

**FERRARA , 20 MARZO 2015
HOTEL CARLTON**

**I NUTRACEUTICI AL FEMMINILE.
RAZIONALE PER UNA UTILE
SUPPLEMENTAZIONE NELLA VITA DELLA
DONNA**



NUTRACEUTICA E POLIABORTIVITÀ

**Dott. Demetrio Costantino
Centro Salute Donna Azienda USL Ferrara**

Nutraceutica è un neologismo sincratico da "nutrizione" e "farmaceutica" e si riferisce allo studio di alimenti che hanno una funzione benefica sulla salute umana.

Il termine è stato coniato dal Dr. Stephen DeFelice nel 1989.

Gli alimenti nutraceutici vengono comunemente anche definiti alimenti funzionali, pharma food o farmalimenti.

Un nutraceutico è un “alimento-farmaco” ovvero un alimento salutare che associa a componenti nutrizionali selezionati per caratteristiche quali l’alta digeribilità e l’ipoallergenicità, le proprietà curative di principi attivi naturali di comprovata e riconosciuta efficacia.

Si allinea al limite tra l'alimento ed il farmaco.

In realtà si dovrebbe fare una distinzione tra l'uso dei termini "nutraceutico" e "alimento funzionale" o "farmalimento": mentre il primo si riferisce alla singola sostanza con proprietà medicamentose presente nell'alimento, il secondo termine tende piuttosto a identificare l'intero cibo che presenta proprietà benefiche.

Gli Indiani, Egiziani, Cinesi, e Sumeri sono solo alcune civiltà che hanno fornito la prova che suggerisce che gli alimenti possono essere efficacemente usati come medicine per curare e prevenire le malattie.

L'ayurveda, la medicina tradizionale indiana vecchia di cinquemila anni, cita i benefici del cibo per scopi terapeutici

Ippocrate, considerato da alcuni come il "padre" della medicina occidentale, sentenziava: "Lasciate che il cibo sia la vostra medicina e la vostra medicina sia il cibo".

Le sostanze nutraceutiche sono normalmente derivate dalle piante, dagli alimenti e da fonti microbiche.

Esempi di nutraceutici sono i probiotici, gli antiossidanti, gli acidi grassi polinsaturi (omega-3, omega-6), le vitamine e i complessi enzimatici, il beta-glucano.

Tipicamente vengono utilizzate per prevenire le malattie croniche, migliorare lo stato di salute, ritardare il processo di invecchiamento e aumentare l'aspettativa di vita.

Sono state individuate due categorie di alimenti funzionali:

Tipo A: alimenti che migliorano una specifica funzione fisiologica. Questo tipo di alimenti non ha funzione in relazione a malattie o stati patologici. Esempio può essere il caffè, per il suo contenuto in caffeina che aumenta le capacità cognitive.

Tipo B: alimenti che riducono il rischio di una malattia. Ad esempio il pomodoro grazie al suo contenuto in licopene può ridurre il rischio di tumori.

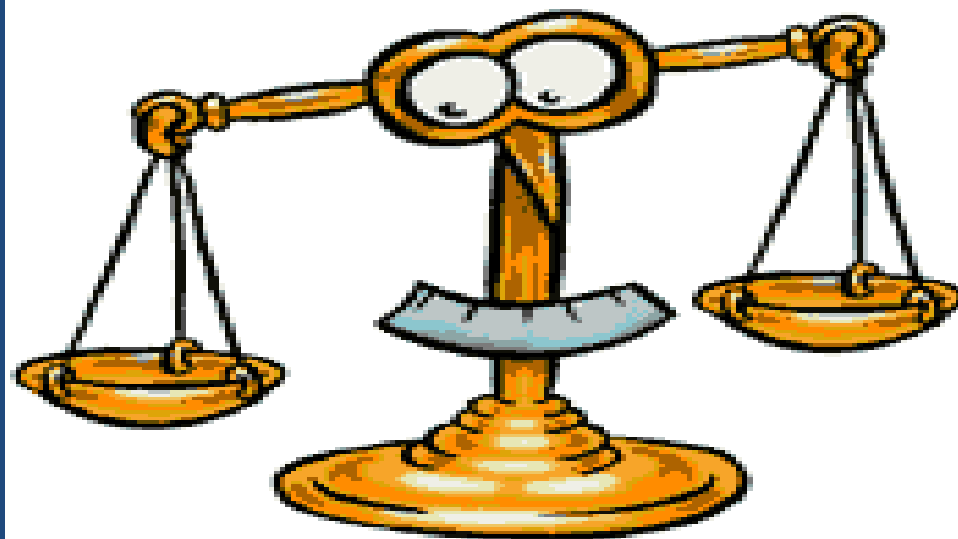
Ricadono quindi nell'area di studio e di applicazione della nutraceutica i principi attivi stessi, gli integratori alimentari ed erboristici, i preparati a base di piante officinali, gli alimenti funzionali, alcuni alimenti naturalmente ricchi di componenti bioattive, fino ad arrivare ai "designer food", cioè gli alimenti ingegnerizzati.

