



EXPERIMENTAL

A. Lanza



RIASSUNTO

La restrizione della crescita fetale (IUGR) ha una incidenza del 7,9%; le dimensioni del fenomeno sono in progressiva crescita negli USA, nonostante l'aumentata assistenza perinatale.

La IUGR ha pesanti conseguenze cliniche sia in termini di *outcome* perinatale che nell'età adolescenziale ed adulta (diabete, ipercolesterolemia, ipertensione, malattie cardiovascolari, atopia, asma).

La prevenzione della IUGR si basa su identificazione dei fattori di rischio e sorveglianza di sviluppo e benessere fetale.

I fattori di rischio della IUGR sono: materni, fetali, placentari ed ambientali; questi determinano anomala funzione placentare, inadeguato rifornimento da parte della madre di O₂ e nutrienti e diminuita capacità del feto ad utilizzare i nutrienti. La placenta funziona come *sensor* nutrizionale modulando la propria capacità di trasporto in relazione alla disponibilità di nutrienti offerti dalla madre.

– Scopo di questo lavoro è la prevenzione della IUGR.

A tal fine sono state selezionate, dal 2001 al I semestre del 2005, 25 donne gravide con rischio di IUGR. Oltre a 4 gravidanze (vedi testo), segnaliamo in particolare che:

6 gravide sono state trattate per rischio di malnutrizione materna (iperemesi gravidica protratta e intervallo tra 2 gravidanze < a 6 mesi) con 10 cps/die di SON Formula™, dalla 10^a alla 20^a sett. e 6 cps/die dalla 20^a sett. al termine: il peso dei 6 neonati era 3768 ± 84,4 g;

3 gravide con sindrome da ipercoagulazione e mancata perfusione di un'arteria uterina e 4 gravide con restrizione dello spazio enduterino (miomi e malformazioni uterine) hanno assunto 6 cps/die dalla 12^a alla 36^a sett. I neonati delle prime 3 pesavano 3000, 3100 e 3180 g; i neonati delle ultime 4 pesavano 3262 ± 135,1 g (peso ecografico stimato all'inizio della terapia 780 ± 80 g).

Due gravidanze gemellari sono state trattate con 10 cps/die dalla 10^a alla 36^a sett.; è stata annullata la discordanza di peso tra i gemelli, che alla nascita erano di 3250 e 3470 g (1^a gravida) e di 3200 e 3500 g (2^a gravida);

4 gravide con PROM alla 29^a-30^a sett. hanno assunto 10 cps/die fino alla 36^a sett.; il peso medio fetale è passato da 1342 ± 102,7 g a 3400 ± 77,7 g;

2 gravide con pregresso taglio cesareo e pericoloso assottigliamento del segmento uterino inferiore alla 32^a sett., hanno assunto 15 cps/die: in 3 sett. i pesi fetali sono passati da 1570 e 1610 g rispettivamente a 3000 e 3050 g.

Oltre al dato ponderale, a riprova dell'efficacia del trattamento, si segnala l'ottimo indice di Apgar alla nascita ed il regolare sviluppo statuponderale e neurologico di tutti i nati, alcuni dei quali hanno attualmente raggiunto i 5 anni di età.

Nel metabolismo proteico della gravidanza fisiologica vi è riduzione del ciclo dell'urea del 30% nel I trimestre e del 45% del III trimestre.

Vi è diminuzione dell'ossidazione e della deaminazione degli aminoacidi e, di conseguenza, una loro ripartizione verso la sintesi proteica.

Tutte queste modificazioni sono finalizzate all'aumento dei protidi per la madre e, successivamente, per il feto.

I risultati ottenuti con questo studio confermano che il metabolismo degli 8 aminoacidi essenziali contenuti in SON Formula™ va nella direzione

ATTI DEL XXI CONGRESSO NAZIONALE DI OMEOPATIA, OMOOSSICOLOGIA E MEDICINA BIOLOGICA
Milano, 20 Maggio – Roma, 27 Maggio 2006

LA PREVENZIONE DELLA INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION MEDIANTE MASTER AMINOACID PATTERN

INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION PREVENTION BY MASTER AMINOACID PATTERN

zione del metabolismo proteico della gravidanza fisiologica per il loro veloce assorbimento nel sangue materno e rapido passaggio transplacentare, come confermato da numerose evidenze cliniche e sperimentali.

L'aumento ponderale fetale osservato in tutti i casi trattati, particolarmente evidente nelle 4 gravidanze con PROM e più ancor evidente nelle 2 gravide con pregresso taglio cesareo, è documentato da questo primo studio *in vivo* nella donna che conferma i precedenti dati ottenuti nella pecora con una formulazione di aminoacidi somministrati per os ed endovena.

PAROLE CHIAVE GRAVIDANZA, RISCHIO DI DEFICIT DI SVILUPPO FETALE, MASTER AMINOACID PATTERN

SUMMARY: The Intrauterine Growth Restriction (IUGR) has an incidence of 7.9%; the phenomenon continues to grow in the U.S.A. in spite of the increased perinatal treatment.

IUGR has important clinical consequences concerning perinatal, adolescent and adult outcomes (diabetes, hypercholesterolemia, high blood pressure, cardiovascular diseases, atopy, asthma). IUGR prevention is based on risk factors detection and foetus development and wellbeing monitoring. IUGR risk factors are maternal, foetal, placental and environmental; they cause anomalous placental function, inadequate supply of O₂ and nutrients from the mother and foetus decreased capacity to use nutrients.

The placenta acts as a *nutritional sensor* by modulating its own transport capacity according to the availability of nutrients supplied by the mother.

– The aim of this study is the prevention of IUGR. To that end – from 2001 to the first half of 2005 – 25 pregnant women with risk factors of Intrauterine Growth Restriction have been selected. Moreover 4 pregnancies (see text), we highlight that:

6 pregnant women were treated because of maternal malnutrition risk (prolonged pregnancy hyperemesis and inter pregnancy interval < 6 months) with 10 tablets of SON Formula™ per day from the 10th to the 20th week and 6 tablets per day from the 20th week to the delivery: the weight of the 6 newborns was 3768 ± 84.4 g;

3 pregnant women affected with hypercoagulation syndrome and occlusion of a uterine artery and 4 pregnant women with intrauterine space restriction

(myomas and uterine malformations) have taken 6 tablets per day from the 12th to the 36th week. The newborns of the first 3 women weighted 3000, 3100 and 3180 g, the newborns of the other 4 women weighted 3262 ± 135.1 g (the estimated ultrasound weight at the beginning of the therapy was 780 ± 80 g); 2 twin pregnancies were treated with 10 tablets per day from the 10th to the 36th week; the weight difference between the 2 twins was avoided and at the delivery their weight was 3250 and 3470 g (1st woman) and 3200 and 3500 g (2nd woman); concerning the 4 women with PROM, 10 tablets per day were administered from the 29th-30th week to the 36th week; the foetal average weight passed from 1342 ± 102.7 g to 3400 ± 77.7 g; the 2 pregnant women who previously underwent a Caesarean had a reduction of the inferior uterus segment at the 32nd week, were administered with 15 tablets per day; in 3 weeks the foetal weight passed from 1570 and 1610 g to 3000 and 3050 g respectively.

