

Integratori: prima, durante e dopo la gravidanza

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

La **gravidanza è un viaggio**, che si prolunga nella vita e nella salute del figlio. Ogni viaggio importante, lungo e che abbia obiettivi essenziali richiede un'adeguata preparazione. La gravidanza è il viaggio della vita: per la donna e per il nascituro. Eppure il 50 per cento dei concepimenti avviene ancora per caso o nell'ambito di un generico: «Se capita, siamo contenti». Contenti, ma impreparati.

Compito del ginecologo, e del medico di famiglia, è **educare la donna e la coppia a pensare alla gravidanza prima**, così da diagnosticare e curare tutte le condizioni che possano rendere meno ottimale il percorso, preparando al contempo il grembo biologico con gli opportuni integratori, quando indicati.

Scopo della relazione è illustrare alcuni **principi attivi essenziali** che possono aiutare la donna a ottimizzare la sua salute e quella del nascituro, intervenendo **prima, durante e dopo la gravidanza**.

Oligoelementi

• Il ferro

Almeno un milione e settecentomila donne in Italia presentano un'anemia sideropenica di varia gravità. Il ferro svolge **funzioni molteplici**:

- consente il trasporto dell'ossigeno a tutti i tessuti, grazie all'emoglobina che lo contiene nel gruppo eme;
- fa parte della **mioglobina**, costituente chiave dei muscoli;
- agisce su **enzimi e coenzimi**, quali citocromi, catalasi, perossidasi e metallo-flavoproteine;
- contribuisce alla sintesi della:
 - **dopamina**, neurotrasmettitore principe del desiderio, della motivazione a vivere e ad agire, dell'energia vitale, dell'estroversione, dell'apertura verso le novità (novelty-seeking trait) e del movimento (Takeuchi et al 2013); ma anche del pensiero logico-lineare, utile per attenzione, concentrazione, memoria, in collaborazione con l'acetilcolina, e della creatività, che correla con estroversione e attività fisica (Deyoung 2013);
 - **serotonina**, che modula il tono dell'umore, perché agisce sulla triptofano-idrossilasi;
- agisce sul **follicolo pilifero**: quando è carente i capelli sono fragili, si spezzano e cadono facilmente, problema che si esaspera in puerperio an-

che per la parallela caduta degli estrogeni ("effluvium");

- agisce sui **fibroblasti**, e modula il trofismo di cute e mucose, in particolare della bocca. In donne con anemia sideropenica possono comparire **glossite e stomatite angolare**.

Quando il ferro è basso, raddoppia la depressione, che tende a comparire anche dopo pochi giorni di dieta (Wojciak 2013). Il desiderio sessuale si riduce e può scomparire. Per tutte queste ragioni, l'anemia sideropenica è responsabile di un **deterioramento della qualità di vita (Murray-Kolb 2011)**.

Le principali cause da carenza di ferro sono riassunte in Tab 1. Più fattori etiologici possono essere presenti nella stessa donna: una diagnosi accurata dei fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento che concorrono all'anemia è quindi essenziale.

Tab. 1. Anemia sideropenica: principali etiologie

- insufficiente introduzione di ferro con la dieta
- ridotto assorbimento intestinale del ferro (da celiachia, "gluten sensitivity", H Pylori e Irritable Bowel Syndrome, IBS)
- mestruazioni abbondanti e/o prolungate e/o frequenti
- perdite di sangue a livello del tubo digerente:
 - cronici sanguinamenti gengivali, anche durante l'abituale igiene quotidiana
 - ulcera gastrica e/o sanguinamento gastrico, per uso prolungato di FANS e/o acido acetilsalicilico
 - ernia iatale
 - diverticoli
 - emorroidi
 - tumori intestinali
- aumentato fabbisogno di ferro (crescita, gravidanza, puerperio, allattamento)

Il ferro in gravidanza

L'onda lunga della carenza di ferro segna in modo drammatico sia la **gravidanza e il puerperio**, sia la salute del bambino.

La **richiesta di ferro** aumenta durante la gravidanza da 0.8 mg/d, nelle prime 10 settimane di gestazione, a 7.5 mg/d, nelle ultime 10 settimane. Secondo il Ministero della Salute le donne in gravidanza dovrebbero essere incoraggiate a consumare alimenti ricchi di ferro, quali carne magra, pesce, pollame, frutta a guscio e cereali. Le linee guida consigliano un apporto di 15-30 mg/d di ferro durante la gestazione e l'aumentata assunzione andrebbe consigliata già nella fase di preparazione alla gravidanza, o almeno, alla prima visita ginecologica dopo il concepimento, senza attendere che la donna sia già anemica.

L'anemia sideropenica aumenta il rischio di parto prematuro, di neonati sottopeso, di aumentata mortalità materna e infantile, di aumentate difficoltà di apprendimento nel bambino che possono protrarsi fino alla tarda adolescenza (Grantham-McGregor & Ani 2001).

