



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco"

Scuola di Dottorato in Scienze Fisiopatologiche, Neuropsicobiologiche
e Assistenziali del Ciclo della Vita
Ciclo XXVIII

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**PROFILO NUTRIZIONALE E DISTURBI
GASTROINTESTINALI FUNZIONALI IN GRAVIDANZA:
*CORRELAZIONE CON I MARKERS INFIAMMATORI ED
ANTROPOMETRICI MATERNI NEI TRE TRIMESTRI DI
GESTAZIONE E CON IL PESO NEONATALE IN UNA
POPOLAZIONE DI GRAVIDE A BASSO RISCHIO***

SSD MED/40

Dottoranda

Dr.ssa Anna Lucia Masticci

Matricola R09970

Tutor:

Chiar.mo Prof. Enrico M. Ferrazzi

Coordinatore del Dottorato:

Chiar.mo Prof. Roberto Lodovico Weinstein

Anno Accademico 2014/2015

La scelta di un'alimentazione sana ed equilibrata in gravidanza è un atto di responsabilità per il proprio benessere psico-fisico e per quello del nascituro, se si aspira ad una vita qualitativamente migliore e possibilmente il più esente da malattie.

L'80% delle malattie sono conseguenza di una cattiva alimentazione.

World Health Organization

“Siamo ciò che mangiamo”

Feuerbach Ludwig

INDICE

Introduzione	5
1. Alimentazione in gravidanza	5
1.1 Storia recente dell'alimentazione	6
1.2 Profilo nutrizionale, genomica ed immunologia	8
1.3 Reazione immunitaria cellulo-mediata ritardata al cibo.....	10
1.4 Genetica e alimentazione: le lattasi dimenticate	13
1.5 I gruppi alimentari immunogeni.....	15
1.6 Dieta mediterranea: effetti protettivi sulla salute e ruolo in gravidanza....	17
2. Gravidanza e stato infiammatorio	22
3. Alimentazione e parametri auxologici materni	26
3.1 Body Mass Index.....	26
3.2 Pliche cutanee	27
4. Disturbi gastrointestinali funzionali.....	31
4.1 Criteri Roma III e classificazione dei disturbi gastrointestinali funzionali ...	31
4.2 Sindrome dell'intestino irritabile (IBS) in gravidanza	36
4.3 Red Flags	49
Errore. Il segnalibro non è definito. Peso neonatale: principali determinanti.....	49
6. Obiettivo dello studio	51
7. Materiali e metodi	52
7.1 Popolazione di studio	52
7.1.1 Criteri di inclusione	52
7.1.2 Criteri di esclusione.....	52
7.2 Disegno dello studio.....	52
7.2.1 Prima visita a 12-16 settimane di gravidanza	53
7.2.2 Seconda visita a 28-32 settimane di gravidanza.....	54
7.2.3 Terza visita a 37-39 settimane di gravidanza.....	55
7.2.4 Post-partum	56
7.3 Raccolta dati e analisi statistica	58
8. Risultati.....	58
8.1 Caratteristiche della popolazione	58
8.2 Caratteristiche antropometriche	60
8.3 Profilo nutrizionale materno.....	63
8.4 Stato infiammatorio materno	69

8.5 Correlazione tra i markers infiammatori.....	70
8.6 Correlazione misure antropometriche e markers infiammatori materni ...	72
8.7 Prevalenza dei disturbi gastrointestinali materni nei tre trimestri.....	73
8.8 Dieta mediterranea e disturbi gastrointestinali funzionali materni.....	74
8.9 Dieta mediterranea e markers infiammatori materni.	75
8.10 Disturbi gastrointestinali e markers infiammatori	77
8.11 Disturbi gastrointestinali e parametri auxologici materni	81
8.12 Red flags e peso neonatale	84
9. Discussione	85
10. Bibliografia.....	91
11. Ringraziamenti.....	99

1. INTRODUZIONE

1. Alimentazione in gravidanza

L'alimentazione è uno dei fattori più importanti per una gravidanza sana e serena, e l'educazione alimentare ricevuta nel corso della gravidanza si rivela fondamentale anche per la salute del feto e del futuro bambino.

La gravidanza ha un profondo impatto sulla digestione e sulla funzione intestinale, tanto da indurre la donna a rivolgersi frequentemente al medico per alleviarne la sintomatologia, (pirosi gastrica, meteorismo, dolori colici, stitichezza più o meno ostinata, alterazioni dell'alvo, dolori intestinali all'evacuazione).

E' proprio grazie a questi "campanelli d'allarme gastro-intestinali" che la gravidanza offre un'eccellente possibilità per identificare comportamenti nutrizionali appropriati e disturbi gastrointestinali latenti resi evidenti dalla gravidanza stessa. Pertanto acquisire buoni comportamenti alimentari nel corso della gravidanza potrebbe avere un'efficacia di lunga durata, ben oltre le 40 settimane della gestazione stessa, per la mamma e tutta la famiglia.

L'obiettivo della medicina materno-fetale deve andare, quindi, oltre il semplice equilibrio degli elementi della dieta (carboidrati, proteine e grassi), meccanicamente orientata al mantenimento di un peso forma standardizzato, che in quanto tale non è uguale per tutti. Esiste una sostanziale differenza tra l'obiettivo "peso" e l'obiettivo "salute" di mamma e bambino. Si parla spesso di calorie in modo astratto e sbagliato, paragonando il nostro organismo ad un motore che gira sempre allo stesso numero di giri e le "calorie" alla benzina: se il corpo umano assume più calorie del "consumo" questa diventa grasso. Questa affermazione non è corretta in quanto se le calorie vengono assunte sottoforma di zuccheri semplici saranno assorbite rapidamente dall'intestino, determinando un altrettanto rapido aumento della concentrazione ematica di glucosio. Una glicemia superiore a 110- 120 mg/ml fa sì che il glucosio attraversi a cascata la placenta, giungendo rapidamente al feto, il quale si troverà immerso in un mondo zuccherino che non è proprio della specie umana. Il feto,

pertanto, si “abituera” ad avere un metabolismo alla caccia di zuccheri, un futuro potenziale individuo obeso. Se, invece, si assume una quantità anche doppia di calorie, ma sottoforma di alimenti più complessi, ricchi di fibre, che richiedono tempo per essere digeriti dallo stomaco e pertanto sottoposti ad un assorbimento intestinale più lento (es. pane integrale e marmellata senza zuccheri aggiunti su un velo di burro di soia, una spremuta di pompelmo, una tazza di tè o caffè all’americana con un cucchiaino di miele, uno yogurt magro o di soia) non si avranno “picchi” glicemici capaci di danneggiare il feto, bensì le fibre rallenteranno l’assorbimento ematico degli zuccheri, in modo che le cellule possano utilizzarli per la produzione energetica necessaria al corretto funzionamento cellulare, soprattutto ad inizio giornata quando si ha più bisogno di energia per il lavoro professionale o domestico (1).

Inoltre il fruttosio e l’inositolo, abbondantemente presenti nella frutta, stimolano l’attività insulinica, a differenza del glucosio, favorendo la rapida produzione energetica da parte delle cellule.

E’, inoltre, noto che per soddisfare l’aumentato fabbisogno di calcio durante la gestazione, utile alla crescita del tessuto osseo del feto, è raccomandata una regolare assunzione di latte e derivati; ma circa il 20% delle donne italiane e caucasiche del sud Europa risultano intolleranti al lattosio o, a causa dell’eccessiva assunzione di latticini e derivati, sviluppano una intolleranza alle proteine del latte (“*non allergic food hypersensitivity*”) con conseguente difficoltà digestiva, coliti croniche, alterazioni dell’alvo, meteorismo intestinale, malattie infettive recidivanti come cistiti, vaginiti . In questi casi, invece di trattare i sintomi riferiti, continuando a far assumere gli alimenti responsabili, sarebbe opportuno pensare a semplici alternative nutrizionali

Purtroppo questo errato approccio terapeutico interessa almeno due donne in gravidanza su dieci.

1.1 Storia recente della alimentazione

Fino agli anni ‘50 del secolo scorso, l’alimentazione veniva regolata spontaneamente dalle culture locali sviluppatesi nei secoli e nei millenni precedenti, e influenzata dall’impatto climatico sulle coltivazioni.

L'avvento della refrigerazione, della disponibilità di fertilizzanti, ha portato a grandi trasformazioni nella dieta delle popolazioni europee e del Nord-America (per esempio la disponibilità di verdura non di stagione, di carne bovina tutto l'anno, l'assunzione diffusa di latte fresco e derivati).

In seguito le grandi concentrazioni agro-industriali hanno introdotto un commercio di sapori artificiali e di bisogni indotti (ad es. zucchero raffinato, acidi grassi polinsaturi usati come conservanti, grassi animali), per arrivare infine all'attuale alimentazione globalizzata con cibi provenienti da tutto il mondo a cui possiamo accedere semplicemente entrando in un qualsiasi supermercato.

L'aspetto più immediato della perdita di una cultura nutrizionale locale è prima di tutto la perdita di fragranza e gusto, sostituiti dai sapori forti, dolci e grassi. Il secondo ben conosciuto effetto della competizione agro-alimentare globale è lo squilibrio alimentare e gli eccessi nutrizionali determinati da strategie di marketing rivolte soprattutto alle fasce deboli dei consumatori, i bambini e i soggetti a basso reddito. Infine l'aspetto meno evidente, ma probabilmente più importante per il suo impatto sulla salute umana, è rappresentato dai profondi effetti che le componenti nutrizionali esercitano sul sistema immunitario e i processi infiammatori cronici.

Infatti, le diverse componenti di una dieta "globalizzata", sbilanciata, aggiunte alle sostanze chimiche e inquinanti assunte, interferiscono in modo incisivo con il genoma dei singoli soggetti e con il microbioma intestinale ereditato.

In estrema sintesi, il genoma è l'insieme delle possibili risposte dell'organismo umano all'ambiente esterno e interno, così come il microbioma è l'insieme dei batteri saprofiti che proteggono l'uomo dai batteri e dai virus patogeni.

Quindi l'alimentazione non è una semplice questione di gusto o di eccessi, ma interferisce con il sistema immunitario innato e acquisito e con microrganismi commensali anch'essi nella norma biologica ereditati all'interno del ceppo familiare e attraverso questi può determinare la salute o la malattia (2).

L'attuale modello alimentare basato su carboidrati raffinati (pane, pasta, pizza, focacce, dolci) bevande zuccherate, grassi saturi, proteine e grassi animali assunti ad alte dosi quotidianamente ha portato un aumento della percentuale di obesità in soli dieci anni (1998-

2008) negli USA dal 20% al 37% (45% obesità femminile), e un parallelo aumento in Europa, per fortuna più lento, soprattutto nella obesità infantile e femminile.

L'obesità non è solo un "problema estetico". Il sovrappeso e l'obesità sono condizioni di infiammazione lieve, ma cronica dell'organismo, e per questo sono la base della maggior parte delle malattie cronico-degenerative (malattie cardiovascolari e neuro-degenerative, diabete, cancro). Il grasso bianco che si accumula nell'addome e al tronco è infiltrato da cellule infiammatorie che generano un quadro infiammatorio a tutto l'organismo, lieve, ma cronico, con danno progressivo alle arterie e ai recettori all'insulina determinando la cosiddetta "sindrome metabolica".

L'obesità e i disturbi digestivi in gravidanza sono un segnale di debolezza dell'organismo della donna che evidenziano un rischio di sviluppare poi patologie simili, ma croniche, dopo i cinquanta anni, e di trasmettere il rischio di sindrome metabolica al futuro nascituro.

1.2 Profilo nutrizionale, genomica e immunologia

A livello intestinale, sede di passaggio di alimenti e microrganismi, esiste un'importante barriera del sistema immunitario: il tessuto immunitario intestinale (GALT: "*gastro-intestinal associated lymphatic tissue*"), che fa parte del più ampio tessuto immunitario associato alle mucose. La sua importanza è ben sottolineata dalla estensione ubiquitaria nella mucosa intestinale.

Al momento della nascita, con la colonizzazione intestinale, avvengono le prime e grandi esposizioni agli antigeni microbici e contestualmente alimentari (colostro, latte). La colonizzazione dell'organismo è influenzata dal tipo di parto, dal tipo di alimentazione, dal livello di igiene e dall'uso di medicinali, antibiotici in particolare.

In un ambiente naturale il microambiente batterico intestinale viene trasferito quasi completamente dalla madre al neonato, e in questo senso è molto importante anche il contatto pelle a pelle tra madre e neonato fin dalla nascita (3). Molti studi dimostrano, attraverso l'analisi delle modificazioni delle sequenze a singolo nucleotide (SNPs) del DNA, come batteri gastro-intestinali si ritrovino invariati dalla madre al neonato e al soggetto adulto. La completa e permanente colonizzazione batterica viene raggiunta nei bambini a circa 4 anni di

vita. Gli stimoli indotti dalla colonizzazione dei batteri commensali sono essenziali per lo sviluppo di un completo, funzionale ed equilibrato sistema immunitario (4).

Il tessuto linfoide intestinale è in grado di processare gli antigeni che interagiscono con la mucosa intestinale e, successivamente, di diffondere le reazioni immunitarie. E' stato dimostrato come le cellule dendritiche (DCs) che sono i globuli bianchi predisposti a controllare la presenza di sostanze batteriche o tossiche, presenti nella lamina propria delle mucose intestinali, siano direttamente implicate nel testare gli antigeni presenti nel lume attraverso veri e propri periscopi cellulari che vengono immessi nel lume intestinale (dendriti trans-epiteliali) da parte del globulo bianco, senza mettere a rischio l'integrità di barriera intestinale né la cellula stessa.

In questo modo gli antigeni presenti nel lume intestinale, ad esempio antigeni batterici di batteri saprofiti (bifidi o i coli), di batteri patogeni, gli antigeni alimentari sconosciuti o al contrario presenti costantemente in eccessiva quantità sono portati nelle placche di Peyer, localizzate proprio nella mucosa intestinale.

Le cellule dendritiche sono fondamentali nella risposta immunitaria innata e nel complesso processo di presentazione degli antigeni "patogeni" ai linfociti T immaturi in modo da attivarli e renderli idonei ad aggredire in modo specifico e potenziato le cellule che in superficie presentano l'antigene stesso.

E' intuibile, pertanto, che il sistema immunitario intestinale ha un compito più complesso di quello di altre mucose, dato che deve distinguere non solo fra antigeni delle cellule dell'organismo ("self"), dei batteri saprofiti e "non-self", ma anche tra antigeni esterni potenzialmente pericolosi appartenenti ai batteri patogeni e antigeni innocui appartenenti ai cibi ai quali è costantemente esposto. Ad esempio nei soggetti con morbo celiaco non riconosciuto l'aggressione agli antigeni del glutine interpretati dalle cellule dendritiche come "patogeni" è tale per cui si scatena una reazione anche contro le cellule della mucosa intestinale distruggendola, o contro le cellule delle articolazioni (artrite reumatoide) o contro cellule della cute (psoriasi) .

Dal momento che la tolleranza al cibo (che è sì innocuo, ma è non-self, ad esempio le proteine dell'uovo non sono uguali a quelle dell' organismo umano) e agli antigeni commensali è un prerequisito per il buon equilibrio immunitario gastro-intestinale, non sorprende che le cellule intestinali dendritiche differiscano sia come forma che come funzione

dalle cellule dendritiche periferiche, cioè che attivino preferenzialmente globuli bianchi che producono mediatori chimici locali e linfociti T con funzione di indurre tolleranza agli antigeni. Queste cellule hanno quindi sia capacità pro-infiammatorie, cioè di attivazione delle difese immunitarie, sia antiinfiammatorie, capaci di indurre tolleranza ad antigeni a cui non si associano effetti dannosi.

L'evidenza scientifica al riguardo proviene dagli studi condotti su topi knock-out per le cellule dendritiche, cioè topi non in grado di produrre cellule dendritiche. Essi sviluppavano un'autoimmunità spontaneamente, caratterizzata da infiammazione intestinale, e sviluppo di autoanticorpi.

Il 40% dei topi moriva a 8 settimane di vita. Simili risultati venivano registrati nei topi che venivano mantenuti asettici dopo la nascita, cioè ai quali si impediva di essere colonizzati dai batteri delle loro madri. Il ritardo di crescita e i complessi cambiamenti autoimmuni occorreano entro pochi giorni dal parto, esitando alla fine in precoci morti perinatali.

La prole umana viene partorita con un sistema immunitario che può accettare batteri saprofiti da particolari ceppi selezionati in migliaia di anni di evoluzione, e può iniziare a tollerare gli antigeni alimentari quando presentati durante lo svezzamento in un ambiente gastro-intestinale adatto.

L'introduzione di differenti alimenti durante lo svezzamento rappresenta il processo di induzione della tolleranza del nostro sistema immunitario verso antigeni non self; un crollo dell'omeostasi può risultare in malattie infiammatorie croniche come appunto le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), il morbo celiaco e le intolleranze alimentari non allergiche e allergiche.

Le cellule dendritiche, attraverso la loro capacità di organizzare un'immunità protettiva e una tolleranza nell'ospite, hanno il ruolo chiave di modellare la risposta immunitaria intestinale.

1.3 Reazione immunitaria cellulo-mediata ritardata al cibo

La medicina moderna si confronta quotidianamente con fenomeni d'infiammazione a bassa intensità, spesso protratti nel tempo, che per anni sono stati scarsamente compresi. Si tratta però di alcuni tra i segnali più potenti e diffusi manifestati dall'organismo, originati dal contatto che avviene tra gli alimenti e recettori immunitari.

Il sospetto che l'alimentazione potesse avere un ruolo cruciale nelle infiammazioni a bassa intensità è sempre stato molto forte, e la realtà clinica, unitamente alla ricerca, hanno consentito di capire che qualsiasi cibo può determinare, in persone sensibilizzate, la produzione di citochine e molecole infiammatorie che provocano tutta la sequela di sintomi, malattie e disturbi che nel corso degli anni diversi autori hanno messo in relazione con le allergie alimentari ritardate.

La scoperta che l'incontro con un alimento può indurre la produzione di BAFF (B Cell Activating Factor) ed essere all'origine di svariati sintomi risale a qualche anno fa, nonostante in ambito clinico non sia ancora utilizzata.

B cell activating factor (BAFF) è un membro della famiglia dei "tumor necrosis factor" ed è un importante regolatore della sopravvivenza e maturazione dei linfociti B, nonché dello switching isotipico della catena pesante delle immunoglobuline.

BAFF è una citochina infiammatoria di notevole importanza ed è indispensabile per il mantenimento di un adeguato stato immunitario; infatti bassi livelli ematici di BAFF conducono ad inadeguata produzione di immunoglobuline, instaurando, pertanto, uno stato di immunodeficienza.