Beyond the ponderal data, as a proof of the treatment effectiveness, the very good Apgar index at the delivery and the regular weight and neurological development of every newborn (some of them now have 5 years of age) has to be highlighted.

Within the physiological pregnancy protein metabolism, there is a reduction of 30% during the 1st quarter and 45% during the 3rd quarter in the urea cycle. Moreover, there is a decrease in oxidation and amino acid deamination and, as a consequence, their division towards protein synthesis.

All these changes have the aim of increasing the proteins for the mother and, subsequently, for the foetus.

The results of this study confirm that the 8 essential amino acids (contained in SON Formula™) metabolism helps the proteins metabolism of physiological pregnancy due to their prompt absorption into the maternal blood and the fast transplacental transformation as confirmed by a number of clinical and experimental evidences.

The foetal weight increase observed in all the cases, especially manifest in the 4 pregnancies with PROM is more obvious in the 2 pregnant women with previous Caesarean, is proven by the present study *in vivo* on women – the first – confirming the previous results obtained on the sheep by means of a formulation of amino acids administered per os and intravenous injection.

KEY WORDS: PREGNANCY, RISK OF INTRAUTERINE GROWTH DEFICIENCY, MASTER AMINOACID PATTERN

INTRODUZIONE

Tradizionalmente, per definire il ritardo di crescita endouterino si fa riferimento al peso alla nascita, distinguendo i neonati in *piccoli* per l'età gestazionale (SGA, < 10° centile) ed *appropriati* (AGA, 10° - 90° centile) (1).

La morbilità nel periodo prenatale non può essere predetta con sufficiente accuratezza dalla convenzionale classificazione del peso alla nascita (2).

– Il termine di deficit di sviluppo intrauterino deve essere riservato ai feti nei quali, sulla base di almeno **due** misurazioni dei parametri ecografici di crescita, si osserva anomala crescita rispetto al proprio potenziale di sviluppo (3).

Le misurazioni più comunemente usate nella valutazione della crescita fetale sono *circonferenza cranica, circonferenza addominale, loro rapporto e lunghezza del femore* (4).

La stima del peso fetale risulta da formule integranti diversi parametri (generalmente *diametro biparietale, circonferenza addominale e lunghezza del femore*) con un errore medio del 10% (5, 6).

Presupposto essenziale per la corretta valutazione dell'accrescimento fetale è la precisa età gestazionale, dato acquisito mediante biometria nel I trimestre. Nella forma più grave di deficit di sviluppo intrauterino (*Intrauterine Growth Restriction - IUGR*), il feto reagisce al diminuito apporto di sostanze nutritive ed ossigeno con risposta cardio-circolatoria di adattamento. Aumenta il flusso ombelicale che passa attraverso il dotto venoso e si riduce quello destinato al fegato. Una quota maggiore di sangue ossigenato entra nella vena cava inferiore e poi nel cuore. Contemporaneamente, si modificano le resistenze arteriose nella circolazione fetale, con vasodilatazione a livello di encefalo e miocardio e vasocostrizione viscerale e muscolare.

Questo determina redistribuzione dell'*output* cardiaco che favorisce cuore e cervello e sacrifica muscoli e visceri, determinandone deficit di accrescimento. Questa prima fase di adattamento (*brain sparing effect*) – se persiste lo stato di

ipossia – può peggiorare lo stato di privazione nutrizionale, causando progressivo deterioramento delle condizioni fetali.

Dopo questi brevi cenni di fisiopatologia del deficit di crescita fetale endouterina, identifichiamo i possibili fattori di rischio di deficit di sviluppo fetale in gravidanze non complicate da preclampsia e/o IUGR.

I fattori di rischio materni, fetali, placentari e demografici sono esposti in **TAB. 1**.

► Le gravide oggetto di questo studio presentavano i fattori di rischio di deficit di sviluppo fetale (**TAB. 2**).

Il meccanismo patogenetico che causa deficit di crescita endouterina è la malnutrizione materna (iperemesi, gravidanze troppo ravvicinate nel tempo o spazio endouterino ristretto) o l'inadeguato rifornimento di nutrienti al feto attraverso la placenta per alterazione strutturale, di impianto, ridotta perfusione o per gravidanza multipla monoorale.

Anche per il danno fetale in prematurità è stata rivalutata l'importanza della nutrizione materna (19).

Pertanto, se l'ambiente endouterino è il fattore principale che condiziona crescita e sviluppo fetale, la nutrizione materna ne è l'aspetto fondamentale (20, 21). Risulta, quindi, importante considerare i punti essenziali della fisiopatologia nutrizionale in gravidanza e della fisiopatologia del trasporto e del metabolismo placentare dei nutrienti.

FISIOPATOLOGIA NUTRIZIONALE IN GRAVIDANZA

La nutrizione fetale è determinata dalla quantità di nutrienti assunti con la dieta dalla madre e dalle sue scorte, dalla trasmissione dei nutrienti alla placenta e dalle capacità di trasferimento al feto.

Nel circolo materno, la concentrazione della maggior parte dei nutrienti diminuisce dalla fine delle prime 10 settimane di gestazione e si attesta su valo-

ri inferiori rispetto a quelli pregravidici fino al parto.

Questa diminuzione nella concentrazione plasmatica dei nutrienti occorre prima dell'espansione del volume plasmatico che ammonta a 50 ml alla 10^a settimana e a 800 ml alla 20^a settimana (20). Ciò spiega l'improvvisa diminuzione della concentrazione di nutrienti circolanti.

Il rapido sviluppo fetale nella seconda metà della gravidanza induce cambiamenti nel metabolismo materno: ≈ il 60% dell'incremento del metabolismo basale occorre in questa fase quando il costo metabolico della sintesi dei tessuti fetali è maggiore.

Le scorte materne di grasso sono acquisite tra la 10^a e la 30^a settimana di gravidanza prima che le richieste energetiche fetali raggiungano l'apice.

Approssimativamente, 3,3 Kg di grasso sono depositati nelle scorte materne, quantità corrispondente ad una riserva energetica di circa 30.000 Kcal.

L'aumento del metabolismo basale è uno dei fattori che influenzano maggiormente il dispendio energetico in gravidanza e ammonta a 5% (I trimestre), 15% (II trimestre) e 24% (III trimestre) in donne con Body Mass Index (BMI) normale o basso.

L'aumento è maggiore (7%, 16% e 38% rispettivamente) nelle donne con elevato BMI, corrispondente ad un maggior aumento di peso e massa magra (21).