Nel gruppo dei Nutraceutici si possono annoverare diverse sostanze; tra di esse le principali sono:

Acidi grassi polinsaturi essenziali
(Omega 3 / Omega 6)
Acido Antranilico
Acido Ascorbico
Acido Folico
Acido Lipoico
Antocianine
Bioflavonoidi
Caffeina
Carnitina
Carotenoidi
Coenzima Q-10
Creatina
D-ribosio
Ficocianine
Fruttosio
Glucosammina
Inositolo

Isoflavoni
Licopene
Lievito di birra
Maltodestrine
Octacosanolo
Picnogenolo
Policosanoli
Proantocianidine (o PAC)
Probiotici
Resveratrolo
Sali minerali
Steroli vegetali (o Fitosteroli)
Taurina
Teanina
Teina
Tryptofano
Vitamine

NUTRACEUTICA



POLIABORTIVITA'

La parola aborto deriva dal latino *abortus*, vocabolo composto dal participio passato del verbo *orior*, "nascere" e dalla particella negativa *ab-*, quindi letteralmente "morire nel nascere".

In Italia, si definiva, in passato, come aborto un'interruzione della gravidanza avvenuta entro il 180° giorno dal concepimento.

Attualmente tale indicazione in medicina è superata, e si preferisce indicare con tale termine l'interruzione della gravidanza in cui il feto non abbia raggiunto un peso minimo di 500 grammi all'atto dell'espulsione o estrazione dal corpo della donna, oppure, se il peso non è conosciuto, che non abbia raggiunto la 22^a settimana di gestazione o in alternativa l'altezza di 25 cm, ovviamente non maturo e non vitale.

La definizione di Poliabortività o Aborto ricorrente accomuna l'aborto ripetuto (anamnesi di 2 aborti) e l'aborto abituale con la perdita di tre o più gravidanze consecutive

La poliabortività definita come 3 o più aborti colpisce tra il 2 e il 5% delle coppie in età riproduttiva, mentre se la consideriamo a partire da due aborti l'incidenza arriva fino al 10%.

L'ETÀ MATERNA E IL NUMERO DI ABORTI PRECEDENTI SONO I PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER L'ABORTO RICORRENTE.

Eta' materna	Rischio aborto
25 anni	13%
30 anni	15%
35 anni	19%
40 anni	25%
45 anni	33%

Num. aborti precedenti	Rischio aborto successivo
0	15-20%
1	15-20%
2	35%
3	40%
>3	50%

LE CAUSE DELL'ABORTO POSSONO DIPENDERE DA FATTORI:

1. MORFOLOGICI/ANATOMICI NEL 10% DEI CASI
2. IMMUNOLOGICI E TROMBOFILICI NEL 15%
3. ENDOCRINI NEL 30%
4. ANDROLOGICI NEL 6-15%
5. GENETICI NEL 6%
6. METABOLICI NEL 2%
7. INFETTIVI NEL 5%
8. AMBIENTALI

Tuttavia in più del 40-50% degli aborti ricorrenti non si evidenzia ,anche dopo le opportune e approfondite indagini diagnostiche, il fattore eziologico (si parla di aborti idiopatici o poliabortività inspiegata). Si dà recentemente rilievo a fattori ambientali che possono interferire con il successo della gravidanza, quali ad esempio il tabagismo, l'abuso di alcool, **un'alimentazione sregolata**, lo stress lavorativo etc...