Al contrario, eccessivi livelli di BAFF si accompagnano ad alti livelli di immunoglobuline e comparsa di disturbi sistemici su base infiammatoria (LES, artrite reumatoide).

Oltre al BAFF, un'altra molecola chiave nello sviluppo delle reazioni flogistiche indotte dagli alimenti è il PAF (Platelet-Activating Factor).

Il fattore attivante le piastrine è un mediatore chimico dell'infiammazione che deriva dal plasmalogeno e che viene rilasciato da diversi tipi cellulari.

E' il più potente mediatore lipidico ad oggi scoperto, responsabile di un ampio spettro di risposte biologiche, dall'aggregazione alla degranolazione piastrinica e dei neutrofilii, a numerosi effetti coinvolgenti la stimolazione della chemotassi, della chemochinesi, della formazione di superossido, fosforilazione di piastrine, attivazione di acido arachidonico e proteina C. Avendo così tante differenti attività biologiche, non è sorprendente il fatto che sia stato considerato come un fattore chiave in numerose patologie correlate all'ipersensibilità e alle risposte infiammatorie.

PAF e BAFF sono molecole infiammatorie iper-esposte in presenza di reazioni flogistiche indotte da specifici alimenti, pertanto il dosaggio ematico di questi markers consente di

adottare eventuali interventi nutrizionali più mirati, con importanti benefici sulla salute generale.

Nel 2004 Sampson fu il primo a descrivere l'esistenza di una ipersensibilità non mediata dalla risposta anticorpale. La risposta allergica mediata dalle IgE, quindi, non costituisce più l'unica forma di reazione immunitaria verso gli antigeni alimentari: il contatto ripetuto tra gli allergeni alimentari e i globuli bianchi nel tratto gastro-intestinale causa un tipo di ipersensibilità al cibo che si esplica in una risposta cellulo-mediata di tipo ritardato, definita intolleranza ("*food intoleranc*", come definito dalla gastroenterologia europea o "*ipersensibilità non allergica ad antigeni alimentari*", come definita dagli americani). Questo nuovo approccio porta ad un allargamento del campo delle malattie allergiche.

Queste scoperte furono confermate da Finkelman nel 2007 e descritte come "una via alternativa di allergia" dovuta a una reazione tra allergene e cellula, come risultato di una complessa interazione tra linfociti T, PAF, BAFF, piastrine, e immunoglobuline della classe IgG e IgG4, senza alcun coinvolgimento delle IgE (cioè le immunoglobuline che determinano la reazione allergica).

Secondo Fred Finkelman esistono due differenti vie di attivazione dei processi allergici:

- Via classica modulata dalle IgE, dall'istamina, stimolata da piccole quantità di antigene, anche in presenza di un basso livello anticorpale;
- Via alternativa mediata da BAFF, PAF, IgG e stimolata da grandi quantità di antigeni, ripetuta nel tempo, in presenza di un livello anticorpale elevato.

E' stata, pertanto, riconosciuta la connessione diretta tra BAFF e flogosi da cibo. Un gruppo di ricercatori norvegesi ha scoperto che le persone che lamentavano effetti dannosi in seguito al consumo di alcuni alimenti producevano BAFF in quantità significativamente più elevata rispetto alle persone che non manifestavano alcun disturbo. In pratica, quindi, sono stati studiati soggetti sani, selezionati tra quelli non allergici e non affetti da patologie intestinali, con l'unica caratteristica di aver riferito disturbi di vario tipo connessi all'assunzione di alimenti. Queste persone, anche in assenza di anticorpi contro il cibo, presentavano livelli di BAFF molto più elevati delle altre persone che non avevano riferito malessere.

E' noto che i livelli ematici di BAFF e PAF non dipendono solo dalla reazione infiammatoria indotta dagli antigeni alimentari, ma possono essere correlati anche a stimoli antigenici differenti; comunque è stato dimostrato che una corretta impostazione nutrizionale induce

cambiamenti sostanziali dei livelli ematici di queste molecole infiammatorie, sottolineando l'importante ruolo dell'alimentazione nell'influenzare lo stato infiammatorio.

Comprendere fino a che punto sia attiva l'infiammazione da cibo presente in un organismo è un punto chiave per aiutare chi ne ha bisogno a riconquistare un equilibrio immunologico e il benessere. A tale scopo, oltre al dosaggio di BAFF e PAF e all'eventuale ricerca di IgG specifiche, è fondamentale la valutazione della calprotectina fecale, indice di infiammazione intestinale. La calprotectina è una proteina di 36 kDa capace di legare il calcio e lo zinco; si concentra soprattutto nel citoplasma dei granulociti neutrofili e, in concentrazioni minori, anche nei monociti e nei macrofagi. Dal momento che i processi flogistici si accompagnano ad un accumulo di leucociti neutrofili e di macrofagi nei tessuti infiammati, la calprotectina può essere utilizzata come marker indiretto di infiammazione. Infatti, per quanto esposto, i livelli di calprotectina nel plasma tendono ad aumentare in maniera aspecifica in corrispondenza di fenomeni infiammatori e similmente, nelle patologie flogistiche intestinali, la concentrazione di calprotectina nelle feci aumenta sensibilmente, con significato predittivo migliore rispetto ad altri marker infiammatori (PCR, VES) avendo una sensibilità più elevata per stati infiammatori lievi, non sufficienti a smuovere significativamente la PCR. Valori superiori a 50 mg/Kg nelle feci sono considerati positivi: in particolare valori borderline, non indice di un'infiammazione franca come quella associata alle IBD, in molti casi è indice della presenza di ipersensibilità alimentari.

Ad oggi non sono stati ancora compiuti studi relativi all'effetto di un'eventuale infiammazione cronica da cibo sulla gravidanza: i sintomi gastrointestinali in gravidanza fino a questo momento sono stati spiegati solo con l'effetto del progesterone sulla muscolatura liscia. Alternativamente però, alla luce di queste scoperte degli ultimi anni, potrebbero essere spiegati come condizioni subcliniche preesistenti, trasformate in condizioni sintomatiche dalle modificazioni immunologiche gravidanza-indotte.

1.4 Genetica e alimentazione: le lattasi dimenticate

Una condizione specifica che viene esasperata dalla diffusione di derivati del latte nella dieta umana negli ultimi quaranta anni è rappresentata dal deficit di lattasi (mancata persistenza

della lattasi). Spesso si confonde l'intolleranza al lattosio con l'intolleranza alle proteine del latte, perché in alcune condizioni i sintomi possono essere anche simili. Diventare intolleranti alle proteine del latte vaccino è una reazione cellulo-mediata scatenata dal sistema immunitario come abbiamo appena visto. L'intolleranza al lattosio è, invece, un problema legato agli enzimi digestivi. La capacità di digerire il lattosio dipende dall'attività dell'enzima LATTASI presente sulla superficie delle cellule intestinali che rivestono i villi dell'intestino tenue. L'espressione del gene LPH (il gene che fa produrre le lattasi) nei mammiferi è regolata in modo tale che nella vita fetale vi sia una bassa espressione, in quella neonatale un'elevata espressione e di nuovo una bassa espressione in quella adulta. Nel corso dello sviluppo dei mammiferi l'uomo rappresenta l'unica eccezione in quanto la produzione di lattasi può perdurare per tutta la vita adulta. Il fenotipo "LATTASI-persistenza/non persistenza nell'adulto" cioè l'organismo con la sua "libreria di risposta genomica" che ha o non ha la capacità di digerire il lattosio, ha carattere diverso nelle diverse razze e etnie. Esistono due fenotipi: Lattasi-persistenza e Lattasi-non persistenza, determinati geneticamente, entrambi considerati normali. La prevalenza di "LATTASI-non persistenza nell'adulto", come riportato dall'*American Association of Gastroenterology*, è alta (dal 30% dei caucasici bianchi fino al 90% dei Cinesi). In Italia la distribuzione del fenotipo "lattasi non persistenza" presenta un gradiente crescente Nord-Sud. Il declino nella produzione di lattasi a livelli molto bassi non permette la digestione del lattosio nell'intestino tenue e determina un effetto lassativo; il lattosio viene quindi fermentato dai batteri dell'ileo distale e del colon con produzione di gas, flatulenza, diarrea, dolore addominale.

L'elevata frequenza di Lattasi persistenza in diverse razze e etnie, come ad esempio nelle popolazioni Nord Europee, è il risultato della forte pressione selettiva positiva esercitata dall'introduzione dell'allevamento e il conseguente vantaggio nutrizionale in soggetti che potevano utilizzare per tutta la vita latte e latticini come fonte alimentare; in questi soggetti compariva la mutazione spontanea in grado di "evitare" l'inattivazione del gene.

La variante europea e le tre varianti africane di persistenza delle Lattasi sono comparse non più tardi di 10.000 anni fa e sono state selezionate positivamente fino a raggiungere frequenze elevate. Questo è infatti ciò che è accaduto negli ultimi quindici mila anni di introduzione stabile dell'allevamento del bestiame in Eurasia e nell'Africa dell'est ed è stato ampiamente documentato da studi di genetica di popolazione.

Poiché segni e sintomi di lattasi-non persistenza sono frequentemente correlati con le malattie infiammatorie croniche (IBD) e le sindromi infiammatorie intestinali (IBS) e poiché questa condizione è molto frequente (30% nel Sud Europa), essa dovrebbe essere esclusa in ogni paziente che soffre di meteorismo, diarrea e crampi addominali .

1.5 I gruppi alimentari immunogeni

Il genoma è frutto delle modificazioni e delle pressioni ambientali sui geni. La superficie maggiore con cui il corpo umano è in rapporto all'ambiente esterno è l'intestino, seguito dai bronchi, i polmoni e poi la cute. E' interessante notare come mentre i disturbi respiratori (bronchite cronica, fenomeni asmatici) sono frequente causa di consultazione medica, i disturbi intestinali cronici, molto spesso causa di malessere delle donne, soprattutto in gravidanza, vengono considerati "fisiologici", senza richiedere pertanto alcun intervento medico.

Alla luce della recente comprensione dell'interazione tra ambiente, geni e espressione genomica, è facile immaginare che i principali gruppi alimentari immunogeni sono quelli di più recente introduzione nel ciclo alimentare (da dieci, quindicimila anni fa ad oggi), o sovrarappresentati nella dieta occidentale. L' identificazione di un alimento a cui l' organismo reagisce mediante una infiammazione intestinale cronica e quindi una ipereccitabilità di tutto il sistema immunitario, non deve comportare l' eliminazione dello specifico alimento; occorre, invece, dapprima una drastica restrizione delle quantità assunte in modo da ottenere una "desensibilizzazione" da parte del sistema immunitario, seguito successivamente da un reinserimento in piccole quantità progressive nella dieta. Si tratta di un processo simile ad uno "svezzamento" da adulti.

I **lieviti** sono funghi microscopici, introdotti nella alimentazione umana circa 15mila anni fa con la scoperta della fermentazione dei cereali. Il solo lievito che il sistema immunitario umano non ha considerato "patogeno" è il "*Saccaromicete Cervisie*", presente nel pane, focacce, pizze, birra, vino. In alcuni soggetti l'interazione del sistema immunitario intestinale con un' eccessiva quantità di lieviti determina una intensa reazione immune.

Proteine del latte: le caseine hanno una grande efficacia antigenica e una eccessiva introduzione di questi alimenti determina una infiammazione.

Alimenti contenenti nichel: il pomodoro è il membro principale della famiglia delle solanacee (pomodoro, peperoni etc.) e per alcuni soggetti esplica un potente effetto infiammatorio.

I cereali: appare strano che la base alimentare di tutte le popolazioni indoeuropee possa essere fonte di disturbi metabolici. Esiste un ampio numero di persone che risultano intolleranti al glutine pur senza sviluppare il processo severo autoimmune diretto contro la mucosa intestinale. In questa forma di intolleranza al glutine non celiaca, si attivano i meccanismi della immunità innata, legata alla segnalazione infiammatoria mediata da particolari recettori altrimenti utilizzati dai globuli bianchi per riconoscere batteri e virus. Viene invece evidenziato da grandi studi epidemiologici che riguardano le popolazioni afroamericane e afro-caraibiche (e che riguardano però anche minoranze di bianchi caucasici) che popolazioni che sono entrate in contatto con l'agricoltura solo dopo le deportazioni nelle americhe, quando sottoposti ad una dieta basata prevalentemente su calorie derivanti da cereali (pane, pasta) sviluppano una particolare forma di obesità, quella cosiddetta truncale.

Il grasso bianco che si accumula nell'addome e al tronco è infiltrato da cellule infiammatorie che generano un quadro infiammatorio a tutto l'organismo, lieve, ma cronico, con danno progressivo alle arterie e ai recettori all'insulina determinando la cosiddetta "sindrome metabolica" (ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete non insulino dipendente).

Gli stessi studi raccomandano nei soggetti con obesità truncale di eliminare, non di ridurre, dalla dieta le fonti caloriche derivate dai cereali (pane pasta, focacce, dolci da forno) e di orientare l'alimentazione su frutta, verdure, legumi, proteine animali.

In conclusione, i sintomi gastro-intestinali sono ben altro che semplici fastidi, sono il modo in cui l'organismo manifesta un profondo disagio degli organi fondamentali della assunzione, digestione e assorbimento degli alimenti. Fino ad ora questi problemi erano spiegati solo con gli effetti del progesterone sulla muscolatura liscia e con la distensione e pressione addominale esercitata dall'utero gravido. E' chiaro che questi sintomi presenti in gravidanza devono essere spiegati come condizioni subcliniche preesistenti, trasformate in condizioni sintomatiche dalla stessa gravidanza.

1.6 DIETA MEDITERRANEA: EFFETTI PROTETTIVI SULLA SALUTE E POSSIBILE RUOLO IN GRAVIDANZA

Nel corso degli ultimi anni la consapevolezza della relazione esistente fra nutrizione e insorgenza di malattie croniche invalidanti ha portato gli studiosi a ricercare un modello di alimentazione idoneo al mantenimento di un buono stato di salute.

È ben noto, infatti, come l'alimentazione sia in grado di modificare sostanzialmente lo stato infiammatorio e metabolico di un soggetto e, conseguentemente, il suo profilo di rischio in prevenzione primaria e/o secondaria.

Diversi modelli di dieta sono stati presi in considerazione, ma quello che ancora oggi è il modello di riferimento nutrizionale più solido scientificamente e al tempo stesso più semplice è il modello "mediterraneo".

Il concetto di dieta mediterranea risale agli anni '60, quando Ancel Keys coniò questo termine in seguito ai risultati dello Studio delle Sette Nazioni che dimostrarono che le popolazioni (Italia e Grecia) che si affacciavano nel bacino del Mediterraneo presentavano una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari e tumorali se confrontate con le altre popolazioni.

In questo studio, noto come "Seven Countries Study", è stato analizzato il comportamento alimentare di circa 12.000 soggetti residenti in diversi paesi del mondo: gli Stati Uniti, la Finlandia, i Paesi Bassi, l'Italia, la Grecia, l'ex Jugoslavia ed il Giappone. I primi risultati furono sorprendenti poiché evidenziarono bassi tassi di incidenza e mortalità per malattie cardiovascolari a favore dei paesi (Italia e Grecia) che si affacciavano nel bacino del Mediterraneo, in confronto agli altri paesi oggetto dello studio. Infatti tanto più l'alimentazione dei soggetti analizzati si discostava da quella mediterranea, tanto maggiore era l'incidenza di malattie cardiovascolari e neoplastiche.

Recentemente, diversi studi hanno evidenziato come una stretta aderenza ad un pattern dietetico mediterraneo sia correlato ad una minore incidenza di mortalità e di patologie croniche invalidanti.

Un alto consumo di alimenti di origine vegetale come frutta, verdura, legumi, frutta secca, cereali e prodotti integrali, olio d'oliva come principale fonte di grassi, pesce, carne bianca,

ridotto consumo di carne rossa e consumo moderato di vino, associato principalmente ai pasti, possono essere considerate le più importanti caratteristiche di questo pattern dietetico.

Piramide della Dieta Mediterranea: linee guida per lo stile di vita delle persone adulte

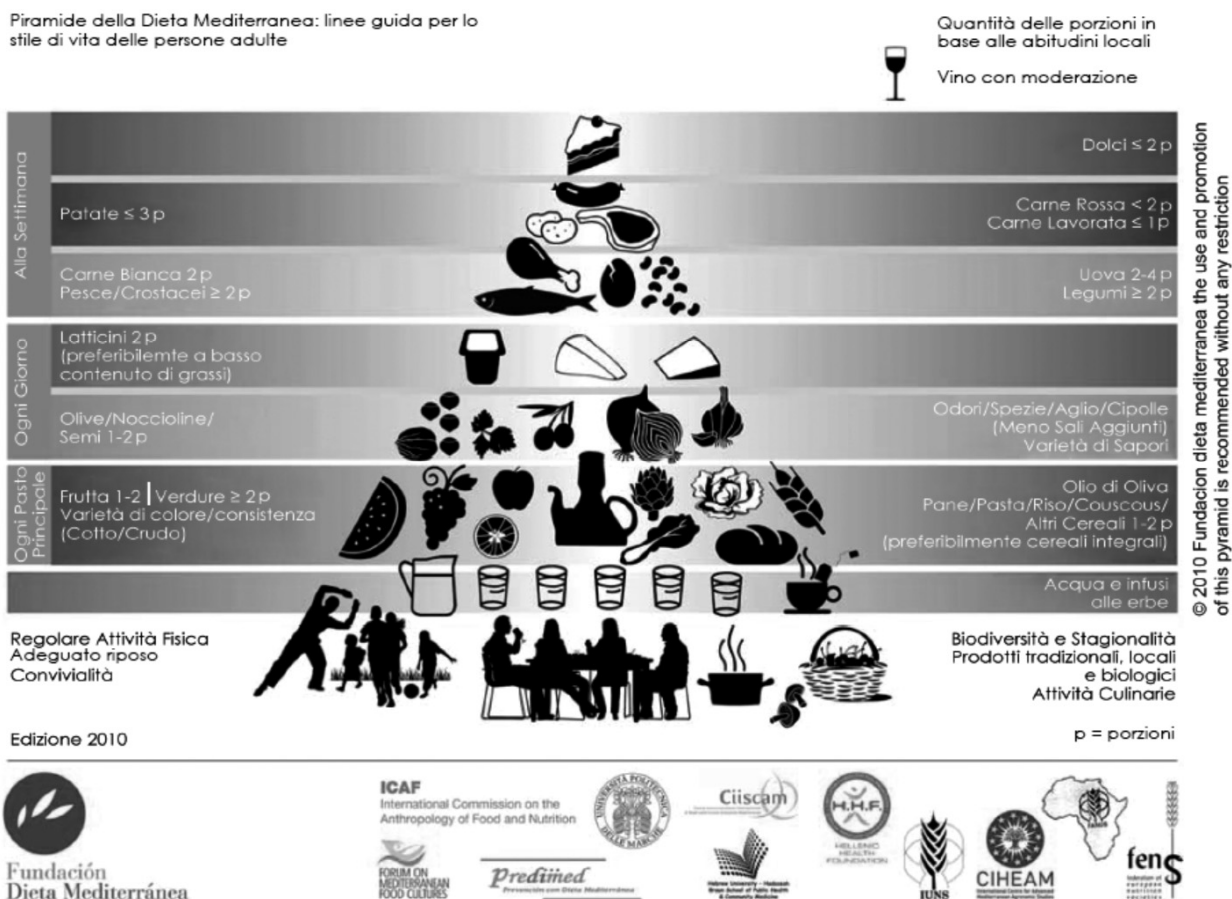


Figura 1. Piramide della dieta Mediterranea

● FRUTTA E VERDURA

Da diversi anni un notevole numero di evidenze scientifiche è a favore dell'assunzione di frutta e verdura nell'ambito della prevenzione di malattie cardiovascolari e neoplastiche. Recentemente questo dato ha trovato conferma in uno studio che ha dimostrato una riduzione

del rischio cardiovascolare pari al 72% nei soggetti che consumavano almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno rispetto a coloro che ne consumavano 1 porzione, e del 70% nei soggetti che ne consumavano 3 rispetto a coloro che non ne consumavano affatto (Panagiotakos DB et al).