Nelle donne con BMI normale, la richiesta energetica rimane pressoché invariata nel I trimestre: ammonta a 350 Kcal/die nel II trimestre e a 500 Kcal/die nel III trimestre (21).

Per proteggere lo sviluppo fetale e conservare l'energia necessaria a soddisfare la domanda, l'organismo innesca uno o più dei seguenti meccanismi: riduzione nella velocità di sintesi di lipidi e delle riserve di grasso materno; cambiamenti nell'attività fisica della madre; aumento del consumo di cibo e, quindi, dell'introito di energia (20).

La barriera placentare tra circolo materno e fetale è costituita dal trofoblasto che agisce come un *singolare* epitelio.

La membrana apicale del sinciziotrofoblasto, membrana microvillosa, è in

contatto diretto con il sangue venoso materno dello spazio intervilloso; la membrana basale è, invece, responsabile della circolazione fetale dal circolo ombelicale ai villi placentari (22).

– La placenta non è semplice organo che fornisce nutrienti al feto, ma esercita intensa attività metabolica e consumo

di ossigeno pari a quello del feto, il cui peso è 10 volte superiore.

Fino al 70% del glucosio proveniente dal circolo materno è metabolizzato nella placenta (23). Qui si rileva gliconeogenesi anche se in misura molto inferiore a quella di fegato e rene e simile ai valori più bassi di quella del muscolo striato (24).

Il meccanismo con cui il glucosio entra ed esce dal sinciziotrofoblasto placentare dipende da proteine vettrici espresse nella membrana microvillosa e basale: la principale è la Glut-1, anche se sono state reperite altre proteine dedicate a questa funzione (25, 26). Se il glucosio è il principale combustibile fe-

TAB. 1

FATTORI DI RISCHIO DI DEFICIT DI SVILUPPO FETALE (7; 18)	
FATTORI MATERNI	
●	Malattie croniche: ipertensione, malattie renali, diabete mellito, malattie del collagene (lupus eritematoso diffuso)
●	Malattie da ipercoagulazione: trombofilia congenita, sindrome da anticorpi antifosfolipidi
●	Condizioni materne di permanente ipossia: alta montagna, patologia polmonare o cardiaca cronica, anemia con Hb < 9 g%
●	Condizioni di malnutrizione materna: malnutrizione, iperemesi gravidica persistente, gravidanze in età adolescenziale, intervallo tra 2 gravidanze < a 6 mesi
●	Sostanze tossiche assunte dalla madre: tabacco, alcol, farmaci, cocaina, eroina, contaminanti dell'acqua potabile, cibi, particolato atmosferico
●	Restrizione dello spazio endouterino: malformazioni, miomi uterini
FATTORI FETALI	
●	Anomalie del cariotipo: trisomia 13, trisomia 18, trisomia 21, monosemia x
●	Altre anomalie cromosomiche: delezione di autosomi, duplicazione di cromosomi, cromosomi ad anello, disomie uniparentali
●	Malattie genetiche: acondroplasia, sindrome di Bloom
●	Anomalie congenite: sindrome di Potter, sindrome di Silver Russel
●	Infezioni endouterine: cytomegalovirus, parvovirus, herpes virus, HIV, rosolia, toxoplasma, malaria
●	Prematurità
FATTORI PLACENTARI	
●	Alterazioni strutturali macroscopiche della placenta: arteria ombelicale singola, inserzione velamentosa del funicolo, placenta bilobata, emangioma placentare, placenta circumvallata, placenta succenturiata, placentati, infarti placentari, mosaicismo placentare
●	Alterata perfusione utero-placentare: ridotta o assente perfusione di un'arteria uterina, anomalie di impianto (placenta accreta)
●	Placenta previa
FATTORI DEMOGRAFICI	
●	Età materna: molto giovane o attempata
●	Peso ed altezza della madre
●	Fattori razziali paterni e materni
●	Parità: nulliparità o grande multiparità
●	Anamnesi materna di precedenti parti con deficit di crescita endouterina
●	Gravidanze multiple

tale insieme ai lipidi (27), gli **aminoacidi giocano un ruolo vitale nello sviluppo del feto**. Sono i componenti elementari della sintesi di catene proteiche e precursori essenziali per la sintesi di sostanze non proteiche ma biologicamente importanti [ossido nitrico, poliammine, neurotrasmettitori, glicoprotidi, nucleotidi purinici e pirimidinici, creatina, carnitina, porfirine, melatonina, melanina e sfingolipidi (28, 29)].

Il livello plasmatico materno di aminoacidi in gravidanza, a partire già dal I trimestre, è del 20-25% inferiore rispetto ai valori pregravidici.

Tutti gli aminoacidi risiedono nello spazio intervilloso con concentrazione del 186%, più elevata rispetto a quella del sangue venoso materno.

La loro concentrazione nella vena ombelicale è del 103% rispetto a quella del sangue venoso materno: questo è in accordo con un meccanismo di trasporto attivo (30, 31).

Vi sono almeno 15 diversi sistemi di trasporto degli aminoacidi espressi nel trofoblasto (32).

I sistemi di trasporto A, L e y^+L sono fondamentali per il trasferimento di aminoacidi dentro e fuori la placenta. Ogni sistema possiede definite associazioni di protidi monomerici o eterodimerici, diversi substrati e può essere Na^+ dipendente o Na^+ indipendente.

Per gli **aminoacidi**, la placenta non è solo organo di trasporto, bensì **sede di attivo metabolismo**. Il feto richiede grandi quantità di glicina (33) secreta mediante reazione catalizzata dalla serina idrossimetil transferasi (34) con bassa attività nella placenta umana (33).

Le tre principali fonti di glicina per il feto sono: il passaggio transplacentare di glicina – limitato – (35, 36); il passaggio transplacentare della serina – rapido – (37); la biosintesi fetale di serina da altre fonti (come il glucosio attraverso il 3 fosfoglicerato).

Il glutammato viene rilasciato dal fegato fetale alla placenta in modo simile alla serina, il che suggerisce un unico ruolo per entrambi gli aminoacidi non essenziali (38, 39).

I tre aminoacidi a catena ramificata (valina, leucina, isoleucina) sono captati

dalla circolazione uterina in misura maggiore rispetto al loro rilascio nel circolo ombelicale (38) e vengono deaminati nella placenta con formazione del rispettivo chetoacido (40) per azione di amino transferasi; tale transaminazione fornisce alla placenta residui azotati utilizzati per la sintesi del glutammato, oltre che per altre funzioni metaboliche placentari.

La glutamina proviene dal circolo materno ma è anche prodotta dal glutammato nella placenta e rilasciata nel circolo fetale ove – a livello epatico – è trasformata per il 45% in glutammato che dal fegato fetale è rilasciato alla placenta (39). Solo una piccola frazione di glutammato prelevato dal circolo fetale (5%) ritorna al feto come glutamina (40). La maggior parte di glutammato placentare subisce ossidazione (39) catalizzata dalla glutammatodeidrogenasi che può utilizzare NAD^+ e $NADP^+$ con formazione di $NADH$ o $NADPH$ e chetoglutarato.

