

Inquinamento ambientale e gravidanza Aumentare le conoscenze e la consapevolezza

L'influenza che l'ambiente ha nei confronti della gestazione è sottovalutata, nonostante da più parti si riconosca l'importanza delle modificazioni ambientali e dei loro effetti sulla gestazione e quindi sul destino e sulla salute della madre e del nascituro, la letteratura scientifica fino a pochi anni fa non è stata particolarmente ricca di nozioni e conoscenze. Questa tendenza sembra essersi rovesciata negli ultimi anni, la quantità di pubblicazioni sull'argomento è aumentata notevolmente negli ultimi anni



ANTONIO RAGUSA
Presidente Fondazione
Confalonieri Ragonese

PER AVERE UN'IDEA di quanto importante è l'ambiente basta pensare che anche il semplice cambiamento di temperatura può determinare conseguenze a lungo termine sul nascituro. Recentemente è stato condotto un interessante studio su 237.585 donne incinte seguite dal 1° gennaio 2001 al 31 dicembre 2010, dal Queensland Health System, in Australia.

Lo studio ha esaminato le associazioni dell'esposizione materna alla temperatura ambiente (temperatura alta e bassa, all'inizio o alla fine della gravidanza) e le relazioni di questa con la durata della gestazione e il peso alla nascita. È stata osservata un'associazione a forma di J tra la temperatura minima al concepimento e la durata della gestazione, dopo l'aggiustamento per la stagionalità e altri fattori confondenti. Rispetto alle donne che sono state esposte alla temperatura minima di 15-20 °C nella prima settimana di gestazio-

ne, l'esposizione alla temperatura minima > 20 °C ha aumentato significativamente la durata della gestazione di 0,029 settimane. È stato riscontrato un effetto cumulativo quando è stata esaminata l'esposizione nelle prime quattro settimane. Vi è stata una relazione a forma di U invertita tra la temperatura minima al momento del parto e la durata della gestazione. Rispetto alle donne esposte a 15-20 °C, l'esposizione a una temperatura minima > 20 °C e ≤ 10 °C è stata associata a una gestazione ridotta di 0,030 settimane e 0,018 settimane, rispettivamente. Al contrario, è stata osservata una relazione inversa tra temperatura massima e il peso alla nascita. Rispetto all'esposizione alla temperatura massima > 30 °C nell'ultima settimana di gravidanza, l'esposizione materna a 20-25 °C e < 20 °C ha aumentato significativamente il peso alla nascita di 0,011 kg e 0,018 kg, rispettivamente. Allo stesso modo, è stato osser-

vato un lieve effetto cumulativo quando è stata valutata l'esposizione alla temperatura massima nelle quattro settimane prima del parto. Gli autori concludono sostenendo l'importanza di mantenere un intervallo di temperatura ottimale durante la gravidanza per ridurre il rischio di parto pretermine e basso peso alla nascita.

Gli studi si sono concentrati spesso sull'inquinamento atmosferico urbano, piuttosto che sul fumo degli incendi, che includono incendi boschivi, incendi di deforestazione e combustione di residui di colture agricole, ecc. ma se andiamo ad osservare questi fenomeni, troveremo conferme enormi, soprattutto per le esposizioni avvenute nei paesi del terzo mondo. Il fumo di questi incendi contiene molti agenti tossici, incluso il PM 2,5, e può portare a una scarsa qualità dell'aria in vaste regioni sottovoventi agli incendi. Nel lavoro pubblicato su eLife, Tao Xue del Peking Univer-

Tabella 1
Tratta da Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure with Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e208243. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8243.

Table. Summary of Evidence Key Questions 1 Through 6

Exposure and outcome	Studies finding an association, No./total No.	Births/study, mean (SD)	Total births in millions	Increased risk, median (range), % ^a	Studies finding racial disparity, No./total No.	Notable findings ^b
Air pollution						
Preterm birth	19/24	318 960 (393 272)	7.3	11.5 (2.0-19.0) ^c	10/19	Preterm birth risk increased 52% for asthmatic mothers
Low birth weight	25/29	661 205 (878 074)	18.5	10.8 (2.0-36.0) ^c	13/25	Low birth weight risk increased 3% for each 5-km proximity to a solid waste plant
Stillbirth	4/5	1 020 975 (1 176 174)	5.1	14.5 (6.0-23.0) ^c	1/4	Stillbirth risk increased 42% with high third-trimester exposure
Heat						
Preterm birth	4/5	192 625 (207 995)	0.8	15.8 (9.0-22.0) ^d	2/4	Preterm birth risk increased 11.6% per 5. °C increase
Low birth weight	3/3	902 277 (985 803)	2.7	31.0 (13.0-49.0) ^d	1/3	Term birth weight decreased 16 g per IQR temperature increase
Stillbirth	2/2	115 943 (115 933)	0.2	NA ^e	2/2	Stillbirth risk increased 6% per 1 °C increase the week before delivery during the warm season

