

Le origini della salute e delle malattie: l'ipotesi di Barker

(PARTE I)



ABSTRACT

Il XX secolo è stato segnato dall'ipotesi di Barker che ha dato un contributo significativo negli studi sullo sviluppo delle malattie croniche dell'adulto. L'epoca della gravidanza e l'apporto di nutrienti in tale periodo sono di centrale importanza vista la stretta relazione che si instaura tra madre e feto, essenziale per la programmazione del fenotipo. Sulla base del Modello Predittivo Adattativo è stato dimostrato che tanto più il feto non è in grado di adattarsi all'ambiente postnatale tanto maggiore sarà il suo rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, ma non solo. L'ipotesi di Baker, infatti, ha posto le basi per lo sviluppo di teorie che hanno dimostrato un legame tra il peso alla nascita e il rischio di sviluppare durante l'età adulta ipertensione, malattie renali, diabete e obesità, tutte patologie accorpate recentemente nella sindrome metabolica. Successivamente sono stati dimostrati legami anche con lo sviluppo di patologie polmonari, scarse difese immunitarie e malattie mentali. Pertanto l'alimentazione e lo stile di vita della madre durante la gravidanza assumono un ruolo centrale in quanto in grado di alterare lo sviluppo del feto sia da un punto di vista metabolico che non, determinando conseguenze in grado di manifestarsi anche nel lungo termine, quando il bambino sarà ormai adulto.

PAROLE CHIAVE: programmazione fetale, plasticità, obesità, ipertensione arteriosa, diabete, asma, disordini comportamentali, sistema immunitario.

L'IPOTESI DI BARKER

Il XX secolo è stato segnato da una delle più importanti e rivoluzionarie osservazioni in campo epidemiologico: l'ipotesi di Barker. Quest'ipotesi fa risalire all'epoca fetale e pediatrica l'origine delle malattie complesse e croniche dell'adulto. David Barker, medico ed epidemiologo inglese, partì da una semplice osservazione: nelle regioni più povere di Inghilterra e Galles si registrava il tasso di mortalità più elevato per malattie cardiovascolari (1). Tale relazione era alquanto strana, perché era già noto che le malattie cardiovascolari fossero condizioni associate ad uno stile di vita sedentario con un'alimentazione abbondante e ricca di cibi molto calorici, esattamente il contrario di quanto si riscontra abitualmente in un ambiente povero. Ad un'analisi più approfondita, Barker notò una forte correlazione geografica tra il tasso di mortalità per infarto del miocardio tra il 1968-78 e la mortalità infantile nel periodo 1921-1925, suggerendo quindi che ciò che influenzava lo sviluppo di tali malattie in età adulta era legato al tipo di alimentazione durante il periodo prenatale, nelle prime epoche di vita e nell'infanzia. In caso di scarsa alimentazione, secondo Barker, il feto tende a deviare i nutrienti privilegiando il cervello, l'organo più importante, e risparmiando su altri organi come il cuore. In questo modo ha inizio un "debito" che permane nel tempo e si manifesterà durante l'età adulta con un cuore indebolito, predisponendo

il soggetto allo sviluppo di malattie cardiovascolari.

In studi successivi, Barker confermò che il tasso di mortalità per patologia cardiovascolare in età adulta era tanto maggiore quanto più basso era il peso alla nascita (2). Viceversa, il tasso di mortalità scendeva progressivamente, con l'aumentare del peso corporeo, della circonferenza cranica e dell'indice ponderale (peso/altezza³) (3). Questa relazione fu confermata anche per il diabete tipo 2 e l'insulino resistenza (4) (5).

In altre parole, il feto programma la struttura, il funzionamento dei suoi organi e il suo metabolismo in relazione alle informazioni ambientali che riceve; se l'apporto di nutrienti è scarso costruirà una "macchina" che consuma poco, un "fenotipo risparmiatore", come risposta del feto ad una necessità immediata. Se dopo la nascita l'apporto di nutrienti diventa abbondante, si creerà una sorta di "mismatch" tra l'ambiente in cui il feto si è sviluppato e quello che ha incontrato successivamente. Pertanto l'organismo inizierà a porre le basi per lo sviluppo di malattie che si manifesteranno in età adulta (6).

La relazione tra basso peso alla nascita e sviluppo di malattie cardiovascolari sembrava essere indipendente dallo stile di vita dell'adulto, dal fumo di sigaretta o dal consumo di alcolici, era presente in ogni classe sociale, per ogni grado di obesità, in tutta la popolazione e soprattutto nei maschi (6). Lo stile di vita aumentava le probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete mellito in coloro che nati di basso peso diventano obesi in età adulta (7), a dimostrazione del fatto che lo stile di vita può aggravare uno stato di partenza già svantaggioso.