● VINO ROSSO

Notevoli effetti benefici presenta anche un altro elemento cardine del pattern dietetico tipico delle regioni mediterranee quale il vino rosso, che, assunto in quantità moderate (1-2 unità alcoliche al giorno), ha effetti protettivi sul sistema cardiocircolatorio.

Ciò è dovuto alla sua composizione ricca di flavonoidi. Queste sostanze, tra cui le antocianidine, si ritrovano in una certa quantità anche nella frutta e nei vegetali. I flavonoidi sono sostanze antiossidanti, inibiscono l'ossidazione del colesterolo LDL, riducendolo in circolo del 18%, e incrementano la percentuale del colesterolo HDL. Inibiscono, infine, l'aggregazione piastrinica ostacolando in tal modo la formazione e l'insorgenza di fenomeni trombotici su placca aterosclerotica.

● OLIO DI OLIVA

L'elemento cardine dello schema alimentare mediterraneo rimane l'olio di oliva come principale fonte di grassi. L'olio di oliva è composto principalmente da acidi grassi monoinsaturi (soprattutto l'acido oleico) e da una certa percentuale di acidi grassi saturi, come lo stearico ed il palmitico. Questi acidi svolgono un'azione benefica sull'assetto lipidico riducendo il colesterolo LDL e aumentando, anche se lievemente, il colesterolo HDL.

L'olio d'oliva contiene, inoltre, sostanze ad azione antiossidante, come i composti polifenolici che, aumentando le concentrazioni di ossido nitrico, facilitano la vasodilatazione con conseguente riduzione della pressione arteriosa.

● PESCE

Il pesce è presente in moderata quantità nello schema alimentare tipico delle aree mediterranee.

Gli effetti cardioprotettivi del pesce sono dovuti agli acidi grassi polinsaturi omega-3 in esso contenuti. Questi grassi riducono il rischio di cardiopatia ischemica prevenendo le aritmie

cardiache, abbassando i livelli dei trigliceridi plasmatici e riducendo la tendenza all'aggregazione piastrinica. Studi recenti hanno mostrato che 2 o più porzioni di pesce consumate nella settimana sono associate ad un abbassamento del 30% del rischio di cardiopatia ischemica.

La dieta mediterranea e l'obesità

Il ruolo della dieta mediterranea nello sviluppo e nella modificazione del sovrappeso e dell'obesità è stato grande oggetto di ricerche cliniche.

A oggi si può affermare che l'adesione ad una dieta di tipo mediterraneo non è connessa a un aumento di peso in persone normopeso e, al contrario, protegge dal rischio di incorrere in sovrappeso o obesità.

Recenti studi hanno dimostrato che l'adesione alla dieta mediterranea ha effetti benefici anche per la riduzione del rischio di sindrome metabolica. Inoltre, da uno studio condotto in Spagna su un campione di 1547 uomini e 1615 donne risulta che un aumento di 5 punti nel punteggio di adesione alla dieta mediterranea è associato ad una significativa diminuzione del rischio di obesità sia nelle donne che negli uomini.

Dieta mediterranea e gravidanza

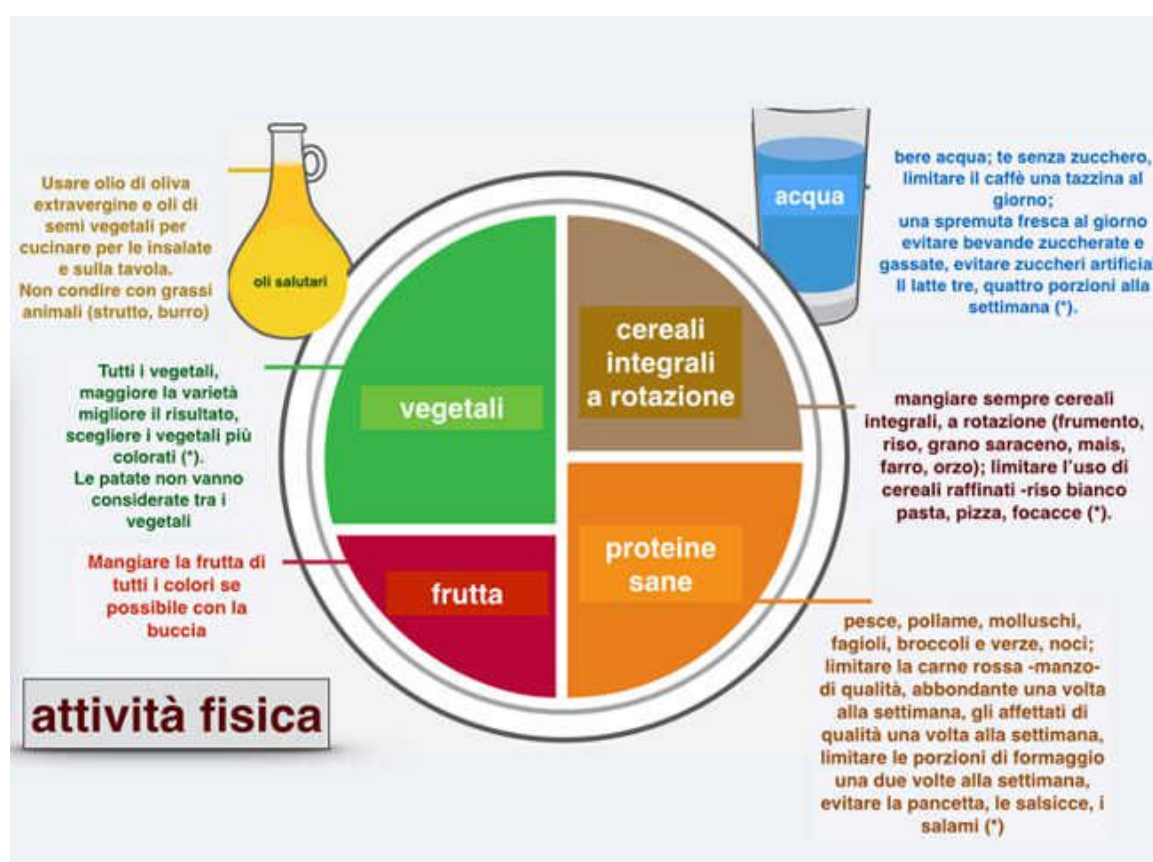
Ad oggi in letteratura non sono presenti ricerche e sperimentazioni che possano con certezza dimostrare il ruolo, positivo per madre e feto, della dieta mediterranea.

Poiché il diabete gestazionale e l'ipertensione con conseguente rischio di pre-eclampsia rappresentano le principali complicanze gravidiche legate ad una scorretta alimentazione e ad un eccesso ponderale, la dieta mediterranea potrebbe rappresentare un pattern alimentare protettivo per il decorso della gravidanza. Tuttavia poco si sa sulla relazione tra dieta mediterranea e esiti della gravidanza. Uno dei pochi articoli sull'argomento (Bellati U et al, 1994) conferma che la dieta mediterranea copre tutti i fabbisogni nutrizionali della gestante, eccezione fatta per il ferro. È stato inoltre riscontrato un effetto negativo della poca aderenza alla dieta mediterranea durante il primo trimestre della gravidanza sull'insulino-resistenza alla nascita.

Un recente studio ha analizzato l'impatto dell'adesione alla dieta mediterranea in gravidanza sulla crescita fetale dimostrando che le donne che seguivano una dieta mediterranea hanno meno rischio di partorire un bambino di basso peso per epoca gestazionale.

Le linee guida italiane ed europee (SNLG-ISS, 2011; National Collaboration Centre for Women's and Children's Health, 2008) sulla corretta alimentazione in gravidanza sono, in ogni caso, basate sulla dieta mediterranea, ad eccezione, per ragioni salutistiche, del consumo di alcool.

La rappresentazione schematica del benessere alimentare indotto dalla dieta mediterranea è il cosiddetto *"piatto della salute quotidiano"*. I segmenti del piatto indicano approssimativamente le percentuali dei quattro componenti la dieta. Gli asterischi rimandano alla attenzione che le donne in gravidanza con familiarità per sindrome metabolica devono avere rispetto quelle componenti, così come le donne con particolari intolleranze agli alimenti dovranno eseguire i test appositi sulle immunoglobuline IgG4 per conoscere quali specifici alimenti dovranno limitare nella propria alimentazione.



2.GRAVIDANZA E STATO INFIAMMATORIO

IMMUNOLOGIA E GRAVIDANZA

Da un punto di vista genetico la madre e il feto presentano un patrimonio antigenico solo parzialmente identico: il feto esprime antigeni sia di origine materna che paterna e quindi rappresenta un tessuto semiallogenico e, conseguentemente, potenzialmente aggredibile dal sistema immunitario materno, fenomeno che tuttavia non si realizza. Per questo la gravidanza viene considerata un evento estremamente interessante che da decenni si tenta di comprendere.

Negli ultimi anni son venuti alla luce meccanismi molteplici locali di protezione del feto :

- Espressione selettiva di antigeni critici per l' alloreattività a livello placentare: il trofoblasto è, infatti, l'unico tessuto dell'organismo che non esprime molecole MHC né di I né di II classe, impedendo in questo modo il riconoscimento antigenico e l'attivazione dei linfociti T. Esprime però un'altra molecola, denominata HLA-G, che blocca la citotossicità delle cellule natural-killer, che altrimenti liserebbero le cellule prive delle molecole MHC.
- Presenza di una specifica popolazione linfoide a livello del sito di impianto: la popolazione linfocitaria predominante è rappresentata dalle cellule Natural-Killer-Like che rappresentano circa l'80% dei leucociti presenti, seguite dai macrofagi, con scarsi linfociti T e B.

Le cellule natural-killer-like sono presenti in numero trascurabile a livello uterino fino a sette giorni dopo il picco ovulatorio dell'LH, per poi aumentare progressivamente nella fase luteale e durante il primo trimestre di gravidanza.

- Presenza di particolari citochine e assenza di altre all'interfaccia materno-fetale: la gravidanza è ritenuta essere un fenomeno essenzialmente supportato da citochine prodotte da linfociti T helper CD4+ Th2, quali IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. E' stato dimostrato che le citochine Th1, quali INF γ , TNF β e IL-2 danneggiano il prodotto del concepimento inducendo l'apoptosi durante la fase di impianto, inibendo lo sviluppo embrionale e attivando le cellule natural killer citotossiche, in grado di lisare il trofoblasto.

Quindi, in una gravidanza fisiologica, i tessuti materni sotto stimolazione degli antigeni fetali, tendono a produrre citochine di tipo Th2 favorevoli alla gravidanza a sfavore delle citochine di tipo Th1 che sono invece potenzialmente dannose.

- Produzione di fattori immunosoppressivi da parte del trofoblasto e della decidua.

Alla luce di ciò si comprende come il sistema immunitario materno abbia un ruolo critico nell'impianto, nella progressione della gravidanza e nell'espletamento del parto.

Nelle fasi iniziali della gravidanza è presente a livello uterino un ambiente pro-infiammatorio: la blastocisti deve rompere il rivestimento epiteliale uterino al fine di raggiungere l'impianto, deve danneggiare il tessuto endometriale per l'invasione. Lo stato infiammatorio è necessario per ripristinare l'epitelio uterino danneggiato e rimuovere i detriti cellulari. Per la maggior parte della gravidanza prevale, poi, un ambiente anti-infiammatorio con una prevalente attività T regolatoria e una down-regolazione dell'attività Th1 ; è questo il periodo della crescita e dello sviluppo fetale. Nella parte finale della gravidanza torna a prevalere l'ambiente pro-infiammatorio che consente l'espletamento del parto. Infatti al momento del parto le cellule del sistema immunitario invadono il miometrio e sostengono l'inizio del processo infiammatorio, per promuovere le contrazioni uterine, l'espulsione del feto e della placenta.

Le citochine, messaggeri intercellulari del sistema immunitario, partecipano in molti aspetti della gravidanza. In particolare l'IL-6 ha un ruolo fondamentale nel controllo della morfogenesi placentare, coordinando la proliferazione del trofoblasto, la migrazione, la differenziazione e la funzione secretiva. Inoltre partecipa al reclutamento, attivazione e differenziazione dei leucociti, avendo un ruolo cruciale nella regolazione della risposta immunitaria T mediata.

Il fine equilibrio immunologico ed infiammatorio esistente in gravidanza può essere turbato da numerose condizioni e portare a complicanze quali l'aborto, la pre-eclampsia e il parto pretermine, tutti associati a un'alterazione dei parametri infiammatori. Nello specifico l'IL6 sembra giocare un ruolo centrale.

I marker infiammatori più comunemente indagati in gravidanza sono IL-6, C3 e omocisteina.

- **IL-6**: in gravidanza l'IL-6 ha un ruolo fondamentale nel controllo della morfogenesi placentare e nella regolazione della risposta immunitaria T mediata, tale per cui uno sbilanciamento dei livelli di IL6 comporta nelle donne un'incapacità di generare cellule

T regolatorie e, conseguentemente, una ridotta capacità di instaurare un'immuno-tolleranza verso il prodotto del concepimento; per questo è stata correlata al rischio di sviluppare pre-eclampsia, parto pretermine e rottura prematura delle membrane, soprattutto nelle fasi avanzate della gravidanza.

- **C3**: anche il fattore C3 del complemento, come l'IL-6 è stato correlato al rischio di sviluppare ipertensione in gravidanza.
- **Omocisteina**: numerose evidenze scientifiche correlano aumentati livelli di omocisteina ad aumento del rischio di aborto e di trombo-embolia in gravidanza. Nelle gravidanze fisiologiche i livelli di omocisteina si riducono. I disturbi nel metabolismo dell'omocisteina materni e fetali sono associati ai difetti del tubo neurale nel feto e ad una vasculopatia placentare (pre-eclampsia,).
- **Adiponectina**: l'adiponectina è una proteina della famiglia delle citochine, secreta unicamente dal tessuto adiposo nel flusso sanguigno. I suoi livelli sono inversamente correlati con la percentuale di grasso corporeo. Quindi è presente in concentrazioni sieriche inferiori in presenza di obesità e sovrappeso. Ad oggi in letteratura esistono studi con risultati contrastanti circa le variazioni di adiponectina e lo sviluppo di pre-eclampsia e di diabete gestazionale .

GRAVIDANZA E INFIAMMAZIONE

La gravidanza a decorso fisiologico è caratterizzata da una modesta risposta infiammatoria, che risulta maggiore durante la fase luteale del ciclo mestruale precedente l'impianto e progredisce durante tutta la gravidanza, raggiungendo un picco nel terzo trimestre.

Dato il coinvolgimento infiammatorio sistemico, soprattutto durante la seconda parte del periodo di gestazione, a cui sia fattori endocrini che placentari contribuiscono, la gravidanza può essere considerata un "test da stress", che rileva la propensione a sviluppare morbidità negli anni avvenire.

L'inflammation sistemica determina insulino-resistenza e iperlipidemia, soprattutto attraverso il rilascio di tumor necrosis factor, che inibisce la lipogenesi, stimola la lipolisi e aumenta il rilascio di acidi grassi liberi, contribuendo così all'insulino resistenza periferica.

Condizioni morbose della gestante, antecedenti la gravidanza e associate a uno stato infiammatorio cronico, quali obesità, diabete e ipertensione, portano l'inflammation e lo stress ossidativo correlato a livelli superiori rispetto a quelli presenti nelle gravidanze fisiologiche, aumentando il rischio di sviluppare disordini metabolici quali diabete gestazionale e disordini ipertensivi in gravidanza(pre-eclampsia).

In caso di pre-eclampsia si assiste, infatti, ad un incremento dei markers di inflammation sistemica e del conseguente stress ossidativo.

Le modificazioni metaboliche, endoteliali, vascolari e infiammatorie della pre-eclampsia sono simili a quelle che avvengono nella sindrome metabolica e, viceversa, le componenti della sindrome metabolica, incluse obesità, diabete e ipertensione, predispongono allo sviluppo di pre-eclampsia.

Anche l'obesità è associata a una risposta infiammatoria sistemica, a cui consegue lo sviluppo della sindrome metabolica. La sindrome metabolica è dovuta al fatto che il tessuto adiposo è una fonte di citochine pro-infiammatorie e altri mediatori metabolici, come il TNF- α , IL-6, leptina e inibitore dell'attivatore tissutale di plasminogeno (PAI-1).