Il ferro in puerperio

Le principali cause dell'**anemia post-partum** sono la presenza di anemia già durante la gravidanza e l'eccessiva perdita di sangue durante il parto. Normalmente la perdita ematica durante il parto è di circa 300 ml; perdite >500 ml sono presenti nel 5-6% delle donne. Così la prevalenza di anemia (Hb<11 g/dL) 48 ore dopo il parto è del 50%, e una settimana post-partum è del 14% nelle donne supplementate con ferro durante la gravidanza, e del 24% nelle donne non supplementate.

L'anemia sideropenica concorre a **riduzione delle abilità fisiche e cognitive, instabilità emotiva e depressione che possono compromettere la qualità di vita della donna**. Diventa ancora più rilevante in caso di franca depressione post-partum, che devasta la vita della donna, il rapporto madre-bambino, e la sessualità della coppia. La **supplementazione con ferro in puerperio**, almeno per i primi tre mesi dopo il parto, sembra ridurre questa sintomatologia (Beard et al 2005).

Ottimizzatori dell'assorbimento e dell'uso del ferro

In positivo, bisognerebbe prepararsi alla gravidanza con opportuni esami e integratori, già prima di concepire. Nello specifico, ottimizzano l'assorbimento del ferro:

- il **tipo di ferro**: il ferro ferrico (Fe^{3+}), rispetto al ferroso (Fe^{2+}), sembra avere maggiore compliance per la riduzione degli effetti collaterali di tipo gastrointestinale, come giudicato dalla **European Food Safety Authority (EFSA)**, nel 2010;
- formulazioni che liberino il ferro a livello intestinale, bypassando la vulnerabile stazione gastrica;
- **lattoferrina (LF)**, che lo trasporta dentro le cellule (Paesano et al 2006). In presenza di anemia, la LF ripristina la funzione della ferroportina, proteina transmembrana che trasporta ferro dall'interno all'esterno dell'enterocita, attraverso la modulazione della sintesi dell'epcidina, un ormone peptidico prodotto dal fegato che inibisce la ferroportina. In ultima analisi, la **LF regola la disponibilità sistemica di ferro, ottimizzando i parametri ematologici**;
- **vitamina B12**: appartenente al gruppo delle **vitamine idrosolubili**, è fondamentale per la sintesi dell'Hb; si concentra nella placenta, e viene trasferita al feto contro gradiente di concentrazione tanto che il neonato ha una concentrazione plasmatica di Vitamina B12 che è circa il doppio rispetto quella della madre. Donne in gravidanza, strettamente vegetariane, sono ad alto rischio di sviluppare un deficit di Vitamina B12. Le raccomandazioni di FAO/WHO sono di aumentare in gravidanza l'assunzione di Vitamina B12 del 40% per supplire la domanda del feto e l'incrementato metabolismo materno. In gravidanza, un **deficit di Vitamina B12** può portare a **morte intrauterina** e ad **alterazioni neurocomportamentali** nel neonato. Inoltre, **bassi livelli di Vitamina B12 nella madre** predicono un elevato HOMA index nei bambini a 6 anni di età, cioè un **elevato rischio**

di sviluppare insulino-resistenza (Yajnik et al 2008);

- **vitamina C, che aumenta l'assorbimento del ferro.** Le concentrazioni plasmatiche di vitamina C si riducono nel corso della gravidanza, probabilmente a causa dell'emodiluizione e per il trasferimento dalla madre al feto. Le raccomandazioni del WHO in gravidanza sono pertanto di **aumentare l'assunzione di Vitamina C del 67%** per supplire la domanda del feto e il metabolismo materno incrementato. In gravidanza, una carenza di vitamina C è implicata nell'aumento del rischio di infezioni, nella rotura prematura delle membrane amniotiche, nel parto pretermine e nella preeclampsia;
- **vitamina B9 o acido folico**, essenziale per la sintesi cellulare e in particolare dei globuli rossi.

L'attenzione all'anamnesi alimentare, a segni e sintomi di anemia, e l'esecuzione di **emocromo, sideremia e ferritina**, già prima della gravidanza devono indurre il medico alla diagnosi precoce di anemia sideropenica. Il trattamento deve mirare a ottimizzare l'assorbimento minimizzando gli effetti collaterali, nonché a **prolungare la terapia marziale fino ad almeno 3 mesi dopo il parto**, od oltre, quando indicato.

Una terapia di **mantenimento a basse dosi** (una-due volte la settimana) può infine essere indicata nelle donne che presentino una carenza cronica per dieta inadeguata, malassorbimento o excessive perdite non completamente risolte dal punto di vista clinico.

• Il magnesio

Il magnesio svolge molteplici funzioni, di particolare importanza in gravidanza. Le sue caratteristiche principali sono riassunte in Tab 2. Le cause principali della carenza di magnesio sono riassunte in Tab 3. Il 20% della popolazione consuma meno della dose giornaliera di Mg++ raccomandata (6/mg/kg die).