L'insieme delle reazioni catalizzate da aminotransferasi e glutammatodeidrogenasi provoca formazione di NH_4^+ , presente nella circolazione uterina e nella vena ombelicale. Poiché il ciclo dell'urea è trascurabile, l'ammoniaca è il prodotto finale della deaminazione degli aminoacidi.

Anche i tessuti fetali producono NH_3 . Questa disposizione di prodotti azotati può essere utilizzata dal fegato fetale mediante formazione di un ciclo metabolico tra fegato fetale (che utilizza l' NH_3 per produrre composti azotati come aminoacidi) e placenta [che utilizza gli aminoacidi e produce NH_3 attraverso la loro deaminazione (41)]. Uno scambio simile – ma meno definito – avviene per l'asparagina trasformata nel feto in aspartato captato dalla placenta (41).

L'alanina presente nel sangue fetale deriva da quella materna (per passaggio diretto transplacentare) soltanto per l'8% (secondo altri A.A. dal 9 al 15%). La maggior parte dell'alanina che dalla placenta passa al feto risulta dalla scissione delle proteine placentari e dalla sintesi dal piruvato, attraverso reazioni di transaminazione (40).

Circa il 90% della leucina del plasma fetale deriva dal circolo materno e solo il 10% dalla scissione di proteine placentari e fetali (39). Circa 1/6 della quota di leucina captata dal circolo fetale viene ossidata nel feto e circa la metà viene riconferita alla placenta come acido chetoisocaproico (39).

PASSAGGIO AL CIRCOLO FETALE DI AMINOACIDI SOMMINISTRATI ALLA MADRE

Vi sono numerose evidenze cliniche e sperimentali del passaggio al circolo fetale degli aminoacidi somministrati alla madre.

In gravidanza normale, dopo somministrazione *a bolo* dei 9 aminoacidi essenziali, un gruppo passa rapidamente nella circolazione fetale (leucina, isoleucina, valina, metionina e fenilalanina), un altro gruppo attraversa la placenta più lentamente (lisina, treonina e istidina); il flusso transplacentare del triptofano è intermedio (40). Dopo infusione di 2 aminoacidi essenziali (leucina e fenilalanina) e di 2 aminoacidi non essenziali (prolina e glicina), la percentuale di captazione fetale per gli aminoacidi non essenziali è 1/4 rispetto a quella degli essenziali (39).

Leucina e fenilalanina marcate, infuse *a bolo* nel circolo materno, entrano nel circolo fetale in 15 minuti (36).

Geddie e Coll. (42) sono giunti alle stesse conclusioni paragonando il trasporto di leucina, serina e glicina nella placenta di pecora.

Timmerman e Coll. (43), sempre nella pecora, hanno osservato rapida comparsa di alanina marcata nel circolo fetale dopo somministrazione alla madre. La concentrazione di aminoacidi nel sangue materno è determinante per la capacità di trasporto e, in definitiva, per il rifornimento fetale degli stessi (40).

Nella pecora, la *clearance* placentare è molto rapida per valina, leucina, isoleucina, fenilalanina e metionina; le differenze nel passaggio transplacentare sono causa diretta della differenza di concentrazione nel plasma materno (44, 45). Analoghi risultati sono stati ot-

	n° casi
Trombofilia congenita	1
Iperemesi gravidica oltre la 18ª settimana	3
Intervallo tra una gravidanza e l'altra < 6 mesi	3
Utero didelfo	2
Miomi intramurali dell'utero sintomatici	2
Placenta previa	3
Inserzione velamentosa del funicolo	1
Gravidanza gemellare	2
Prematurità da PROM alla 30ª settimana	4
Prematurità alla 30ª settimana per spessore del SUI < 3 mm	2
Occlusione di un'arteria uterina	2

TAB. 2

Gravidanze a rischio di deficit di sviluppo fetale.
- Casistica.

tenuti utilizzando singoli aminoacidi come alanina, leucina, lisina, treonina e glicina (46, 50) e non miscele di questi. Tuttavia, per inibizione competitiva tra aminoacidi con trasportatori comuni, quando un ampio gruppo di aminoacidi viene somministrato simultaneamente, aumenta la captazione di alcuni aminoacidi nel circolo ombelicale (44, 45, 51). Queste osservazioni hanno impatto pratico notevole in quanto l'infusione o la somministrazione orale in una donna gravida di più aminoacidi può causare squilibrio nella captazione di aminoacidi da parte del feto stesso (40).

– Gli aminoacidi essenziali sono indispensabili alla sintesi di protidi in proporzioni specifiche necessarie per la formazione del polisoma.

Alterando queste proporzioni con la limitazione di un singolo aminoacido, la produzione del polisoma può diminuire e, di conseguenza, decresce la sintesi di protidi. Poiché gli aminoacidi essenziali del feto devono essere importati dalla madre, una minore disponibilità di questi può rallentare la sintesi di protidi nel feto (52).

Fernstrom e Wurtmann (53) hanno dimostrato che la disponibilità di un aminoacido trasportato è strettamente correlata alla disponibilità dei siti del trasportatore. I siti sul sistema di trasporto L per gli aminoacidi essenziali neutri sono saturabili: questi composti organici

competono per il trasporto nel sistema.

► Data l'importanza degli aminoacidi essenziali per lo sviluppo del feto e, come indicato, le grandi differenze nel trasporto ed utilizzo dei singoli aminoacidi, è stato studiato *in vivo* l'effetto della loro somministrazione in gravide con **fattori di rischio di deficit di sviluppo fetale** per l'ottenimento di un regolare sviluppo del feto.

– A tal fine, è stata somministrata una formulazione per os di 8 aminoacidi essenziali in proporzioni ben definite: leucina, valina, isoleucina, lisina, fenilalanina, treonina, metionina e triptofano.