MEDICINA BASATA SU PROVE DI EFFICACIA EBM

NUTRACEUTICA E POLIABORTIVITA'



▪ L'ACIDO FOLICO

- E' Una vitamina del gruppo B "B9" idrosolubile venne scoperta nel 1939.
- Il nostro organismo si rifornisce di folati attraverso gli ortaggi a foglia verde, i carciofi, le rape, le arance, il lievito di birra, i cereali, i legumi, il fegato, il tuorlo d'uovo, il pane integrale, i kiwi e le fragole.
- La biodisponibilita' dell'acido folico e' DEL 100 % per i folati contenuti negli alimenti.
- Il feto e' un gran consumatore di folati. Il rapporto della concentrazione di folati tra settore fetale e settore materno e' pari a 5:1.
- E' dimostrato in diversi studi clinici l'efficacia dei folati nel ridurre il rischio di comparsa di DTN.
- E' stato altresì dimostrato che l'acido folico previene anche la comparsa di altre malformazioni congenite: cardiopatie, labiopalatoschisi, difetti dell'apparato urinario, ipo-agenesia degli arti, onfalocele, atresia anale)

L'uso dei folati si è esteso per la prevenzione di disturbi quali: (MIN 4MG)

- **DISTACCO INTEMPESTIVO DELLA PLACENTA**

Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae – *Lancet* – 1992

Folic acid and homocysteine metabolic defects and risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review – *Placenta* – 1999

- **RIDOTTA CRESCITA INTRAUTERINA - BASSO PESO ALLA NASCITA**

L'uso farmacologico dei folati – *La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia* – 2004

- **ABORTO SPONTANEO - RICORRENTE**

Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion – *JAMA* – 2002

Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta analysis – *Fertility and sterility* – 2000

- **PARTO PREMATURO**

Homocysteine and human reproduction – *Homocysteine in health and disease* – Cambridge University press - 2001

- **PREECLAMPSIA ECLAMPSIA**

Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – 1998

Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2001

The endothelium: a gynecological point of view – *European Journal of Obstetrics and Gynecology* - 2001

- **MORTE INTRAUTERINA**

Ipotesi unitaria

Aumentati livelli di omocisteina determinano la formazione di radicali liberi che causano danno vascolare ossidativo, proliferazione di cellule muscolari lisce della parete, alterazione della struttura e delle funzioni dell'endotelio, aumentata trombogenesi che in ultima analisi porta alla trombosi.

Complicanze ostetriche severe e trombofilia

Aborto ricorrente

Morte intrauterina

Restrizione
crescita fetale

Trombosi
Circolazione
utero-placentare

Preeclampsia
severa

Abruptio placentae

≥3 pregresse perdite fetali <10 sett.

<i>Difetto trombofilico</i>	<i>Casi N=102</i>	<i>Controlli N=102</i>	<i>Odds ratio (95%CI)</i>
F V Leiden	3.9%	3.9%	-
MTHFR	2.9%	2.0%	-
F II	2.0%	2.0%	-
Iperomocisteinemia	18.6%	4.9%	4.4 (1.5-14.3)
APCR (no FV Leiden)	1%	1%	-
Deficit PS, PC, AT	-	-	-
PAPS	24.5%	4.9%	6.3 (2.2-19.7)
Difetti combinati	3.9%	1%	-
<i>Pazienti con trombofilia</i>	48.0%	16.7%	4.6 (2.3-9.3)

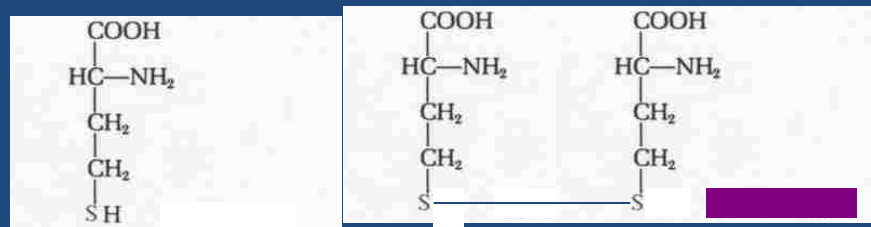
≥1 pregresse perdite fetali ≥10≤23 sett.