Tab. 2 Magnesio: principali caratteristiche

- Il Mg++ è il più abbondante catione nel corpo umano
- E' il secondo catione più abbondante dopo il potassio a livello cellulare
- Il 99% è distribuito dentro le cellule: 65% nello scheletro, 34% nello spazio intracellulare
- Solo l'1% è nel compartimento extracellulare
- E' cofattore in oltre 300 reazioni enzimatiche (in generale in tutti i processi che richiedono e producono energia, tra cui glicolisi, sintesi DNA, trasporto di ioni, contrazione muscolare, fosforilazione ossidativa, eccitabilità neuronale)
- Il Mg modula il tono e la contrattilità delle fibre muscolari lisce della parete vasale interagendo con gli ioni calcio; è un co-modulatore della pressione arteriosa
- E' il maggior determinante del metabolismo del glucosio e dell'insulina
- L'insulina è l'ormone chiave nel metabolismo del magnesio stesso: infatti ne facilita il trasporto dal compartimento extracellulare a quello intracellulare

Tab. 3 Etiologia della carenza di magnesio

- Diete sbilanciate o eccessive
 - aumento fibre (e quindi di fitati) riduce l'assorbimento di Mg, Cu e Zn
 - il ridotto consumo proteico (< 30mg/die) riduce l'assorbimento di Mg
 - l'aumento dell'alcol riduce l'assunzione e l'assorbimento di Mg
- Abuso di lassativi (accelerato transito intestinale)
- Abuso di diuretici (> perdita renale)
- Vomito auto-indotto, nella bulimia

L'ipomagnesemia può concorrere a:

- **manifestazioni neuropsichiche:** ansia, angoscia, irritabilità, caduta del tono dell'umore, emotività, insonnia, esasperazione della sindrome pre-mestruale, anche attraverso la modulazione dell'attività della serotonina;
- **somatizzazioni neurovegetative:** tachicardia, dispnea, nodo alla gola, extrasistoli, vasocostrizione/ipertensione, pallore, vampate, sintomi gastrointestinali, aerofagia, meteorismo;
- **manifestazioni neuromuscolari:** crampi, parestesie, mialgie, marcata afaticabilità fisica, astenia muscolare;
- **sindrome metabolica:** il 13,5-47,7 per cento dei diabetici tipo 2 ha un deficit di magnesio vs il 2,5-15 per cento dei controlli sani. La diminuzione del magnesio, che è un calcio-antagonista fisiologico, si accompagna a un aumento del calcio intracellulare e questo sembra rendere le cellule, specie adipociti e muscolo scheletrico, meno sensibili all'insulina.

Dieta (cibi con alto contenuto di magnesio, quali vegetali a foglia verde, frutta fresca, frutta secca con guscio) e **integrazione** (ottimali 1500 mg/die, per esempio di magnesio pidolato) possono ridurre il rischio di sviluppare sindrome metabolica e diabete gestazionale. Singoli studi e una corposa recentissima review (26 studi specificamente condotti su questo parametro vascolare) (Gordon et al 2014) suggeriscono che la supplementazione in gravidanza possa ridurre il rischio di ipertensione e di pre-eclampsia, per lo meno nelle donne e nelle popolazioni a bassa introduzione di magnesio.

Tuttavia l'ultima Cochrane che analizza rischi materni ed esiti neonatali (Makrides et al 2014) conclude come non esista a tutt'oggi un'evidenza molto solida che indichi l'opportunità di una supplementazione generalizzata. Essa resta indicata nella singola donna quando sintomi e segni ne indichino una possibile carenza. E quando, ex adjuvantibus, la donna riferisca con la supplementazione un netto miglioramento della sintomatologia.

Va anche considerato che la carenza di magnesio, in sinergia con l'ipocalcemia da ridotta assunzione o perdita di calcio, può contribuire a **osteopenia** e ridotto picco di massa ossea nelle giovani, nonché ad **aumentare il riassorbimento osseo durante la gravidanza e il puerperio**. Può inoltre **interferire con la qualità dell'osso del neonato e del bambino**. La variabile dei movimenti fetalvi viene considerata critica per il carico osseo di calcio, specialmente nelle gravidanze multiple, in cui la probabilità di fratture

ossee post-natali nei bambini è significativamente maggiore (Miller et al 2014).

La decisione di iniziare o meno la supplementazione va quindi presa considerando tutte le variabili in gioco, fra cui la **presenza di un adeguato apporto di calcio** (1500 mg/die, in gravidanza e puerperio), specie nelle donne intolleranti al lattosio che hanno eliminato completamente o quasi latte e derivati dalla dieta.

• Il calcio

Il ruolo di una adeguata supplementazione di calcio è crescentemente riconosciuto in gravidanza e puerperio. La quantità di calcio assunta dallo scheletro fetale può infatti modulare anche la vulnerabilità all'osteoporosi in età adulta e avanzata (Curtis et al 2014). La possibilità di **stati carenziali**, ulteriormente aggravati dallo stato gravidico, è massima nelle **donne intolleranti al lattosio** per carenza di lattasi, come sopra citato, e che per tale ragione abbiano abolito latte e derivati dalla loro dieta, senza un'adeguata supplementazione.

L'anamnesi dietologica appare essenziale, almeno con due domande: **consuma regolarmente latte e/o derivati (yogurt, formaggi freschi o stagionati)? Se no, utilizza un integratore di calcio?** Con l'attenzione a farsi dire il nome commerciale, perché spesso le donne chiamano "calcio" la vitamina D.