Abbreviations: IQR, interquartile range; NA, not applicable.

^a Risk presented as range from significant studies. The median is calculated from the range; a pooled analysis was not performed. For consistency, the whole pregnancy exposure was presented where possible.

^b Single study unless specified.

^c For whole pregnancy PM_{2.5} exposure.

^d For whole pregnancy heat exposure.

^e The only 2 studies on heat and stillbirth did not provide comparable outcomes that could be combined into a range with a median.

city Health Science Center e i colleghi del Peking Union Medical College, University of Science and Technology di Beijing, Tsinghua University e Zhejiang University, riferiscono che il PM_{2,5} proveniente dagli incendi, contribuisce al basso peso alla nascita nei paesi a basso e a medio reddito. A Madrid durante il periodo 2001-2009 è stata eseguita un'analisi delle serie temporali per valutare l'impatto a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) di PM_{2,5}, PM₁₀, O₃ e NO₂. Inoltre, è stato misurato il livello dell'inquinamento acustico in dB sia diurno che notturno, la temperatura massima e minima giornaliera (°C), l'umidità media nell'aria (%) e la pressione atmosferica (hPa). Analizzando un totale di 298.705 nascite, gli autori hanno scoperto che, soprattutto il PM_{2,5}, i livelli di rumore diurno, l'O₃ e il calore, hanno un impatto sulle nascite premature e sul basso peso alla nascita nella città di Madrid, quindi anche i paesi ad alto reddito sono interessati al fenomeno. L'evidenza attuale è riassunta molto bene dalla tabella 1, tratta dall'interessante revisione sistematica di Bekkar et al. Analizzando la tabella si capisce molto bene come l'inquinamento dell'aria e le temperature estreme, siano strettamente correlate al parto pretermine, al basso peso alla nascita e persino alle morti fetali. (Vedi tabella 1)

PERSINO LA DENSITÀ del traffico del luogo in cui si svolge la gestazione è correlata con il basso peso alla nascita.

L'esposizione al particolato nel primo trimestre di gestazione può alterare addirittura la risposta cardiaca fetale e condurre a falsi positivi nel monitoraggio della frequenza cardiaca fetale.

Una recente e ben condotta a metanalisi, ha dimostrato che i rischi relativi combinati di parto pretermine si alzano molto, quando le madri sono state esposte a PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂, CO e NO_x durante la gravidanza, mentre le finestre sensibili variavano per i diversi inquinanti atmosferici. In particolare, l'esposizione a PM_{2,5} era efficace nel determinare il parto pretermine solo nel 2° trimestre, l'esposizione a NO₂ solo nel 3° trimestre e l'esposizione a O₃ in tutti e tre i trimestri, mentre l'esposizione a NO₂ nel 1° trimestre è stata negativamente associata al parto pretermine. Infine, l'esposizione a PM_{2,5} e PM₁₀ nel 2° trimestre è stata positivamente associata al parto pretermine.

Esiste anche un'importante associazione tra inquinanti ambientali e rottura prematura delle membrane. Una maggiore esposizione materna al PM_{2,5} durante la gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre è associata a maggiori

