e soprattutto la dieta materna influenzano i livelli di LC-PUFA disponibili per essere trasferiti al feto (34). Il DHA viene trasferito preferenzialmente per la presenza a livello placentare di un trasporto attivo verso il feto mediato da specifiche proteine di trasporto (FATP1 e FATP4) e di ligandi di membrana che favoriscono il trasporto placentare del DHA rispetto a quello degli altri acidi grassi come, per esempio, LA (35).

La Consensus Conference di Wildbad Kreuth ha indicato come utile e raccomandabile un apporto nutrizionale di circa 200 mg/die di DHA sia durante la gravidanza sia durante allattamento.

RUOLO DEL GINECOLOGO

Le donne in età fertile possono facilmente raggiungere la quota di DHA raccomandata consumando una o due porzioni di pesce di mare alla settimana, includendo pesci “grassi” che sono una buona fonte di acidi grassi omega-3, senza bisogno di aumentare la quantità di grassi che vengono introdotti quotidianamente con la dieta. Un quantitativo del genere solitamente non supera la dose di DHA raccomandata né il quantitativo di contaminanti ambientali tollerabile con l'assunzione di alimenti (Tabella 3). Altre fonti di LC-PUFA n-3 includono alimenti appositamente arricchiti e supplementazioni dietetiche (compresse, oli, tavolette), che sono invece raccomandati a chi non si nutre di pesce con la dieta o a chi appartiene a specifiche categorie di persone, note per osservare una dieta particolarmente povera di questi elementi (vegetariane vegane, adolescenti, immigrate, persone sottoposte a dieta obbligata a causa di qualche patologia).

Numerosi studi hanno dimostrato che una dieta a base di pesce, di olio di pesce o di olio algale ricco in omega-3 LC-PUFA durante la gravidanza determina un'aumentata durata della gestazione, pesi neonatali conseguentemente più elevati e un ridotto rischio di parto pre-termine (16).

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

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.

maggiore necessità di LC-PUFA (36) ma soprattutto di DHA, particolarmente carente nelle diete moderne. Queste indicazioni nutrizionali, pertanto, andrebbero ribadite alle donne in gravidanza e anche a quelle in età fertile o con desiderio di prole. Infatti, i lipidi che vengono resi disponibili per la circolazione utero-placentare sono principalmente derivati dalla lipolisi del tessuto adiposo che si verifica nel terzo trimestre di gestazione e che si deposita nel primo trimestre di gravidanza oltre che durante tutta la vita della donna. Durante la prima visita in gravidanza si devono indagare le abitudini dietetiche, non solo quelle voluttuarie,

Tabella 3

Raccomandazioni per donne in gravidanza e che allattano.

della paziente e indirizzarla a una dieta bilanciata contenente almeno due porzioni di pesce alla settimana (Tabella 3), che tra gli alimenti è quello in assoluto più ricco di DHA preformato. In presenza di categorie a rischio è importante considerare la consultazione con uno specialista dietologo, almeno per le pazienti con diete visibilmente insufficienti e per le categorie a rischio di complicazioni della gravidanza quali il parto prematuro e lo IUGR. Qualche

Alimento	Contenuto di omega-3 (g/100 g di prodotto)
Salmone dell'Atlantico (al forno, alla piastra)	1,8
Acciuga europea (sott'olio)	1,7
Sardina del Pacifico (in umido)	1,4
Sgombro dell'Atlantico (al forno, alla piastra)	1,0
Trota Arcobaleno (al forno, alla piastra)	1,0
Pesce spada	0,7
Tonno (in umido)	0,7
Sogliola o platessa (al forno, alla piastra)	0,4
Merluzzo dell'Atlantico (al forno, alla piastra)	0,1

Tabella 4

Contenuto di omega-3 nel pesce. Fonte: USDA Nutrient Database for Standard Reference.

domanda in merito alla dieta di solito consente di individuare le categorie a maggiore rischio di squilibri 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. La proposta di supplementazioni particolari, con oli o pillole specifiche, andrebbe riservata a situazioni particolari, a donne restie a modificare le loro abitudini o a situazioni di particolare carenza. In commercio sono disponibili diverse formulazioni ma bisogna prestare particolare attenzione a suggerire prodotti idonei: dovrebbe essere nota la provenienza del DHA (alghe, pesci ecc.) 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 (molte capsule contengono DHA ma in quantitativi irriso-

Tabella 5

Contenuto di omega-3 nei diversi alimenti. Fonte: USDA Nutrient Database for Standard Reference.

Altre fonti di omega-3	Contenuto di omega-3* (g/100 g di prodotto)
Ricotta	0,1
Fontina/Caciotta	0,8
Latte vaccino intero	0,05
Yogurt intero	0,05
Uovo di gallina	0,05
Uovo di oca	0,5
Burro	1,0
Olio di lino	57
Semi di lino	17
Noci	6,2
Rosmarino	6,2
Semi di zucca	5,0
Origano secco	4,2
Basilico secco	2,0
Mandorle	0,3
Nocciole	0,1
Olio di oliva	0,07
Alghe	0,05

*Prevalentemente acido alfa-linolenico.

ri), senza considerare la scomodità di dovere assumere diverse dosi di un supplemento dietetico. La compliance delle pazienti, come è noto, è inversamente proporzionale alla difficoltà che si propone loro e al tempo di applicazione.