PAZIENTI E METODI

Oggetto del presente studio sono state **25 gravide a rischio di deficit di sviluppo fetale**:

- 1 di 34 anni con trombofilia congenita;
- 3 con iperemesi gravidica oltre la 18ª settimana e notevole limitazione alimentare, specie proteica: in una si rileva anche competizione per i nutrienti tra organismo fetale e materno;
- 3 con intervallo tra una gravidanza e l'altra < a 6 mesi [l'intervallo < 6 mesi tra 2 gravidanze causa malnutrizione per mancato adattamento anatomo-funzionale dell'utero (20)]:

2 terzigravide di 28 e 31 anni, una secondigravida di 29 anni;

- 4 per processo di restrizione dello spazio endouterino: 2 primigravide di 28 e 29 anni con utero didelfo; 2 con miomi intramurali deformanti la cavità uterina: una primigravida di 32 anni, l'altra terzigravida di 34 anni con gravidanza a termine e aborto alla 12ª settimana;
- 3 per placenta previa margino-centrale di cui 2 secondigravide di 33 e 34 anni e una secondigravida di 36 anni;
- 1 (primigravida) di 29 anni per inserzione velamentosa del funicolo;
- 2 (gravide gemellari) di 31 e 32 anni indotte da FIVET;
- 4 con rottura prematura delle membrane alla 30ª settimana e minaccia di parto prematuro: 2 primigravide di 29 e 31 anni, una secondigravida di 28 anni ed una quartigravida di 37 anni con gravidanza a termine, aborto spontaneo alla 12ª settimana ed interruzione terapeutica alla 20ª settimana;
- 2 di 35 e 36 anni alla 32ª settimana, sottoposte a 2 pregressi tagli cesarei, presentavano assottigliamento del segmento uterino inferiore con spessore ecograficamente valutato < 3mm;
- 2 primigravide di 33 e 35 anni per occlusione di un'arteria uterina associata a sindrome antifosfolipidica.

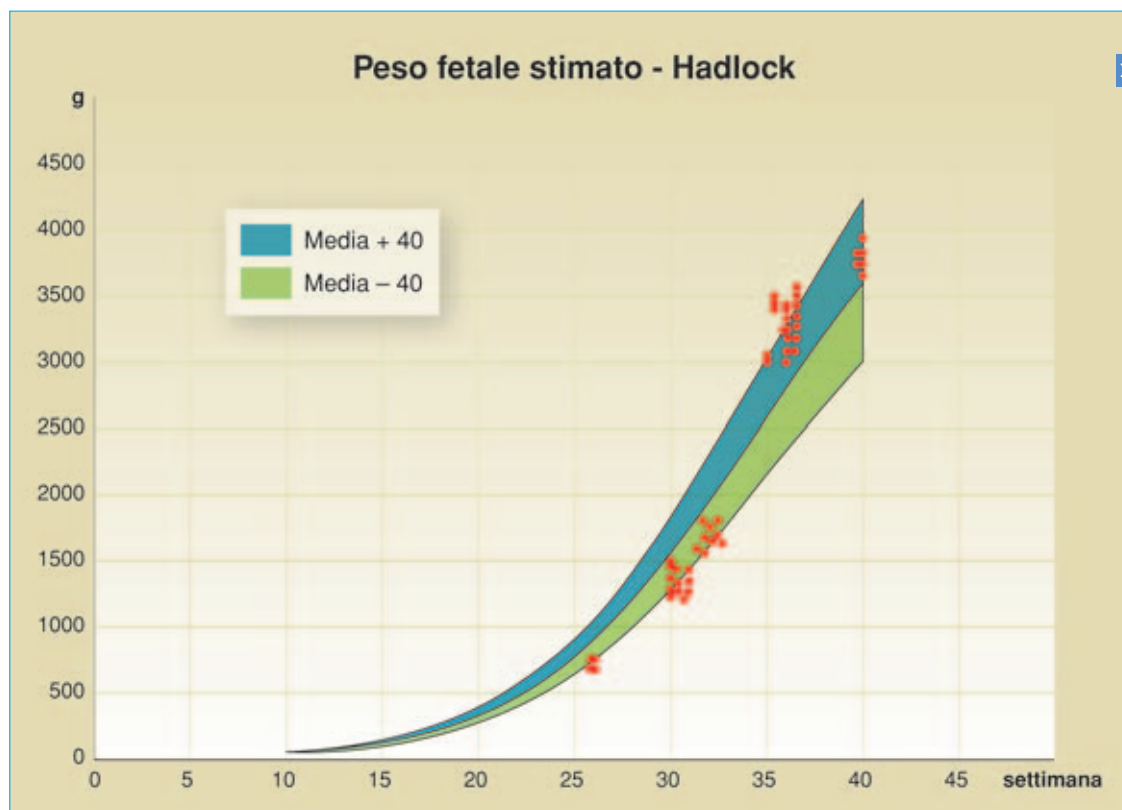


FIG. 1

– Nel trattamento preventivo è stato somministrato **Son Formula™ compresse**.

Ogni compressa contiene: 0,148 g di L-isoleucina, 0,198 g di L-leucina, 0,158 g di L-valina, 0,138 g di L-lisina, 0,069 g di L-metionina, 0,128 g di L-fenilalanina, 0,108 g di L-treonina, 0,039 g di triptofano.

Per lo studio dello sviluppo fetale endouterino è stata utilizzata la curva di Hadlock e Coll. (54) (FIG. 1), una regressione lineare. Le curve rappresentano il 50° centile, il 90° centile ed il 10° centile di sviluppo fetale su una popolazione di 392 donne di razza bianca, classe media e storia mestruale sicura, seguite longitudinalmente dalla 10^a alla 41^a settimana.

RISULTATI

Le 25 donne trattate dal 2001 al primo semestre 2005 avevano età media di 30 anni (età min. = 18; età max. = 36).

– Le 6 gravide trattate per rischio di malnutrizione materna (iperemesi gravidica protratta e intervallo tra due gravidanze < a 6 mesi) hanno assunto 10 compresse di Son Formula™/die dalla 10^a alla 20^a

settimana di gravidanza e, in seguito, 6 compresse/die fino a termine di gestazione. Alla 31^a settimana il peso ecografico era $1423 \pm 111,1$ g; alla nascita il peso dei neonati era $3768 \pm 84,4$ g.

– Le 4 gravide con restrizione dello spazio endouterino (miomi e malformazioni uterine) hanno assunto 6 compresse/die dalla 12^a settimana fino al parto – 36^a settimana – espletato con taglio cesareo per contrazioni uterine, perdite ematiche e mancata dilatazione del collo uterino. Il peso dei quattro feti era $3262 \pm 135,1$ g.

– Le 3 gravide con sindrome da ipercoagulazione o occlusione di un'arteria uterina, hanno assunto 6 compresse/die dalla 12^a alla 36^a settimana. Alla 32^a settimana il peso ecografico stimato era 1590, 1650 e 1700 g; il peso alla nascita 3000, 3100 e 3180 g rispettivamente.

– Le 4 gravide con fattori placentari di rischio, hanno assunto 8 compresse/die dalla 26^a alla 36^a settimana; la diagnosi ecografica di placenta previa (marginale-centrale) e di inserzione velamentosa del funicolo è stata fissata alla 26^a settimana; il peso dei feti stimato ecograficamente era $731 \pm 36,18$ g; alla 32^a

settimana il peso ecografico era $1693 \pm 73,6$ g.

Il parto è stato espletato mediante taglio cesareo alla 36^a settimana; dopo 10 settimane di trattamento, il peso dei quattro feti era $3371 \pm 109,4$ g.

La dose è stata di 10 compresse/die nelle due gravidanze gemellari dalla 10^a alla 36^a settimana e nelle 4 gravide con PROM dalla 30^a alla 36^a settimana.