L'esistenza di uno stato infiammatorio correlato all'obesità e il suo potenziale ruolo nelle complicanze dell'obesità stessa, sono state dimostrate per la prima volta da Hotamisligil et al nel 1993, in uno studio che dimostrò la produzione costitutiva di TNF α da parte del tessuto adiposo. L'evidenza che l'espressione di TNF α aumenta negli adipociti di animali obesi e che la sua neutralizzazione attraverso l'utilizzo di anticorpi solubili porta a un miglioramento dell'insulino sensibilità aprì un nuovo campo di ricerca nell'ambito dell'inflammation e dell'obesità, che divenne ancora più importante dopo la scoperta, nel 1994, dell'ormone leptina, in seguito alla quale il concetto di tessuto adiposo come organo endocrino divenne universale. Il tessuto adiposo produce oltre cinquanta adipochine, inclusi il TNF, responsabile dello stato infiammatorio cronico correlato all'obesità, la leptina, che agendo a livello ipotalamico ha un ruolo fondamentale nella regolazione dell'intake di cibo e del bilancio energetico. la resistina, che sembra avere un ruolo nello sviluppo dell'insulino resistenza

correlata all'obesità e l'adiponectina, che aumenta la sensibilità all'insulina e riduce la risposta infiammatoria a livello vasale.

In particolare l'adiponectina, a differenza delle altre adipochine, risulta negativamente correlata alla massa grassa, al BMI e alla tolleranza al glucosio. E' presente quindi in concentrazioni sieriche inferiori in presenza di obesità, di diabete mellito di tipo II e di eccessivo incremento ponderale. Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di livelli inferiori di adiponectina nel primo trimestre di gravidanza in donne che successivamente hanno sviluppato pre-eclampsia o diabete gestazionale.

3.ALIMENTAZIONE E PARAMETRI AUXOLOGICI MATERNI

La valutazione antropometrica dello stato nutrizionale materno inizia con la misurazione del peso e della statura, seguita dal calcolo degli indici pondero-staturali, in modo da classificare obiettivamente uno stato di eventuale malnutrizione per eccesso o per difetto.

Segue poi la rilevazione delle pliche cutanee e delle circonferenze. Le pliche forniscono una misura di adiposità più diretta rispetto agli indici pondero-staturali; le circonferenze sono utilizzate unitamente alle pliche per il calcolo delle aree muscolo-adipose degli arti e per la definizione della distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo.

3.1 BODY MASS INDEX

Il Body Mass Index (BMI) è un dato biometrico espresso come rapporto tra peso (Kg) e altezza in metri al quadrato (m^2) dell'individuo ed è indicatore dello stato di peso forma.

Questo parametro è l'indice pondero-staturale universalmente utilizzato e accettato nella pratica clinica per individuare gli individui malnutriti, sia in difetto che in eccesso.

La *tabella 1* mostra la classificazione del BMI:

Classification	BMI(kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Tabella 1- *Classificazione internazionale dello stato di sottopeso, sovrappeso e obesità negli adulti sulla base del BMI. WHO 2004.*

3.2 PLICHE

La rilevazione delle pliche oltre a consentire la valutazione della massa grassa, rende possibile anche la valutazione della topografia del grasso sottocutaneo.

Nel corso della gravidanza avviene una redistribuzione fisiologica del grasso del sottocute e la plicometria acquisisce per questo motivo un ruolo importante per la definizione dello stato nutrizionale materno-fetale.

Attualmente non ci sono dei valori di riferimento per la plicometria in corso di gravidanza a causa dei pochi dati ad oggi disponibili sulle modificazioni delle pliche cutanee; tuttavia i risultati a disposizione relativamente a questo argomento sembrano suggerire che le pliche siano predittori indipendenti dell'accrescimento fetale. A tal proposito, Briend et al hanno osservato una relazione inversa tra l'accrescimento fetale e la plica tricpitale in donne africane.

La rilevazione delle pliche in gravidanza può generare degli errori per la stima del grasso sottocutaneo. Infatti si verifica una riduzione dello spessore della plica dell'addome con il

progredire della gestazione per la compressione che l'utero gravidico in accrescimento esercita sulla cute dell'addome materno, mentre la ritenzione idrica potrebbe determinare l'aumento delle pliche e della circonferenza dell'arto inferiore. Infatti, la plica della coscia è quella che presenta il massimo incremento in corso di gravidanza (+5 mm alla quarantesima settimana), seguita dalla plica sovrailiaca (+ 3 mm) e plica sottoscapolare (-2 mm).



Le pliche vengono misurate con il plicometro Holtain LTD Crymych U.K., un calibro a molla le cui estremità esercitano una pressione standardizzata di 10 g/mm² su una superficie di contatto generalmente compresa tra 30 e 100 mm².

La procedura generale per la misurazione delle pliche è la seguente:

1. Identificazione del sito di misurazione
2. Sollevamento della plica, prestando attenzione a sollevare esclusivamente cute e sottocute
3. Applicazione del plicometro
4. Lettura della misura, circa quattro secondi dopo l'applicazione del calibro. Portare la misura oltre tale limite potrebbe causare la fuoriuscita di liquidi dai tessuti molli con conseguente sottostima dello spessore della plica.

I tipi di pliche che vengono più frequentemente valutate sono:

- PLICA SOTTOSCAPOLARE

Il sito di misurazione è situato appena sotto l'angolo inferiore della scapola. Il soggetto è in posizione eretta e le braccia sono rilassate ai lati del corpo. La plica viene sollevata sulle linee di Langer secondo una diagonale, ad inclinazione infero-laterale e formante un angolo di circa 45° con il piano orizzontale.

La plica sottoscapolare è un importante indice di valutazione dello stato nutrizionale e, usata in combinazione con altre pliche corporee, è un utile predittore della massa grassa totale, della pressione arteriosa e dei lipidi plasmatici.

- PLICA TRICIPITALE

Il sito di misurazione è situato sulla superficie posteriore del braccio, sopra il muscolo tricipite, in corrispondenza del punto medio di una linea tracciata tra il processo acromiale della scapola ed il margine inferiore del processo olecranico dell'ulna. La misura viene effettuata in posizione eretta con il braccio libero ai lati del corpo.

La plica tricipitale è quella più comunemente misurata, in parte per la facile accessibilità. Essa è strettamente correlata con il grasso corporeo percentuale e totale ma è meno correlata con la pressione arteriosa.

- PLICA BICIPITALE

La plica bicipitale viene sollevata sulla superficie anteriore del braccio in corrispondenza della protuberanza del muscolo bicipite, su una linea verticale tracciata tra il bordo anteriore dell'acromion ed il centro della fossa antecubitale. Il soggetto è in posizione eretta, le sue braccia sono rilassate ai fianchi ed il palmo delle mani guarda in avanti.

La plica bicipitale è un indice del tessuto adiposo sottocutaneo e dello spessore della cute della superficie anteriore del braccio. Usata in combinazione con altre pliche, quella bicipitale è un utile predittore del grasso corporeo totale.

3.3 CIRCONFERENZE

Le circonferenze sono indicatori delle dimensioni trasversali dei segmenti corporei.

Esse possono essere utilizzate

1. Per valutare la distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo

2. Per il calcolo delle aree muscolo-adipose
3. Per la valutazione della massa grassa

Le circonferenze vengono misurate con un metro flessibile e anelastico.

La Procedura generale per la misurazione delle circonferenze è la seguente:

1. Identificazione del sito di misurazione
2. Applicazione del metro
3. Lettura della misura

Si possono determinare:

:

- CIRCONFERENZA DEL BRACCIO

La misurazione viene effettuata nel punto medio di una linea tracciata tra il margine laterale del processo coraco-acromiale della scapola e il margine inferiore del processo olecranico dell'ulna. Il soggetto è in posizione eretta con le braccia ai lati del corpo.

- CIRCONFERENZE TORACICA

La misurazione viene effettuata a livello della IV articolazione sterno-costale. Il soggetto è in posizione eretta, con la testa che guarda in avanti, i piedi leggermente divaricati e le braccia leggermente abdotte.

- CIRCONFERENZA ADDOMINALE

Viene misurata la circonferenza massima dell'addome, livello che corrisponde spesso, ma non sempre, a quello dell'ombelico. Il soggetto è in posizione eretta, con i piedi uniti, l'addome rilassato e le braccia pendenti ai lati del corpo.

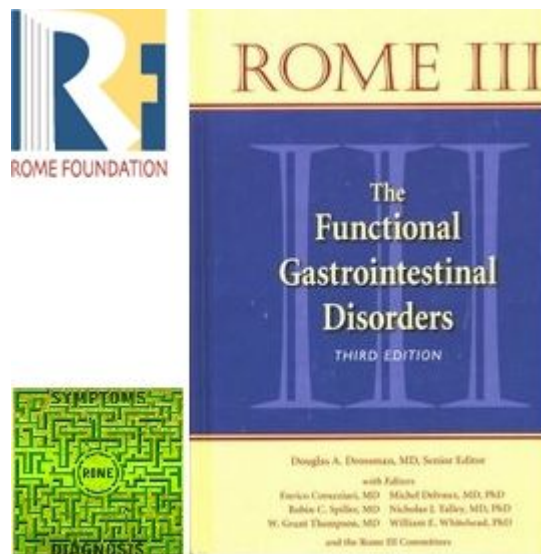
4.DISTURBI GASTROINTESTINALI FUNZIONALI

I disturbi gastro-intestinali di tipo funzionale (**FGIDs**, *Functional GastroIntestinal Disorders*)(dispepsia, meteorismo dopo i pasti, episodi di dolori colici, aggravamento di stitichezza più o meno ostinata, alvo mosso alternato a stipsi, dolori intestinali all'evacuazione) sono ben altro che semplici disturbi, sono il modo in cui l'organismo manifesta un profondo disagio degli organi fondamentali della assunzione, digestione e assorbimento degli alimenti. Si manifestano come quadri clinici caratterizzati da sindrome cronica o ricorrente, non associati a patologia organica, biochimica o strutturale. Fino a qualche anno fa, la causa di questi problemi era ravvisata solo negli effetti del progesterone sulla muscolatura liscia, sulla peristalsi e nella distensione e pressione addominale esercitata dall'utero gravido. Le più recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato, invece, che questi sintomi devono essere spiegati come condizioni subcliniche preesistenti, trasformate in condizioni sintomatiche dalla gravidanza.

Un'occasione quindi per il clinico di comprendere più facilmente ed aiutare la donna gravida ad una alimentazione sana e personalizzata, nella quale il peso è un indicatore di per se anche poco utile di questo processo di riappropriazione di una alimentazione ricca e sana.

4.1 CRITERI DI ROMA III E CLASSIFICAZIONE DEI FGIDs

Da sempre si è cercato di adottare una classificazione condivisa dei disordini funzionali gastrointestinali. Il primo tentativo sistematico è stato fatto da Chaudhary e Truelove (Oxford, Inghilterra) nel 1962. Nel 1978 furono elaborati i "**Criteria di Manning**" per la sindrome dell'intestino irritabile; dopo questa prima ed importante classificazione, il lavoro scientifico è proseguito con ulteriori studi.



Attualmente i criteri diagnostici seguiti nel campo delle FGIDs sono i “*Criteri di Roma*”, ovvero una serie di criteri, stabiliti da una commissione internazionale, per definire la diagnosi ed orientare il trattamento dei disordini funzionali gastrointestinali, tra i quali è compresa la sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Questi criteri diagnostici sono nati grazie alla Fondazione Roma, organizzazione no-profit, sotto la gestione professionale della Degnon Associates con sede a McLean, in Virginia (USA).

I criteri di Roma furono definiti, per la prima volta, durante il "XIII International Congress of Gastroenterology and the VI European Congress of Digestive Endoscopy" tenutosi a Roma il 09 settembre 1988, e successivamente rielaborati nell'arco di quattro anni. Il lavoro è stato pubblicato nel 1992 (Criteri di Roma I) con una prima rivisitazione avvenuta nel 1999 (Criteri di Roma II) ed una seconda revisione realizzata nel 2006 (Criteri di Roma III) durante il DDW (Digestive Diseases Week) tenutosi a Los Angeles (USA). I criteri sono il frutto del lavoro che vede impegnati, nella Fondazione Roma, numerosi (oltre 100) ricercatori internazionali, esperti in FGIDs.

La specificità dei Criteri di Roma è maggiore del 98%, quindi il rischio di misconoscere una patologia organica è molto basso.

I criteri di Roma III permettono di stabilire la diagnosi delle patologie funzionali (non organiche) a carico di ciascuno specifico tratto dell'apparato digerente, mediante la determinazione di dettagliati criteri diagnostici; per questo riconosciamo:

A. Functional Esophageal Disorders

- B. **Functional Gastroduodenal Disorders**
- C. **Functional Bowel Disorders**
- D. **Functional Abdominal Pain Syndrome**
- E. **Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders**
- F. **Functional Anorectal Disorders**

In particolare ci soffermiamo sull'analisi dei disturbi funzionali a carico dell'intestino, che a loro volta si suddividono in:

- **Irritable Bowel Syndrome (IBS)**
- **Functional Bloating**
- **Functional Constipation**
- **Functional Diarrhea**
- **Unspecified Functional Bowel Disorder**

Criteri di Roma III (2006)

C. Functional Bowel Disorders

C1. Irritable Bowel Syndrome

*Diagnostic criterion**

Recurrent abdominal pain or discomfort** at least 3 days/month in the last 3 months associated with *two or more* of the following:

- Improvement with defecation
- Onset associated with a change in frequency of stool
- Onset associated with a change in form (appearance) of stool

* Criterion fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

** "Discomfort" means an uncomfortable sensation not described as pain.

In pathophysiology research and clinical trials, a pain/discomfort frequency of at least 2 days a week during screening evaluation is recommended for subject eligibility.

Il requisito cardine per la diagnosi di IBS è il dolore addominale.

C2. Functional Bloating

Diagnostic criteria Must include **both** of the following:*

- Recurrent feeling of bloating or visible distension at least 3 days/month in the last 3 months
- Insufficient criteria for a diagnosis of functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, or other functional GI disorder

* Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

C3. Functional Constipation

*Diagnostic criteria**

1. Must include *two or more* of the following:
 - a. Straining during at least 25% of defecations
 - b. Lumpy or hard stools in at least 25% of defecations
 - c. Sensation of incomplete evacuation for at least 25% of defecations
 - d. Sensation of anorectal obstruction/blockage for at least 25% of defecations

e. Manual maneuvers to facilitate at least 25 % of defecations (e.g., digital evacuation, support of the pelvic floor)

f. Fewer than three defecations per week

2.. Loose stools are rarely present without the use of laxatives

2. Insufficient criteria for irritable bowel syndrome

* Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

C4. Functional Diarrhea

*Diagnostic criterion**

Loose (mushy) or watery stools without pain occurring in at least 75% of stools

* Criterion fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

C5. Unspecified Functional Bowel Disorder

*Diagnostic criterion**

Bowel symptoms not attributable to an organic etiology that do not meet criteria for the previously defined categories

* Criterion fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

4.2 IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS) IN GRAVIDANZA

La sindrome dell'intestino irritabile (*IBS, Irritable Bowel Syndrome*) rappresenta una delle diagnosi più comuni effettuate in ambito gastroenterologico; pur tuttavia, le cause dell'IBS sono poco conosciute.



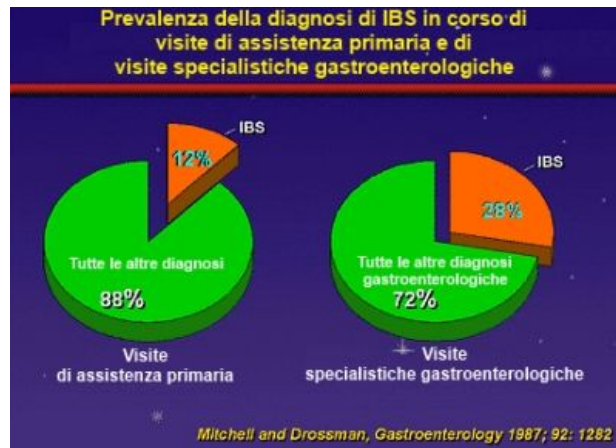
Nel passato, questo disturbo "funzionale" gastrointestinale è stato definito con terminologie varie; Osler, nel 1892, coniò il termine di "colite mucosa", con il quale intendeva definire un disturbo contraddistinto da mucorrea e coliche addominali, che colpiva, con una incidenza elevata, pazienti affetti da comorbidità in ambito psicopatologico.

In questa sindrome non è evidente alcun danno organico; si tratta, pertanto, di una anomalia funzionale del colon, contraddistinta da caratteristici disturbi che vanno dal gonfiore addominale e/o dolore addominale alla anomala defecazione, con predominanza di stitichezza o di diarrea o con loro alternanza.



L'IBS colpisce una percentuale variabile tra il 10% ed il 20% della popolazione (sia adulti che adolescenti), sia in Europa che negli Stati Uniti. Gli studi epidemiologici dimostrano una prevalenza relativamente bassa nel Nord Europa (Danimarca ed Olanda), con una percentuale che oscilla tra il 5 ed il 15%, mentre è più diffusa negli altri paesi europei con un picco proprio in Italia dove può colpire sino al 30% della popolazione. Le popolazioni di Asia ed Africa hanno una minore prevalenza di sindrome dell'intestino irritabile. Non è ben chiaro se possono avere un ruolo le diverse influenze, sociali, culturali e sanitarie.

Il picco della prevalenza è tra i 20 e i 30 anni, invece la fascia di età che più frequentemente decide di ricorrere alle cure mediche è compresa tra i 30 e i 50 anni. L'IBS colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini, secondo un rapporto di 2:1; nel subcontinente indiano, invece, i maschi rappresentano il 70-80 % dei pazienti con IBS. Sono soprattutto le donne a decidere di rivolgersi da un medico per la cura dei loro disturbi. I pazienti spesso si accorgono in modo retrospettivo del fatto che il dolore addominale e le alterate abitudini intestinali erano sintomi presenti già durante l'infanzia.

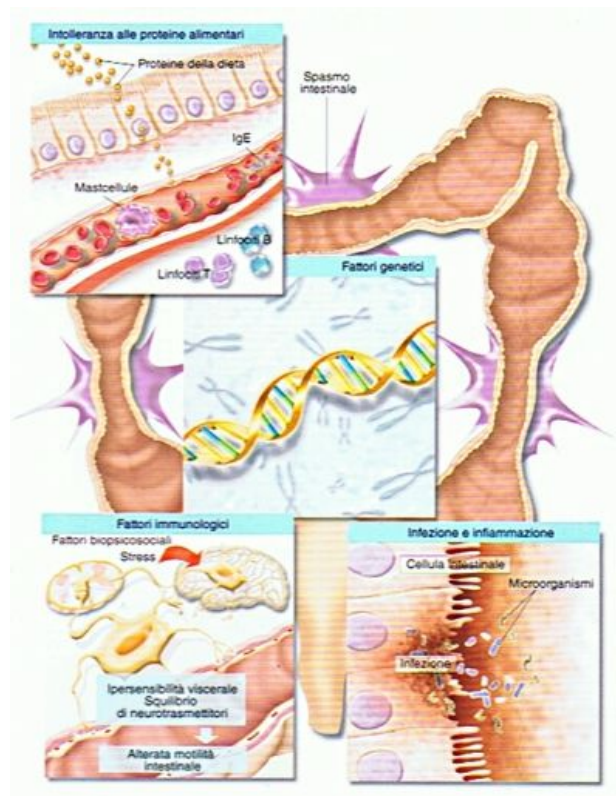


La ricorrenza dei sintomi nel breve periodo (da alcune settimane ad alcuni mesi) è più frequente, mentre, nel corso di un periodo di tempo più lungo (in genere di anni), i sintomi, caratteristicamente, presentano periodi di remissione e periodi di riacutizzazione. Inoltre, sebbene la maggioranza delle persone con IBS non consultino i medici o gli specialisti, i costi per la società in termini di spese sanitarie (visite specialistiche in gastroenterologia, indagini diagnostiche non necessarie, ricoveri ospedalieri ed interventi chirurgici) e di costi indiretti (come l'assenteismo dal lavoro) sono davvero considerevoli.