In ogni caso, adulti non obesi ma con un elevato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari erano nati con un basso peso alla nascita.

È stato suggerito che il feto in relazione alle informazioni ambientali che riceve, è in grado di «programmare» la sua struttura, le funzioni dei suoi organi e il suo metabolismo (8). Se vi sono pochi nutrienti, il feto come risposta al cambiamento immediate, costruisce una “macchina” in grado di spendere poca energia (il “fenotipo risparmiatore”) . Se nei mesi o anni dopo la nascita, l’apporto di nutrienti diventa abbondante, si creerà un “mismatch” tra l’ambiente in cui si è sviluppato e il successivo ambiente in cui crescerà da bambino e da adulto. Pertanto, l’organismo inizierà immediatamente a porre le basi per lo sviluppo di malattie che si svilupperanno in età adulta (8).

LA PLASTICITÀ DEL FETO E LA RISPOSTA A POSSIBILI EVENTI AVVERSI INTRAUTERINI

Il Modello Predittivo Adattativo (PAR)

Numerosi esperimenti condotti su modello animale hanno dimostrato che la malnutrizione del feto (9) (10) è in grado di alterare la crescita fetale durante periodi cruciali dello sviluppo e può influenzare nel lungo termine (programmazione fetale) la struttura e la fisiologia di organi e tessuti come pancreas, ghiandole endocrine, fegato, cuore e vasi sanguigni, cervello e sistema immunitario. La “programmazione fetale” nel breve termine favorisce la sopravvivenza del feto, ma se le

condizioni ambientali si modificano, contribuisce allo sviluppo di malattie. In altre parole, i segnali ambientali permettono o inibiscono l’espressione di geni in grado di favorire lo sviluppo del fenotipo che nell’immediato ha maggiori probabilità di sopravvivenza e che successivamente meglio si adatterà alle condizioni ambientali previste. Se il fenotipo risultante sarà adatto all’ambiente circostante, l’organismo rimarrà sano e non svilupperà malattia. Al contrario, se l’ambiente in cui si sviluppa il feto è alterato, lo spettro dei diversi ambienti per cui l’organismo è stato creato in base alla Risposta Predittiva Adattativa non coincideranno con l’ambiente che il feto incontrerà dopo la nascita: ciò significa che l’organismo avrà probabilmente una fisiologia inappropriata per l’ambiente in cui si troverà a vivere (Figura 1) (11).

Ad esempio, il feto con ritardo di crescita subisce un rallentamento della crescita, riduzione della massa muscolare scheletrica, del numero di neuroni e nefroni. Inoltre ha una tendenza a deporre maggiori quantità di tessuto adiposo periviscerale, condizione che nell’immediato periodo post natale favorisce la sopravvivenza, ma che in un ambiente con abbondante apporto nutrizionale, promuove lo sviluppo di obesità e insulino resistenza (11). Inoltre, l’ambiente intrauterino non può cambiare da una generazione all’altra (12). Tuttavia, in molte società sono molto diffusi cibi molto calorici e inoltre la spesa energetica si è ridotta. In questo modo aumenta molto la differenza tra l’ambiente prenatale e quello postnatale. In alcuni paesi in via di sviluppo, l’ambiente postnatale è radicalmente cambiato da un punto di vista alimentare

ANPEP 

anche in una generazione, ma la crescita fetale è molto ridotta; questo potrebbe spiegare il rapido incremento di diabete di tipo 2 in tali popolazioni (13).

La risposta ormonale del feto

Insulina e fattori come IGF-1 (insulin-like growth factor, IGF-1), giocano un ruolo centrale nella regolazione della crescita e dello sviluppo del feto e rispondono rapidamente a seconda dello stato nutrizionale. Lo scarso apporto nutrizionale materno, riduce la concentrazione di IGF-1, altera lo sviluppo delle cellule β pancreatiche, induce uno stato di insulino-resistenza e infine aumenta i livelli di cortisolo, responsabile della regolazione della pressione arteriosa fetale. È stato ipotizzato infatti che l'alterato sviluppo delle cellule β pancreatiche possa essere collegato ai bassi livelli di IGF-1 oppure ad un meccanismo di resistenza all'ormone della crescita in grado di regolare lo sviluppo di tali cellule (14) (15). I meccanismi che legano lo scarso apporto di nutrienti all'insulino resistenza rimangono ancora sconosciuti, tuttavia potrebbero coinvolgere cambiamenti strutturali nel muscolo scheletrico. Pertanto, lo scarso apporto nutrizionale materno sembra porre le basi per lo sviluppo di diabete e ipertensione dell'adulto (16).

