

La sala parto e la salute futura di madre e nascituro: una prospettiva ecologica

■ Abbiamo compreso che non siamo predeterminati, almeno non completamente: la nostra interazione con l'ambiente, che comincia dalle cellule germinali dei nostri genitori, dipende non solo dalla composizione e dall'espressione del loro DNA, ma anche dalle modificazioni epigenetiche che li hanno interessati al concepimento. Prosegue poi nella vita intrauterina, si concretizza alla nascita e successivamente, attraverso l'allattamento, lo svezzamento e la successiva alimentazione, insieme con lo stile di vita che scegliamo, possiamo continuamente cambiare il nostro destino, la traiettoria della nostra vita su questa terra

**Antonio Ragusa
Alessandro Svelato**

Dipartimento Materno Infantile
Ospedale Apuane, Massa e Carrara

Epigenetica. Questa parola è stata usata per la prima volta da Waddington nel 1957. Il termine è usato per spiegare i processi molecolari attraverso cui i tratti genetici persistono durante la divisione cellulare, senza per questo cambiare la sequenza nucleotidica del DNA. Si tratta di processi che risultano dal silenziamento o dall'attivazione di geni, attraverso modificazioni della funzione del DNA, dell'RNA e delle proteine. In pratica si è compreso che l'ambiente può modificare l'espressione del DNA. L'epigenetica può essere definita come lo studio dei cambiamenti nell'espressione genica che non comportano alterazioni nella sequenza di DNA ereditabile.

È facile comprendere cosa significa epigenetica, pensando che tutte le cellule corporee posseggono la stessa sequenza nucleotidica, eppure ogni cellula è diventata qualcosa di diverso: le cellule del fegato epatociti, quelle cerebrali, i neuroni, quelle cutanee, la pelle e così via. Si comprende come le differenze di espressione a livello fenotipico dipendano dal contesto nel quale i geni si esprimono e non solo dalla sequenza nucleotidica, i meccanismi epigenetici sono numerosi, i più importanti sono i processi di metilazione e quelli che utilizzano piccole mo-

lecole di RNA non codificante (non coding RNA), che vengono sintetizzate da DNA conosciuto un tempo come spazzatura (junk DNA) a cui fino a qualche anno fa non si riusciva ad attribuire alcuna funzione. **I primi studi su questo argomento hanno interessato proprio i bambini nati con basso peso**, che si erano ben adattati all'ambiente uterino povero di risorse, si scoprì che se essi crescevano in un ambiente ricco di risorse alimentari, sviluppavano malattie cardiovascolari in maniera drammaticamente più elevata dei bambini nati normopeso (Barker, 1995).

L'evidenza epidemiologica della "programmazione fetale", come causa di malattie metaboliche nell'adulto è stata suggerita dal lavoro di Barker e colleghi. Sebbene il concetto di programmazione sia stato scoperto precedentemente a Barker, sono stati i suoi studi epidemiologici alla fine degli anni '80 che hanno portato alla chiara formulazione che **gli eventi nella vita fetale possono influenzare il rischio a lungo termine di sviluppare malattia metabolica**. Utilizzando una coorte di uomini di 64 anni, tutti nati nel Hertfordshire (UK), Barker individuò una relazione inversa tra la pressione sistolica, l'aumento della mortalità cardiovascolare e il peso alla nascita. Utilizzando la stessa coorte di uomini, egli dimostrò anche un legame inverso tra il peso alla nascita, la tolleranza al glucosio e l'insulino-resistenza. Gli individui con

i più bassi pesi alla nascita avevano una probabilità sei volte maggiore di sviluppare il diabete di tipo 2 o una ridotta tolleranza al glucosio. Questi risultati sono stati replicati in una grande varietà di popolazioni di etnie differenti. In realtà sia il peso troppo elevato che troppo basso alla nascita, sono stati associati con fattori di rischio cardiovascolare in età adulta. Pertanto, è la composizione corporea alla nascita, piuttosto che il peso in sé, a rappresentare un indicatore per prevedere le malattie future. **Molto importante a questo riguardo è il peso materno precedente alla gestazione**, oltre che quello guadagnato durante la gravidanza, entrambi sono associati con la crescita fetale intrauterina. Il feto monitora l'ambiente esterno attraverso la valutazione dell'incremento ponderale materno e in

certa misura vi si adegua, modulando, a parità di patrimonio genetico, l'espressività del suo DNA.