4.2.1 FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

I complessi meccanismi fisiopatologici, alla base dell'IBS, non sono ancora ben chiari e quindi ancora oggetto di ricerca. E' possibile riassumere alcuni meccanismi fisiopatogenetici, per i quali non è stato ancora dimostrato un elemento unificante:

1. alterata motilità gastrointestinale,
2. iperalgesia viscerale,
3. infiammazione microscopica,
4. fattori genetici,
5. psicopatologia.



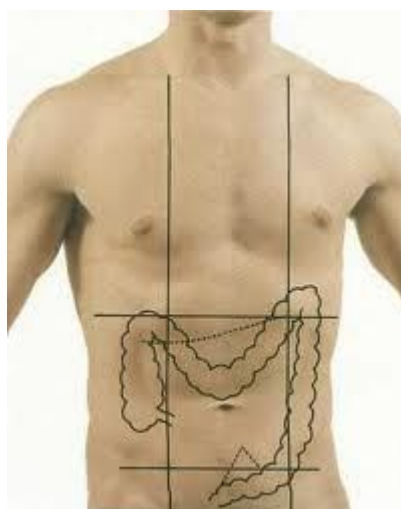
Alterata motilità gastrointestinale

Questo meccanismo prevede un'alterazione della funzione motoria, sia del piccolo che del grande intestino.

Nell'intestino esiste un modello ciclico di motilità noto come **Complesso Motorio Migrante (MMC, Migrating Motor Complex)**, composto da contrazioni periodiche che spingono il contenuto intestinale dallo stomaco all'ileo terminale. Nei pazienti con IBS vi sarebbero anomalie di questo meccanismo motorio, con una maggiore frequenza delle contrazioni ed una maggiore motilità preprandiale del colon; ciò potrebbe spiegare anche l'iperalgia viscerale in questi pazienti. L'attività muscolare del colon, tesa a far procedere le feci sino alla completa evacuazione, prevede un'attività basale composta da onde lente di contrazione, con una sovrapposizione di contrazioni più energiche, soprattutto in fase post-prandiale. Nel colon irritabile la dismotilità altera la frequenza contrattile del tono basale ed i tempi della risposta contrattile post-prandiale. I pazienti inclini a diarrea presentano questa dismotilità in misura maggiore rispetto ai pazienti inclini alla costipazione. Anche il piccolo intestino manifesta dismotilità, con ritardato transito nei pazienti con costipazione e accelerato transito nei

pazienti con diarrea; questi pazienti, inoltre, mostrano intervalli più brevi tra onde successive di propulsione (onde predominanti interdigestive del piccolo intestino). Le attuali teorie integrano queste dismotilità diffuse, ipotizzando una iperreattività generalizzata della muscolatura liscia; ciò spiegherebbe anche la presenza di sintomi urinari, tra cui ricordiamo l'aumento della frequenza minzionale, l'urgenza minzionale e la nicturia.

Iperalgesia viscerale



L'IBS è caratterizzata da un'anormale percezione della fisiologica motilità intestinale e da una sensibilità spiccata al dolore viscerale. I pazienti con IBS riferiscono il dolore secondo distribuzioni dermatomeriche più ampie rispetto al dolore viscerale percepito, ovvero il dolore proveniente da un segmento colico (es. sigma) può essere percepito in un'area addominale più vasta.

Infiammazione microscopica

In passato si riteneva che la sindrome dell'intestino irritabile non fosse caratterizzata da una flogosi (infiammazione) istologicamente dimostrabile. In realtà si è visto che alcuni pazienti, in precedenza affetti da enteriti infettive, manifestano, successivamente, una IBS post-infettiva; anche la microflora fecale subisce delle alterazioni. I pazienti con IBS post-infettiva dimostrano aumento intramucosale di linfociti (linfocitosi colica) ed iperplasia delle cellule enteroendocrine (secernenti sostanze, come la serotonina, che agiscono sulla motilità, sulla vascolarizzazione e sulla risposta immunitaria del colon). Queste cellule, nella IBS post-infettiva, possono secernere elevati livelli di serotonina, con aumento della secrezione colica e

possibile insorgenza di diarrea. L'infezione da Giardia Lamblia ha dimostrato di portare ad un aumento della prevalenza di IBS post-infettiva; uno studio su pazienti con Giardiasi ha rilevato come la prevalenza della sindrome dell'intestino irritabile sia stata del 46,1% fino a tre anni dopo l'avvenuta infezione, rispetto al 14% riscontrato nei controlli.

Fattori Genetici

I progressi della genetica e della genomica, compiuti nell'ambito delle malattie digestive, lasciano ipotizzare una base genetica anche per l'IBS.

Alcuni lavori evidenziano che i parenti di un individuo con IBS hanno più probabilità (da due a tre volte) di essere affetti da IBS rispetto alla popolazione standard. E' stato osservato che gemelli eterozigoti manifestano entrambi l'IBS in circa l'8,4% dei casi, mentre gli omozigoti in circa il 17,2%. Ad oggi però occorrono ancora ulteriori conferme scientifiche sui fattori genetici; sono pertanto necessari studi clinici sulle interazioni genético-ambientali da realizzare su campioni di popolazione più ampi.

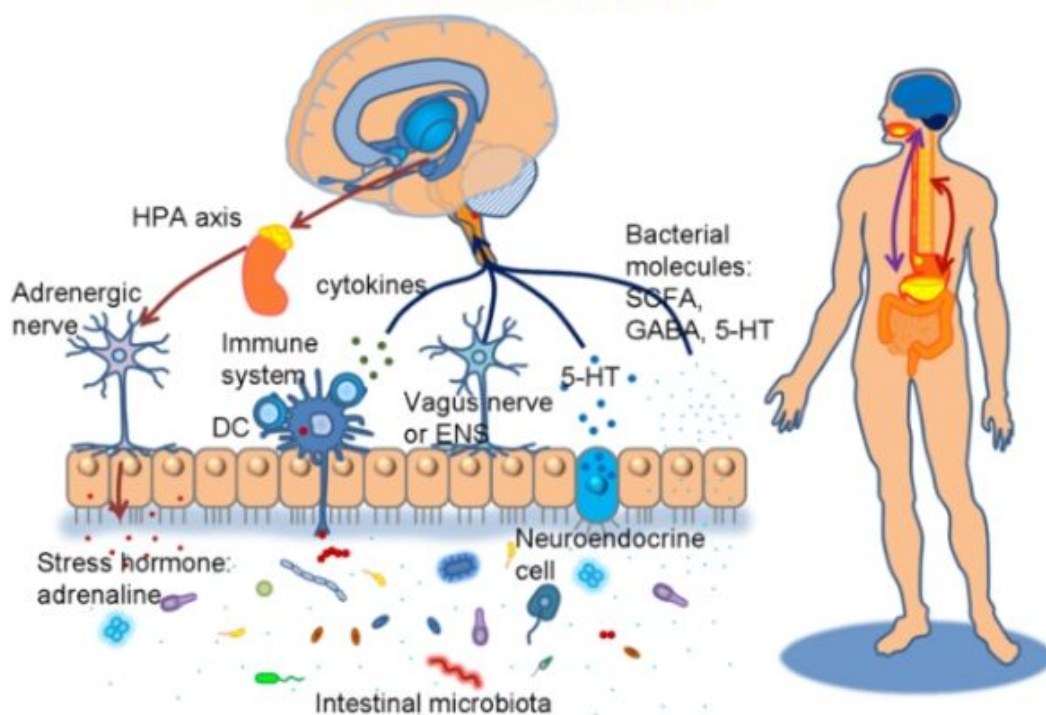


Psicopatologia

La comorbidità psicologica e psichiatrica è comune nei soggetti con IBS, ma le associazioni tra disturbi psichiatrici e sindrome dell'intestino irritabile non sono state ancora definite, né accertate, con sufficiente chiarezza, come anche non è chiaro se i disturbi psicopatologici

siano all'origine della IBS o viceversa; è certo, però, che l'alterazione dell'Asse Cervello-Intestino (Brain-Gut Axis) fa sì che si possa rilevare l'insorgenza di sintomi gastrointestinali in circa il 77% dei pazienti. Si pensa a vari meccanismi neuro-ormonali centrali come anche ad anomalie del sistema limbico, queste ultime dimostrate attraverso studi con PET (tomografia ad emissione di positroni) condotti su pazienti con IBS e su pazienti affetti da depressione maggiore. L'asse ipotalamo-ipofisario potrebbe avere un ruolo nei disturbi della motilità, a causa dell'aumentata produzione ipotalamica del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) in risposta allo stress.

Interazioni fra Asse Cervello-Intestino e Microflora "Brain-Gut-Axis-Microbiota"



UNA TEORIA INTERESSANTE: "THE SECOND BRAIN" (I DUE CERVELLI)

Michael D. Gershon, un neurobiologo, esperto di anatomia e biologia cellulare presso la Columbia University, ha elaborato la "teoria dei due cervelli", secondo la quale l'uomo sarebbe dotato di due cervelli: il Primo, *Central Neurons System* (CNS), situato nella testa ed il Secondo, l'*Enteric Nervous System* (ENS), nella cavità addominale.

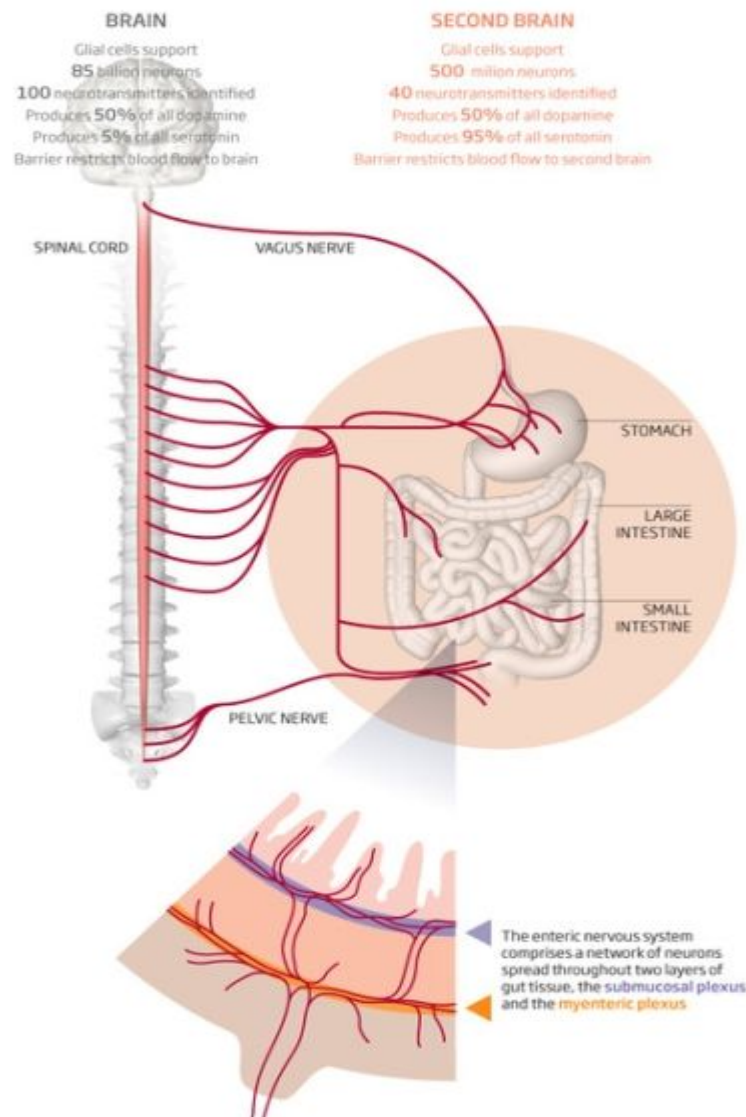
L'ENS o SNE (Sistema Nervoso Enterico) sarebbe costituito da una ricca rete neuronale, circa 100 milioni di neuroni ben strutturata nell'intestino, con un alto grado di autonomia dal CNS o SNC (Sistema Nervoso Centrale).

Entrambi i cervelli (CNS e ENS) producono neurotrasmettitori come la Serotonina, la Dopamina, l'Acetilcolina ed altri specifici neuro-ormoni come la Grelina, oltre a sostanze psicoattive. Stimoli esterni, recepiti dal SNC, possono provocare un'azione di eccessivo stimolo alla produzione di serotonina o, al contrario, bloccarne l'azione; ne conseguirà un transito accelerato nel colon (diarrea) o rallentato (stipsi).

Two brains in one body

©NewScientist

The enteric nervous system in the gut, or "second brain", shares many features with the brain in your head. It can act autonomously and even influences behaviour by sending messages up the vagus nerve to the brain.



Secondo questa teoria i due cervelli si interconnettono strettamente, tramite una ricca rete di fibre nervose, il GUT-BRAIN AXIS , secondo un sistema di relazioni bidirezionale. Pertanto il primo cervello può alterare il normale funzionamento del secondo, interferendo con i suoi ritmi (peristalsi, produzione di acidi, di enzimi, di ormoni, di citochine), ma può accadere anche il contrario. Dieta e disordini intestinali sono collegati a variazioni dell'umore, mentre, nell'altro senso, stress ed ansia pesano sull'intestino e ne alterano il funzionamento. Si pensi che oltre l'80% della serotonina, chiamata anche "neurotrasmettitore del benessere", viene prodotta proprio a livello intestinale.

4.2.2 SINTOMI DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

A. Alterazioni dell'alvo

- Può prevalere la stipsi (costipazione), con emissione di feci dure e sottili, defecazione poco frequente e dolorosa, poco sensibile al trattamento con lassativi.
- Può prevalere la diarrea, di solito descritta come emissione di piccole quantità di feci molli, il paziente lamenta una evacuazione preceduta da urgenza defecatoria e da frequenti stimoli evacuativi.
- Anche l'urgenza defecatoria postprandiale è di comune riscontro, insieme all'alternanza tra stipsi e diarrea.

B. Dolore addominale



- Diffuso, senza irradiazioni.
- Comunemente si localizza nel quadrante addominale inferiore sinistro.
- Il paziente descrive episodi di dolore particolarmente acuto, che può sovrapporsi ad un dolore sordo, già presente e più costante.
- I pasti possono acuire le crisi dolorose.
- La defecazione, in genere, attenua ma non allevia pienamente il dolore.

C. Distensione addominale

- I frequenti sintomi di distensione gassosa, nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile, potrebbero essere legati ad un'eccessiva proliferazione batterica (S.I.B.O., Small-Bowel Bacterial Overgrowth), denominata Sindrome da Contaminazione Batterica del Tenue.
- Potrebbero avere un ruolo i FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) ovvero "*Oligosaccaridi, Disaccaridi, Monosaccaridi Fermentabili e Polioli*". I saccaridi (fruttosio, lattosio, fruttano e galattano) ed i polioli (sorbitolo, mannitolo, xilitolo e maltitolo). Si tratta di carboidrati a catena corta, assorbiti in modo incompleto nel tratto GI, che possono, quindi, indurre stati di fermentazione nell'intestino, determinando irritazione, gas, gonfiore addominale, diarrea e costipazione. Si è visto che una dieta a basso contenuto di FODMAPs migliora la sintomatologia dei pazienti affetti da IBS.

D. Altri sintomi

- Mucorrea su base non infiammatoria, con emissione di muco biancastro.
- Dispepsia, bruciore di stomaco.
- Nausea, vomito.

4.2.3 DIAGNOSI DI IBS

La diagnosi di IBS, per definizione, si basa completamente sul contesto anamnestico (criteri di Roma III) che ha un valore predittivo positivo di circa il 98%; naturalmente deve essere affiancata dall'esame obiettivo; infatti, spesso, è possibile rilevare meteorismo e "corda coli" o corda colica, ovvero il riscontro di una tumefazione di forma allungata, disposta longitudinalmente, legata ad un colon abnormemente contratto, dolente alla palpazione, solitamente a livello della fossa iliaca sinistra.



L'associazione dei gastroenterologi americani (AGA, American Gastroenterological Association) consiglia di non effettuare alcun test di laboratorio o di diagnostica per immagini nei pazienti di età inferiore ai 50 anni con sintomi tipici di IBS e senza segni o sintomi di allarme, in quanto verrebbero poste in essere indagini diagnostiche che, oltre che costose e talora invasive, otterrebbero solo di rafforzare, nel paziente, un'erroneo atteggiamento di malattia.

L'AGA ha elaborato delle linee guida per il corretto "management" clinico, diagnostico e terapeutico dell'IBS; di seguito riportiamo la parte che riguarda il corretto atteggiamento diagnostico da seguire:

“La diagnosi si basa sulla positiva e coerente identificazione dei sintomi, secondo i criteri di Roma, escludendo altre condizioni cliniche (diagnosi differenziale) in modo "cost-effective" (economicamente efficace).

Dal punto di vista pratico sono importanti sia un'attenta anamnesi che un completo ed accurato esame obiettivo (ad es. escludere una epatomegalia, masse addominali o segni di occlusione intestinale), insieme ad alcuni esami sierologici di routine al fine di verificare e valutare l'eventuale presenza di "red flags" (bandiere rosse, segni di allarme): risveglio

notturno provocato dai disturbi addominali, un cambiamento delle abitudini dell'alvo che persiste da 6 o più settimane, febbre, perdita di peso, presenza di sangue nelle feci, anemia, anamnesi familiare positiva per IBD o Neoplasie.

Si raccomanda di completare l'esame obiettivo con una esplorazione rettale, specie nei casi in cui vengono riferiti sintomi come la presenza di sangue nelle feci. E' inoltre opportuno effettuare una routine sierologica ed una ricerca del sangue occulto fecale come screening.