– Nelle 2 gemellari è stata annullata la discordanza di sviluppo tra i gemelli che incide in $\approx 47\%$ dei casi.

In entrambi i casi, il parto è stato espletato con taglio cesareo alla 36^a settimana ed il peso dei gemelli nella gravida di 31 anni – che alla 30^a settimana era 1200 e 1400 g – alla nascita era rispettivamente 3250 e 3470 g; nella gravida di 32 anni – che alla 30^a settimana era 1280 e 1510 g – alla nascita era rispettivamente 3200 e 3500 g.

– Nelle 4 PROM, alla 30^a settimana, il peso medio stimato ecograficamente dei feti era $1342 \pm 102,7$ g, al termine del trattamento alla 36^a settimana (2 hanno partorito per via vaginale e 2 con taglio cesareo) era $3401 \pm 77,7$ g.

– Nelle 2 gravide con pregresso taglio cesareo ed assottigliamento del seg-

mento uterino inferiore < 3mm alla 32^a settimana, il trattamento è stato, oltre al riposo assoluto, di 15 compresse/die fino alla 35^a settimana quando è stato eseguito il taglio cesareo, per minaccia di rottura dell'utero.

Alla 32^a settimana i feti avevano un peso ecografico stimato di 1570 e 1610 g. Dopo 3 settimane di trattamento, alla 35^a settimana, di 3000 e 3050 g rispettivamente.

Tutti i neonati alla nascita avevano peso > 3000 g; indice di Apgar ≥ 7 nel primo minuto e ≥ 8 nel quinto minuto.

Lo sviluppo statuponderale e neurologico risultava nella norma per tutti.

► Riportando i valori dei pesi ecografici stimati ed i pesi alla nascita sulla curva di Hadlock e Coll., si evidenzia come i feti delle donne a rischio di deficit di sviluppo fetale, per effetto del trattamento con Son FormulaTM, **abbiano migliorato in modo significativo il proprio potenziale di sviluppo.**

La tollerabilità delle compresse è stata ottima in tutti i casi. Nelle iperemesi gravidiche si è registrato solo occasionalmente vomito di 1-2 compresse in cui era stata suddivisa la dose giornaliera. Tutte le gravide sono state sottoposte ad esami ematochimici routinari ogni 5 settimane circa, comprendenti esame emocromocitometrico, glicemia, Hb glicata, uricemia, creatinina, transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaglutamiltranspeptidasi, test completi della coagulazione e tracciato elettroforetico proteico: in nessun caso si sono rilevate variazioni dei parametri studiati causate dalla somministrazione di Son FormulaTM. L'emoglobina eritrocitaria che, per effetto dell'emodiluzione gravidica, diminuisce dopo la 26^a settimana, nei casi studiati è in media di 12 g % ed assicura buona ossigenazione placentare.

DISCUSSIONE

In gravidanza, si osserva netto aumento di protidi nell'organismo materno (più come massa viscerale che muscolare) e nel feto. Per la sintesi proteica, è necessaria un'elevata quantità di aminoacidi non essenziali che provengono

dalla dieta materna e dalle sintesi endogene nel fegato e nella placenta (55).

La maggiore richiesta quantitativa concerne alcuni aminoacidi non essenziali; tuttavia, il feto necessita – per il proprio accrescimento – adeguato rifornimento di aminoacidi essenziali. Poiché questi non sono sintetizzati dall'organismo umano, una diminuzione della loro disponibilità rallenta la sintesi proteica nel feto (52).

Sulla base dei risultati ottenuti, la somministrazione di una formulazione per os di 8 aminoacidi essenziali **aumenta il peso fetale in tutti i casi trattati.**

I vantaggi pediatrici per questi neonati con migliorato potenziale di sviluppo ponderale derivano dal fatto che l'incremento corporeo non è conseguenza dell'aumento dell'adipe o dallo stato di imbibizione ma è il risultato di un **regolare sviluppo della massa magra.**

Da qui, la buona attività muscolare che si riflette sull'Apgar. Il calo ponderale fisiologico è estremamente modesto, soprattutto nei gemelli, essendo legato allo stato di idratazione dei tessuti neonatali. Il riflesso della suzione è ottimo: si predilige pertanto l'allattamento al seno (se lattogenesi sufficiente) con gli innegabili vantaggi.

Anche a domicilio, il neonato ha vita autonoma migliore e, anche se non ha potuto avvalersi per cause materne del latte della madre, si alimenta adeguatamente con l'allattamento artificiale.

Un neonato di peso superiore a 3 Kg è meno fragile e reagisce meglio alle infezioni. Oltre al dato ponderale, a riprova dell'efficacia del trattamento, deve essere evidenziato il regolare sviluppo statuponderale e neurologico in tutti i nati, alcuni dei quali hanno attualmente raggiunto i 5 anni di età.

– Il MAP (*Master Aminoacid Pattern*) è rapidamente e completamente assorbito nei primi 100 cm dell'intestino tenue materno e in soli 23 minuti entra nel sangue (56, 57).

La concentrazione di aminoacidi essenziali circolanti nel sangue materno condiziona fortemente la capacità del loro trasporto transplacentare e, in definitiva, il rifornimento fetale (40, 45).

La placenta agisce come *sensore nutri-*

zionale, ovvero modula la propria capacità di trasporto in relazione alla disponibilità di nutrienti offerti dalla madre (58).

L'importanza della nutrizione materna è stata recentemente rivalutata anche nella prevenzione del parto prematuro (19).

L'infusione di una soluzione di aminoacidi comprendente aminoacidi essenziali determina nei feti di pecora aumento del *turnover* e sintesi proteica e diminuzione della proteolisi.

L'arginina – aminoacido semiessenziale – invece, pur essendo importante per numerose funzioni (per es.: sintesi di poliamine e NO) non agisce allo stesso modo, probabilmente perché induce maggior sintesi di NO, seguita da vasodilatazione e redistribuzione del *blood flow* (59).

L'aumento della sintesi proteica dopo infusione di aminoacidi è conseguenza del fatto che gli aminoacidi ne sono il substrato fondamentale. L'effetto inibitorio sulla proteolisi è – almeno in parte – determinato dalla riduzione dell'attività dei proteosomi.

In definitiva, l'infusione della soluzione degli aminoacidi ha grande impatto – nella pecora – sulla velocità delle sintesi proteiche ed è una buona strategia terapeutica per promuovere l'accrescimento fetale (60). Charlton e Johengen (60, 61) hanno prevenuto la restrizione della crescita endouterina nella pecora con somministrazione di aminoacidi per os ed endovena.

I nostri risultati confermano, pertanto, in *human foetus* quanto osservato nella pecora da De Boo e Coll. (59) e da Charlton e Johengen (60, 61).