I meccanismi epigenetici possono far sì che i tratti fenotipici caratteristici dei genitori si trasmettano sia direttamente, attraverso i micro RNA, sia indirettamente alla progenie. Ad esempio, le madri di ratto che hanno maggior accudimento parentale partoriscono prole capace di maggior accudimento parentale, viceversa madri che accudiscono poco partoriscono prole poco accudente, si tratta della trasmissione di un comportamento, tale trasmissione può essere completamente ribaltata se il cucciolo nato da una madre poco accudente è affidato a una madre molto accudente, il comportamento del cucciolo sarà quello della madre cui è stato af-



fidato, dimostrando che l'acquisizione di questo tratto comportamentale è acquisita e non genetica. I cuccioli di ratto, infatti, se esposti all'"accudimento" ridurranno i processi di metilazione del DNA in una particolare posizione del loro codice genetico. Questa modificazione si attiva subito dopo la nascita e persiste per tutta la vita. **Questo piccolo esempio dimostra che responsabilità gli ostetrici hanno quando assistono alla nascita**, essa va ben oltre il singolo istante. Infatti, durante i primi istanti di vita si attivano e si disattivano numerose sequenze nucleotidiche, le modalità con cui avviene questo processo determineranno conseguenze a lungo termine.

Un esempio affascinante è quello che succede variando il tempo del clampaggio del **cordone ombelicale alla nascita (CC)**. Randomizzando in due gruppi i neonati da gravidanza non complicata: clampaggio ritardato (≥ 180 secondi dopo il parto) o clampaggio precoce (≤ 10 secondi dopo il parto) i ricercatori svedesi hanno scoperto che a 4 anni di età i nati cui era stato praticato il clampaggio ritardato, soprattutto se erano di sesso maschile, avevano migliori capacità motorie e sociali, il che indica che l'ottimizzazione del tempo di CC può influenzare lo sviluppo neurologico a lungo termine, in una popolazione a basso rischio di bambini nati in una nazione ad alto reddito. Un altro esempio riguarda la **somministrazione di farmaci in travaglio**. Una forte correlazione inversa è stata trovata tra la quantità e la durata dell'esposizione al fentanil, usato per l'epidurale e la quantità di ossitocina sintetica, contro la capacità di suzione e di raggimento, durante la prima ora dopo il parto vaginale, del seno materno. Più i neonati sono esposti a ossitocina sintetica e fentanil, maggiori difficoltà essi hanno. Questi risultati suggeriscono che l'esposizione intrapartum al fentanil e all'ossitocina sintetica, diminuisce in modo significativo

SPECIALE
CONGRESSO
91° SIGO
56° AOGOI
23° AGUI

Il Progetto Genoma

IL DNA HA UNA LUNGHEZZA DI 2 METRI. Il 50% è composto da DNA ripetuto. Solo il 2,5% di tutto il DNA è codificante e determina la sintesi di proteine. Il 5% è costituito di geni operatori e trasposoni. Il 99% del DNA è uguale in tutti gli uomini. Le differenze di questo 1% sono alla base, tra l'altro, delle malattie genetiche. La comprensione della funzione dei geni e di quali malattie possano derivare dalle loro alterazioni è stata l'obiettivo del progetto genoma. Il Progetto cominciò nel 1990 e arruolò diversi istituti di ricerca pubblici internazionali coordinati dai National Institutes of Health, e dal dipartimento dell'energia degli Stati