Il ruolo della placenta

Lo scarso apporto di nutrienti durante la gravidanza influenza lo sviluppo della placenta, con effetti diversi a seconda dell'età gestazionale in cui si instaura (16). Nelle prime epoche della gravidanza, sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia possono essere responsabili di basso peso alla nascita perché

l'embrione nelle prime fasi di sviluppo utilizza piruvato, lattato e aminoacidi, ma nel periodo immediatamente successivo passa ad un metabolismo aerobico. Successivamente, la placenta inizia a crescere più velocemente del feto. In questo periodo, nonostante la severa malnutrizione determini ritardo di crescita sia del feto che della placenta, una moderata malnutrizione può portare all'incremento delle dimensioni della placenta ma non del feto. Infine, nell'ultimo periodo della gravidanza, lo scarso apporto di nutrienti rallenta rapidamente lo sviluppo fetale ed altera le interazioni metaboliche tra feto e placenta e le funzioni della placenta sono mantenute a scapito di una crescita fetale diminuita. Infine, l'effetto della malnutrizione durante l'ultimo periodo di gravidanza dipende dalla sua durata. Un evento acuto provoca un immediato rallentamento della crescita del feto, ma nel momento in cui l'alimentazione riprende, la crescita fetale si ristabilizza rapidamente. Al contrario, lunghi periodi di scarso apporto alimentare possono rallentare irreversibilmente la crescita intrauterina e determinare una riduzione della lunghezza del feto.

Il ruolo della genetica

Contrariamente alla visione tradizionale secondo cui la gravidanza è un processo di collaborazione armonica tra madre e feto, è ormai chiaro che alla base vi sia un forte conflitto genetico (17). Infatti, vi è un conflitto tra i geni di derivazione materna e quelli di derivazione paterna: alcuni geni che promuovono la crescita tipicamente sono silenziati se di derivazione materna e espressi se di derivazione paterna men-

tre accade esattamente il contrario per geni che limitano la crescita (conflitto genitori-figli). Inoltre vi è un conflitto tra i geni di derivazione materna, quelli di derivazione paterna e il genoma fetale (genomic imprinting) e un conflitto tra i geni materni che si riconoscono nel genoma del nascituro e il resto del genoma materno (gestational drive).

La gravidanza è la più intima di tutte le relazioni umane: un individuo "genetico" vive nel corpo di un individuo geneticamente differente, e come conseguenza durante questo periodo l'organismo materno si interfaccia con un organismo che non è riconosciuto nè come self nè come completamente non self. La principale funzione del sistema immunitario è quella di difendere l'organismo dagli agenti geneticamente diversi.

Inoltre, secondo il modello proposto da Gluckman, (11) il fenotipo alla nascita dipende da complesse interazioni tra genetica e ambiente che determinano l'inclinazione a sviluppare malattie. Il genotipo del feto è influenzato dalla storia precedente di più di una generazione attraverso meccanismi epigenetici, che sotto l'influenza di numerose condizioni ambientali, infine determineranno il fenotipo dell'adulto e la sua predisposizione allo sviluppo di malattia (figura2).

NON SOLO MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La maggior parte delle patologie causate dal ritardo di crescita intrauterina possono essere ricondotte a disordini metabolici e non metabolici. I processi metabolici possono essere alterati a vari livelli, e gli effetti possono dipendere dal sesso, dalla natura specifica dell'insulto, dall'epoca della gravidanza in cui lo stes-

so si è verificato e dall'entità della crescita post natale. Le alterazioni comprendono ipertensione arteriosa, arteriosclerosi e ipercolesterolemia, obesità, diabete mellito e alterazioni non metaboliche come patologie polmonari come asma e bronchite cronica, immunodeficit e alterazioni dello sviluppo neuropsicologico (18).

Ipertensione arteriosa. L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori in grado di influenzare la programmazione nelle prime epoche della vita e l'ipertensione durante la gravidanza è una delle cause principali di mortalità materna e perinatale (19). Infatti la maggior parte degli studi sui meccanismi in grado di causare ipertensione arteriosa all'età di sette anni coinvolgono il fumo in gravidanza, l'obesità pre-gestazionale, l'ipertensione cronica e la pre-eclampsia/eclampsia (20). Inoltre, la dieta seguita dalla madre durante la gravidanza influenza lo sviluppo renale e la nefronogenesi. Su modello murino è stato dimostrato, infatti, che soprattutto durante la seconda metà della gravidanza, l'esposizione ad una dieta con uno scarso apporto proteico porta ad un'alterata nefrogenesi e all'aumento della pressione durante la vita adulta (21). Anche l'incremento ponderale dopo la nascita, dai sei mesi fino all'età di due-tre anni, aumenta il rischio di ipertensione arteriosa. La crescita, infatti, dipende anche da fattori insulino simili che a loro volta sono influenzati dalla dieta, pertanto è possibile intervenire sulla crescita del bambino per prevenire l'insorgenza di tale patologia (22). E' stato dimostrato infatti, che bambini nati piccoli per età