Il calcio è essenziale anche per l'**omeostasi cardiovascolare**. La supplementazione di calcio a basse dosi in donne con introduzione carente sembra **ridurre significativamente il rischio di eclampsia** (Hofmeyr et al 2014).

Il medico dovrà sempre considerare attentamente l'interazione fra calcio, magnesio e vitamina D, oltre ad altri oligoelementi, e al movimento fisico, per la costruzione di un osso adeguato.

Vitamine

• L'acido folico e altre vitamine del gruppo B

L'**acido folico (vitamina B9 o acido pteroilegutammico)** è una vitamina idrosolubile del gruppo B. I folati alimentari, contenuti prevalentemente in alimenti quali il fegato, le verdure a foglia larga verde scuro, i fagioli, il germe di grano, il lievito, il tuorlo d'uovo, le barbabietole, il succo d'arancia e il pane integrale, sono presenti sotto varie forme quali i derivati poliglutammici, i folati ridotti e tetraidrofolati.

Dopo l'ingestione, i **folati vengono accumulati a livello dei globuli rossi e, per il successivo utilizzo, sono convertiti in 5-metiltetraidrofolato (MTHF)**,

con un processo che richiede una complessa sequenza di enzimi, una conservata funzionalità epatica e intestinale e adeguate scorte di vitamine B2, B3, B6, B12, zinco, vitamina C e sierina (Lu et al 2014).

I folati agiscono come:

- **cofattori di enzimi** coinvolti nel metabolismo aminoacidico, nella sintesi del DNA e dell'RNA (sintesi di purine e pirimidine) e, insieme alla vitamina B12, nelle reazioni di metilazione degli acidi nucleici, proteine e lipidi;
- **cofattori nel metabolismo dell'omocisteina**: proprio questa azione gioca un ruolo importante nei processi riproduttivi. Infatti elevati livelli di omocisteina sono stati associati a rischi di difetti del tubo neurale (NTD), aborto spontaneo ed esiti avversi della gravidanza. Ad esempio, è ben noto da più di un secolo che la condizione geneticamente determinata di omocisteinemia severa con omocistinuria è causa di abortività ripetuta.

L'**omocisteina** è un **aminoacido solforato derivante dal catabolismo della metionina**. Essa viene metabolizzata attraverso due diverse vie. Se vi è un eccesso di metionina, l'omocisteina è diretta principalmente verso la via della transsulfurazione e, per azione dell'enzima cistationina -sintetasi, viene trasformata in cistationina. Per questa reazione è indispensabile la presenza della vitamina B6 come cofattore. Se invece siamo in condizioni di bilancio negativo della metionina, l'omocisteina viene indirizzata verso la via della rimetilazione attraverso un processo che richiede l'enzima metionina-sintetasi, la vitamina B12 come cofattore e il metiltetraidrofolato come co-substrato. Questa via richiede un'adeguata presenza di acido folico e dell'enzima metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR).

Le alterazioni genetiche o acquisite nella funzione di questi enzimi, o carenze di acido folico, vitamine B6 o B12, possono portare ad **elevati livelli di omocisteina, con aumento del rischio cardiovascolare in gravidanza**.

L'iperomocisteinemia può causare anche **aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, preeclampsia, distacco di placenta e morte endouterina**.

Acido folico, omocisteina e difetti del tubo neurale

Elevati livelli di **omocisteina** conseguenti alla presenza della mutazione C677T del MTHFR sono stati riscontrati nel **liquido amniotico di feti con difetto del tubo neurale** a livello cervicale, lombosacrile e occipitale (Wenstrom 2000).

L'iperomocisteinemia agirebbe quindi:

- con **effetto teratogeno diretto**, determinando alterazioni della migrazione e dell'induzione cellulare;
- con **effetto teratogeno indiretto**, legato alla riduzione della biosintesi della S-adenosilmetionina, essenziale per la transmetilazione di molecole biologiche importanti. Un deficit di folati potrebbe dunque causare di-

fetti congeniti in embrioni geneticamente predisposti anche in seguito a insufficiente disponibilità di nucleotidi per la sintesi di DNA con conseguente inibizione della proliferazione e riduzione delle metilazioni.

Supplementazione con acido folico: iniziare prima della gravidanza

La quantità di AF assunta che si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio dei NTD è variabile, da **0,2 mg/die circa (nella fortificazione) a 0,4-0,8 mg al giorno (nella supplementazione)**. L'acido folico è essenziale per ridurre dell'83% il rischio di malformazioni di testa e colonna nel feto, purché assunto già prima della gravidanza. La popolazione italiana assume in media 0,25 mg/die (Pelucchi et al 2005).

Le società scientifiche e le organizzazioni di sanità pubblica raccomandano un'**assunzione nel periodo periconcezionale di almeno 0,4 mg/die di acido folico**, ma è essenziale iniziare almeno **4-12 settimane PRIMA della gravidanza**. Tale dosaggio è anche indicato dai LARN italiani. L'assunzione di tali dosi con la dieta richiederebbe ad esempio l'assunzione per giorno di una porzione di asparagi-lattuga-mandarino-kiwi, o di cavolfiore-indivia-arancia-kiwi, in altri termini di **almeno due porzioni di frutta e due di verdura (ricca di folati) al giorno**.