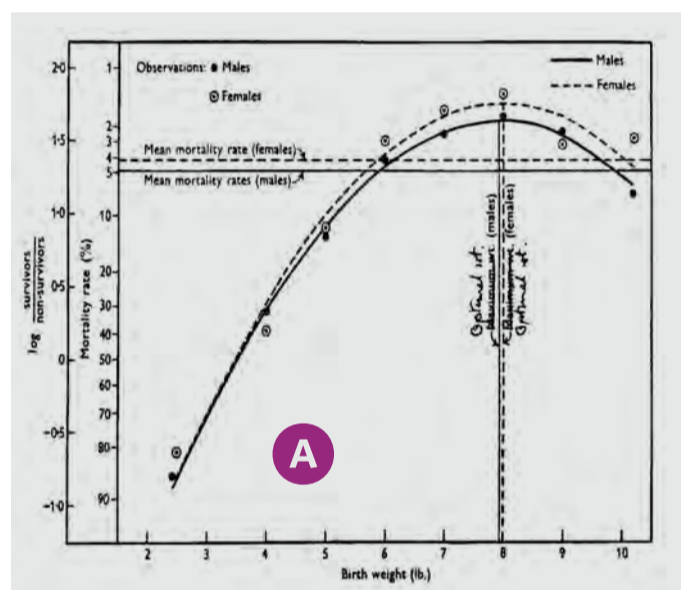


Figura 1 A e B
La selezione stabilizzante e il peso alla nascita (a)

Classico esempio della selezione stabilizzante sul peso dei neonati umani alla nascita. I bambini che pesano 3,6 kg alla nascita hanno un tasso di sopravvivenza superiore rispetto ai neonati più pesanti o più leggeri. Il grafico si basa su un campione di 13.700 bambini nati in un ospedale di Londra nel

periodo compreso fra il 1935 e il 1946. (b) Rilassamento della selezione stabilizzante verificatosi nei paesi più ricchi durante la seconda metà del ventesimo secolo. Sull'asse delle ascisse (x) è riportata la mortalità in una popolazione; sull'asse delle ordinate (y) la mortalità dei bambini che avevano un peso ottimale alla nascita (e che pertanto coincide con il minimo della mortalità in quella popolazione). In (a), per esempio, le femmine

hanno un minimo di mortalità di circa 1-1,5% e una mortalità media di circa il 4%. Quando la media coincide con il minimo, la selezione cessa: questa situazione corrisponde alla retta con pendenza 45°. Si noti il modo in cui, con il passare del tempo, in Italia, Giappone e USA i dati vadano effettivamente avvicinandosi a quella retta. Alla fine degli anni Ottanta, ormai, la popolazione italiana aveva raggiunto un punto non

significativamente diverso dall'assenza di selezione.

Tratto da: Karn MN, Penrose LS. BIRTH WEIGHT AND GESTATION TIME IN RELATION TO MATERNAL AGE, PARITY AND INFANT SURVIVAL. *Ann Eugen.* 1951 Jan;16(1):147-64. Ulizzi L, Manzotti C. Birth Weight and Natural Selection: An Example of Selection Relaxation in Man. *Hum Hered.* 1988;38(3):129-35.

probabilità di avere un bambino affetto da disordini dello spettro autistico. Del resto, è noto da tempo che i molti tipi di cellule nel cervello hanno diverse finestre di vulnerabilità con diverse sensibilità agli agenti ambientali. L'esposizione perinatale e infantile ad alte dosi di piombo, per es. provoca encefalopatia e convulsioni. Esposizioni al piombo a dosi più basse, sono state associate a compromissione della funzione intellettuale e dell'attenzione.

L'esposizione ad agenti ambientali con effetti neurotossici, può comportare uno spettro di esiti avversi da grave ritardo mentale e disabilità a cambiamenti più sottili nella funzione a seconda dei tempi e della dose dell'agente chimico. L'esposizione a piombo e nichel è associata a disabilità intellettiva, piombo e cadmio sono associati a basso peso alla nascita e il cadmio è associato alla paralisi cerebrale infantile. L'esposizio-

ne nella prima infanzia a composti di pesticidi è correlata allo sviluppo di paralisi cerebrale infantile

UN'INTERESSANTE STUDIO ha analizzato 64.623 (33%) donne cui sono stati prescritti antibiotici in gravidanza. 170 (0,60%) bambini hanno riportato casi di paralisi cerebrale o epilessia. Le analisi corrette statisticamente non hanno mostrato alcuna associazione tra la prescrizione di antibiotici e la paralisi cerebrale o l'epilessia (adj.HR 1,04, 95% CI 0,91-1,19). Tuttavia, rispetto alle penicilline, i macrolidi erano associati ad un aumentato rischio di paralisi cerebrale o epilessia (adj.HR 1,78, 95%CI 1,18-2,69).