<i>Difetto trombofilico</i>	<i>Casi N=181</i>	<i>Controlli N=181</i>	<i>Odds ratio (95%CI)</i>
F V Leiden	18.8%	3.9%	5.7 (2.4-14.7)
MTHFR	3.3%	2.8%	-
F II	5.0%	2.2%	-
Iperomocisteinemia	13.8%	4.9%	3.1 (1.3-7.3)
APCR (no FV Leiden)	9.9%	0.6%	2.0 (1.7-2.3)
Deficit PS, PC, AT	2.2%	0.6%	-
PAPS	9.4%	4.4%	-
Difetti combinati	15.0%	1.7%	1.9 (1.6-2.3)
<i>Pazienti con trombofilia</i>	48.1%	17.7%	4.3 (2.6-7.2)

ACCUMULO DI OMOCISTEINA

Riversamento dell'omocisteina all'esterno della cellula, nel sangue.

Danno a livello endoteliale provocato dalla formazione di prodotti di riduzione dell'ossigeno (*ROS*) dati dal processo di ossidazione dell'omocisteina a omocistina.



E' QUINDI PROPRIO IL DANNO A LIVELLO VASCOLARE CAUSATO DALL'IPEROMOCISTEINEMIA ALLA BASE DI TUTTI QUESTI DISTURBI

- DISTACCO INTEMPESTIVO DELLA PLACENTA
- RIDOTTA CRESCITA INTRAUTERINA
- **ABORTO SPONTANEO**
- PARTO PREMATURO
- PREECLAMPSIA

Preconception folate and vitamin B(6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese women.

Obstet Gynecol. 2002 Jul;100(1):107-13

Ronnenberg AG¹, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X.

OBJECTIVE:

To assess the association between preconception homocysteine and B vitamin status and risk of clinical spontaneous abortion in women from Anqing, China.

METHODS:

All women were aged 21-34 years, had never smoked, and were primigravid. Patients (n = 49) were women with a clinically recognized pregnancy who experienced a fetal death before 100 days' gestation. Controls (n = 409) were women who maintained a pregnancy that ended in a live birth. Homocysteine, folate, and vitamins B(6) and B(12) concentrations were measured in plasma obtained before conception.

abortion risk.

CONCLUSION:

Suboptimal preconception folate and vitamin B(6) status, especially when they occur together, may increase the risk of clinical spontaneous abortion. Additional prospective studies are needed to confirm these findings and to determine whether antenatal B vitamin supplementation reduces spontaneous abortion risk.

Plasma Folate Levels and Risk of Spontaneous Abortion

Lena George, MD; James L. Mills, MD, MS; Anna L. V. Johansson, MSc; Anna Nordmark, MSc; Bodil Olander, MD; Fredrik Granath, PhD; Sven Cnattingius, MD, PhD

JAMA. 2002;288(15):1867-1873. doi:10.1001/jama.288.15.1867.

Il gruppo della Prof.ssa Lena George del Huddinge University Hospital, Karolinska Institutet di Stoccolma, Svezia, ha condotto uno studio per determinare l'associazione tra i livelli plasmatici di acido folico e il rischio di aborto spontaneo. Lo studio è stato effettuato in Svezia dal gennaio 1996 al dicembre 1998 quando i cibi arricchiti di acido folico non erano stati ancora introdotti. Nello studio erano incluse 468 donne che avevano avuto un aborto spontaneo e 921 controlli. I dosaggi plasmatici di acido folico erano stati effettuati dalla sesta fino alla dodicesima settimana di gestazione.

I ricercatori scoprirono che, se confrontate alle donne con livelli sierici di acido folico compresi tra 2.2 - 3.95 ng/mL (nanogrammi/millilitro), quelle con valori più bassi di folati (uguali o inferiori a 2.19 ng/mL) avevano un rischio di quasi il 50 % più elevato di avere un aborto spontaneo. Per contro, le donne con livelli di acido folico più elevati (3.96 -6.16 ng/mL e anche livelli maggiori di 6.17 ng/mL) non mostravano alcun rischio aumentato di aborto spontaneo.

Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss.

Obstet Gynecol. 2000 Apr;95(4):519-24

Nelen WL¹, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK.

OBJECTIVE:

To estimate the relative risk of recurrent early pregnancy loss for different total plasma homocysteine and serum folate concentrations.