Uniti. Si concluse in anticipo, nel 2003. Il sogno era quello socratico: "nosce te ipsum". La speranza era che conoscere i geni, avrebbe condotto alla piena comprensione della natura umana, ma così non è stato. Francis Collins, il 26 giugno del 2000 annunciò al mondo, insieme con Venter e Clinton, che la sequenza del genoma umano era stata completata. Sebbene il progetto abbia drammaticamente aumentato la nostra conoscenza e le possibilità curative e preventive della medicina, nel frattempo si è accumulata una enorme mole di dati scientifici, che ci hanno portato a comprendere che molte modificazioni fenotipiche avvengono indipendentemente dalla sequenza genica.

la probabilità del lattante di eseguire il pelle a pelle con la madre durante la prima ora dopo il parto. Nei ratti il trattamento perinatale con una singola dose di ossitocina provoca, attraverso un fenomeno noto come “**imprinting ormonale**”, conseguenze che durano per tutta la vita nella capacità recettoriale, nella produzione di ormoni e nel comportamento sociale e sessuale.

Un altro paradigma, da quale stiamo lentamente cominciando a uscire è quello che considerava i microrganismi esclusivamente come nemici degli organismi eucarioti, oggi sappiamo che noi conviviamo con circa 10.000 miliardi di microrganismi, essi coabitano all'interno del nostro corpo soprattutto nell'intestino, ma anche nella pelle nella bocca e nei genitali. Questo fa sì che in molte zone del nostro corpo la quantità di cellule procariotiche sia nettamente superiore alla quantità di cellule eucariotiche. **Il 95% delle cellule che compongono il nostro corpo non sono umane**, per esempio, coabitiamo con varie centinaia di grammi di E. coli, germe che abita felicemente nel nostro intestino. Alcuni batteri presenti nell'apparato digerente sono indispensabili per consentirci di metabolizzare alcuni principi nutritivi essenziali. Abbiamo nel nostro corpo 10 alla 6ª cellule batteriche e 10 alla 5ª cellule eucariotiche. Questi batteri producono vitamine, degradano il colesterolo, influiscono nel metabolismo degli acidi biliari e antagonizzano lo sviluppo di germi patogeni. Anche a livello planetario, a livello ecologico più generale, la presenza dei microrganismi è fondamentale per consentire il corretto equilibrio dell'ecosistema. Senza batteri, infatti, non sarebbe possibile trasformare il carbonio, lo zolfo, l'azoto e il fosforo e altri elementi necessari alle forme viventi. È noto il ruolo dei batteri lattici nella produzione di latte fermentato in formaggi, sappiamo che la vinificazione sarebbe impossibile, così come la panificazione, senza questi microrganismi.

Cosa siamo noi? Un Superorganismo costituito da circa dieci trilioni di cellule derivate da spermatozoo e cellula uovo che esprimono circa 23.000 di geni umani e circa 100 trilioni di cellule microbiche che esprimono 3.000.000 geni microbici. Un ordine di grandezza logaritmica in più, siamo più batteri che umani. Se poi teniamo conto delle sequenze nucleotidiche di origine virale, conservate all'interno del nostro codice, sequenze di cui la placenta è la fonte più rappresentativa, ecco che comprendiamo come siamo vicini a una completa rivoluzione culturale e medica.

Come possiamo interferire positivamente durante la gestazione e il parto, con questi processi che cominciamo a conoscere? Curando con grande attenzione il nostro modo di stare in sala

parto, tra i tanti argomenti interessanti al riguardo, **proviamo ad analizzare il ricorso al taglio cesareo e l'alimentazione materna.**

Il taglio cesareo può effettivamente ridurre la mortalità e la morbilità materna e perinatale se è eseguito a causa di precise indicazioni mediche, tuttavia non vi evidenza scientifica che provi i benefici del cesareo per madri e neonati quando non vi è giustificazione clinica. Al contrario le donne sottoposte a cesareo, soffrono di una maggior incidenza di:

- morte materna
- morbosità materna
- isterectomia peripartum
- ricoveri successivi durante il puerperio
- embolia di liquido amniotico
- accretismo placentari
- malposizioni placentari nelle successive gravidanze.