ANPEP 

gestazionale ed alimentati con formula arricchita hanno valori pressori diastolici mediamente più elevati di 3,5 mmHg e tanto più il guadagno di peso avviene rapidamente tanto maggiore è il rischio di avere valori pressori elevati all'età di 6-8 anni (23). Analogamente, bambini alimentati con latte artificiale mostrano valori pressori più elevati rispetto ai bambini alimentati con latte materno, e il rischio aumenta proporzionalmente alla quantità di latte artificiale assunto (24).

La condizione più rischiosa si ha in quei bambini che nati di basso peso, a sei mesi di vita diventano sovrappeso: all'età di tre anni questi bambini avranno valori di pressione sistolica 5 mmHg più elevati rispetto ai bambini che mantengono un pattern di crescita regolare (25).

Aterosclerosi e ipercolesterolemia.

L'arteriosclerosi ha le sue radici nelle prime epoche della vita. Aorte di feti nati da madri affette da ipercolesterolemia o da madri con livelli elevati di colesterolo, anche solo per periodi limitati, avevano lesioni aterosclerotiche più grandi rispetto ai figli di donne normocolesterolemiche, dimostrando così che anche l'esposizione precoce al colesterolo è in grado di determinare malattie cardiovascolari (26). Questo studio infatti, mostrò che l'ossidazione delle LDL e la formazione di placche aterosclerotiche avviene già durante lo sviluppo fetale, e che entrambi i fenomeni sono potenziati dall'ipercolesterolemia materna (26). In ogni caso, gli stessi autori dimostrarono che le placche aterosclerotiche possono regredire nei primi tre anni di vita, ma dopo questo periodo le lesioni si espandono molto più rapidamente nei figli di madri ipercolesterolemiche (27).

Altri studi hanno dimostrato che all'età di 9 anni lo spessore intimale aumenta nei bambini obesi, in coloro che hanno valori pressori più elevati così come in coloro che praticano poco esercizio fisico e soprattutto nei maschi (28). Anche l'apporto di nutrienti è in grado di determinare il rischio di aterosclerosi: bambini nati da madri che in gravidanza assumono scarse quantità di calorie, proteine, grassi e carboidrati sviluppano uno spessore intimale maggiore (28). È stato ipotizzato infatti che lo scarso apporto di nutrienti determina bassi livelli di colesterolo sierici materni e di conseguenza bassi livelli anche nel sangue fetale. Poiché il colesterolo è uno dei componenti principali delle membrane cellulari, se i livelli sono bassi il feto impara a produrne quantità maggiori. Se l'apporto di colesterolo con la dieta sarà maggiore il bambino avrà un maggiore rischio di sviluppare ipercolesterolemia e aterosclerosi (29).

Obesità. Nei Paesi Occidentali la prevalenza dell'obesità è del 16% (30) tuttavia questa condizione è spesso diagnosticata in maniera incorretta o tardivamente: a 6 mesi di vita solo 1/6 dei casi sono diagnosticati ed entro i 24 mesi di vita la diagnosi sale a 1/4 dei casi (30). Ciò dimostra che si perde una importante finestra temporale esattamente nel momento in cui sarebbe possibile prevenire l'obesità e le sue complicanze.

Una relazione diretta lega il peso alla nascita e il BMI da adulto (31). Infatti, i nati da madri con diabete gestazionale, in utero sono esposti ad elevati livelli di glucosio, che, a differenza dell'insulina, è in grado di attraversare la placenta. (32). Il pancreas di questi feti risponde

aumentando la secrezione di insulina che abbassa i livelli di glicemia ma stimola anche la crescita fetale con aumento dell'espressione di geni lipogenici e incremento del diametro degli adipociti. Bambini nati grandi per età gestazionale, infatti, hanno una quantità maggiore di massa grassa rispetto ai nati con un peso appropriato per l'età gestazionale (33) (34).

Inoltre, a livello ipotalamico, sede dei centri cerebrali che regolano l'appetito, viene indotta una sorta di insulino-resistenza con aumento dei livelli e della sensibilità dei mediatori oressigeni e concomitante riduzione dei meccanismi che segnalano la sazietà (35) (36) (37).

