

RUOLO DEGLI OMEGA-3 NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Gerli S.^a, Casini M.L.^b, Unfer V.^c, Di Renzo G.C.^a

^aDipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche
Università di Perugia

^bDipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia "Vittorio Erspamer"
Università "La Sapienza", Roma

^cA.G.UN.CO., Roma

INTRODUZIONE

Con il termine parto si definisce il processo attraverso il quale il feto viene espulso dall'utero nel comparto extrauterino. Il parto rappresenta il risultato di una complessa interazione tra fattori fetali e materni. Nello scatenamento del parto è fondamentale che l'utero, che si era mantenuto in un relativo stato di quiescenza durante la gravidanza, sviluppi una contrattilità coordinata e contemporaneamente la cervice si dilati in modo tale da permettere il passaggio del feto attraverso il canale cervicale. Questo processo è finemente regolato da questa complessa interazione materno-fetale.

Il parto pretermine (nascita prima delle 37 settimane di gestazione) è dovuto ad una asincronia tra l'innesco del processo del parto e la maturazione fetale. Esso occorre nell'8-10% di tutte le gravidanze ed è interessante notare che la sua incidenza è poco mutata negli ultimi 40 anni. Sicuramente fattori quali un basso livello socioeconomico e l'innalzamento dell'età materna contribuiscono ad aumentare l'incidenza del parto pretermine. Il miglioramento delle cure

neonatali ha ridotto drasticamente il tasso di mortalità dovuto alla prematurità, ma nonostante ciò il parto pretermine rimane la prima causa di morte neonatale. Oltre a ciò il trattamento del neonato prematuro è causa di elevati costi economici e sociali, e comunque la prematurità porta con sé un aumento dell'incidenza di cecità, sordità, di emorragia cerebrale, disordini neurologici e polmonari, e più del 75% della morbilità neonatale.

Riuscire a prevenire il parto pretermine in maniera efficace sarebbe possibile se fossero del tutto compresi i processi fondamentali che portano il miometrio da uno stato di relativa quiescenza quale è quello della gravidanza allo stato attivato, caratterizzato da elevata contrattilità. Ad oggi non abbiamo una chiara comprensione di quali siano nel dettaglio i meccanismi che sottendono all'innescarsi del processo del parto, ma sicuramente negli ultimi anni è stata fatta molta luce sul ruolo che hanno alcuni fattori quali le prostaglandine (PGs) (Salem et al., 1991; McGregor et al., 2001; Reece et al., 1997) e l'attivazione dell'asse ipotalamico-ipofisario-adrenergico (HPA) (Challis et al., 2002).

Cause di parto pretermine

Le cause di parto pretermine sono generalmente attribuite a 3 ordini di motivi: iatrogeni, laddove è dimostrabile una complicazione della gravidanza dovuta a preeclampsia o distress fetale che richieda intervento ostetrico; rottura pretermine delle membrane con o senza presenza di infezione; parto pretermine idiopatico. L'importanza relativa di queste cause è variabile. In genere si pensa che circa il 30-40% dei parti pretermine sia associato ad un processo infettivo sottostante, e il 40-50% sia idiopatico.

ACIDI GRASSI POLINSATURATI

Gli acidi grassi essenziali sono stati studiati con crescente interesse come componenti importanti della dieta durante la gravidanza in quanto è stato dimostrato che influenzano la durata della gestazione, la crescita e lo sviluppo cerebrale fetale. L'interesse scientifico sugli effetti di una dieta ricca in acidi grassi polinsaturi sulla gravidanza cominciò a nascere già nel 1986, quando Olsen e collaboratori rilevarono che nelle isole Faroe, dove la popolazione aveva una alimentazione molto ricca in acidi grassi polinsaturi, la durata della gestazione risultava maggiore della media, probabilmente a causa dell'inibizione esercitata dagli acidi grassi ω 3 sulla produzione delle prostaglandine, principalmente PGF2 α e PGE2, coinvolte nella contrattilità uterina e nella maturazione cervicale. Da allora sono stati effettuati numerosissimi studi atti a verificare l'influenza dell'assunzione degli acidi grassi ω 3 in gravidanza (Cunnane et al., 1993; Giovannini et al., 1991; Chow, 1993). L'uomo, come tutti gli animali superiori, non è capace di sintetizzare gli acidi grassi che abbiano un doppio legame lontano dal gruppo carbonilico terminale oltre il nono atomo di carbonio. Di conseguenza acidi grassi, quali l'acido linoleico, sono acidi grassi essenziali, ovvero devono essere assunti con la dieta. L'organizzazione strutturale e la funzione delle cellule di mammifero dipende in larga misura

dalle proprietà del doppio strato lipidico. Gli acidi grassi essenziali sono costituenti necessari per la costruzione del doppio strato lipidico in un modo simile a come gli aminoacidi essenziali sono richiesti nella biosintesi delle proteine. Le caratteristiche fisiche e le proprietà biologiche delle membrane cellulari dipendono dalla loro composizione in acidi grassi e colesterolo. Le membrane costituite da una maggior percentuale di acidi grassi saturi si ritrovano nelle strutture più rigide, quali quelle della guaina mielinica. Le membrane contenenti alte percentuali di acidi grassi insaturi sono sito di intensa attività di trasmissione del segnale.

Schematizzando, la composizione in acidi grassi delle membrane cellulari può influenzare: a) le proprietà chimico-fisiche generali della membrana, b) la permeabilità della membrana, c) la capacità di rilasciare acido arachidonico, c) la trasduzione dei segnali, d) altre funzioni cellulari e intracellulari.

