



Newsletter (numero 14.1)

## Supplementazione di DHA in gravidanza: nessun vantaggio

Makrides M, et al. DOMInO Investigative Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1675-83

### Obiettivo

Studio clinico controllato randomizzato (RCT) multicentrico in doppio cieco per valutare se la supplementazione con acido docosaesaenoico (DHA) assunto per bocca durante la seconda metà della gravidanza riduce la percentuale di donne con sintomi depressivi e migliora lo sviluppo neurologico dei loro bambini.

<b>Popolazione</b>	2399 donne con gravidanza singola, arruolate prima delle 21 settimane di età gestazionale e 726 lattanti (tutti i nati pretermine e un campione random dei nati a termine). Escluse donne già in supplementazione con DHA, con disturbi della coagulazione che controindicano l'assunzione di olio di pesce, in terapia anticoagulante, con storia di abuso di alcol o droghe, con feto malformato, già inserite in altro trial sugli acidi grassi o per le quali l'inglese non era la lingua prevalente.
<b>Intervento</b>	tre capsule da 500 mg contenenti olio di pesce arricchito con DHA, per una dose totale di 800 mg di DHA e 100 mg di acido eicosapentaenoico (EPA) al giorno (1197 donne e 351 neonati selezionati, di cui 39 pretermine e 312 scelti in modo random).
<b>Controllo</b>	tre capsule da 500 mg al giorno contenenti oli vegetali (semi di girasole, colza e palma non modificati geneticamente) privi di DHA (1202 donne e 375 neonati selezionati, di cui 57 pretermine e 318 scelti in modo random).
<b>Outcomes/Esiti</b>	<b>esiti primari:</b> depressione post-partum (punteggio >12 nella autovalutazione con la scala di Edinburgo per la Depressione Post-natale - EPDS) a 6 settimane e a 6 mesi dopo il parto; diagnosi medica di depressione o trattamento per depressione; sviluppo neurologico del bambino a 18 mesi (valutazione da parte di uno psicologo con la terza edizione della scala composta per il linguaggio e la comprensione di Bayley per lo sviluppo del lattante e del bambino piccolo - BSID-III); <b>esiti secondari:</b> durata della gravidanza (parto pre-termine e post-termine); parto con taglio cesareo; emorragia post-partum; peso alla nascita; motricità grossolana e fine del bambino; comportamento socio-emozionale e adattativo del bambino (valutato dai genitori).
<b>Tempo</b>	arruolamento delle donne durato 28 mesi (ottobre 2005 - gennaio 2008). Follow-up a 6 mesi post-partum per la donna e a 18 mesi di vita per il bambino.

### Metodo

#### Risultati principali

Sono state valutate 2320/2399 donne a 6 mesi dal parto e 694/726 bambini a 18 mesi di vita (perdite al follow-up 3-4%). L'adesione all'assunzione di DHA è stata misurata dosando la quantità di DHA nel sangue cordonale come percentuale di tutti i fosfolipidi plasmatici: la concentrazione è risultata significativamente maggiore in quello di donne nel gruppo intervento (7.22% vs 6.09%). L'assunzione di DHA non si associa a una riduzione nella frequenza di depressione post-partum valutata a 6 settimane e a 6 mesi, né considerando tutto il campione di donne arruolate (2399 donne) né nel sottogruppo di donne con diagnosi medica di depressione pregressa o in atto al momento dello studio (585 donne). L'analisi multivariata è stata condotta correggendo per centro di arruolamento, parità, età, storia di depressione, abitudine al fumo e indice di supporto sociale alla madre presentati (risultati in tabella). Nessun effetto, inoltre, si ha sulla percentuale di donne con diagnosi medica di depressione o in trattamento per questo. Per quanto riguarda lo sviluppo del bambino/a non si hanno effetti positivi rispetto allo sviluppo cognitivo, motorio e socio-emozionale misurato con punteggio standardizzato per i due sessi. Si registrano invece delle modifiche piccole, di incerto significato, su singoli item e diversi nei due sessi: peggiora lo sviluppo del linguaggio (rischio relativo RR di punteggio <85: 1.81; intervallo di confidenza al 95% IC95%: 1.06, 3.08) e il comportamento adattativo (differenza media pesata WMD: -3.55; IC 95%: -5.89, -1.20) nelle bambine del gruppo intervento, migliora lo sviluppo cognitivo nel bambino misurato in termini di rischio di un punteggio <85 (RR: 0.37; IC 95%: 0.17, 0.79) ma non come stima globale del punteggio standardizzato (WMD 0.83; IC 95%: -1.22, 2.88). Altri effetti sono una riduzione del rischio di nascita prima di <34 settimane di gestazione (RR: 0.49; IC 95%: 0.25, 0.94), un aumento del rischio di nascita o induzione di parto post-termine (RR: 1.28; IC 95%: 1.06, 1.54); di conseguenza si registra anche un aumento di peso alla nascita (WMD 68 g; IC 95%: 23, 114 g) e un minor rischio di peso alla nascita <2500 g (RR: 0.65; IC 95%: 0.44, 0.96). Nelle donne del gruppo intervento e nei loro neonati non si registrano effetti collaterali dovuti all'assunzione di DHA.

#### Conclusioni

L'assunzione di 800 mg di DHA in gravidanza non riduce la percentuale di donne con depressione post-partum, né in generale né nel sottogruppo di donne con precedente diagnosi di depressione o con depressione in atto. Inoltre non migliora lo sviluppo cognitivo e linguistico del bambino, mentre riduce il rischio di parto pretermine e aumenta quello di parto post-termine (spontaneo o indotto). I risultati del DOMInO trial quindi non supportano la supplementazione routinaria in gravidanza con DHA.