SUPPLEMENTAZIONI DI LC-PUFA

Il consumo di pesce può aumentare l'esposizione della mamma e del neonato a contaminanti ambientali come metilmercurio, diossina e PCB. Questi contaminanti potrebbero mascherare o addirittura annullare i benefici effetti che gli PUFA possono avere sulla crescita fetale (37, 38).

La European Food Safety Authority ha considerato questo aspetto e ha concluso che le donne in età fertile che consumano due porzioni di pesce a settimana (la dose raccomandata appunto durante la gravidanza e l'allattamento) non dovrebbero in questo modo superare il livello tollerabile di contaminanti ambientali assunti in una settimana.

BIBLIOGRAFIA

1. Sinclair AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the mammalian brain. *Proc Nutr Soc* 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): S1-S8.
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. Clandinin MT. Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1999; 34: 131-137.
 8. Uauy R, Mena P, Wegher B et al. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Ped Res* 2000; 47: 127-135.
 9. Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 127-132.
 10. Hoffman DR, Birch EE, Yolanda SC et al. 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: 669-677.
 11. Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 361-371.
 12. Olsen SF. Is supplementation with marine n-3 fatty acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47: 768-774.
 13. 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.
 14. Shojij H, Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 324-328.
 15. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G et al. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 35-43.
 16. 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.
 17. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation: an invitational symposium. *J Reprod Med* 1978; 21: 283-286.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. In: Polinand RA, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. WB Saunders Company, 1998, pp 59-70.
 21. Cho HP, Nakamura M, Clarke SD. Cloning expression and fatty acid regulation of the human delta5-desaturase. *J Biol Chem* 1999, 274: 37335-37339.
 22. Kuhn DC, Crawford M, Stevens P. Transport and metabolism of essential fatty acid by the human placenta. *Contrib Gynecol Obstet* 1985; 13: 139-140.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Innis SM, Gilley J, Werker J. N-3 docosahexaenoic 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.
 28. Jensen, DL, Voigt RG, Prager TC et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 125-132.
 29. 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.
 30. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DJ, Boehm G et al. Long chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 26-32.
 31. 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.
 32. Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 215-221.
 33. 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.
 34. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C et al, NUHEAL study group. Fish oil and folate supplementation of pregnant women and maternal and fetal DHA and EPA plasma levels - a randomized European multicenter trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1392-1400.
 35. Larqué E, Demmelmair H, Klingler 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.
 36. 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.
 37. Halldorsson TI, Meltzer HM, Thorsdottir 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.
 38. 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.

Ruolo degli acidi grassi omega-3 LC-PUFA in gravidanza e nell'allattamento

1) Che cosa si intende per acidi grassi "essenziali"?

- a) sono acidi grassi che l'uomo riesce a produrre solo in minima quantità e pertanto deve assumere con la dieta
- b) sono molecole difficilmente reperibili in natura, pertanto devono essere forniti all'uomo con appositi supplementi
- c) il DHA e l'acido arachidonico sono acidi grassi essenziali
- d) sono acidi grassi che l'uomo non può sintetizzare e pertanto devono essere assunti con la dieta

2) Quali sono gli effetti degli omega-3 sulla gravidanza?

- a) determinano un aumento della velocità di crescita fetale e del peso della placenta
- b) influiscono negativamente sulla crescita fetale e sullo sviluppo neurologico del neonato
- c) possono contribuire a prevenire il parto prematuro e la preeclampsia
- d) non hanno alcun effetto significativo

3) Secondo le raccomandazioni della Comunità Europea:

- a) in gravidanza è meglio non assumere omega-3 perché potrebbero avere un effetto embriotossico

- b) in gravidanza l'importante è assumere molti omega-6 perché migliorano la crescita fetale
- c) in gravidanza bisognerebbe mangiare 3 porzioni di pesce la settimana, meglio se tonno o altri grossi predatori
- d) in gravidanza andrebbero consumate almeno 2 porzioni di pesce la settimana, preferendo pesci ricchi di grassi omega-3

4) Le donne a maggior rischio di carenza di DHA in gravidanza sono:

- a) le donne che vivono nelle isole Faroe, perché hanno una dieta poco variata
- b) le donne di età >40 anni
- c) le donne con gravidanza gemellare
- d) le donne molto giovani, le donne immigrate, le donne che seguono diete obbligate o molto restrittive

5) Il quantitativo di DHA giornaliero consigliato dagli esperti della Comunità Europea è:

- a) 600 mg/die
- b) 2,7 g/die
- c) 1,4 g alla settimana
- d) non è stato stabilito un quantitativo preciso

Ruolo degli acidi grassi omega-3 LC-PUFA in gravidanza e nell'allattamento

1) Che cosa si intende per acidi grassi "essenziali"?

- d) sono acidi grassi che l'uomo non può sintetizzare e pertanto devono essere assunti con la dieta

2) Quali sono gli effetti degli omega-3 sulla gravidanza?

- c) possono contribuire a prevenire il parto prematuro e la preeclampsia

3) Secondo le raccomandazioni della Comunità Europea:

- d) in gravidanza andrebbero consumate almeno 2 porzioni di pesce la settimana, preferendo pesci ricchi di grassi omega-3

4) Le donne a maggior rischio di carenza di DHA in gravidanza sono:

- d) le donne molto giovani, le donne immigrate, le donne che seguono diete obbligate o molto restrittive

5) Il quantitativo di DHA giornaliero consigliato dagli esperti della Comunità Europea è:

- c) 1,4 g alla settimana