METHODS:

In a case-control study, we measured homocysteine (fasting and afterload), folate (serum and red cells), pyridoxal 5'-phosphate, and cobalamin concentrations in 123 women who had at least two consecutive spontaneous early pregnancy losses each and compared concentrations with those of 104 healthy controls.

CONCLUSION:

Elevated homocysteine and reduced serum folate concentrations were risk factors for recurrent spontaneous early pregnancy losses. Folic acid supplementation might be beneficial in women with histories of early pregnancy loss.

Finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è stato attivato nella Regione Veneto lo "Studio Acido Folico" il cui obiettivo è quello di valutare l'impatto sulle malformazioni congenite di una supplementazione periconcezionale con acido folico alla dose di 4 mg/die rispetto alla dose standard di 0,4 mg/die (difetti del tubo neurale, cardiopatie congenite, labio+/-palatoschisi, difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocele, atresia anale e sindrome di Down). Altri obiettivi dello studio comprendono:

- frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento;
- gravità delle malformazioni congenite in relazione al dosaggio di acido folico
- frequenza di ulteriori effetti benefici sugli esiti della gravidanza (**decremento di aborto spontaneo, aborto spontaneo ricorrente**, ritardo di crescita intrauterina, preeclampsia, distacco di placenta, morte intrauterina, parto pretermine) e di eventuali effetti collaterali (incremento di gemelli dizigoti) (BIF, 2009).
(lavoro concluso 2014 in fase di pubblicazione)

PCOS, INSULINO-RESISTENZA E ABORTI RICORRENTI

❖ RECENTISSIMI STUDI HANNO MESSO IN EVIDENZA CHE ESISTE UNA RELAZIONE TRA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO, INSULINO-RESISTENZA E ABORTI RICORRENTI.

❖ L'INSULINO-RESISTENZA, L'IPERGLICEMIA, IL DIABETE SONO CAUSA O COMUNQUE NOTORIAMENTE ASSOCIATI A POLIABORTIVITÀ.

❖ UN DEFICIT DI INOSITOLO (chiro/mio) È STATO ASSOCIATO ALLA RIDOTTA TOLLERANZA GLUCIDICA, ALL'INSULINO-RESISTENZA, ALLA IPERINSULINEMIA COMPENSATORIA, ALLA SINDROME METABOLICA E AL DIABETE DI TIPO 2.

Bibliografia:

Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. *Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial.* Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 Mar-Apr;13(2):105-10.

M. Stacquadano, L. Ciotta, I. Pagano, A. Carbonaro, M. Palumo, F. Gullino: *Effetti dell'inositolo sulla qualità ovocitaria in pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico.* Riv. It. Ost. Gin. 2010. N.27 pag 249.

DEWHURST et al. *Trattato di Ostetricia e Ginecologia.* 2012

β GLUCANO: ULTERIORI BENEFICI



Babineau TJ et al., Ann Surg., 220(5):601-9, 1994

Browder W et al., Ann Surg., 211(5) :605-12, 1990

De Felipe JJ et al., Surg. Gynecol Obstet., 177(4) :383-8, 1993

Behall et al., J. AM Coll Nutr., 16(1): 46-51, 1997

ALTI LIVELLI DI RADICALI LIBERI (ROS) FERTILITÀ FEMMINILE E MASCHILE.

Lo stress ossidativo è definito come una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra la produzione e l'eliminazione di specie chimiche ossidanti, i radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Questo squilibrio può crearsi in seguito ad una eccessiva presenza di ossidanti, conseguenza ad esempio di un processo infiammatorio in atto o di esposizione a radiazioni, fumo, alcol, farmaci, o ad una carenza di **antiossidanti endogeni**.

I sistemi antiossidanti endogeni si basano sull'attività di antiossidanti enzimatici, come la superossidodismutasi, e antiossidanti non enzimatici come **l'acido alfa lipoico, le vitamine C ed E**, il coenzima Q10 e il glutathione. Gli antiossidanti endogeni o assunti con la dieta sono classificati in due grandi classi, a seconda che siano solubili in acqua (idrofili) o nei lipidi (lipofili). In generale, gli antiossidanti idrofili (vitamina C, glutathione) reagiscono con gli ossidanti nel citoplasma cellulare, proteggendo in particolare proteine e DNA, mentre quelli lipofili (vitamina E, coenzima Q) proteggono le membrane cellulari e mitocondriali dalla perossidazione lipidica. Fra gli antiossidanti, l'acido alfa lipoico è l'unico che esplica la sua attività antiossidante sia in ambiente acquoso che lipidico in quanto è anfipatico (sia lipofilo che idrofilo).