Straordinariamente, le associazioni statisticamente significative più consistenti sono state osservate tra l'aumento dell'esposizione agli spazi verdi e l'aumento del peso alla nascita e la dimi-

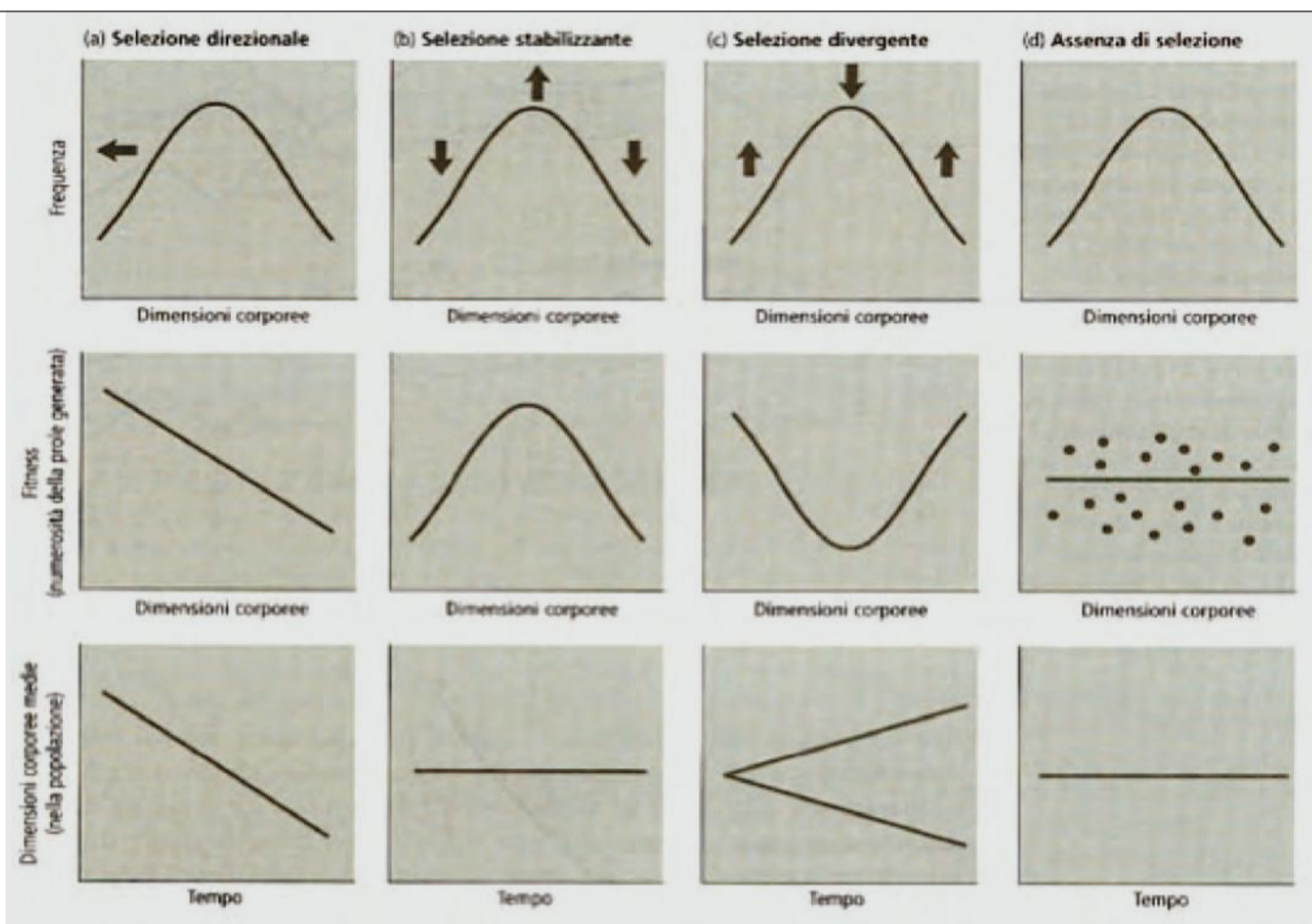
INQUINAMENTO AMBIENTALE E GRAVIDANZA

Figura 2 a, b, c, d

I tre tipi di selezione presenti in natura.