Tuttavia, esiste anche una relazione indiretta tra basso peso alla nascita e obesità centrale, insulino resistenza e sindrome metabolica. La scarsa nutrizione materna e la scarsa disponibilità proteica, determinano cambiamenti permanenti nella vascolarizzazione, struttura e funzione del pancreas che risponde incrementando i livelli di insulina (38) (39). Infine è anche possibile che si instauri un'alterazione della via ipotalamo-ipofisi-surrene (40) con alterazione dei livelli di cortisolemia. Gli effetti delle variazioni fisiologiche delle concentrazioni di cortisolo non sono ben note. Vi sono delle evidenze secondo cui concentrazioni di cortisolo simili a quelle che si osservano in corso di ipoglicemia, stress o gravi malattie alterano la soppressione della secrezione epatica di glucosio mediata dall'insulina ma anche l'uptake di glucosio mentre invece stritolano la lipolisi. Elevate concentrazioni di cortisolo possono determinare aumento della pressione, alterata tolleranza al glucosio, insulino resistenza ed elevati

livelli di trigliceridi. Il meccanismo non è ancora noto ma probabilmente riguarda un cambiamento dello stimolo centrale alla secrezione di CRH (corticotropin releasing hormone), alterata risposta ai glucocorticoidi e alterazione del metabolismo del cortisolo.

Anche lo stile di vita materno prima del concepimento influenza la ripartizione tra massa magra e massa grassa del feto. È stato dimostrato che la quantità di massa grassa totale è inversamente proporzionale all'altezza materna, al numero di figli, all'abitudine al fumo di sigaretta, all'attività fisica e infine allo spessore della plica tricipitale (41). Infatti un incremento ponderale materno superiore a 16kg durante la gravidanza espone il bambino ad un rischio aumentato di oltre quattro volte (RR= 4.35) di sviluppare obesità all'età di tre anni, misurata con il BMI e con lo spessore della plica tricipitale (42) (43). Tale rischio è ben più elevato se la madre prima del concepimento era sottopeso (43). Per tale motivo una nuova strategia preventiva dell'obesità infantile potrebbe consistere nell'aiutare le donne a raggiungere un peso ottimale durante la gravidanza, come sottolineato dalle linee guida dell'Istituto di Medicina (44) (tabella 1).

Altrettanto importante è la perdita di peso nelle donne che sono obese prima del concepimento. È stato dimostrato che la perdita di peso grazie all'impiego della chirurgia bariatrica riduce di circa il 52% il numero di bambini obesi. Ciò permette di prevenire l'effetto deleterio dell'ipernutrizione, prevenendo la glucotossicità nel feto e nel bambino (45), inoltre porta al miglioramento del metabolismo di carboidrati e proteine,

ANPEP

Tabella 1: Linee guida dell'Istituto di Medicina (Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy. Washington (DC): National Academy Press) 1990). Classificazione dell'aumento ponderale di una donna in gravidanza basato sul BMI* precedente il concepimento.

BMI pregravidico	Incremento ponderale durante la gravidanza
BMI <19.8 Kg/m ²	12.5-18 kg
BMI 19.8-26 Kg/m ²	11.5-16 kg
BMI 26-29 Kg/m ²	7-11.5 kg
BMI > 26 Kg/m ²	6 kg

*BMI: Body Mass Index

con aumentata sensibilità all'insulina, miglioramento del profilo lipidico (miglioramento del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL), riduzione dei livelli di PCR (Proteina C Reattiva) suggerendo una netta riduzione dei livelli di infiammazione cronica che di solito si associano ad obesità e insulino resistenza (46). Tale miglioramento sottolinea che al contrario di quanto ipotizzato in passato, l'obesità non è una patologia con un'esclusiva base genetica, ma anche i meccanismi di modificazione epigenetica hanno un ruolo importante nella determinazione del fenotipo.

Anche l'immediato periodo neonatale è di fondamentale importanza. Un incremento ponderale nei primi sei mesi di vita, infatti, espone il bambino al 40% di probabilità in più di avere un BMI elevato, producendo effetti di programmazione aggiuntivi oltre a quelli gestazionali che aumentano in maniera consistente il rischio di obesità nell'infanzia (47).

Diabete. Il diabete di tipo 2 nel bambino sta diventando un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. Tale patologia ha una radice

comune con ipertensione e obesità nell'insulino resistenza.

Il rischio di sviluppare diabete in età adulta è aumentato nei nati di basso peso. Infatti bambine nate con un peso inferiore a 2300g hanno un rischio quasi doppio (RR 1.83) di sviluppare diabete mellito rispetto a bambini nati con un peso di 3.900 gr che hanno un rischio pari a 0.95. Ciò vale ancor di più per i maschi: i nati con un peso inferiore a 2500g hanno una probabilità sei volte maggiore di sviluppare diabete rispetto ai nati con un peso superiore a 4000g (48).