**Tabella:** Associazione fra assunzione di DHA e depressione post-partum (analisi multivariata)

Esito	RR aggiustato (IC95%)	p value
EPDS >12 a 6 settimane (tutte le donne)	0.87 (0.68, 1.10)	0.24
EPDS >12 a 6 mesi (tutte le donne)	0.83 (0.66, 1.05)	0.11
EPDS >12 a 6 settimane (donne con depressione pregressa o in atto)	0.96 (0.71, 1.30)	0.79
EPDS >12 a 6 mesi (donne con depressione pregressa o in atto)	0.81 (0.60, 1.08)	0.15
Depressione (nuove diagnosi mediche)	0.80 (0.62, 1.02)	0.07
Depressione (nuova o pregressa diagnosi) che necessita di trattamento	0.93 (0.73, 1.18)	0.55

### Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica (RS) ha identificato 7 RCT (612 donne) che hanno valutato l'efficacia della supplementazione con DHA durante la gravidanza sulla frequenza di depressione post-partum. Tre dei sette trial includevano solo donne gravide con diagnosi di depressione maggiore in atto o precedente la gravidanza, i restanti invece donne gravide sane. La metanalisi dei risultati mostra che la supplementazione con DHA non riduce la frequenza di depressione post-partum (differenza media standardizzata: -0.025; IC95%: -0.184, 0.134) [1]. Una revisione sistematica ha invece valutato l'effetto sulla durata della gravidanza della supplementazione con DHA in gravidanze a elevato rischio. La supplementazione riduce il rischio di parto <34 settimane di età gestazionale (2 RCT, 291 donne; RR: 0.39; IC95%: 0.18, 0.84) ma non quello <37 settimane (3 RCT, 523 donne; RR: 0.99; IC95%: 0.9-1.1) [2]. Infine una revisione sistematica (6 RCT, 1280 donne) ha concluso che le prove di efficacia disponibili (pochi studi, di piccole dimensioni e tanto eterogenei fra loro da non permettere una metanalisi dei risultati) non supportano l'ipotesi che la supplementazione con DHA nelle donne in allattamento migliori lo sviluppo psicomotorio, l'acuità visiva del neonato, o riduca la frequenza di depressione materna post-partum [3].

#### Referenze

- Jans LA, et al. The efficacy of n-3 fatty acids DHA and EPA (fish oil) for perinatal depression. Br J Nutr 2010; 104: 1577-85
- Horvath A, et al. 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: 253-9
- Delgado-Noguera MF, et al. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. Cochrane Database Syst Rev 2010; 12: CD007901

### Che cosa aggiunge questo studio

La supplementazione in gravidanza, dalla 20° settimana fino al parto, con 800 mg di DHA, uno degli acidi grassi polinsaturi contenuti nell'olio di pesce, non riduce la frequenza di depressione materna post-partum né nel gruppo di donne non selezionate (2399 donne) né nel gruppo con diagnosi di depressione precedente o in atto (585 donne). La supplementazione inoltre non modifica lo sviluppo psicomotorio del neonato valutato a 18 mesi. Il DHA è invece efficace nel modificare la durata della gravidanza (riduce il rischio di pre-termine e aumenta quello di post-termine). Il trial rileva inoltre che, in Australia, la stragrande maggioranza di donne gravide assume già questa supplementazione (64% delle donne eleggibili erano escluse per questo motivo).

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** RCT multicentrico, in doppio cieco, con chiari criteri di inclusione ed esclusione delle donne. Generazione della sequenza random e allocation concealment ben condotti e descritti. Cecità in fase di valutazione della depressione potenzialmente inficiata dal possibile residuo odore di pesce nel gruppo trattamento.

**Esiti:** ben descritti e valutati tramite scale validate (EPDS per la donna, BSID III per il bambino): la mancata conferma clinica della depressione rilevata con EPDS è però un limite che gli stessi autori riconoscono. Non si può escludere un bias di classificazione per gli esiti valutati soggettivamente (diagnosi clinica di depressione e valutazione da parte dei genitori dello sviluppo comportamentale e adattativi del bambino). Per ridurre il rischio di bias, i genitori e i valutatori fino ai 12 mesi di vita del bambino non erano a conoscenza di quali sarebbero stati valutati.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** le donne arruolate nel trial sono mediamente più giovani (29 anni vs 31.5 anni), hanno più spesso un diploma superiore (63% vs 44%), fumano più spesso durante la gravidanza (30% vs 8%) delle donne che partoriscono in regione Emilia-Romagna (La nascita in Emilia-Romagna 2009). Non abbiamo dati italiani per comparare la frequenza di depressione precedente o in atto (25% delle donne incluse in questo studio) ma dati internazionali indicano una prevalenza di depressione maggiore e stato ansioso depressivo pari a 10-13%.

**Tipo di intervento:** non proporre la supplementazione con DHA è semplice, fattibile e non comporta costi aggiuntivi, anzi prevede un risparmio per le donne. Ma, come nel caso di raccomandazioni negative, l'impatto della disseminazione di questa conoscenza è difficile da prevedere: l'informazione non indipendente proveniente dalle ditte produttrici e la promozione da parte dei distributori di supplementazioni potrebbero ostacolare questo intervento.