Una tale assunzione effettuata con costanza è estremamente difficile: per tale motivo, le linee guida consigliano, come anticipato, la supplementazione periconcezionale 4-12 settimane prima del concepimento con acido folico, con **0,4 mg/die di folati (e di 4 mg/die in caso di anamnesi positiva nella madre di figlio/aborto con NTD)**. Esiste inoltre un **effetto dose-dipendente**: maggiore è la quantità di folati assunta, più elevato è l'effetto sulla folatemia e più ampia la riduzione dei NTD (Wald et al 2001). Il dosaggio minimo considerato efficace è pari a 906 nmol/L di folati eritrocitari (Daly et al 1995). Tale livello è raggiunto **entro 3 mesi con un'assunzione di 0,4 mg die, ma può esser ottenuto entro 4 settimane circa con un dosaggio di 0,8 mg die** (Brämswig et al 2009).

Sinergia tra acido folico e altre vitamine del gruppo B

I meccanismi in cui gioca un ruolo l'acido folico necessitano, come cofattori, di altre **vitamine del gruppo B**. Una meta analisi che ha incluso 41 studi ha mostrato un'efficacia dei composti contenenti folati e multivitaminici nel ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, labiopalatoschisi, anomalie del tratto urinario ed idrocefalo congenito (Goh et al 2006).

Acido folico e multivitaminici migliorano significativamente **umore e comportamento anche nelle donne in puerperio** (Paoletti et al 2013).

• La vitamina D

Le conoscenze sull'importanza della **vitamina D**, non solo nel metabolismo dell'osso, ma anche nella **modulazione della competenza immunitaria, nel metabolismo muscolare, nel ridurre il rischio oncologico e nell'ottimizzare il decorso della gravidanza**, sono cresciute in modo esponenziale negli ultimi dieci anni.

Nella **madre**, la carenza di vitamina D è associata ad **alterata omeostasi del glucosio, aumentato rischio di diabete mellito gestazionale, pre-eclampsia e vaginosi batterica**.

Le **complicazioni neonatali** includono **basso peso alla nascita, ridotto accrescimento fetale e infezioni del tratto respiratorio**. Tuttavia lo stato delle evidenze attuali è controverso (Weinert & Silveiro 2014).

L'orientamento clinico è di supplementare le donne con livelli plasmatici inferiori a 30 ng/mL, considerati il cut-off per avere livelli sufficienti alle molteplici funzioni di questa importantissima vitamina.

L'uso di un polivitaminico che la contenga può soddisfare il bisogno di interazione all'interno di una bilanciata sinergia con altri oligoelementi e vitamine.

Acido docosaesaenoico (DHA)

Gli **acidi grassi polinsaturi** sono importanti componenti dei **lipidi strutturali**, in particolare dei neuroni, dei nervi, delle guaine mieliniche, della retina e dei vasi. Il **60% del peso del cervello è costituito da acidi grassi**, principalmente acidi grassi della serie **omega-3**.

L'**acido docosaesaenoico (DHA)** è un acido grasso polinsaturo (PUFA) a lunga catena della serie omega-3. E' l'acido grasso più polinsaturo e contiene ben 6 doppi legami (Ferreri e Chatgilialoglu 2011). Il DHA è stato associato a un **ottimale sviluppo cerebrale fetale** e allo sviluppo della visione e della retina, dove tale acido svolge un fondamentale ruolo sia funzionale che strutturale (Greenberg et al 2008). Il **DHA rappresenta il 97% degli acidi grassi polinsaturi omega 3 nel cervello e il 93% nella retina** (Greenberg et al 2008).

I **fosfolipidi delle membrane cellulari dei neuroni che contengono DHA** sembrano fondamentali per l'allungamento del neurite, la formazione delle sinapsi e per i processi di comunicazione intercellulare. **DHA è l'acido grasso strutturale più rilevante nella materia grigia cerebrale e nella retina dell'uomo e degli animali** (PDR Integratori Nutrizionali 2003).

Da un punto di vista alimentare, il DHA è il componente principale dell'**olio di pesce**, che lo accumula con il consumo di microalghe.

Effetti fisiologici del DHA

- Diminuita produzione dei metaboliti delle prostaglandine E2 (aumentano il tono e la permeabilità vascolare)
- Diminuzione del trombossano A2 (vasocostrittore e aggregante piastrinico)
- Riduzione della formazione di leucotriene B4 (induttore dell'infiammazione e della chemiotassi)
- Aumento della prostaciclinina PGI3 (vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica)

L'alimentazione, correttamente integrata con DHA, contribuisce al benessere dalla donna in gravidanza e puerperio, e al corretto sviluppo del feto e del neonato. Tuttavia, nonostante le raccomandazioni delle Autorità Sanitarie, il rapporto omega-6/omega-3 tende ad essere sbilanciato a favore degli omega-6. Nella dieta americana, tale rapporto è di circa 30:1, ma anche la dieta mediterranea si attesta intorno a 15:1. Nelle gestanti, in particolare, la **Società Italiana di Nutrizione Umana raccomanda un rapporto Omega-6/Omega-3 di 5:1.**

Purtroppo, solo il 2% delle gestanti ha una dieta che soddisfa il corretto fabbisogno di DHA.