I neonati da cesareo, d'altro canto, soffrono di maggior incidenza di:

- lacerazioni iatrogene pericereareo
- morbosità respiratoria
- peggior adattamento cardiovascolare
- ridotta capacità di essere allattati al seno
- anemia
- asma
- laringite
- gastroenterite
- colite ulcerosa
- malattia celiaca
- infezioni del tratto respiratorio inferiore
- artrite idiopatica giovanile
- morte
- obesità
- diabete tipo 1
- sindrome metabolica
- cancro
- leucemie

quest'ultimo rischio, la leucemia, trova una probabile spiegazione nel fatto che lo stress della nascita predispone i neonati, attraverso un complesso meccanismo biochimico a migliorare le capacità di clearance delle cellule preneoplastiche.

Nella genesi di questo “mal adattamento alla nascita” uno dei fattori più importanti è probabilmente la mancata acquisizione del microbioma materno che avviene in conseguenza del taglio cesareo, questo determina un'alterata maturazione del sistema immunitario neonatale che può condurre a un rapporto alterato sia con il nostro “ambiente interno” che con l'ambiente esterno.

La nutrizione gioca un ruolo chiave in molti aspetti della salute e gli squilibri dietetici sono determinanti nella genesi delle malattie cardiovascolari, l'obesità, il diabete e il cancro. Un'alimentazione adeguata è particolarmente importante durante i periodi critici, soprattutto i primi anni di vita (sia pre che postnatale). A questo proposito, esiste un'ampia messe di dati epidemiologici e sperimentali che dimostrano che la nutrizione non ottimale in gravidanza e nei primi anni di vita extrauterina, può avere conseguenze sul-

la salute diversi decenni più tardi. L'ipotesi che meccanismi epigenetici possano collegare tali squilibri nutrizionali con la malattia e il rischio ha guadagnato l'accettazione di molti scienziati negli ultimi anni. Sorprendentemente, quasi tutti i meccanismi epigenetici rispondono efficacemente a segnali ambientali composti, tra cui la dieta. In particolare la dieta in gravidanza consente di modulare la creazione e il mantenimento di marchi epigenetici, influenzando in tal modo l'espressione genica e, quindi, il rischio di malattia e salute nel futuro. Un esempio lampante viene dagli studi sull'ontogenesi dell'olfatto umano (vedi Box).

Le iniziative per la salute spesso affrontano l'obesità infantile in parte, incoraggiando una buona alimentazione nei primi anni di vita. Tuttavia la scienza dimostra che i bambini preferiscono naturalmente i livelli più elevati di sapori dolci e salati e rifiutano il gusto amaro, più di quanto non facciano gli adulti. Così, la loro biologia di base, per ragioni evolvuzionistiche, non li predispone a favorire un basso contenuto di zucchero, un basso contenuto di sodio e una dieta ricca di vegetali e li rende particolarmente vulnerabili al nostro ambiente alimentare corrente costituito da cibi ad alto contenuto di sale e zuccheri raffinati. La buona notizia è che le esperienze sensoriali, cominciano presto nella vita, inoltre esse si possono plasmare. Le madri che consumano diete ricche di cibi sani saranno in grado di conferire ai bambini un buon punto di partenza, perché i sapori sono trasmessi dalla dieta materna al liquido amniotico e al latte materno, e i neonati allattati al seno accettano meglio questi sapori. Al contrario, i neonati nutriti con formula imparano a preferire un profilo a sapore unico e possono avere più difficoltà inizialmente ad accettare sapori che non si trovano nella formula, come quelli di frutta e verdura. Indipendentemente dalla modalità di alimentazione precoce, i bambini possono imparare attraverso l'esposizione ripetuta alla varietà alimentare in utero. In definitiva, fornendo alla madre e al neonato, alimenti complementari a basso contenuto di sale e zuccheri si può contribuire a proteggere il feto prima e il neonato poi, da un eccesso di assunzione di cibo insano nella vita adulta. Le prime esperienze di vita con gusti e sapori sani possono condurre a un lungo cammino verso la promozione di un'alimentazione sana, che potrebbe avere un impatto significativo nell'affrontare le molte malattie croniche associate ad una cattiva scelta di cibo che affliggono il nostro mondo.