Nei soggetti giovani che presentano diarrea può essere utile dosare gli anticorpi antigliadina (AGA), antiendomio (EMA) ed antiTransGlutaminasi (AtTG), per la diagnosi della celiachia.

L'IBS è difficile non solo da diagnosticare, ma anche da curare, poiché non esiste una terapia specifica. Le strategie terapeutiche si concentrano sul controllo dei sintomi per migliorare la qualità della vita dei pazienti, anche se è sempre più accettata ormai la teoria secondo cui molti disturbi funzionali in gravidanza sono espressione di stati infiammatori cronici indotti dall'esposizione ripetuta ad antigeni alimentari e con un adeguato controllo alimentare è possibile ristabilire lo stato di salute. La scarsa assunzione con la dieta di fibre e probiotici determina uno stato di infiammazione intestinale sub-clinica, la quale tende a slatentizzarsi e rendersi evidente clinicamente durante la gravidanza a causa del peggioramento dello stato infiammatorio. Circa il 30-80% delle donne in gravidanza presentano sintomi gastrointestinali indotti dall'assunzione di cibo e solo una piccola percentuale di questi sintomi sono innescati da un meccanismo allergico IgE -mediato, mentre la stragrande maggioranza è conseguenza di uno stato di ipersensibilità agli antigeni alimentari.

Sottotipi di IBS

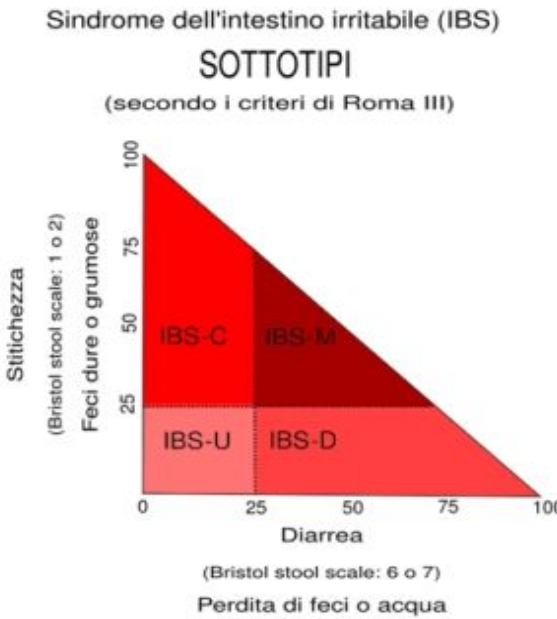
Il comitato di Roma III ha sottoclassificato l'IBS in base alla consistenza delle feci, validando la **Bristol Stool Scale**, quale utile e facile strumento per la diagnosi di IBS nelle sue varianti cliniche.

La nuova proposta di classificazione prevede 4 sottocategorie di IBS in base al carattere prevalente delle feci.



La piena utilità di questi sottotipi è comunque discutibile, infatti, entro 1 anno, il 75% circa dei pazienti cambia sottotipo, e circa il 29% muta da IBS-C ad IBS-D.

Classificazione

(Functional bowel disorders - Longstreth G.F. et al. - Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1480-91)

<p>Sindrome dell'intestino irritabile (IBS) SOTTOTIPI (secondo i criteri di Roma III)</p>  <p>Stitichezza (Bristol stool scale: 1 o 2) Feci dure o grumose</p> <p>Diarrea (Bristol stool scale: 6 o 7) Perdita di feci o acqua</p>	CLASSE	CARATTERISTICHE delle FECI
	IBS-C, costipazione predominante	feci dure o bozzolute in $\geq 25\%$ e feci sfatte o acquose in $< 25\%$ delle defecazioni
	IBS-D, diarrea predominante	feci sfatte o acquose in $\geq 25\%$ e feci bozzolute in $< 25\%$ delle defecazioni
	IBS-M (mixed), tipo misto o IBS-A (alternating) alternante	feci dure o bozzolute in $\geq 25\%$ e feci sfatte o acquose in $\geq 25\%$ delle defecazioni
	IBS-U, (unsubtyped) non sottotipo o indeterminata	anormalità delle feci non compatibili con i sottotipi IBS-C, IBS-D o IBS-M

SCALA DI BRISTOL

Tipo 1		Grumi duri e separati, simili a noci (difficili da espellere)
Tipo 2		A forma di salsiccia, ma grumosa
Tipo 3		Simile ad una salsiccia, ma con crepe sulla superficie
Tipo 4		A forma di salsiccia o serpente, liscia e morbida
Tipo 5		Grumi morbidi con bordi ben definiti (si espelle facilmente)
Tipo 6		Pezzi lanuginosi con bordi frastagliati, feci pastose
Tipo 7		Acquosa, senza pezzi solidi. Interamente liquida

4.3 RED FLAGS O “SEGNALI D’ALLARME”

Si tratta di sintomi che devono indurre il clinico a ritenere possibile una patologia organica.

Gli elementi da considerare sono i seguenti:

- L’esordio acuto ed improvviso dei sintomi (la sindrome dell’intestino irritabile è invece contraddistinta dalla cronicità dei sintomi).
- L’evoluzione progressivamente crescente dei sintomi.
- Un dolore e/o una diarrea che comportano il risveglio del paziente, ovvero che interferiscono con il sonno.
- L’Anoressia e/o la perdita di peso.
- La febbre.
- Il sanguinamento rettale.
- La steatorrea (evacuazione di feci contraddistinte da una grande quantità di grassi non digeriti),
- Il legame dei sintomi con l’assunzione di lattosio o glutine.
- Storia familiare di malattie organiche gastrointestinali (ad es. IBD, Morbo Celiaco, Cancro del Colon-Retto).

5. DETERMINANTI DEL PESO NEONATALE

Il peso alla nascita è determinato da una complessa interazione tra fattori biologici e sociali, infatti anche se il potenziale di crescita è dettato dal genoma del singolo individuo esso sembra avere un ruolo subordinato rispetto al tasso di crescita intrauterino raggiunto, che è a sua volta determinato da fattori materno-placentari (dieta, composizione corporea materna).

Il peso ottimale del neonato è influenzato anche dall’aumento di peso della madre durante la gravidanza. Esistono numerose linee guida redatte dalle istituzioni internazionali che consigliano il giusto aumento di peso della madre in relazione al suo BMI di partenza. Tra queste le più accreditate sono le raccomandazioni dell’IOM (Institute of Medicine) (*tabella 2*)

Prepregnancy BMI	Total Weight Gain		Rates of Weight Gain* 2nd and 3rd Trimester	
	Range in kg	Range in lbs	Mean (range) in kg/week	Mean (range) in lbs/week
Underweight (< 18.5 kg/m ²)	12.5–18	28–40	0.51 (0.44–0.58)	1 (1–1.3)
Normal weight (18.5–24.9 kg/m ²)	11.5–16	25–35	0.42 (0.35–0.50)	1 (0.8–1)
Overweight (25.0–29.9 kg/m ²)	7–11.5	15–25	0.28 (0.23–0.33)	0.6 (0.5–0.7)
Obese (≥ 30.0 kg/m ²)	5–9	11–20	0.22 (0.17–0.27)	0.5 (0.4–0.6)

Il rispetto di queste raccomandazioni è alla base di un buon esito della gravidanza. Infatti, confrontando l'esito della gravidanza in donne normopeso con incremento ponderale inferiore, compreso e superiore rispetto a quello raccomandato, la categoria di donne normopeso che ha mantenuto un incremento ponderale raccomandato dall' IOM, ha presentato il più basso rischio di eventi avversi riguardanti la gravidanza, il travaglio e il parto.

Un insufficiente aumento di peso della madre, se normopeso o sottopeso, è correlato ad un'insufficiente crescita del feto, se sovrappeso od obesa è correlato ad un ridotto rischio di preeclampsia, taglio cesareo, macrosomia fetale.

Un eccessivo acquisto di peso durante la gravidanza aumenta il rischio di un punteggio di Apgar <7 a 5 minuti, necessità di assistenza ventilatoria per il neonato, macrosomia, infezione neonatale, convulsioni, ipoglicemia, sindrome da aspirazione di meconio, distress respiratorio o tachipnea e ricovero ospedaliero prolungato; predispone, inoltre a sovrappeso e all'obesità nell'adolescenza.

Il peso neonatale alla nascita è influenzato anche dalla parità, dal fumo di sigaretta, dal peso gestazionale al momento del parto, senza, però, essere correlato al BMI materno pregravidico. Nello studio di Farah del 2011 sono state studiate 184 donne caucasiche non diabetiche con una gravidanza singola mediante un'analisi di impedenza bioelettrica a multifrequenza segmentale.

Da questo studio è emerso che il peso neonatale è correlato alla massa magra (FFM) e non alla massa grassa materna (FM) a 28 e a 37 settimane di gestazione. Altri studi avevano già individuato lo stesso rapporto tra il peso alla nascita e la massa magra materna.

Nel suddetto studio si evince anche che è il l'incremento ponderale nel secondo trimestre e non quello del terzo trimestre ad avere influenza sul peso alla nascita del neonato in donne con un normale BMI o in sovrappeso, in accordo con quanto già dimostrato da studi precedenti.

6. OBIETTIVI DELLO STUDIO

- a) descrivere il profilo nutrizionale, i parametri antropometrici e lo stato infiammatorio di una popolazione di gravide caucasiche urbane nel corso della gravidanza;
- b) descrivere la tipologia e la prevalenza dei sintomi gastro-intestinali nei tre trimestri di gravidanza;
- c) descrivere l'impatto delle abitudini alimentari sulla comparsa dei disturbi gastro-intestinali funzionali in gravidanza, in particolare sulla "sindrome dell'intestino irritabile", diarrea e costipazione, valutando i livelli sierici e fecali dei principali markers infiammatori;
- d) valutare la correlazione tra i disturbi gastro-intestinali funzionali materni e il peso neonatale

Gli obiettivi del presente studio sono stati valutati nel contesto del più ampio studio denominato Graal: "*GRAvidanza e ALimentazione: studio clinico e molecolare degli effetti del profilo nutrizionale in gravidanza sugli elementi della crescita corporea, sul sistema digestivo e sistema immunitario e sugli esiti ostetrici*". Si tratta di uno studio clinico prospettico descrittivo del profilo nutrizionale in gravidanza e del suo impatto sul sistema

digestivo ed immunitario, avente come promotore la Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale Buzzi, Dipartimento di Scienze Cliniche-Università degli Studi di Milano.

7.MATERIALI E METODI

7.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Durante il periodo compreso tra giugno 2012 e giugno 2014, sono state reclutate 127 donne gravide con gravidanze singole a basso rischio ostetrico entro la 18° settimana di gestazione, di età compresa tra 20 e 43 anni, caucasiche.

7.1.1 Criteri di inclusione:

- Gravidie tra 12 e 18 settimane
- Caucasiche
- Età < 45 anni

7.1.2 Criteri di esclusione: pazienti con:

- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Malattie autoimmuni
- Celiachia
- Gravidanza gemellare
- Diabete mellito pregestazionale.

7.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico prospettico descrittivo.

Sono state valutate le pazienti afferenti agli ambulatori dell'Ospedale Buzzi tra le 12 e le 18 settimane di gestazione, reclutate secondo volontà dopo una descrizione dello studio e previo consenso informato scritto.

Prima visita a 12 – 18 settimane

Al momento dell'arruolamento è stato attribuito a ciascuna paziente un codice identificativo. Nel corso del primo incontro con la paziente si è provveduto a compilare un'apposita scheda personale, mantenuta nel corso dei tre trimestri di gestazione, in cui venivano rilevati:

- Dati demografici: nome e cognome, data di nascita, nazionalità, recapito telefonico, indirizzo, indirizzo e-mail, titolo di studio e professione;
- Anamnesi familiare: con particolare riferimento a ipertensione, CHD, ictus < 55 anni, diabete, Ca colon;
- Anamnesi materna: valutazione dell'eventuale presenza di ipertensione, diabete, patologie endocrine, infezioni opportunistiche recidivanti;
- Abitudine al fumo
- Peso pre gravidico, altezza, BMI
- Anamnesi ostetrica: numero di gravidanze, decorso, epoca e modalità di parto, peso, sesso e Apgar score del neonato
- Anamnesi dell'attuale gravidanza: data dell'ultima mestruazione e data presunta del parto ; valutazione ecografica per la conferma dell'epoca gestazionale, definizione della settimana gestazionale nel corso della prima visita; numero di feti, modalità di insorgenza della gravidanza (spontanea, PMA), presenza di perdite ematiche nel primo trimestre di gestazione

Al termine di questa prima parte anamnestica generale si è proceduto alla rilevazione degli specifici parametri dello studio:

- Epoca gestazionale
- Peso e quantificazione dell'incremento ponderale rispetto al valore pre gravidico
- BMI
- Pressione arteriosa
- Data dell'ultimo emocromo
- Data dell'ultimo controllo ecografico e determinazione del CRL in mm

- Distanza sinfisi-fondo in cm
- Consegna dei due questionari compilati dalla paziente nei giorni immediatamente antecedenti all'incontro oppure compilati il giorno stesso:
 - a. Questionario sulle abitudini alimentari e lo stile di vita con lo scopo di ottenere indicatori di vicinanza alla piramide alimentare mediterranea. Un punteggio ottenuto > 9 indica l'adesione alla dieta mediterranea
 - b. Questionario dei disturbi infiammatori dell'apparato digerente, secondo i criteri Roma III. Dall'analisi delle risposte al questionario, le pazienti vengono assegnate a 4 differenti gruppi: no gastro intestinal symptoms, unspecified irritable bowel syndrome, bloating and constipation e positive red flags.
- Esecuzione di un prelievo ematico previo ottenimento del consenso informato per l'analisi e l'utilizzo dei dati per la determinazione dello stato infiammatorio: emocromo, Hb glicosilata, IgG antibodies ad antigeni alimentari (Recaller test), incluse IgG per Aspergillus Fumigatus, candida Albicans e saccharomyces cerevisiae, IgE totali PRIST, eosinofili, C3, IL-6, BAFF, PAF, adiponectina, omocisteina
- Consegna di un campione di urina per l'esame completo
- Consegna di un campione di feci per la determinazione di fibre, amidi, grassi, calprotectina e ricerca di lieviti, candida e parassiti
- Circonferenza addominale, toracica e del braccio non dominante espresse in cm
- Plicometria del braccio non dominante (bicipite e tricipite), scapolare.

Seconda visita a 28 – 32 settimane

Il gruppo delle pazienti oggetto dello studio è stato sottoposto al secondo controllo longitudinale:

- Determinazione dell'epoca gestazionale (28-32 settimane)

- Rilevazione del peso corporeo (kg) e dell'incremento ponderale rispetto al peso pre gravidico, BMI
- Determinazione della pressione arteriosa
- Valutazione dell'emocromo
- Valutazione dell'esame ecografico e rilevazione del percentile della crescita fetale e del valore AFI
- Misurazione della distanza sinfisi-fondo (cm)
- Consegna dei due questionari aggiornati
- Esecuzione di un prelievo ematico per la determinazione dello stato infiammatorio: emocromo, Hb glicosilata, IgG antibodies ad antigeni alimentari (Recaller test), incluse IgG per Aspergillus Fumigatus, candida Albicans e saccharomyces cerevisiae, IgE totali PRIST, eosinofili, C3, IL-6, BAFF, PAF, adiponectina, omocisteina.
- Consegna del campione urine per l'esame completo
- Consegna del campione di feci per la determinazione di fibre, amidi, grassi, calprotectina, lieviti, candida e parassiti
- Misurazione della circonferenza toracica, addominale e del braccio non dominante (cm)
- Plicometria del braccio non dominante: bicipite, tricipite e scapolare

Terza visita a 37-39 settimane

Nel corso della valutazione finale a quest'epoca di gravidanza si è provveduto a rilevare:

- Epoca gestazionale
- Peso corporeo e incremento ponderale rispetto al valore pre-gravidico
- Pressione arteriosa
- Valutazione dell'ultima ecografia di crescita fetale eseguita
- Misurazione della distanza sinfisi-fondo (cm)
- Consegna dei due questionari aggiornati da parte della paziente
- Esecuzione di un prelievo ematico per la determinazione dello stato infiammatorio: emocromo, Hb glicosilata, IgG antibodies ad antigeni alimentari (Recaller test), incluse

IgG per *Aspergillus Fumigatus*, *candida Albicans* e *saccharomyces cerevisiae*, IgE totali PRIST, eosinofili, C3, IL-6, BAFF, PAF, adiponectina, omocisteina.

- Consegna del campione urine per l'esame completo
- Consegna del campione di feci per la determinazione di fibre, amidi, grassi, calprotectina, lieviti, candida e parassiti
- Misurazione della circonferenza toracica, addominale e del braccio non dominante (cm)
- Plicometria del braccio non dominante: bicipite, tricipite e scapolare

Post-partum

Trascorsa la data prevista del parto, ciascuna paziente è stata contattata telefonicamente per ottenere informazioni relativamente al decorso terminale della gravidanza, al parto e all'outcome fetale. Gli aspetti che sono stati indagati in questa fase comprendono:

- eventuali complicanze insorte durante le ultime settimane della gestazione e tipologia delle stesse
- data del parto
- settimana gestazionale al momento del parto
- tipologia del parto (se è stato eseguito il taglio cesareo ne è stato indagato il motivo)
- eventuale induzione e sua indicazione
- peso del neonato
- sesso del neonato
- punteggio Apgar al 1° e al 5° minuto
- eventuali complicanze neonatali (tipologia delle complicanze, giorni di ricovero in TIN)

Gli esami ematochimici valutati in ciascun incontro, saranno confrontati con degli specifici valori di riferimento in modo da comprenderne pienamente il significato

	INTERVALLO DI RIFERIMENTO
PAF	< 7 ng/mL
BAFF	< 2 ng/mL
IL-6	< 7 pg/ml
C3	0.9-1.8 g/L
OMOCISTEINA	< 8 µmol/L se con supplemento di folati < 10 µmol/L senza supplemento di folati
ADIPONECTINA	2700-25000 ng/mL
CALPROTECTINA FECALE	< 50 mg/Kg

Tabella. Valori di riferimento indici infiammatori

QUESITO	CRITERI DI MEDITERRANEITA'
Usa l'olio d'oliva come principale grasso da condimento?	SI
Quanto olio d'oliva consuma nella giornata?	≥4
Quante porzioni (200 g) di verdura consuma al giorno?	1 cruda 2 cruda e cotta
Quanti frutti e/o bicchieri di succhi di frutta senza zucchero consuma al giorno?	≥ 3
Quante porzioni (150 g) di carne rossa, hamburger o insaccati consuma al giorno?	< 1
Quante porzioni (12 g) di burro, margarina o panna consuma al giorno?	< 1
Quanti bicchieri di bibite zuccherate beve nell'arco della giornata?	< 1
Quanti bicchieri di vino beve durante la settimana?	> 7
Quante porzioni di legumi (150 g) consuma alla settimana?	≥ 3
Quante porzioni (150 g) di pesce, molluschi o crostacei consuma alla settimana?	≥ 3
Quante volte alla settimana consuma prodotti da forno?	< 2
Quante porzioni (12 g) di noci, nocciole o arachidi consuma alla settimana?	≥ 1
Consuma prevalentemente tacchino, pollo e coniglio rispetto al vitello, manzo e maiale?	SI
Quante volte alla settimana consuma verdure, pasta, riso, o altri piatti preparati con soffritto?	≥ 2

Tabella. Questionario di valutazione della mediterraneità della dieta.