Le quattro colonne mostrano la distribuzione della caratteristica in esame (nel nostro caso la dimensione corporea) relativamente alla selezione, naturalmente l'oggetto della selezione potrebbe essere diverso dal peso, per es le dimensioni del becco di alcuni volatili. Nel caso di numerose caratteristiche osservabili in natura, la curva ha un picco al centro, vicino alla media, mentre è più basso agli estremi, come è il caso del peso neonatale, viene chiamata anche distribuzione normale, o "curva a campana". (a) Selezione direzionale: gli individui più piccoli godono di una maggior fitness, e quindi la dimensione corporea media della specie diminuirà nel tempo. (b) Selezione stabilizzante: gli individui più adatti sono quelli di taglia intermedia. (c) Selezione divergente: entrambi gli estremi sono favoriti e, se la selezione ambientale è abbastanza intensa, la popolazione si divide in due. (d) Nessuna selezione: se non c'è relazione tra una particolare caratteristica e la fitness del portatore, la selezione naturale non eserciterà alcuna pressione su di essa. I quattro grafici in alto mostrano la relazione tra le dimensioni del corpo e la fitness all'interno della stessa generazione, mentre i grafici sottostanti delineano il cambiamento previsto nella caratteristica media su diverse generazioni, ammettendo che la caratteristica "dimensione corporea" sia ereditaria.

Tratto da: Mark Ridley "Evoluzione"
Edizioni McGraw-Hill, 2004 Pag.71



nuzione del rischio di basso peso alla nascita. Sono state osservate anche associazioni statisticamente significative tra la presenza di linee di autobus pubblici, l'indice di uniformità di Shannon, la densità del traffico e il peso alla nascita. Purtroppo, solo il 27% dei centri urbani possiede livelli di spazio verde classificati come moderatamente adeguati, dal punto di vista della quantità/qualità degli spazi verdi. La percentuale di città sopra questa media varia dal 17% dei centri urbani nei gruppi dei paesi a basso reddito al 39% dei centri urbani nei paesi ad alto reddito. L'accesso agli spazi verdi urbani offre benefici alla salute fisica e mentale dell'uomo. Questi benefici includono la riduzione dell'esposizione all'inquinamento atmosferico, l'alleviamento dello stress e l'aumento dell'interazione sociale e dell'attività fisica, con un miglioramento generale dei risultati sulla salute generale e un minor rischio di mortalità e morbosità. Lo spazio verde aiuta anche l'adattamento ai cambiamenti climatici, sequestrando il carbonio e offrendo vantaggi di raffreddamento locali.

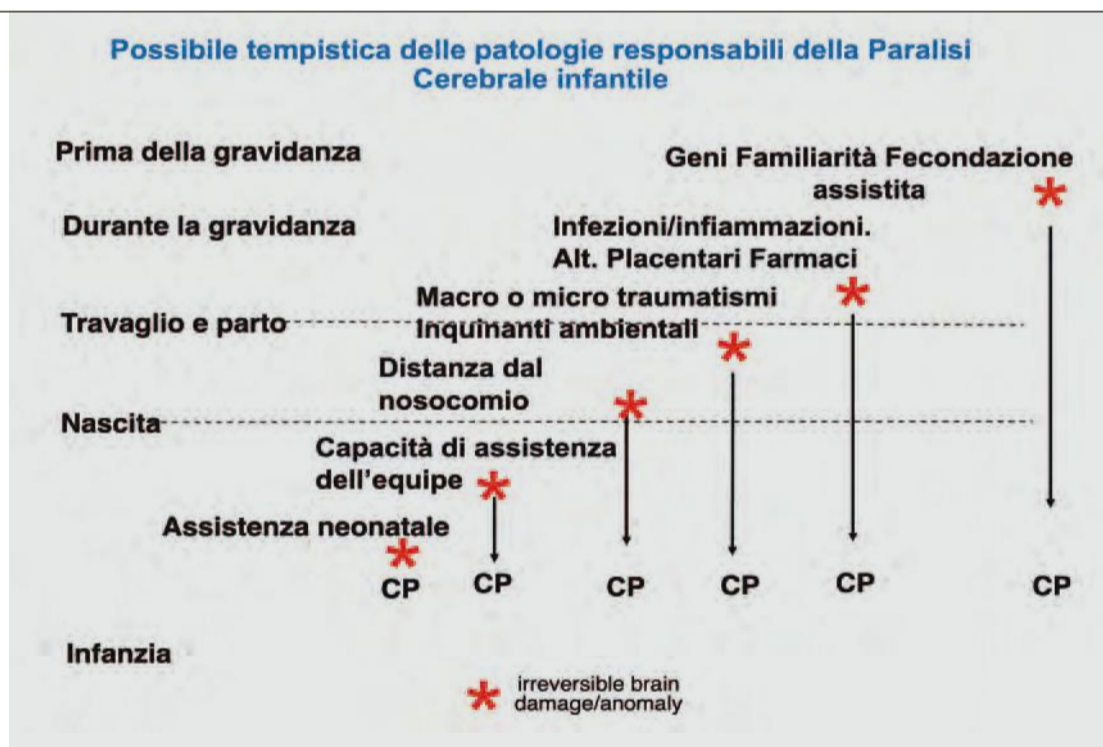
In Giappone visitare i parchi naturali per ottenere effetti terapeutici è diventata una pratica popolare chiamata "Shinrin-yoku" o "bagno nella foresta". Se facciamo camminare attraverso una foresta o un'area boschiva per alcune ore, individui sani e li confrontiamo con altri, che hanno camminato attraverso un'area della città non verde, scopriamo che passeggiare tra le piante, determina nei soggetti esposti, minori concentrazioni di cortisolo, frequenza cardiaca più bassa e pressione sanguigna più bassa per questo il new york times titola: "Exposure to Plants and Parks Can Boost Immunity".