Sul sito Aogoi, in allegato all'articolo, è disponibile la bibliografia 

La dieta in gravidanza. L'ontogenesi uterina dei sapori e del gusto

Nel 1995 J. A. Mennella prelevò 10 campioni di liquido amniotico da 10 donne in gravidanza sottoposte ad amniocentesi di routine. Circa 45 minuti prima della procedura, cinque donne avevano ingerito capsule di placebo, mentre le rimanenti cinque assunsero capsule contenenti olio essenziale di aglio. Le coppie di campioni selezionate dalle donne che avevano ingerito l'aglio e quelle delle donne che avevano ingerito capsule di placebo, sono state successivamente valutate da una giuria sensoriale di adulti. L'odore del liquido amniotico ottenuto da quattro delle cinque donne che avevano ingerito le capsule di aglio è stato giudicato contenere aglio, rispetto ai campioni raccolti dalle donne che consumavano le capsule di placebo. Così, l'ingestione di aglio da parte delle donne in gravidanza altera in modo significativo l'odore del loro liquido amniotico. Dopo questo studio numerose conferme sperimentali hanno sancito l'ontogenesi uterina dei sapori e dei gusti umani.

Le donne in gravidanza sono spesso confuse dalla consulenza di amici, familiari e medici su cosa mangiare durante la gravidanza e l'allattamento al seno. La mag-



gior parte dei consigli è focalizzata sulla nutrizione, ma negli ultimi anni gli scienziati hanno iniziato ad esplorare un altro aspetto importante: **l'esperienza del primo sapore**. Anche se alcune preferenze, come ad esempio l'amore per la dolcezza e una certa avversione per l'amarrezza, sono geneticamente determinate da milioni di anni di evoluzione, un crescente corpo di

evidenze, suggerisce che la maggior parte delle nostre inclinazioni idiosincratice per i diversi sapori non sono innate, ma apprese. Infatti, studi in neonati umani e negli animali, suggeriscono che possiamo iniziare a imparare ad amare o ad odiare gusti diversi già nel grembo materno, nella vulgata: se nostra madre ha consumato abbondanti quantità di broccoli, durante la gestazione, probabilmente ameremo i broccoli dopo la nascita... Recentemente sono emerse evidenze sul fatto che un eccessivo utilizzo di folati e vitamina B12 durante la gestazione potrebbe aumentare il rischio di autismo, anche in questo caso è necessario un giusto equilibrio tra l'alimentazione e la supplementazione. Sappiamo che il consumo di frutta e verdura in gravidanza è correlato con un aumento delle capacità cognitive nell'infanzia, dobbiamo utilizzare più tempo per spiegare i vantaggi di una corretta alimentazione e prescrivere meno supplementazioni, che devono essere riservate a chi ha una reale necessità.

Un altro promettente ambito di ricerca sulla modulazione nutrizionale materna, con l'obiettivo di influire positivamente sulla futura salute neonatale/adulta del nascituro, giace nell'utilizzo di probiotici, prebiotici e simbiotici.

I **probiotici** sono microrganismi (soprattutto batteri) viventi e attivi, contenuti in determinati alimenti o integratori, in numero sufficiente per esercitare un effetto positivo sulla salute dell'organismo, rafforzando in particolare l'ecosistema intestinale.

I **prebiotici** sono sostanze non digeribili, contenute in natura in alcuni alimenti principalmente fibre idrosolubili, non gelificanti tra cui i polisaccaridi non amidacei o beta-glucani, i fructani, gli oligofruuttosaccaridi, le inuline, il lattitolo, il lattosaccarosio, il lattulosio, le pirodestrine, gli oligosaccaridi della soia, essi promuovono la crescita, nel colon, di una o più specie batteriche utili allo sviluppo della microflora probiotica. I **simbiotici** sono un mix tra probiotici e prebiotici, la cui azione sulla salute è sinergica e per questo definita simbiotica. Questi alimenti hanno già dimostrato di essere capaci di ridurre le infezioni e le forme allergiche neonatali se opportunamente somministrati alla madre durante la gestazione.