7.3 RACCOLTA DATI E ANALISI STATISTICA

I dati raccolti durante i tre trimestri di gravidanza sono stati oggetto di analisi statistica.

L'analisi primaria è stata condotta mediante t-test o Mann Whitney Wilcoxon rank sum test in casi selezionati.

La correlazione tra variabili quantitative è stata studiata mediante regressione lineare secondo Pearson.

Le differenze significative sono state definite per $p < 0.05$.

L'elaborazione statistica è stata effettuata mediante il programma Stata 13.1 for Macintosh (StataCorp. 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA). I risultati sono stati espressi come media \pm deviazione e range minimo-massimo.

8. RISULTATI

8.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Nel periodo Giugno 2012- Giugno 2014 sono state reclutate nello studio 126 donne gravide caucasiche, tutte valutate idonee ad eseguire il primo incontro.

A causa di complicanze insorte durante la gravidanza o per scelte personali, il numero di pazienti gravide che ha eseguito il secondo e terzo incontro è sceso rispettivamente a 104 e 85. Nella *tabella* sono riassunte alcune caratteristiche del campione reclutato:

	MINIMO	MASSIMO	MEDIA	DEV ST
ETA'	18	44	33,55	3,95
ALTEZZA	152	182	164,42	6,58
PESO PREGRAVIDICO	45	106	59,02	9,39
BMI PREGRAVIDICO	16,3	33,54	21,82	3,09

Tabella - Età, altezza, peso e BMI pre-gravidico delle donne gravide

Il 71,4% delle pazienti è primigravida, con una gravidanza spontanea nel 97% dei casi.

Il 66.4% delle pazienti ha conseguito una laurea, e solo il 2.6% del campione ha riportato un titolo di studio inferiore al Diploma di Scuola Media Secondaria. Il 47% del campione

dichiara di svolgere attività fisica, nel 65% dei casi di lieve entità (una o due volte a settimana per circa 30 minuti). Il 94.8% delle donne ha dichiarato di essere non fumatrice.

	Percentuale
Attività fisica regolare	47% - 37.5% una volta a settimana - 27.5% due volte a settimana - 22.5% tre volte a settimana - 12.5% cinque volte a settimana
Abitudine al fumo	5,2%

	Percentuale (%)
Istruzione	
Laurea	66.4%
Diploma scuola media superiore	30.1%
Diploma scuola media inferiore	2.6%
Dottorato di ricerca	0.9%
Professione	
Impiegata	52.5%
Insegnante	14.7%
Libero professionista	18.1%
Professione sanitaria	12.1%
Operaia	1.7%
Disoccupati	0.9%

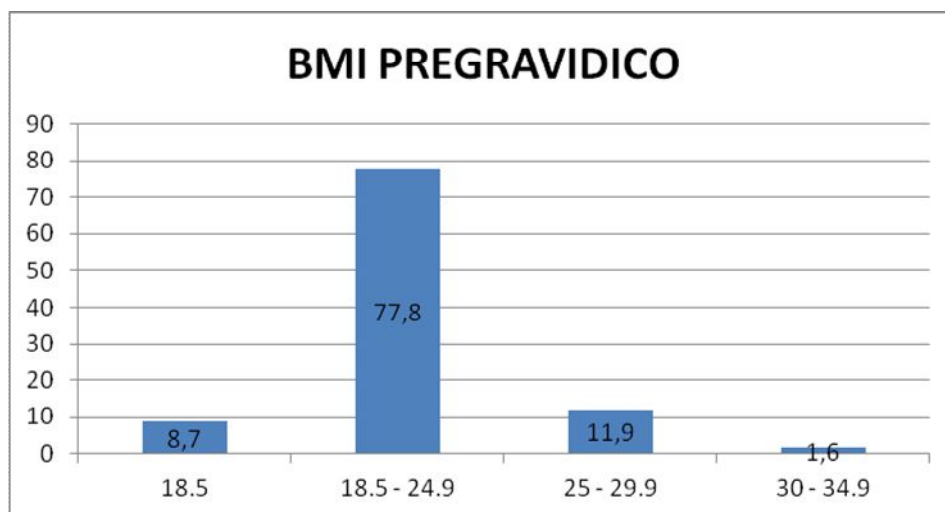
Tabella. Istruzione e professione del campione

8.2 CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE

Il campione di gestanti appartenenti allo studio mostra la seguente classificazione in base al BMI di partenza (*tabella*)

BMI PREGRAVIDICO	PERCENTUALE
<18,5	8,7%
18,5 – 24,9	77,8%
25 – 29,9	11,9%
>= 30	1,6%

Tabella – Classificazione del campione sulla base del BMI pregravidico



Le *tabelle sottostanti* mostrano l'andamento del peso nel corso dei tre incontri a cui si sono sottoposte le pazienti e i rispettivi incrementi ponderali medi.

	PESO in Kg			
	MINIMO	MASSIMO	MEDIA	DEV ST
1° INCONTRO	45,5	102	61,55	9,31
2° INCONTRO	48,2	102	67,68	9,53
3° INCONTRO	46	105	71,03	10,1

Tabella 8 – Variazioni del peso nel corso dei tre incontri.

	INCREMENTO PONDERALE in Kg			
	MINIMO	MASSIMO	MEDIA	DEV ST
1° INCONTRO	-4	11	2.53	2.26
2° INCONTRO	-4	21	9.32	3.59
3° INCONTRO	-1	26	12.74	4.5

Tabella 9 – Valutazione dell'incremento ponderale in relazione agli incontri.

I grafici a dispersione della *figura sottostante* mostrano il trend di progressivo incremento ponderale ai tempi 1, 2 e 3.

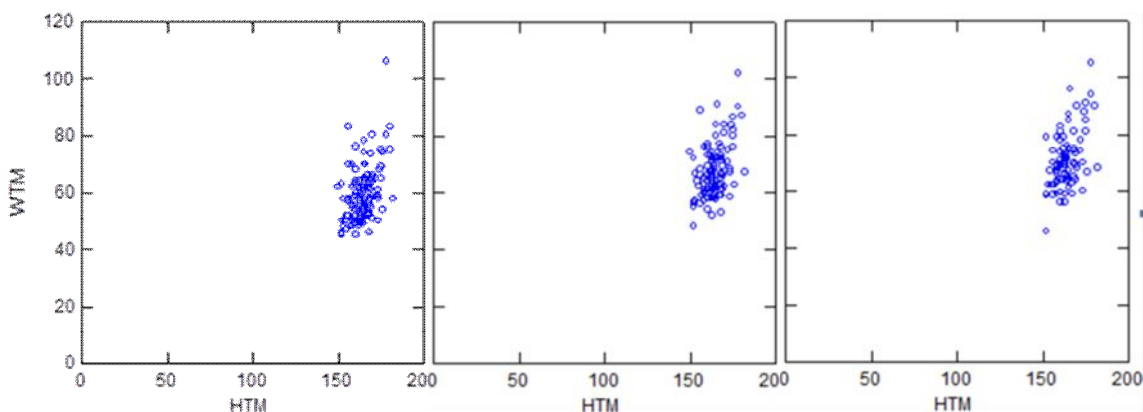


Figura – Rapporto peso/altezza in un grafico a dispersione. A sinistra al tempo 1, al centro al tempo 2, a destra al tempo 3.

Nello specifico dell'incremento ponderale, le donne al primo trimestre di gravidanza, cioè entro la 14° settimana di gestazione, costituenti il 32.5% del campione, hanno presentato un incremento medio di 2.08 kg \pm 2.02 kg. Tra queste il 39% ha presentato un incremento ponderale superiore rispetto alle indicazioni dell'IOM ("Institute of medicine"), secondo cui nel primo trimestre l'incremento ponderale auspicabile massimo non dovrebbe superare i 2 kg. Il 17,1% ha invece presentato un incremento ponderale inferiore alle indicazioni dell'IOM, secondo cui l'incremento ponderale minimo nel primo trimestre è di 0,5 Kg.

Prendendo in considerazione le donne al secondo trimestre di gravidanza, costituenti il 67.5% del campione al primo incontro, presentano un incremento ponderale medio di 2.7 kg \pm 2.3. Considerando l'età media gestazionale delle donne che avevano superato il primo trimestre (età media gestazionale=16 settimane) l'incremento ponderale medio risulta in linea con le indicazioni dell'IOM.

Più nello specifico il 57,6% delle pazienti al secondo trimestre ha un incremento ponderale perfettamente contenuto nei range indicati dall'IOM, il 30,6% ha un incremento oltre i limiti massimi consentiti in base alla classe di BMI di appartenenza, mentre l'11,8% ha un aumento ponderale insufficiente.

Alla seconda visita effettuata durante lo studio le donne risultavano essere al terzo trimestre di gravidanza, con un'età gestazionale media di 30 settimane e un incremento ponderale medio di 9,32 Kg \pm 3,59 Kg, anche questo in linea con le linee guida.

Alla terza visita, tra le 37 e 39 settimane di gravidanza l'incremento ponderale medio è risultato essere di 12,74 Kg \pm 4,5 Kg.

Nel complesso il 64,4% delle donne gravide al terzo trimestre ha presentato l'aumento ponderale indicato dall'IOM, il 30,8% un aumento ponderale più elevato rispetto a quanto consigliato e il 4,8% un aumento ponderale insufficiente.

INCREMENTO PONDERALE / TRIMESTRE	MINIMO	MASSIMO	MEDIA	DEVIAZIONE STANDARD
I TRIMESTRE	- 3.00	8	2.08	2.02
II TRIMESTRE	- 4.00	11	2.7	2.3

Le *tabelle sottostanti* mostrano le altre caratteristiche antropometriche del campione, rispettivamente le modificazioni della somma delle pliche cutanee (bicipitale, tricipitale e sottoscapolare) e della circonferenza addominale registrate nel corso delle tre visite.

SOMMA Pliche (bicipite, tricipite, sottoscapolare)	MINIMO	MASSIMO	MEDIA	DEV ST
I INCONTRO	17,5	76	39,76	11,09
II INCONTRO	21,5	78	44,66	11,6
III INCONTRO	22	95	45,35	12,88

Tabella - *Pliche cutanee*

CIRCONFERENZA ADDOMINALE (cm)	MINIMO	MASSIMO	MEDIA	DEV ST
I INCONTRO	64	120	90,3	8,8
II INCONTRO	81	123	100,3	8,3
III INCONTRO	81	123	104,7	7,46

Tabella - *Circonferenza addominale*

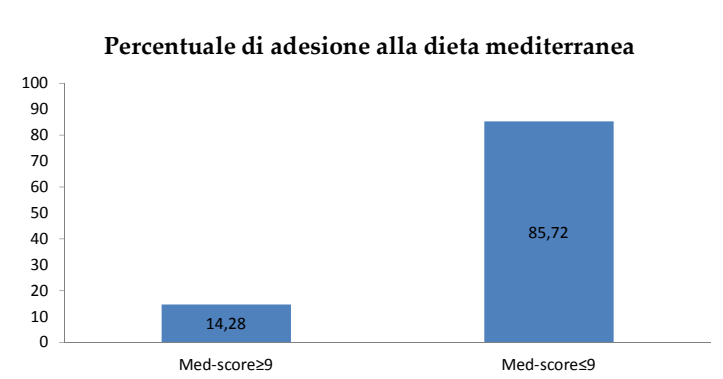
8.3 PROFILO NUTRIZIONALE MATERNO

Mediterranean score

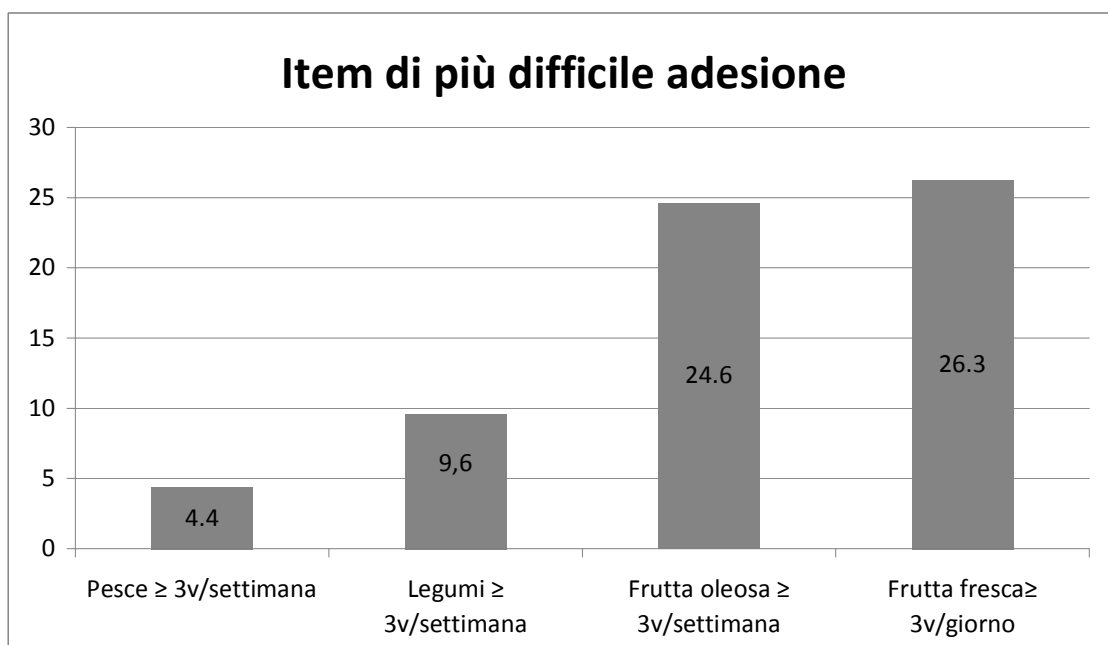
La mediterraneità della dieta, calcolata con il Med-score, è stata valutata all'arruolamento e nel corso della gravidanza.

Il punteggio medio del Med score ottenuto dai soggetti è di 7.2 ± 1.4 nel primo trimestre, 7.0 ± 1.2 nel secondo trimestre e 7.3 ± 1.2 nel terzo trimestre.

Un punteggio maggiore o uguale a 9 è indice di buona aderenza alla dieta mediterranea, ma solo 18 soggetti su 126 (14.28 %) nel primo trimestre hanno raggiunto questo punteggio.

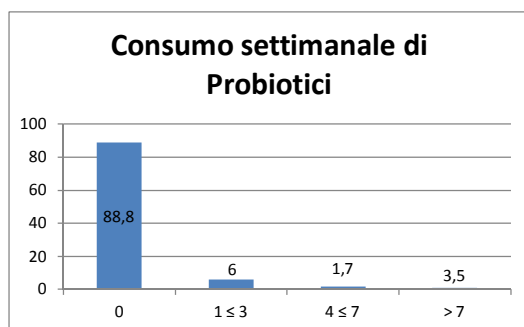


Le indicazioni sulla corretta dieta mediterranea che il campione segue e che si evidenziano nel corso dell'intera gravidanza sono principalmente l'uso limitato di burro e margarina (97.4%) e il conseguente utilizzo dell'olio di oliva come prevalente grasso da condimento (99%). Un'elevata aderenza è stata anche riscontrata sull'uso ristretto di bibite zuccherate (94.7%) e di carne rossa (94.7%). L'84.1% del campione consuma almeno due porzioni di verdure al giorno, mentre una bassa percentuale si attiene alla frequenza ottimale di consumo di frutta fresca (26.3%), frutta oleosa (24.6%), legumi (9.6%) e pesce (4.4%)



Abitudini alimentari

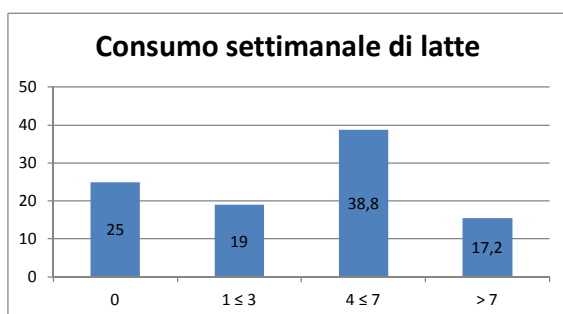
Unitamente alla valutazione della mediterraneità della dieta, le donne sono state indagate in merito a ulteriori abitudini alimentari. Tra i dati ottenuti spicca uno scarso consumo di probiotici: mediamente l'88.8% del campione nel corso della gravidanza dichiara infatti di non consumarne probiotici.



E' stata indagata, inoltre, la frequenza di consumo dei latte e latticini: in particolare è stato chiesto alle donne quanti bicchieri di latte, quante porzioni (125 mL) di yogurt e quante porzioni (40g per formaggi stagionati, 100g per formaggi freschi) di formaggio consumassero a settimana.

Mediamente nel corso della gravidanza il 25% del campione dichiara di non fare alcun consumo di latte, il 41.4% di non consumare yogurt e il 61% di consumare formaggio almeno 1-3 volte a settimana.