Stress ossidativo e infertilità

Studi recenti hanno dimostrato che **alti livelli di radicali liberi (ROS) incidono negativamente sulla fertilità sia femminile che maschile.**

I ROS sono mediatori coinvolti nella regolazione di diverse funzioni riproduttive, in quanto influenzano gli ovociti, lo sperma e la crescita dell'embrione. **In condizioni di stress ossidativo, conseguente ad esempio all'esposizione ad inquinanti ambientali, farmaci, alcool, fumo o all'età avanzata, i ROS in eccesso possono avere effetti negativi sullo sviluppo degli ovociti, sulla spermatogenesi, sull'impianto dell'ovulo fecondato nell'utero e sullo sviluppo dell'embrione.**

Ruolo dello stress ossidativo nella riproduzione femminile



Ashok Agarwal, Sajal Gupta and Suresh Sikka. *The role of free radicals and antioxidants in reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006; 18:325-332*

L. GUERRA¹
M. COSTANTINO²
C. GUARALDI³
D. COSTANTINO⁴

¹ Medical Service Alfa - Wassermann
² Chimica e Tecnologie Farmaceutiche Università degli studi Ferrara.
³ U.O.C.: Ostetricia e Ginecologia Ospedale di Valdagno (VI),
⁴ Centro Salute Donna Azienda USL Ferrara, direttivo SIFIOG;

Role of micronutrients in the periconceptual period

I. Cetin^{1,2,3}, C. Berti^{1,2}, and S. Calabrese^{1,2}

¹Unit of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical Sciences, Hospital 'L. Sacco', University of Milan, Via G. B. Grassi, 74, 20157 Milano, Italy ²Center for Fetal Research Giorgio Pardi, University of Milan, Milan, Italy

³Correspondence address. Tel: +39-02-50319804; Fax: +39-02-50319806; E-mail: irene.cetin@unimi.it

BACKGROUND: Micronutrient deficiencies have been associated with significantly high reproductive risks, ranging from infertility to fetal structural defects and long-term diseases. In this review we focus on the reproductive risks related to some micronutrients during the periconceptual period, a critical step in determining fetal development and health due to the potential onset of several disorders.

METHODS: Embase Medline and PubMed databases, Google-indexed scientific literature and periodics from on-line University of Milan Bibliotecary Service were searched to identify relevant publications. *In vivo* human studies were mainly searched for, but when needed animal studies as well as *in vitro* and cell culture experiments were also considered.

RESULTS: Fertility, conception, implantation, fetal organogenesis and placentation are the critical stages potentially affected by nutrition during the periconceptual period. Reactive oxygen species (ROS) and total homocysteine (tHcy) plasma levels are factors involved in the respective mechanisms. The preconceptional period is particularly important since it affects both fertility and the early stages of gestation. Micronutrients' dietary intake and maternal status affect the different phases of the onset and development of pregnancy as well as of the conceptus.

CONCLUSION: Although human studies are scarce, and conclusive evidence is provided solely for periconceptual folate and prevention of neural tube defects (NTDs), the overall data indicate that micronutrients may affect fertility, embryogenesis and placentation, and the prophylactic use of some micronutrients may be useful in preventing several adverse pregnancy outcomes. Efforts to increase awareness of a healthy diet should be strengthened not only throughout pregnancy but also before. However, further researches in humans are necessary to optimise periconceptual micronutrient requirements.