Sono molti i benefici per la salute umana legati all'immersione nella natura. Ma non è solo una scena piacevole, infatti, alcuni oli essenziali, in particolare l'eucalipto e lo zenzero, sembrano avere proprietà di potenziamento della funzione immunitaria. Questo è stato dimostrato in più studi. Per esplorare l'effetto dei bagni di foresta sul sistema immunitario umano è stato studiato l'ef-

Figura 3

Relazione tra gli eventi che accadono in diverse epoche gestazionali e l'esito finale: la paralisi cerebrale infantile.

Naturalmente l'esito finale dipenderà dall'intensità degli eventi, oltre che dalla loro presenza



fetto degli oli essenziali del legno sull'attività delle cellule natural killer (NK) umane e l'espressione di perforina, granzima A e granulisina nelle cellule NK umane. Presi insieme, questi dati indicano che gli oli essenziali del legno (phytoncides) aumentano significativamente l'attività delle cellule NK umane.

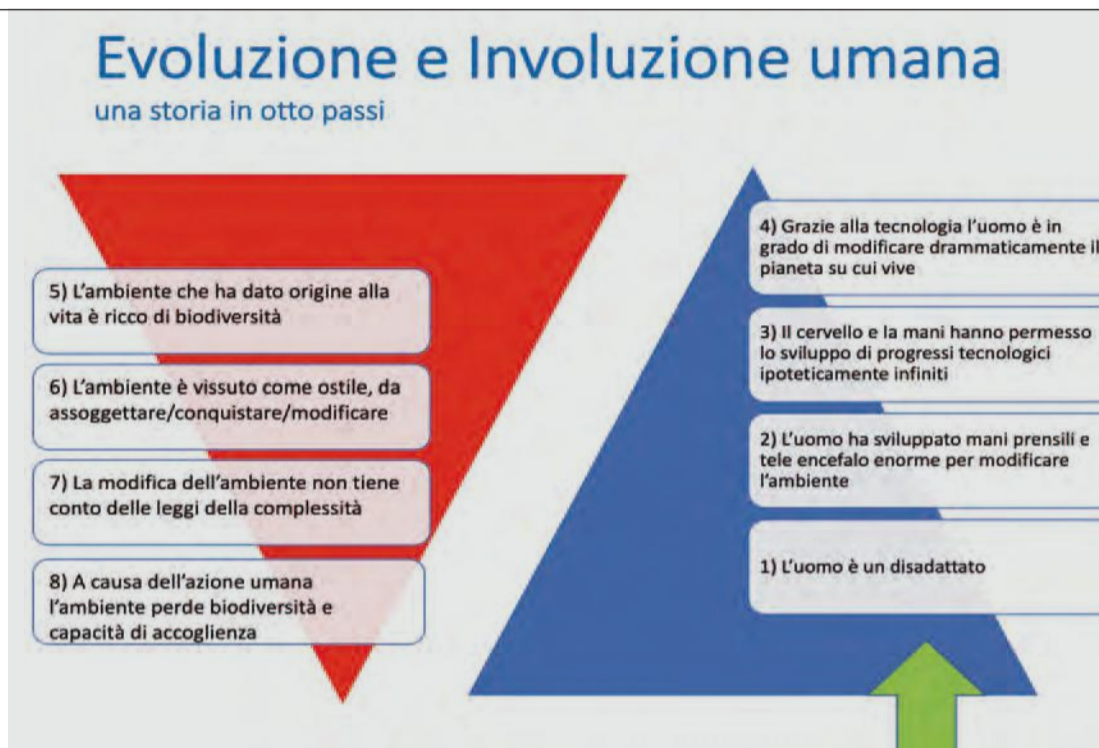
IL FATTO CHE L'AMBIENTE ESTERNO E LE SUE MODIFICAZIONI, INFLUENZANO IL PESO E L'EPOCA GESTAZIONALE ALLA NASCITA È TUTT'ALTRO CHE SORPRENDENTE. Dobbiamo aver presente il fatto che la specie umana è caratterizzata da una selezione stabilizzante (Fig. 1A) della variabile peso alla nascita.