L'ipotesi del "fenotipo risparmiatore", posta da Barker e colleghi, ha stimolato la ricerca di un legame tra nutrizione materna, crescita fetale e rischio di diabete mellito (49). Il basso peso alla nascita è un fattore in grado di predisporre la successiva insorgenza di insulino resistenza e obesità. In uno studio condotto su bambini Indiani, è stato dimostrato che bambini con basso peso alla nascita, diventeranno adulti magri e con un basso BMI ma con una quantità maggiore di massa adiposa, tendenza a sviluppare obesità centrale e un rischio raddoppiato di diabete mellito (50). Tale legame potrebbe dipendere

ANPEP

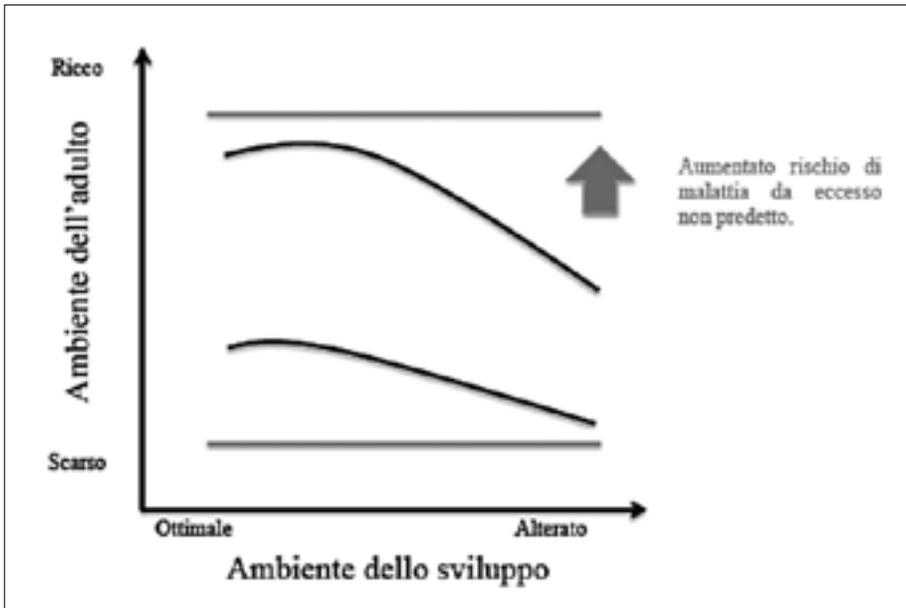


Figura 1: Programmazione fetale. Interazione tra l'ambiente durante la gravidanza e l'ambiente che il bambino incontra dopo la nascita.

ANPEP

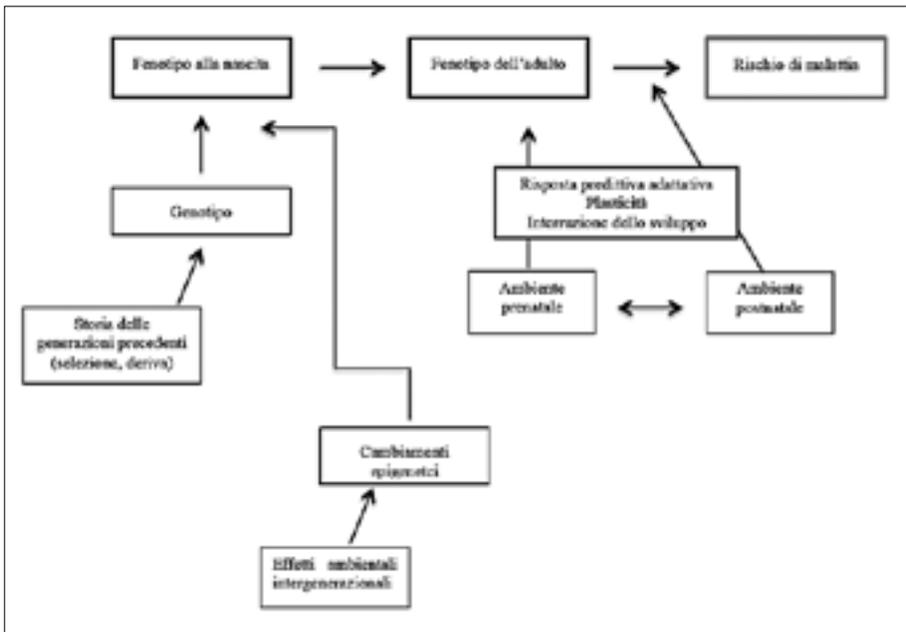


Figura 2: Secondo il modello proposto da Gluckman il rischio di sviluppare malattia in età adulta è determinato dall'interazione tra fattori intergenerazionali, genetici, ambientali, sia prenatali che postnatali.