Dai lavori di Lucà-Moretti (56-57), si evince che Son FormulaTM garantisce sintesi proteica: il 99% degli aminoacidi che lo compongono sono utilizzati come monomeri per la sintesi dei protidi e rilasciano meno dell'1% di scorie azotate.

Nel metabolismo proteico della gravidanza fisiologica si registra riduzione del ciclo dell'urea del 30% nel I trimestre e del 45% nel III trimestre con diminuzione della concentrazione plasmatica dell'alanina (20). Ciò causa di-

minuzione dell'ossidazione di aminoacidi e, di conseguenza, una loro riparazione verso la sintesi proteica.

– Il risultato dello studio evidenzia che nelle gravidanze trattate a rischio di deficit di sviluppo fetale si è ottenuto – con il MAP – il ripristino della fisiologia del metabolismo proteico e, quindi, il benessere fetale in tutti i casi trattati.

• I risultati qui riportati sono i primi ottenuti *in vivo* sul feto umano mediante somministrazione di Son Formula™ alla madre. ■

Bibliografia

- Battaglia F.C., Lubchenco L.O. – A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.*; **1967**. 71, 159.
- Patterson R.M. - Analysis of birth weight percentile as a predictor of perinatal outcome. *Obstet Gynecol.*; **1986**. 68, 459.
- Altman D.G., Hytten F.E. – Assessment of fetal size and fetal growth in: *Effective Care in pregnancy and Childbirth*. Oxford University Press, Oxford; **1989**. 411.
- Chang T.C., Robson S.C., Boys R.J. et Al. – Prediction of the small for gestation age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.*; **1992**. 80, 1030.
- Warsof S.L., Gohari P., Berkowitz R.L. et Al. – The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J. Obstet Gynecol.*; **1977**. 128, 881.
- Shepard M.J., Richards V.A., Bercowitz R.L. et Al. – An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J. Obstet Gynecol.*; **1982**. 142, 47.
- Brodsky D., Christou H. – Current concepts in intrauterine growth restriction. *J. Intensive Care Med.*; **2004**. 19, 307–319.
- Resnik R. – Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.*; **2002**. 99, 490–496.
- Ergaz Z., Avgil M., Ornoy A. – Intrauterine growth restriction – etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reproductive Toxicology*; **2005**. 20, 301–322.
- Lin C.-C., Santolaya-Forgas J. – Current concepts of fetal growth restriction: part I. causes, classification, and patho-physiology. *Obstet Gynecol.*; **1998**. 92, 1044-1055.
- Martinelli P., Grandone E., Coalizzo D. et Al. – Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica*; **2001**. 86, 428–431.
- Heilmann L., von Tempelhoff G.F., Pollow K. – Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost*; **2003**. 9, 143–150.
- Little M.P., Brocard P., Elliott P., Steer P.J. – Haemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study. *Am. J. of Obstet. and Gynecol.*; **2005**. 193, 220-226.
- Wu G., Bazer F.W., Cudd T.A. et Al. – Maternal nutrition and fetal development. *J. Nutr.*; **2004**. 134, 2169–2172.
- King J.C. – The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J. Nutr.*; **2003**. 133, 1732–1736.
- Zhu B.P., Rolfs R.T., Nangle B.E., Horan J.M. – Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N. Engl. J. Med.*; **1999**. 340, 589–594.
- Chauhan S.P., Shields D. et Al. – Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J. Reprod Med.*; **2004**. 49, 279–284.
- Garite T.J., Clark R., Thorp J.A. – Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J. Obstet Gynecol.*; **2004**. 19, 481–7.
- Luke B. – The evidence linking maternal nutrition and prematurity. *J. Perinat Med.*; **2005**. 33, 500–505.
- King J.C. – Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*; **2000**. 71, 1218–1225.
- Butte N.F., Wong W.W. et Al. – Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am. J. Clin Nutr.*; **2004**. 79, 1078–1087.
- Kudo Y., Boyd C.A.R. – Human placental amino acid transporter genes: expression and function. *Reproduction*; **2002**. 124, 593–600.
- Hay W.W. Jr., Sparks J.W., Battaglia F.C. et Al. – Maternal–fetal glucose exchange: necessity of a three – pool model. *Am. J. Physiol.*; **1984**. 246, 528–534.
- Bargoni N., Lanza A. – Fruttosio–1,6 difosfatasi nella placenta umana. Scritti in onore del Professor Dellepiane. Edizioni Minerva Medica, Torino; **1967**. 69–74.
- Hauguel-de M.S., Challier J.C., Kacemi A. et Al. – The GLUT3 glucose transporter isoform is differentially expressed within human placental cell types. *J. Clin Endocrinol Metab.*; **1997**. 82, 2689–2694.
- Wallace J.M., Dasilva P., Aitken R.P. et Al. – Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. *J. Endocrinol.*; **1997**. 155, 359–368.
- Herrera E., Amusquivar E. – Lipid metabolism in the foetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev.*; **2000**. 16, 202-210.
- Wu G., Morris S.M. Jr. – Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.*; **1998**. 336, 1–17.
- Wu G., Self J.T. – Amino acids: metabolism and function. In: Pond W.G., Bell A.W., *Encyclopaedia of Animal Science*. New York: Marcel Dekker.
- Camelo J.S., Jorge S.M., Martinez F.E. – Amino acid composition of parturient plasma, the intervillous space of the placenta and the umbilical vein of the term newborn infants. *Braz. J. Med. Biol. Res.*; **2004**. 37, 711–717.
- Jansson T. – Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr. Res.*; **2001**. 49, 141–147.
- Myatt L. – Placental Adaptive Responses and Fetal Programming. *J. Physiol.*; **2006**. In press.
- Lewis R.M., Godfrey K.M., Jackson A.A., Cameron I.T., Hanson M.A. – Low serine hydroxymethyltransferase activity in the human placenta has important implications for fetal glycine supply. *J. Clin. Endocrinol Metab.*; **2005**. 90, 1594-1598.
- Neuberger A. – The metabolism of glycine and serine. *Compr. Biochem.*; **1981**. 19, 257–303.
- Cetin I., Marconi A.M. et Al. – *In vivo* placental transport of glycine and leucine in human pregnancies. *Pediatr. Res.*; **1995**. 37, 571–575.
- Paolini C.L., Marconi A.M. et Al. – Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth – restricted pregnancies. *J. Clin. Endocrin. Metab.*; **2001**. 86, 5427– 5432.
- Ronzoni S., Marconi A.M. et Al. – The effect of a maternal infusion of amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **2002**. 187, 741–746.
- Chung M., Teng C. et Al. – Production and utilization of amino acids by ovine placenta *in vivo*. *Am. J. Physiol.*; **1998**. 274, 13– 2.
- Cetin I. – Amino acid interconversions in the fetal-placental unit: the animal model and human studies *in vivo*. *Pediatr. Res.*; **2001**. 49, 148–154.
- Battaglia F.C., Regnault R.H. – Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta*; **2001**. 22, 145–161.
- Hay W.W. Jr. – Placental nutrient metabolism and transport in *Perinatal Biochemistry* Edited by Herrera E., Knopp R.H., CRC Press; **1992**. 93-131.
- Geddie G., Moores R. et Al. – Comparison of leucine, serine and glycine transport across the ovine placenta. *Placenta*; **1996**. 17, 619–627.
- Timmerman M., Chung M. et Al. – Relationship of fetal alanine uptake and placental alanine metabolism to maternal plasma alanine concentration. *Am J. Physiol.*; **1998**. 275, 942–950.
- Jozwik M., Teng C. et Al. – Effects of branched-chain amino acids on placental amino acid transfer and insulin and glucagons release in the ovine fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **2001**. 185, 487–495.
- Jozwik M., Teng C. et Al. – Reciprocal inhibition of umbilical uptake within groups of amino acids. *Am. J. Physiol - Endocrinol Metab.*; **2004**. 286, 376–383.
- Paolini C.L., Meschia G. et Al. – An *in vivo* study of ovine placental transport of essential amino acids. *Am. J. Physiol – Endocrinol Metab.*; **2001**. 280, 31–9.
- Anderson A.H., Fennessey P.V., Meschia G., Wilkening R.B., Battaglia F.C. – Placental transport of threonine and its utilization in the normal and growth – restricted fetus. *Am. J. Physiol.*; **1997**. 272, 892–900.
- Ross J.C., Fennessey P.V., Wilkening R.B., Battaglia F.C., Meschia G. – Placental transport and fetal utilization of leucine in a model of fetal growth retardation. *Am. J. Physiol.*; **1996**. 270, 491–503.
- Jozwik M., Teng C., Timmerman M., Chung M., Meschia G., Battaglia F.C. – Uptake and transport by the ovine placenta of neutral nonmetabolizable amino acids with different transport system affinities. *Placenta*; **1998**. 19, 531-538.
- Wilkes P.T., Meschia G., Teng C., Zhu Y., Wilkening R.B., Battaglia F.C. – The effect of an elevated maternal lysine concentration on placental lysine transport in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **2003**. 189, 1494-1500.
- Jozwik M., Teng C., Battaglia F.C., Meschia G. – Fetal supply of amino acids and amino nitrogen after maternal infusion of amino acids in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **1999**. 180, 447–453.
- Shambaugh G.E., Metzgher B.E., Radosevich J.A. – Nutrient metabolism and fetal brain development. *Perinatal Biochemistry* Edit, Ed by Herrera E., Knopp R.H., CRC Press; **1992**. 214-227.