Proverò a spiegare nel dettaglio questo concetto, data la sua importanza nella comprensione di quanto gli effetti ambientali siano importanti per la specie umana e per i viventi in generale.

La Figura 1A mostra i tassi di sopravvivenza alla quarta settimana di vita in funzione del peso alla nascita in un ospedale londinese tra il 1935 e il 1946; in Figura 1B vediamo le stesse percentuali, in varie nazioni, negli anni '80. Questo cambiamento di risultati è un classico esempio di come l'evoluzione culturale possa, in pochi anni, aggirare l'evoluzione biologica, che agisce su una scala maggiore di anni. L'evoluzione culturale è molto potente e veloce, il cervello umano può cambiare la biologia rapidamente, in realtà naturalmente anche l'evoluzione culturale è una forma di evoluzione biologica, solo più veloce. Ogni specie ha un modo diverso di evolversi e la selezione si basa su priorità diverse. Per la specie umana, il range di peso ideale per sopravvivere e preservare i geni performanti e trasmetterli alla prole è compreso tra circa 2500 e 4000 gr. Attraverso sostanziali miglioramenti nell'assistenza oste-

Figura 4

Fonte:
Antonio Ragusa
"Nati con la camicia...
di plastica"
Ed. Aboca, 2021



trica e neonatale alla nascita, l'evoluzione culturale ha fatto sì che attualmente, nei paesi occidentali, sopravvivano neonati di peso molto alto, grazie al taglio cesareo o molto basso, grazie all'assistenza neonatale intensiva, determinando la diffusione di geni che non si sarebbero diffusi, grazie alle sole forze biologiche. Nei paesi più ricchi, durante questi 60 anni trascorsi dallo studio di Karns e Penrose, l'importanza della selezione in base al peso alla nascita per i bambini umani ha iniziato ad appiattirsi e, alla fine degli anni '80, era quasi scomparsa. Mentre in passato la selezione nei paesi occidentali era stabilizzante (Fig. 2b), oggi questa spinta alla selezione non viene più utilizzata (Fig. 2d) assenza di selezione. Non c'è quasi nessuna selezione relativa alle dimensioni corporee nei paesi ad alto reddito. La percentuale di sopravvivenza è diventata quasi la stessa per tutti i pesi alla nascita. La selezione è diventata più rilassata a causa di una migliore cura data ai neonati prematuri (la causa principale del minor peso alla nascita) e dell'aumento della frequenza dei tagli cesarei nel caso di neonati di grandi dimensioni, rispetto alla corporatura materna. La minore sopravvivenza dei neonati con peso alla nascita elevato era principalmente dovuta a lesioni al feto o alla madre durante il parto. Attualmente, la selezione stabilizzante che ha operato per milioni di anni sul peso alla nascita dei neonati umani è ormai quasi del tutto scomparsa nei paesi ricchi e industrializzati.