Key words: periconceptual period / micronutrients / ROS / preconception nutrition / pregnancy outcomes

Original Article

Changes in reactive oxygen species, superoxide dismutase, and hypoxia-inducible factor-1 α levels in missed abortion

Li-Jun Zhu, Ya-Ping Chen, Bing-Jin Chen, Xiao-Hui Mei

Department of Gynecology and Obstetrics, The Fifth Hospital of Shanghai Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Received May 30, 2014; Accepted June 14, 2014; Epub August 15, 2014; Published August 30, 2014

Table 2. Mean with standard deviation ROS, SOD, and HIF-1 α levels in missed abortion and early pregnancy control groups

Group	n	ROS fluorescence intensity	SOD enzyme activity unit (U/mg prot)	HIF-1 α (mg/ml)
Missed abortion	28	758.41 \pm 86.48	0.43 \pm 0.22	0.38 \pm 0.05
Early pregnancy	35	445.84 \pm 70.12	1.39 \pm 0.49	1.62 \pm 0.25

Studio di confronto fra i livelli di stress ossidativo (ROS), i livelli di antiossidanti (SOD) ed i livelli di HIF-1 α (fattore di trascrizione che regola le risposte adattative all'ipossia) nei trofoblasti di pazienti con aborto spontaneo idiopatico (N=28) e pazienti con aborto indotto (N=32).

I livelli di stress ossidativo sono risultati aumentati nei trofoblasti di donne con aborto spontaneo idiopatico. I trofoblasti delle pazienti con aborto spontaneo hanno evidenziato anche una bassa presenza di antiossidanti endogeni e di HIF-1 α .

Our study showed that the ROS and HIF-1 α levels were inversely correlated in both the missed abortion and control groups. This finding suggests that lower HIF-1 α availability is associated with higher ROS levels, and it supports the notion that ROS have an inhibitory action on HIF-1 α . Our results are consistent with a pathogenesis of missed abortion involving three aspects. First, ROS may cause lipid peroxidation damage to embryos. The generated oxygen radicals may attack the combined HIF-1 α and hypoxia response element (HRE) sites, such that HIF-1 α cannot bind HRE to promote the transcription of genes downstream of the HRE elements. Second, increased ROS levels might change the partial pressure of oxygen in embryonic cells. In a hyperoxic environment, HIF-1 α is gradually degraded, resulting in low levels of HIF-1 α . Third, when their development has been incomplete, embryonic trophoblasts enter a cycle of ischemia and reperfusion prematurely, causing ischemic reperfusion damage to the embryo, which then, in a vicious cycle, produces even more ROS.

Original Article

Changes in reactive oxygen species, superoxide dismutase, and hypoxia-inducible factor-1 α levels in missed abortion

Li-Jun Zhu, Ya-Ping Chen, Bing-Jin Chen, Xiao-Hui Mei

I ROS sono coinvolti nella patogenesi dell'aborto spontaneo perché:

- 1 – causano perossidazione lipidica delle cellule dell'embrione
- 2 – riducono le concentrazioni di HIF-1 α e di conseguenza la capacità di adattamento alle condizioni di ipossia
- 3 – come conseguenza del punto precedente, il trofoblasto entra in un processo di ischemia-riperfusion che danneggia l'embrione, aumentando ulteriormente i livelli di stress ossidativo

Vitamin supplementation for preventing miscarriage (Review)

Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Vitamin supplementation for preventing miscarriage (Review)

Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

Any vitamins do not help prevent either early or late miscarriage or stillbirth. Supplementing women with vitamin A or multivitamins, with or without folic acid, may increase the risk of having a multiple birth, which may confer increases in perinatal morbidity and mortality. There is insufficient evidence to examine the effect of different combinations of vitamins on miscarriage, stillbirth and measures of infant growth.

Implications for research

The impact of different combinations of vitamins (i.e. multivitamin preparations with or without vitamin A and folic acid) on miscarriage, stillbirth, birthweight and measures of infant growth is unclear. Any future studies of vitamin supplementation should be high quality and focus on women at high risk of miscarriage, assess the most appropriate vitamin type and dosage, show it is beneficial without causing any harms to the mother or fetus and include assessments of any psychological effects and long-term follow-up of mothers and infants.

Low-dose aspirin and omega-3 fatty acids improve uterine artery blood flow velocity in women with recurrent miscarriage due to impaired uterine perfusion

*Natalia Lazzarin, M.D.,^{a,b} Elena Vaquero, M.D.,^{a,b} Caterina Exacoustos, M.D.,^a
Elena Bertonotti, M.D.,^a Maria Elisabetta Romanini, M.D.,^a and Domenico Arduini, M.D.^a*

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, University of Rome "Tor Vergata," and

^b Fatebenefratelli Association for Research, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Rome, Italy

Objective: To determine the effect of different therapeutic approaches on uterine artery blood flow in women with recurrent miscarriage (RM) and impaired uterine perfusion.