La dieta tipica nei paesi occidentali è ricca in acidi grassi essenziali di tipo ω -6, in particolare linoleato, e povera di ω -3. La principale fonte alimentare degli ω -3 è rappresentata dai pesci, in particolare quelli ad alto contenuto di grassi come i merluzzi, le aringhe e il pesce azzurro in genere.

Negli anni recenti è emerso con crescente evidenza che il rapporto tra acidi grassi ω -3 e ω -6 presenti nella dieta, estremamente spostato in favore degli ω -6 nella dieta dei paesi industrializzati, ha un ruolo importante nell'aumentare il rischio di parto pretermine, preeclampsia, come pure di disturbi dello sviluppo cerebrale e retinico fetale.

Gli acidi grassi sono trasportati attivamente attraverso la placenta dove gli ω -3, DHA incluso, come pure gli ω -6 sono incorporati estesamente nei tessuti fetali quali la stessa placenta, gli eritrociti, i tessuti neuronali, e in modo particolare la guaina mielinica e i fotorecettori retinici.

Gli acidi grassi essenziali sono stati studiati con particolare riguardo alla dieta durante la gravidanza in quanto è stato dimostrato che influenzano la durata della gestazione, la crescita e lo

sviluppo cerebrale fetale. Donne con episodi di parto pretermine hanno livelli di acido arachidonico sistemico e nel tessuto trofoblastico più alti delle donne che partoriscono a termine (Reece et al., 1997; Wang et al., 1991).

Gli acidi grassi $\omega 3$ esercitano il loro effetto a **tre livelli**:

- inibendo la formazione di Acido Arachidonico a livello della D-6-desaturasi
- competendo con l'AA per l'incorporazione nei fosfolipidi, che rappresentano i precursori delle prostaglandine
- competendo con l'AA a livello della prostaglandina sintetasi

CONCLUSIONI

Il parto pretermine resta ad oggi la causa più comune di mortalità e morbidità prenatale. Delle tante cause identificate che possono portare a parto pretermine, una dieta con un contenuto di acidi grassi della serie $\omega 3$ inadeguato o insuffi-

ciente potrebbe avere un ruolo intermedio o primario giacché tale inadeguatezza nutrizionale interferisce col metabolismo delle prostaglandine e di altri eicosanoidi. Una patologia complessa quale è il parto pretermine causato da infiammazione e/o presenza di infezione potrebbe essere oggetto di una strategia di prevenzione primaria che potrebbe includere anche raccomandazioni dietetiche in merito alla supplementazione con acidi grassi polinsaturi della serie $\omega 3$. Raccomandazioni in questo senso sono state già fatte, e sembrerebbe sufficiente una supplementazione giornaliera con acidi grassi $\omega 3$ contenenti almeno 1.000 mg di DHA e 400 di EPA nel fisiologico rapporto di 2,5:1 (Mc. Gregor et al., 2001). Ad oggi sono ancora in corso studi estensivi sul consumo in gravidanza e durante l'allattamento degli acidi grassi essenziali allo scopo di definirne l'importanza come mezzi per migliorare la riuscita della gravidanza come pure per ottimizzare lo sviluppo retinico e cerebrale perinatale (Koletzko et al., 1992; Uauy et al., 1996).

BIBLIOGRAFIA

- 1) CHALLIS J.R.G., MATTHEWS S.G., GIBB W., AND LYE S.J.: *Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm*. *Endocrine Reviews* 21(5): 514-550, 2000.
- 2) CHOW C.K.: *Fatty Acids in Foods and their Health Implications*, Chow CK eds, 1993; New York, Marcel Dekker Inc.
- 3) CUNNANE S.C., GANGULI S., MENARD C., LIEDE A.C., HAMADEH M.J., CHEN Z.Y., WOLEVER T.M., JENKINS D.J.: *High alpha-linolenic acid flaxseed (Linum usitatissimum): some nutritional properties in humans*, *Br J Nutr* 1993 Mar;69(2):443-53.
- 4) GIOVANNINI M., AGOSTONI C., SALARI P.C.: *The role of lipids in nutrition during the first months of life*, *J Int Med Res* 1991; 19(5): 351-62.
- 5) KOLETZKO B., THIEL I., SPRINGER S.: *Lipids in human milk: a model for infant formulae?*, *Eur J Clin Nutr* 1992 Dec;46 Suppl 4:S45-55.
- 6) MCGREGOR J.A., ALLEN K.G.D., HARRIS M.A., WHEELER M., FRENCH J.I., MORRISON J.: *The Omega-3 Story: Nutritional Prevention of Preterm Birth and Other Adverse Pregnancy Outcomes*. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2001; 56(5):S1-S13.
- 7) REECE M.S., MCGREGOR J.A., ALLEN K.G.D., HARRIS M.A.: *Maternal and perinatal long-chain fatty acids: possible roles in preterm birth*. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176:907-14.
- 8) SALEM N., SIMOPOULOS A.P., GALLI C., LAGARDE M., KNAPP H.R.: *Fatty acids and lipids from cell biology to human disease*, Salem N, Simopoulos AP, Galli C, Lagarde M, Knapp HR, eds, 1996;31(Suppl):S1-S326.

UAUY R., PEIRANO P., HOFFMAN D., MENA P., BIRCH D., BIRCH E.: *Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system*, *Lipids* 1996 Mar;31 Suppl:S167-76.

10) WANG Y., KAY H.H., KILLAM A.P.: *Decreased levels of polyunsaturated fatty acids in pre-eclampsia*. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164:812-818.