Studi osservazionali e studi clinici riguardanti l'integrazione di omega-3 hanno valutato l'importanza di tali acidi grassi nel:

- ottimizzare il decorso della gravidanza;
- ridurre i rischi di nascite pretermine;
- contrastare l'insorgenza di preeclampsia;
- ridurre i disturbi dell'umore della madre nel post partum;
- sostenere il corretto sviluppo retinico e neuronale del feto e migliorare quindi le sue capacità cognitive.

L'obiettivo di mantenimento di uno stato di salute ideale in gravidanza richiede l'adozione di una dieta bilanciata che deve prevedere un attento bilancio di assunzione dei **macronutrienti** (carboidrati, 55-60%; lipidi, 25-30%; proteine, 12-15%) e dei **micronutrienti** (minerali, vitamine). Con riferimento ai lipidi, occorre porre particolare attenzione allo specifico apporto di **acidi grassi saturi** (7%), **monoinsaturi** (16%) e **polinsaturi** (7%).

Dato l'ampio spettro di azioni del DHA utili per mamma e bambino, il medico dovrebbe considerarne l'integrazione (**600 mg/die**) a partire dalla fase preconcezionale, specie nelle donne che non utilizzino il pesce nella dieta e/o nelle donne vegane.

L-Carnitina

La Carnitina è una molecola idrosolubile presente in tutte le cellule del nostro organismo: agisce come **vettore degli acidi grassi dal citoplasma**

al mitocondrio. Ha proprietà detossificanti, antiossidanti e antiinfiammatorie.

DHA e L-Carnitina possono agire sinergicamente, per l'azione combinata costruttiva e riparativa, anche nei confronti degli endoteli vasali, oltre che delle membrane neuronali e gliali.

L'azione protettiva endoteliale e la positiva azione sull'utilizzo periferico dell'insulina possono contribuire a ridurre il rischio (Mate et al 2010):

- di preeclampsia;
- di diabete gestazionale e eccessivo incremento ponderale.

Nel postpartum, caratterizzato da una perdita di DHA nei fosfolipidi cerebrali fino al 25% per ciclo riproduttivo, il binomio DHA e carnitina può contribuire a ridurre il rischio di:

- depressione postpartum (Freeman et al 2006);
- deficit metabolici e ridotto sviluppo cognitivo del neonato.

Inositoli

L'inositolo (INS) è un poliolo presente in nove diversi stereoisomeri, due dei quali, myo-inositolo e D-chiro-inositolo, svolgono la funzione di secondi messaggeri dell'insulina, regolando però processi insulino-dipendenti diversi. Infatti, mentre il **myo-inositolo (MI)** è responsabile dell'**uptake del glucosio**, il **D-chiro-inositolo (DCI)** è responsabile della sintesi del glicogeno. A livello ovarico, il MI è responsabile dell'**uptake del glucosio**, mentre il DCI è responsabile della sintesi di androgeni.

Una recente Consensus Conference ne ha definito il ruolo nell'ottimizzazione sia della ricerca di gravidanza sia della gravidanza stessa. Le evidenze più solide documentano il ruolo di myoinositolo e dichiroinositol (in rapporto 40:1, nel ridurre:

- comparsa e progressione della sindrome metabolica, con riduzione dei parametri legati all'insulino resistenza e alla dislipidemia;
- miglioramento del metabolismo e della qualità ovocitaria nella sindrome da Policistosi Ovarica (PCOS) (Heimark et al 2013; Unfer et al 2014);
- riduzione dei difetti del tubo neurale acido folico resistenti (De Grazia et al 2012);
- riduzione del rischio di diabete gestazionale.

Conclusioni

Il ginecologo può ottimizzare il percorso riproduttivo con un uso mirato, quando indicato, di integratori; oligoelementi, tra cui ferro, calcio, magnesio; di vitamine, tra cui sono principe la vitamina B9, o acido folico, il gruppo B nel suo complesso e la vitamina D; il DHA, la L-carnitina e gli inositoli. Altri integratori possono essere valutati individualmente, al fine

di ottimizzare la salute della donna, in gravidanza e puerperio, e la salute del nascituro.