ESISTE L'AFFASCINANTE POSSIBILITÀ DI ORCHESTRARE I SEGNALI CULTURALI, DI MATRICE BIOLOGICA CHE LA MADRE PUÒ UTILIZZARE PER MODIFICARE LA TRAIETTORIA DI SVILUPPO DEL FETO CHE HA IN GREMBO? Negli umani non lo sappiamo, ma in molte specie questo avviene. Per esempio, gli embrioni possono percepire e apprendere i suoni esterni. Inoltre, i genitori possono utilizzare queste capacità embrionali per alterare le traiettorie di sviluppo della loro prole. In un interessantissimo studio, gli autori hanno dimostrato che i genitori di zebra finch (un uccello australiano) segnalano acusticamente ai loro embrioni

la presenza di temperature ambiente elevate (sopra i 26°C). L'esposizione degli embrioni a questi segnali acustici da soli, altera in modo adattivo la successiva crescita e il loro peso alla nascita, rendendoli più adeguati ad affrontare la vita. Essa influenza il successo riproduttivo e le preferenze termiche degli individui anche da adulti. Certamente è facile capire perché lo zebra finch comunica la temperatura al proprio embrione in maniera che lui sia pronto ad affrontare il clima esterno e migliori la sua fitness, viceversa è più difficile capire perché il PM 2,5 determini effetti negativi sui neonati umani...o perché maggiori esposizioni materne pre e post-gravidanza al PM 2,5 e alla SO₂, siano associate a un rischio significativamente, ma modestamente elevato, di diabete gestazionale; o ancora, qual è la relazione tra la prevalenza della preeclampsia, che si è dimostrata maggiore per le donne esposte a livelli elevati di inquinamento acustico ambientale, in particolare per le varianti più gravi di preeclampsia e perché, al contrario, le associazioni erano molto più deboli o assenti per la preeclampsia lieve e tardiva e i livelli di inquinamento acustico.

PERCHÉ IN ALCUNI INDIVIDUI L'ESPOSIZIONE A DETERMINATI FATTORI AMBIENTALI DETERMINA CHIARI EFFETTI NEGATIVI O POSITIVI, MENTRE IN ALTRI QUESTO NON ACCADE?

Gli individui, in generale, variano nelle loro risposte all'ictus, al trauma e all'ipossia per esempio, ostacolando le previsioni degli esiti. Una ragione potrebbe essere che i circuiti neurali e le altre cellule umane, contengono una variabilità nascosta, che diventa rilevante solo quando gli individui sono sfidati da lesioni di varia origine. In generale noi non possiamo considerare lo stato attuale dell'universo (o di un particolare organismo) come l'effetto del suo passato e la causa del suo futuro, come invece sosteneva Laplace. Quando nel 1796 Laplace presentò a Napoleone Bonaparte la prima edizione del suo "Trattato sul sistema del mondo", il generale osservò: "Mi hanno riferito che in tutte queste pagine Dio non è neppure citato...non ho avuto bisogno di questa

“

Il mondo è complesso e se vogliamo provare a comprenderlo e a cambiarlo in bene, dobbiamo acquisire un po' di domestichezza con il concetto stesso di complessità, per comprendere come siamo arrivati alla soglia della sua distruzione. Capire come e perché siamo entrati nell'antropocene ci consentirà di intervenire sui nostri comportamenti sbagliati in maniera adeguata e risolvere così il problema della plastica in particolare e dell'inquinamento in generale (Fig. 4).

graziosa ipotesi" rispose l'astronomo. Napoleone ribatté: "Però è una ipotesi che spiega tante cose".

Laplace era convinto che, conoscendo perfettamente tutte le condizioni iniziali dell'universo (noi aggiungiamo di un determinato organismo vivente) fosse possibile calcolarne in modo certo tutti gli sviluppi successivi: passati, presenti e futuri.

In realtà le cose non stanno così, infatti, può capitare che minime differenze nelle condizioni iniziali producano enormi differenze negli esiti finali. Tali esiti sono sempre il risultato di azioni e interazioni complesse, come è visibile nella figura 3 dove è utilizzato l'esempio della paralisi cerebrale infantile, valutata come conseguenza di una serie di accadimenti progressivi che si influenzano vicendevolmente e contribuiscono alla realizzazione dell'esito finale, che in questo caso è la paralisi cerebrale infantile.

Per questo, si dovrebbe usare il principio di prudenza e pensare che tutte le esposizioni ambientali e la somministrazione di qualsiasi farmaco può avere effetti a medio e lungo termine sulla salute neonatale e questi effetti dovrebbero essere valutati prima di modificare la pratica clinica.

(n.d.r.: bibliografia disponibile a richiesta)