53. Fernstrom J.D., Wurtmann R.J. – Control of brain serotonin levels by the diet. *Adv. Biochem. Psychopharm.*; **1974**. 133, 11.
54. Hadlock F.P., Harrist R.B., Martinez-Poyer J. – In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*; **1991**. 181, 129-133.
55. Duggleby S.L., Jackson A.A. – Relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth length. *Clinical Science*; **2001**. 101, 65-72.
56. Lucà-Moretti M. – The discovery of the Master Aminoacid Pattern. *Ann Ro Acad. Med. Spain.*; **1998**. 2, 397-416.
57. Lucà-Moretti M., Grandi A., Lucà E. et Al. – Results of taking Master Amino Acid Pattern as a sole and total substitute of dietary proteins in an athlete during a desert crossing. *Adv. Ther.*; **2003**. 20, 203-210.
58. Jansson T., Powell T.L. – Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A review. *Placenta*; **2006**. In press.
59. De Boo H.A., Van Zijl P.L. et Al. – Arginine and mixed amino acids increase protein accretion in the growth-restricted and normal ovine fetus by different mechanisms. *Paediatric Research*; **2005**. 58, 270-277.
60. Charlton V., Johengen M. – Effects of intrauterine nutritional supplementation on fetal growth retardation. *Biol Neonate*; **1985**. 48, 125-142.
61. Charlton V., Johengen M. – Fetal intravenous nutritional supplementation ameliorates the development of embolization-induced growth retardation in sheep. *Pediatr Res*; **1987**. 22, 55-61.

Riferimento bibliografico:

LANZA A. – La prevenzione della *Intrauterine Growth Restriction* mediante *Master Aminoacid Pattern*. *La Med. Biol.*, **2006/4**; 35-43.

Indirizzo dell'Autore:

Prof. Aldo Lanza

– Docente in Patologia Ostetrica e Ginecologica c/o la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Torino
C.so Quintino Sella 10 bis
I – 10131 Torino

Engystol® N



RIMEDI DI OGGI CHE NASCONO DALLA TRADIZIONE E APPARTENGONO AL FUTURO



AZIONE

- Stimolazione delle difese antinfettive, in particolare antivirali, attraverso l'attivazione e la proliferazione dei linfociti Th1, l'aumento del lisozima e l'amplificazione del network delle citochine
- Regolazione della risposta allergica attraverso la modulazione dell'attività dei linfociti Th2

INDICAZIONI

- Deficit reattivi aspecifici
- Infezioni virali di diversa etiologia
- Prevenzione e cura delle infezioni non complicate dell'apparato respiratorio, digerente, genito-urinario, tegumentario
- Prevenzione e trattamento delle sindromi allergiche

POSOLOGIA

- **compresse:** 1 cpr 3 volte/die; nei casi acuti, inizialmente, 1 cpr ogni 15 minuti. **Profilassi antinfluenzale:** 1 cpr/die per 30-40 giorni
- **fiale:** 1 fiala da 1 a 3 volte alla settimana i.m., s.c., i.c., e.v.; nei casi acuti 1/die

COMPOSIZIONE*

- **compresse:** 1 compressa cont.: Vincetoxicum hirundinaria D6, Vincetoxicum hirundinaria D10, Vincetoxicum hirundinaria D30 ana 75 mg; Sulfur D4, Sulfur D10 ana 37,5 mg.
- **fiale:** 1,1 ml cont.: Vincetoxicum D6, Vincetoxicum D10, Vincetoxicum D30 ana 6,6 µl; Sulfur D4, Sulfur D10 ana 3,3 µl.

Letteratura:

MATUSIEWICZ R. – Efficacia di Engystol in casi di asma bronchiale sotto terapia con corticosteroidi. *La Medicina Biologica*, **1996/1**.

HERZBERGER G., WEISER M. – Terapia omeopatica delle infezioni di diversa origine. Studio multicentrico su 1479 casi. *La Medicina Biologica*, **1997/4**.

Attivazione delle difese organiche nelle infezioni virali di diversa origine

Stimolazione dei processi di disintossicazione cellulare

Prevenzione e trattamento delle sindromi allergiche

Terapia delle infezioni febbrili su base virale



GUNA S.p.a.

Via Palmanova 71 – 20132 Milano
Tel. 02.28018.1 – Fax 02.2822234
Internet: www.guna.it – email: info@guna.it