Bibliografia

- Beard JL, Hendricks MK, Prez EM. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition, *J Nutr* vol. 135, 2005, pp. 267-272
- Brämswig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, Tobolski O, Wintergerst E, Berthold HK, Pietrzik K. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2009 Mar; 79 (2): 61-70
- Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC. Prenatal calcium and vitamin d intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep*. 2014 Jun; 12 (2): 194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7
- Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA*. 1995 Dec 6; 274 (21)
- De Grazia S et al. (2012). Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects. *Expert Opin Drug Deliv* 9(9): 1033-1039.
- Deyoung CG. The neuromodulator of exploration: A unifying theory of the role of dopamine in personality. *Front Hum Neurosci*. 2013 Nov 14;7:762
- Ferreri C, Chatgilialoglu C. (2011) Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare. Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bologna.
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ, 2006, Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* vol. 113, n. 1, pp. 31-35.
- Goh YI, Bollano E, Einarsen TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta analysis *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 680-9
- Gordon R, Magee LA, Payne B, Firoz T, Sawchuck D, Tu D, Vidler M, de Silva D, von Dadelszen P. Magnesium sulphate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Feb; 36 (2): 154-63
- Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children, *Journal of Nutrition*, 2001, vol. 131, n. 2, pp. 649S-666S.
- Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. (2008) Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 1, 162-9
- Heimark D et al. (2013). "Decreased myo-inositol to chiro-inositol (m/c) ratios and increased m/c epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls." *Endocr J*.
- Hofmeyr G, Belizán J, von Dadelszen P. The Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2014 Mar 13. [Epub ahead of print]
- Lu WP, Lu MS, Li ZH, Zhang CX. Effects of Multimicronutrient Supplementation during Pregnancy on Postnatal Growth of Children under 5 Years of Age: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2014 Feb 20; 9 (2) e88496
- Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 3; 4
- Mate A, Carrasco MJL, Vazquez CM. 2010, The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage. *Drug Discovery Today*, vol. 15, n. 11-12, pp. 484-492.

Miller M, Ward T, Stolfi A, Ayoub D. Overrepresentation of multiple birth pregnancies in young infants with four metabolic bone disorders: further evidence that fetal bone loading is a critical determinant of fetal and young infant bone strength. *Osteoporos Int.* 2014 Apr 3 [E-pub ahead of print]

Murray-Kolb LE. Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed? *J Nutr.* 2011, vol. 141, n. 4, pp. 747S-755S.

Paesano R, Torcia F, Berluttì F et al. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women, *Biochem Cell Biol.* 2006, vol. 84, pp. 377-80.

Paoletti AM, Orrù MM, Marotto MF, Pilloni M, Zedda P, Fais MF, Piras B, Piano C, Pala S, Lello S, Coghe F, Sorge R, Melis GB. Observational study on the efficacy of the supplementation with a preparation with several minerals and vitamins in improving mood and behaviour of healthy puerperal women *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:779-83

Pelucchi C, Mereghetti M, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Dietary folate, alcohol consumption, and risk of ovarian cancer in an Italian case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug; 14 (8): 2056-8

PDR Integratori Nutrizionali, Prima Edizione Italiana, CEC e Planta Medica, 2003

Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A et al. Association of hair iron levels with creativity and psychological variables related to creativity. *Front Hum Neurosci.* 2013 Dec 18; 7: 875

Unfer V et al. (2014). Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to D-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients with PCOS. *Reprod Sci.* [Epub ahead of print]

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001, 358.2069-73

Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review. *Matern Child Health J.* 2014 Apr 19. [Epub ahead of print]

Wenstrom KD. Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylentetrahydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites. *Am J Med Genet* 2000; 90: 6-11

Wojciak RW. Effect of short-term food restriction on iron metabolism, relative well-being and depression symptoms in healthy women. *Eat Weight Disord.* 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]

Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyaji KJ, Joglekar CV, Joshi N, Lubree HG, Deshpande VU, Rege SS, Fall CH. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study, *Diabetologia*, 2008, vol. 51, n. 1, pp. 29-38

Per saperne di più

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

@ProfAGraziottin

*Alessandra Graziottin
e Claudio Crescini*

ATTI DEL CORSO ECM

DOLORE IN OSTETRICIA, SESSUALITÀ E DISFUNZIONI DEL PAVIMENTO PELVICO

**Il ruolo del ginecologo
nella prevenzione
e nella cura**

MILANO, 6 GIUGNO 2014



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45	Registrazione dei partecipanti
08.45 - 09.00	Introduzione e obiettivi del corso <i>Alessandra Graziottin</i> <i>Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano</i>
	<i>Claudio Crescini</i> <i>Direttore U.O. Ostetricia Ginecologia Ospedale di Treviglio (BG) - Direttore Dipartimento Materno Infantile Segretario Regionale AOGI Lombardia</i>
09.00 - 09.30	Lettura inaugurale Infiammazione e dolore in ostetricia. Implicazioni per la sessualità della donna e della coppia <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.30 - 11.20	SIMPOSIO: SEMEIOTICA DEL DOLORE IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA <i>Moderatori: Walter Costantini, Claudio Crescini</i>
09.30 - 09.50	Semeiotica ginecologica in pre-gravidanza: sintomi e segni critici <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.50 - 10.10	Semeiotica del dolore in gravidanza <i>Valeria Dubini (Firenze)</i> <i>Direttore SC ASL 10 Firenze - Consigliere nazionale SIGO</i>
10.10 - 10.30	Strategie di protezione del pavimento pelvico in caso di parto operativo <i>Claudio Crescini (Treviglio)</i>
10.30 - 10.50	Premesse e percorsi per una cooperazione ottimale fra ginecologa/o ed ostetrica <i>Walter Costantini (Milano)</i> <i>Presidente del Corso di Laurea in Ostetricia, Università degli Studi di Milano</i>
10.50 - 11.20	Discussione
11.20 - 11.40	Coffee break
11.40 - 13.15	SIMPOSIO: BIOFILM E INFESIONI UROGENITALI IN GRAVIDANZA E PUEPERIO <i>Moderatori: Alessandra Graziottin, Filippo Murina</i>
11.40 - 12.00	Vaginiti e cistiti recidivanti: il binomio diabolico <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
12.00 - 12.20	Infesioni in gravidanza e rischio ostetrico: sintomi e segni da non perdere <i>Filippo Murina (Milano)</i> <i>Responsabile Servizio di Patologia Vulvare Ospedale V. Buzzi-ICP-Università di Milano</i>
12.20 - 12.40	Aborto naturale, interruzione volontaria di gravidanza, dolore fisico ed emotivo: prevenzione e cura <i>Valeria Dubini (Firenze)</i>
12.40 - 13.00	Ruolo dei probiotici per la salute dell'ecosistema vaginale in gravidanza e puerperio <i>Franco Vicariotto (Milano)</i> <i>Ospedale San Pio X, Milano</i>