dal tipo di alimentazione seguita dalla madre durante la gravidanza e in particolare dai livelli di folati e vitamina B12. Elevati livelli materni di folati portano il bambino a sviluppare più massa grassa e un livello maggiore di insulino resistenza, mentre bassi livelli di vitamina B12 determinano insulino resistenza. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che il deficit di B12 intrappola i folati come 5-metiltetraidrofolato, prevenendo la generazione di metionina dall'omocisteina con conseguente riduzione della sintesi proteica e della deposizione di massa magra (51). L'insulino resistenza inoltre impedisce alle cellule della muscolatura striata, bersaglio principale dell'insulina durante la vita fetale, di svilupparsi e di dividersi a vantaggio invece dello sviluppo cerebrale.

Asma e patologie respiratorie.

Anche lo scarso accrescimento durante le fasi precoci della gravidanza aumenta del 10% le probabilità di sviluppare respiro sibilante non atopico, per la presenza di vie aeree che non hanno raggiunto le normali dimensioni (52). Lo sviluppo delle vie respiratorie, infatti, segue normalmente un percorso ben orchestrato. La nascita del bambino prematuro ne interrompe lo sviluppo determinando alterazioni nella funzionalità e fisiologia polmonare. Ciò può essere facilmente spiegato dal fatto che il processo di alveolizzazione è ancora in corso nel periodo tra la 32° e la 36° settimana gestazionale e viene interrotto dalla nascita. Si determina pertanto diminuzione della stabilità delle vie aeree, aumento delle resistenze e della chiusura delle vie aeree e infine una spiccata tendenza degli alveoli periferici a collassare.

Tali bambini pertanto sono a rischio di contrarre più facilmente infezioni delle vie respiratorie, in particolare da RSV, e le alterazioni sembrano mantenersi nel tempo con aumentato rischio di malattia cronica ostruttiva in età adulta (53).

Il basso peso alla nascita aumenta anche il rischio d'asma (54) e di riduzione della funzionalità polmonare durante l'età adulta (misurata da FEV1, FVC e PEF) (55). Tuttavia il recupero del peso dopo la nascita si associa ad un aumento, anche se non significativo, della funzionalità polmonare a suggerire che, dopo la restrizione di crescita avvenuta in gravidanza, il recupero del peso può modificare lo sviluppo polmonare (56).

Sistema immunitario. La malnutrizione prenatale e nelle prime epoche della vita e la velocità di crescita sono state associate anche con la capacità di sviluppare una risposta immunitaria efficace non solo per le prime epoche di vita ma anche durante il periodo dell'adolescenza (57). Ciò probabilmente è in relazione con lo sviluppo della funzione del timo, organo principe della risposta immunitaria. Il timo si sviluppa durante il secondo e terzo mese della gravidanza e insulti durante questo periodo possono avere delle conseguenze anche a lungo termine rispetto ad insulti che si sviluppano in epoche più tardive. Pertanto un feto malnutrito probabilmente sviluppa un timo di dimensioni inferiori con potenziali conseguenze importanti per lo sviluppo del suo sistema immunitario. Anche durante l'infanzia o l'adolescenza il tessuto linfatico resta sensibile a stati di malnutrizione per cui la malnutrizione severa può condurre ad una sorta di "timectomia nutrizionale" con effetti

deleterio sullo sviluppo della risposta immunitaria. Ciò suggerisce il fatto che la malnutrizione prenatale e delle fasi precoci della vita hanno delle conseguenze anche a lungo termine con aumento del rischio di infezioni e di altre patologie che coinvolgono il sistema immunitario come asma, allergie, malattie autoimmuni, neoplasie. Inoltre anche il successo di programmi vaccinali per adolescenti e adulti (vaccinazione antitetaniche e contro l'epatite B) potrebbero essere meno efficaci (58).

Ciò è stato dimostrato anche in uno studio condotto in Gambia in cui è stato messo in evidenza che la sopravvivenza è strettamente legata all'immediata disponibilità di cibo: i nati nel periodo della raccolta hanno maggiori probabilità di sopravvivenza rispetto ai nati nei mesi di carestia a sottolineare nuovamente che stati di malnutrizione influenzano lo sviluppo del timo e della funzione immunitaria (59).

Malattie mentali. Bambini nati di basso peso (60) o che crescono poco durante l'infanzia (61) (62) hanno un rischio maggiore di avere funzioni cognitive alterate anche in età giovanile-adulta.