Design: Prospective, randomized study.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome "Tor Vergata," Italy.

Patient(s): Sixty women with unexplained RM and impaired uterine perfusion.

Intervention(s): Patients were randomly assigned to three different therapeutic regimens: 20 patients received a daily dose of 100 mg of aspirin (LDA); 20 patients were treated with omega-3 fatty acids (Ω_3), 4 g daily; and 20 patients received LDA plus Ω_3 .

Main Outcome Measure(s): Doppler measurement of uterine artery pulsatility index (PI) was performed, in the midluteal phase of the cycle, before and after 2 months of therapy.

Result(s): All therapeutic regimens induced an improvement in uterine perfusion with a significant reduction of uterine artery PI values. LDA alone or in combination with Ω_3 was found to achieve the highest improvement of uterine blood flow. Omega-3 supplementation was less effective, as reflected by the lower PI values.

Conclusion(s): LDA and Ω_3 are effective in improving uterine artery blood flow velocity in women with RM due to abnormal uterine perfusion. Further studies are needed to determine whether the improvement of uterine perfusion may lead to a better pregnancy outcome. (Fertil Steril® 2009;92:296–300. ©2009 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Uterine artery blood flow, recurrent spontaneous abortion, pulsatility index, aspirin, free fatty acid

Nei confronti degli integratori alimentari (più precisamente detti nutraceutici) esiste molto scetticismo e parecchia disinformazione. La classe medica certamente non ha contribuito a diffondere informazioni scientificamente valide sul tema a causa di un misto di incompetenza, disinteresse e malafede. Per questo ancora oggi si sentono spesso opinioni di esperti o pseudo tali che sostengono che non servono a nulla, che sono soldi buttati via o addirittura che sono dannosi o al contrario che possono sostituirsi interamente alle terapie convenzionali.

Viene stimato che oltre il 90% delle persone presenti una o più deficienze nutrizionali, non così gravi da far insorgere un'avitaminosi acuta, ma sufficienti ad alterare nel tempo il metabolismo e ad aumentare il rischio di malattie croniche.

Si possono sostituire le sostanze benefiche contenute nei cibi con gli integratori?

La dimostrazione dell'effetto preventivo di frutta e verdura nei confronti di numerose patologie ha spinto moltissimi gruppi di ricerca a verificare se lo stesso risultato si poteva ottenere somministrando vitamine e altre sostanze antiossidanti sotto forma di integratori.

I risultati della maggior parte di queste ricerche hanno deluso chi sperava di sopperire con una pillola o una fiala a un'alimentazione poco sana: non solo l'effetto non è altrettanto benefico, ma in molti casi si è rivelato controproducente, aumentando, invece di diminuire, il rischio di sviluppare patologie.

Non si sa bene perché questo accada: è possibile che negli alimenti l'effetto benefico sia prodotto più dall'azione sinergica delle varie sostanze, miscelata in una particolare proporzione, che non dall'azione della singola vitamina. Inoltre non è probabilmente trascurabile il ruolo delle fibre e di altri elementi presenti anche soltanto in tracce.

Alla luce di queste osservazioni, i maggiori esperti oggi invitano a puntare su un'alimentazione fresca e variata piuttosto che sull'acquisto di questi prodotti.

I nutraceutici rappresentano oggi una concreta realtà medico-scientifica ad elevato potenziale, con ricadute benefiche in termini di salute e benessere. Ne consegue che questi prodotti meritano di essere trattati, a livello di ricerca e di standard produttivi, al pari di un prodotto farmaceutico. Gli effetti vanno quindi dimostrati con appropriati studi scientifici, sperimentali e clinici, prima dell'immissione in commercio.

Una dieta varia ed equilibrata consente sicuramente di introdurre i principali Nutraceutici molto importanti, e fondamentali, per il buon funzionamento ed il benessere generale della persona.

Tra l'altro i vari nutrienti e i diversi principi nutraceutici si combinano e si integrano nei vari cibi disponibili in modo unico e quindi chimicamente non replicabile.

Grazie per la vostra
attenzione