13.00 - 13.15	Discussione
13.15 - 14.00	Pranzo
14.00 - 14.30	Lettura Integratori in ostetricia: prima, durante e dopo la gravidanza <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
14.30 - 16.30	SIMPOSIO: IL DOLORE ADDOMINALE E PELVICO NELLA DONNA <i>Moderatori: Franco Vicariotto, Giovanna Valentini</i>
14.30 - 14.50	Semeiotica del dolore vescicale: sintomi, segni e comorbilità <i>Andrea Salonia (Milano)</i> <i>UO Urologia sede, IRCCS Ospedale San Raffaele</i> <i>URL-Urological Research Institute,</i> <i>Istituto Scientifico San Raffaele</i>
14.50 - 15.10	Semeiotica dell'ipertono e dell'ipotonico del muscolo elevatore dell'ano: il ruolo della fisioterapista <i>Arianna Bortolami (Padova)</i> <i>Fisioterapista - Consulente in Sessuologia</i>
15.10 - 15.30	Semeiotica del dolore in puerperio <i>Filippo Murina (Milano)</i>
15.30 - 15.50	Semeiotica e terapia del dolore in ostetricia: il ruolo dell'anestesiista <i>Giovanna Valentini (Milano)</i> <i>Anestesiista rianimatore, Istituto Auxologico Italiano</i>
15.50 - 16.10	Come ottimizzare l'igiene intima in gravidanza e puerperio: strategie di prevenzione <i>Franco Vicariotto (Milano)</i>
16.10 - 16.30	Discussione
16.30 - 17.30	SIMPOSIO: RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO E CURA DEL DOLORE IN OSTETRICIA <i>Moderatori: Valeria Dubini, Arianna Bortolami, Andrea Salonia</i>
16.30 - 16.50	Riabilitazione del pavimento pelvico ipertonico e ipotonico: dal punto di vista della fisioterapista <i>Arianna Bortolami (Padova)</i>
16.50 - 17.10	Terapia della vulvodinia post partum <i>Filippo Murina (Milano)</i>
17.10 - 17.30	La crisi sessuale dell'uomo dopo il parto: il ruolo dell'andrologo <i>Giorgio Piubello (Verona)</i> <i>Specialista in Andrologia</i>
17.30 - 18.00	Discussione plenaria e Take Home Messages
18.00 - 18.30	Conclusioni e Valutazioni ECM <i>Alessandra Graziottin, Claudio Crescini</i>

INDICE

Infiammazione e dolore in ostetricia	pag. 05
Semeiotica ginecologica prima della gravidanza, con focus sul pavimento pelvico	pag. 15
Semeiotica del dolore in gravidanza	pag. 25
Strategie di protezione del pavimento pelvico in caso di parto operativo	pag. 33
Premesse e percorsi per una cooperazione ottimale fra ginecologa/o ed ostetrica/o	pag. 37
Cistiti e vaginiti recidivanti: il binomio diabolico Dalla fisiopatologia a strategie terapeutiche integrate	pag. 43
Infezioni in gravidanza e rischio ostetrico: sintomi e segni da non perdere	pag. 55
Aborto naturale e interruzione volontaria di gravidanza	pag. 59
Ruolo dei probiotici per la salute dell'ecosistema vaginale in gravidanza e puerperio	pag. 63
Integratori: prima, durante e dopo la gravidanza	pag. 67
Il dolore in ostetricia, sessualità e disfunzioni del pavimento pelvico - Cistiti interstiziali	pag. 81
Semeiotica dell'ipertono e dell'ipotonico del muscolo elevatore dell'ano: il ruolo della fisioterapista	pag. 87
Semeiotica del dolore in puerperio	pag. 95
Analgesia per il travaglio di parto: il ruolo dell'anestesista	pag. 99
Come ottimizzare l'igiene intima in gravidanza e puerperio: strategie di prevenzione	pag. 103
Riabilitazione del pavimento pelvico ipertonico e ipotonico: dal punto di vista della fisioterapista	pag. 107
Terapia della vulvodinia post partum	pag. 115
La crisi sessuale dell'uomo dopo il parto: il ruolo dell'andrologo	pag. 119