La scarsa nutrizione del feto predispone i feti maschi allo sviluppo di depressione in età adulta (63). Ciò si verifica soprattutto nel maschio e meno nel feto femmina perché quest'ultima cresce più lentamente rispetto al maschio ed è meno vulnerabile durante le fasi critiche dello sviluppo (64). Un primo meccanismo in grado di spiegare la suscettibilità allo sviluppo di depressione coinvolge lo sviluppo dell'asse ipotalamo-ipofisurrene. In bambini nati piccoli, all'età

di nove anni sono stati dimostrati elevati livelli plasmatici di cortisolo, l'anomalia biologica più consistente dei disturbi depressivi maggiori. Inoltre anche la ridotta secrezione dell'ormone della crescita e la ridotta funzionalità tiroidea sono stati chiamati in causa per spiegare tale relazione nel feto di basso peso, entrambe alterazioni presenti in pazienti affetti da disturbi depressivi. Pertanto anche se l'encefalo è relativamente protetto durante la vita intra-uterina, lo scarso apporto di nutrienti esercita un effetto sullo sviluppo neurologico riducendo la crescita cellulare (65), il QI (66) e le capacità di apprendimento (67).

Il basso peso alla nascita è stato associato anche con lo sviluppo di schizofrenia, soprattutto se il bambino è nato di basso peso, da una madre magra e che rimane magro per tutto il periodo dell'infanzia. (68). Ciò è stato dimostrato da studi condotti sui nati da madri che erano in gravidanza durante periodi di guerra (69) o regimi dittatoriali (70). Lo scarso apporto di micro o macro nutrienti, come i folati, o delle calorie totali è in grado di alterare direttamente lo sviluppo dell'encefalo, inoltre lo stress materno, secondario alla carestia, può esercitare un effetto neurotossico soprattutto su quelle regioni il cui sviluppo è importante per il controllo delle malattie mentali. Inoltre lo scarso accrescimento del feto e il basso peso alla nascita espongono il feto ad un rischio quasi triplicato per lo sviluppo di convulsioni febbrili (71) e l'ittero neonatale espone il bambino ad oltre il 50% delle probabilità di alterazioni dello sviluppo psicologico e all'autismo infantile (72).

ANPEP 

CONCLUSIONI

L'ipotesi che l'origine delle malattie sia riconducibile all'infanzia, ha portato alla realizzazione di numerosi studi che hanno permesso di giungere alla conclusione secondo cui il periodo della vita fetale, include il processo della proliferazione, differenziazione e maturazione dei tessuti, con conseguenti alterazioni strutturali e funzionali di uno o più organi con conseguenze anche a lungo termine.

Numerosi studi epidemiologici hanno suggerito l'esistenza di un forte legame tra un'alterata crescita fetale (basso peso alla nascita) e patologia cardiovascolare e diabete mellito, o uno dei loro precursori: dislipidemia, alterata tolleranza ai carboidrati e disfunzione endoteliale. Il rischio più elevato è stato notato in coloro che nati di basso peso sviluppano in epoche successive obesità.

Tali effetti sono stati studiati principalmente in patologie come diabete e patologie cardiovascolari, ma recenti studi sottolineano come anche patologie immunitarie, respiratorie e anche le malattie mentali possano trovare le loro radici durante il periodo dello sviluppo intrauterino.

Tuttavia, ciò non deve portare a concludere che il rischio di malattia sia solo e sempre predeterminato. Infatti, è importante sottolineare che esiste un periodo critico in cui il feto mostra una grande plasticità e rende possibili interventi dietetici, farmacologici in grado di convertire funzioni metaboliche anomale e ridurre pertanto il rischio di malattia in età adulta. Ciò è particolarmente importante poiché alcune caratteristiche sono trasmesse in modo intergenerazionale attraverso modificazioni genetiche ed epigenetiche.

BIBLIOGRAFIA (Endnotes)

- 1)) Barker DJ, Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077 – 1081.
- 2)) Barker DJ, Osmond C, Winter PD and Margetts B. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577 – 580.
- 3)) Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422 – 426.
- 4)) Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171 – 174.
- 5)) Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 278 – 284.
- 6)) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412 – 417.
- 7)) Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303(6809):1019-1022.
- 8)) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412 – 417.
- 9)) Winick M and Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr* 1966; 89: 300 – 306.
- 10)) Hahn P. Effect of litter size on plasma cholesterol and insulin and some liver adipose tissue enzymes in adult rodents. *J Nutr* 1984; 114: 1231 – 1234.
- 11)) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-1736.
- 12)) Gluckman PD and Hanson MA. *The Fetal Matrix – Evolution, Development and Disease*. Cambridge University Press, November 2004. ISBN: 0521542359