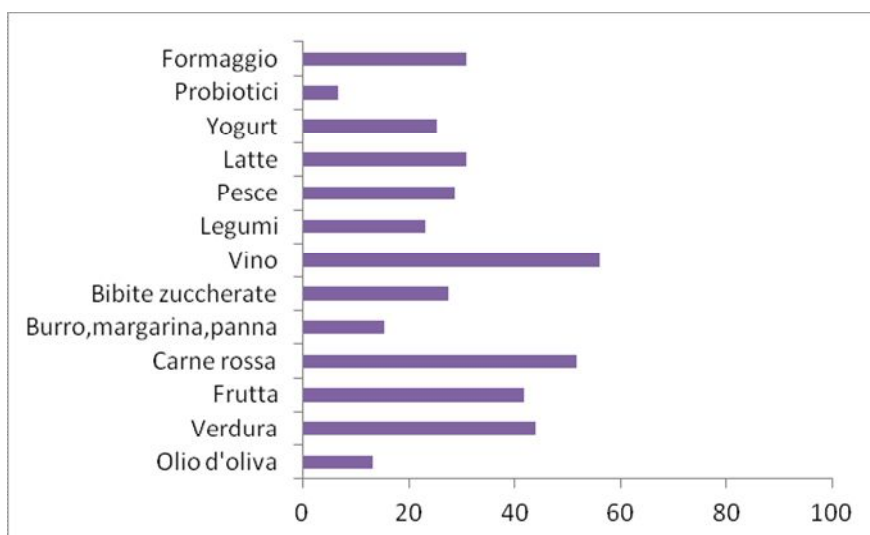


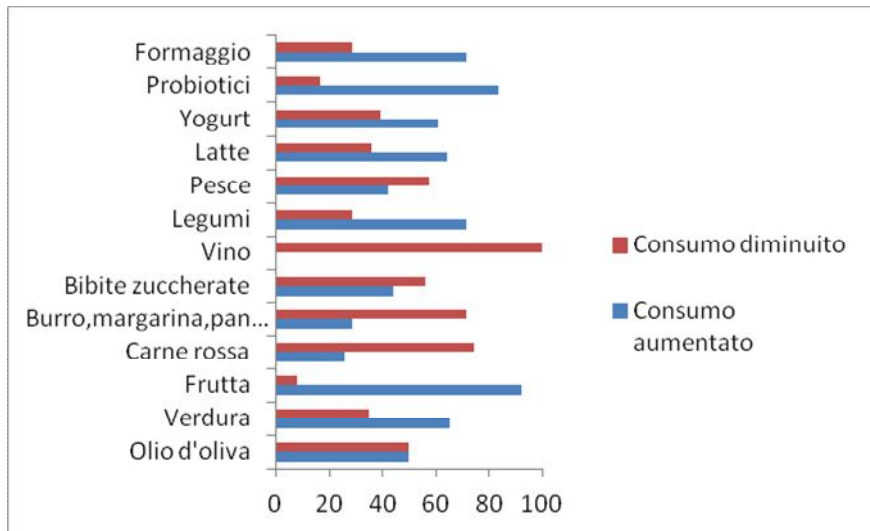


Cambiamenti delle abitudini alimentari legate allo stato gravidico

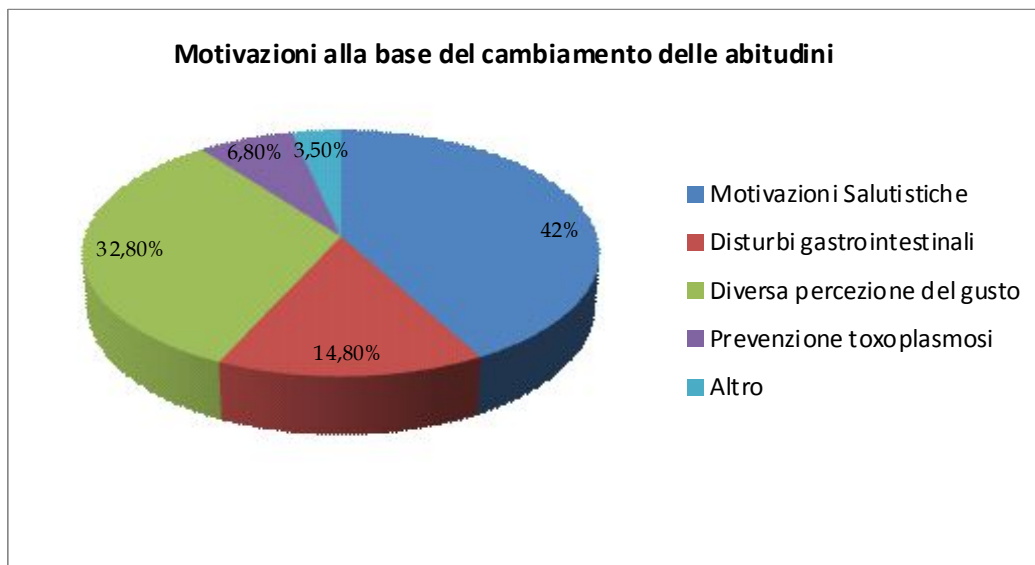
Per ogni singolo item del questionario alimentare Med-Score si è richiesto alle donne di specificare se si fossero riscontrate delle variazioni delle proprie abitudini alimentari rispetto al periodo pre-gravidico.

Le principali variazioni percepite dalle donne rispetto alla dieta pre-gravidica sono riportate nei grafici sottostanti: percentuale di donne che ha riferito un cambiamento (grafico 1) e tipo di cambiamento (grafico 2)





I motivi del cambiamento sono specificati nel seguente grafico :



La principale motivazione che ha spinto le donne a cambiare le proprie abitudini alimentari è quella salutistica: il 42% dei cambiamenti della dieta sono, infatti, finalizzati ad apportare vantaggi alla propria salute e a quella del feto. Un'altra motivazione riportata è la diversa percezione del gusto, che influenza le abitudini alimentari delle donne nel 32.8% dei casi. Anche i disturbi gastrointestinali (14.8%) e la prevenzione della toxoplasmosi (6.8%) sono stati riferiti come fattori condizionanti il comportamento alimentare.

8.4 STATO INFIAMMATORIO MATERNO

Nel corso dei tre incontri sono stati dosati nel sangue delle donne gravide arruolate i seguenti markers infiammatori: PAF e BAFF, adiponectina, omocisteina, IL-6 e C3.

Durante il primo incontro i valori medi di PAF erano, 5.0 ± 3.63 , al secondo 4.05 ± 3.42 e al terzo incontro 3.81 ± 3.10 .

La media dei valori di BAFF presentati dal campione al primo incontro è risultata pari a 1.42 ± 0.89 , al secondo 1.38 ± 0.95 e al terzo incontro 1.17 ± 1.01 .

Alla prima visita sono stati analizzati anche i livelli ematici di adiponectina, la cui media è stata: I incontro pari a 11763.5 ± 4958.5 ; II incontro pari a 8832.78 ± 3205.38 e al terzo incontro si è registrata una concentrazione ematica media di 8538.07 ± 3532.74 .

Riguardo l'omocisteina, possiamo esprimere le concentrazioni ematiche medie nei tre trimestri rispettivamente come segue: I trimestre = 6.11 ± 1.37 , II trimestre = 6.72 ± 1.35 e III trimestre = 7.09 ± 1.79 .

Infine altrettanto importante si è rivelata l'analisi dei livelli medi di IL-6 e C3; infatti il dosaggio ematico dell'IL-6 ha dimostrato valori medi pari a 7.17 ± 22.5 nel I trimestre, 9.39 ± 29.17 nel secondo trimestre e 4.85 ± 5.93 nel terzo trimestre.

Riguardo, invece, i valori medi di C3 dosati nel sangue, possiamo esprimerli come segue:

I trimestre = 1.36 ± 0.20

II trimestre = 1.37 ± 0.18

III trimestre = 1.36 ± 0.25

La *tabella* sottostante riassume lo stato infiammatorio generale del campione.

	I TRIMESTRE	II TRIMESTRE	III TRIMESTRE
PAF (MEDIA ± DEV ST)	5.0 ± 3.63	4.05 ± 3.42	3.81 ± 3.10
BAFF	1.42 ± 0.89	1.38 ± 0.95	1.17 ± 1.01
IL-6	7.17 ± 22.5	9.39 ± 29.17	4.85 ± 5.93
C3	1.36 ± 0.20	1.37 ± 0.18	1.36 ± 0.25
OMOCISTEINA	6.11 ± 1.37	6.72 ± 1.35	7.09 ± 1.79
ADIPONECTINA	11763.5 ± 4958.5	8832.78 ± 3205.38	8538.07 ± 3532.74

Tabella 15 – Profilo infiammatorio del campione.

	INTERVALLO DI RIFERIMENTO	PERCENTUALE DI SOGGETTI CON VALORI NON COMPRESI NEL RANGE I TRIMESTRE	PERCENTUALE DI SOGGETTI CON VALORI NON COMPRESI NEL RANGE II TRIMESTRE	PERCENTUALE DI SOGGETTI CON VALORI NON COMPRESI NEL RANGE III TRIMESTRE
PAF	< 7 ng/mL	43/125(34.4%)	25/108 (23.1%)	20/95 (21%)
BAFF	< 2 ng/mL	35/125(28%)	28/108 (25.9%)	22/95 (23.15%)
IL-6	< 7 pg/ml	10/98 (10.20%)	9/77 (11.68%)	5/73 (6.8%)
C3	0.9-1.8 g/L	1/98 (1%)	0/77 (0%)	3/73 (4.1%)
OMOCISTEINA	< 8 µmol/L se con supplemento di folati < 10 µmol/L senza supplemento di folati	1/98 (1%)	2/76 (2.6%)	5/73 (6.8%)
ADIPONECTINA	2700-25000 ng/mL	0/98 (0%)	0/77 (0%)	0/73 (0%)

Tutte le medie risultano quindi nel range di normalità, con una percentuale di soggetti con valori al di fuori dell'intervallo di riferimento inferiore al 12% per tutti i marcatori, ad eccezione di BAFF e PAF che presentano una variabilità maggiore (rispettivamente 34.4% e 28% di donne con valori superiori al limite superiore di riferimento nel primo trimestre). Tuttavia si osserva una differenza nella dimensione del campione analizzato tra PAF e BAFF (numericamente maggiore) rispetto agli altri indici infiammatori, soprattutto nel corso del terzo trimestre.

8.5 CORRELAZIONI TRA MARCATORI INFIAMMATORI

Tra i marcatori infiammatori è stata evidenziata una forte correlazione tra PAF e BAFF ($r=0.9$, $p=0$). PAF correla inoltre con omocisteina ($r=0.23$, $p=0.04$) e C3 ($r=0.3$, $p=0.01$). Infine C3 correla con l'omocisteina ($r=0.246$, $p=0.03$) e con BAFF ($r=0.3$, $p=0.01$)

BAFF	PAFF
Correlazione di Pearson	0.9
Sig. (2-code)	0.00
N	125

PAF	OMOCISTEINA	C3	BAFF
Correlazione di Pearson	0.23	0.3	0.9
Sig. (2-code)	0.04	0.01	0.00
N	77	78	101

Correlazioni

		Età	PAF	BAFF	Adiponectina	Omocisteina	IL-6	C3	Calprotectina fecale
Età	Correlazione di Pearson	1	-,155	-,200	-,065	-,143	,054	-,033	-,052
	Sig. (2-code)		,123	,045	,571	,209	,649	,770	,633
	N	116	101	101	79	79	74	80	87
PAF	Correlazione di Pearson	-,155	1	,921**	-,005	,233*	,219	,283*	,057
	Sig. (2-code)	,123		,000	,962	,041	,063	,012	,613
	N	101	101	101	77	77	73	78	80
BAFF	Correlazione di Pearson	-,200	,921**	1	,052	,169	,178	,281*	,085
	Sig. (2-code)	,045	,000		,651	,141	,131	,013	,452
	N	101	101	101	77	77	73	78	80
Adiponectina	Correlazione di Pearson	-,065	-,005	,052	1	,112	-,190	-,037	-,129
	Sig. (2-code)	,571	,962	,651		,336	,140	,749	,309
	N	79	77	77	79	76	62	77	64
Omocisteina	Correlazione di Pearson	-,143	,233*	,169	,112	1	,003	,246*	-,008
	Sig. (2-code)	,209	,041	,141	,336		,982	,029	,948
	N	79	77	77	76	79	64	79	64
IL-6	Correlazione di Pearson	,054	,219	,178	-,190	,003	1	,100	-,129
	Sig. (2-code)	,649	,063	,131	,140	,982		,431	,318
	N	74	73	73	62	64	74	64	62
C3	Correlazione di Pearson	-,033	,283*	,281*	-,037	,246*	,100	1	,242
	Sig. (2-code)	,770	,012	,013	,749	,029	,431		,052
	N	80	78	78	77	79	64	80	65
Calprotectina fecale	Correlazione di Pearson	-,052	,057	,085	-,129	-,008	-,129	,242	1
	Sig. (2-code)	,633	,613	,452	,309	,948	,318	,052	
	N	87	80	80	64	64	62	65	87

*. La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

** La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

Non è stata invece trovata alcuna correlazione tra IL-6, adiponectina e calprotectina fecale con gli altri markers di infiammazione.

8.6 CORRELAZIONE TRA MISURE ANTROPOMETRICHE E MARCATORI INFIAMMATORI MATERNI

		Plica bicipitale	Plica tricpitale	Plica sottoscapolare	SOMMA PLICHE	Incremento ponderale
PAF	Correlazione di Pearson	,067	,073	,098	,098	-,042
	Sig. (2-code)	,508	,466	,330	,327	,680
	N	101	101	101	101	101
BAFF	Correlazione di Pearson	,013	,061	,087	,072	-,043
	Sig. (2-code)	,897	,543	,385	,471	,668
	N	101	101	101	101	101
Adiponectina	Correlazione di Pearson	-,158	-,192	-,299**	-,246*	-,006
	Sig. (2-code)	,164	,090	,007	,029	,957
	N	79	79	79	79	79
Omocisteina	Correlazione di Pearson	-,135	,031	-,132	-,091	,037
	Sig. (2-code)	,237	,784	,245	,427	,745
	N	79	79	79	79	79
IL-6	Correlazione di Pearson	-,016	,160	,096	,101	-,075
	Sig. (2-code)	,893	,175	,417	,393	,523
	N	74	74	74	74	74
C3	Correlazione di Pearson	,160	,306**	,362**	,312**	,186
	Sig. (2-code)	,156	,006	,001	,005	,099
	N	80	80	80	80	80
Calprotectina fecale	Correlazione di Pearson	-,198	-,267*	-,069	-,208	-,022
	Sig. (2-code)	,068	,013	,527	,054	,843
	N	86	86	86	86	87
Plica bicipitale	Correlazione di Pearson	1	,640**	,671**	,860**	,130
	Sig. (2-code)		,000	,000	,000	,166
	N	115	115	115	115	115
Plica tricpitale	Correlazione di Pearson	,640**	1	,642**	,884**	,199*
	Sig. (2-code)	,000		,000	,000	,033
	N	115	115	115	115	115
Plica sottoscapolare	Correlazione di Pearson	,671**	,642**	1	,879**	,008
	Sig. (2-code)	,000	,000		,000	,931
	N	115	115	115	115	115
SOMMA PLICHE	Correlazione di Pearson	,860**	,884**	,879**	1	,139
	Sig. (2-code)	,000	,000	,000		,139
	N	115	115	115	115	115
Incremento ponderale	Correlazione di Pearson	,130	,199*	,008	,139	1
	Sig. (2-code)	,166	,033	,931	,139	
	N	115	115	115	115	116

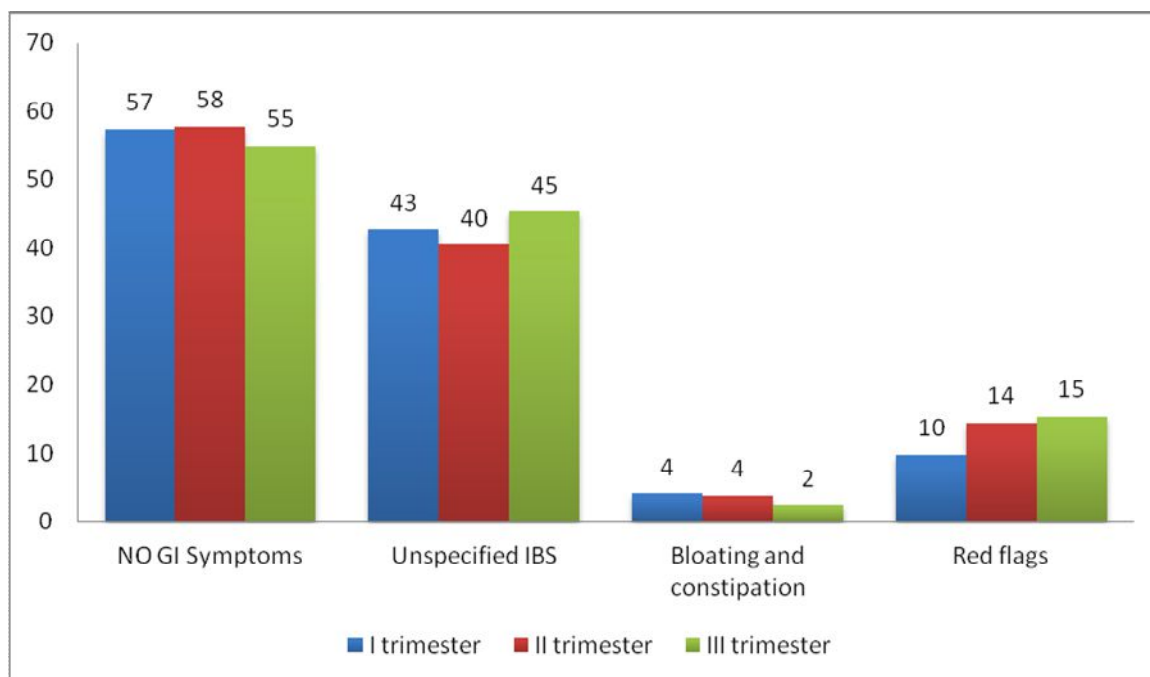
** La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

* La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

Emerge una correlazione tra adiponectina con spessore della plica sottoscapolare ($r=-0.3$, $p=0.007$) e somma delle pliche ($r=-0.2$, $p=0.03$). Questa correlazione di Pearson indica che all'aumentare dello spessore della plica sottoscapolare e all'aumentare della somma delle pliche analizzate si evidenzia una riduzione dei livelli sierici di adiponectina, in linea con quanto già dimostrato dalla letteratura.

Infatti l'adiponectina è secreta unicamente dal tessuto adiposo nel flusso sanguigno ed è molto abbondante nel plasma sanguigno in funzione di altri ormoni. I livelli di presenza dell'ormone sono inversamente collegati con la percentuale di grasso nel corpo degli adulti, pertanto gli obesi producono livelli più bassi di questo ormone rispetto a individui normopeso.

8.7 PREVALENZA DEI DISTURBI GASTROINTESTINALI NEI TRE TRIMESTRI



Dall'analisi dei questionari sui disturbi gastrointestinali in gravidanza, redatti secondo i criteri di Roma III e somministrati alle pazienti partecipanti allo studio nei tre trimestri di gravidanza, è stato possibile valutare l'incidenza dei sintomi riferiti anamnesticamente, in base ai quali è stata suddivisa la popolazione oggetto di studio in 4 categorie:

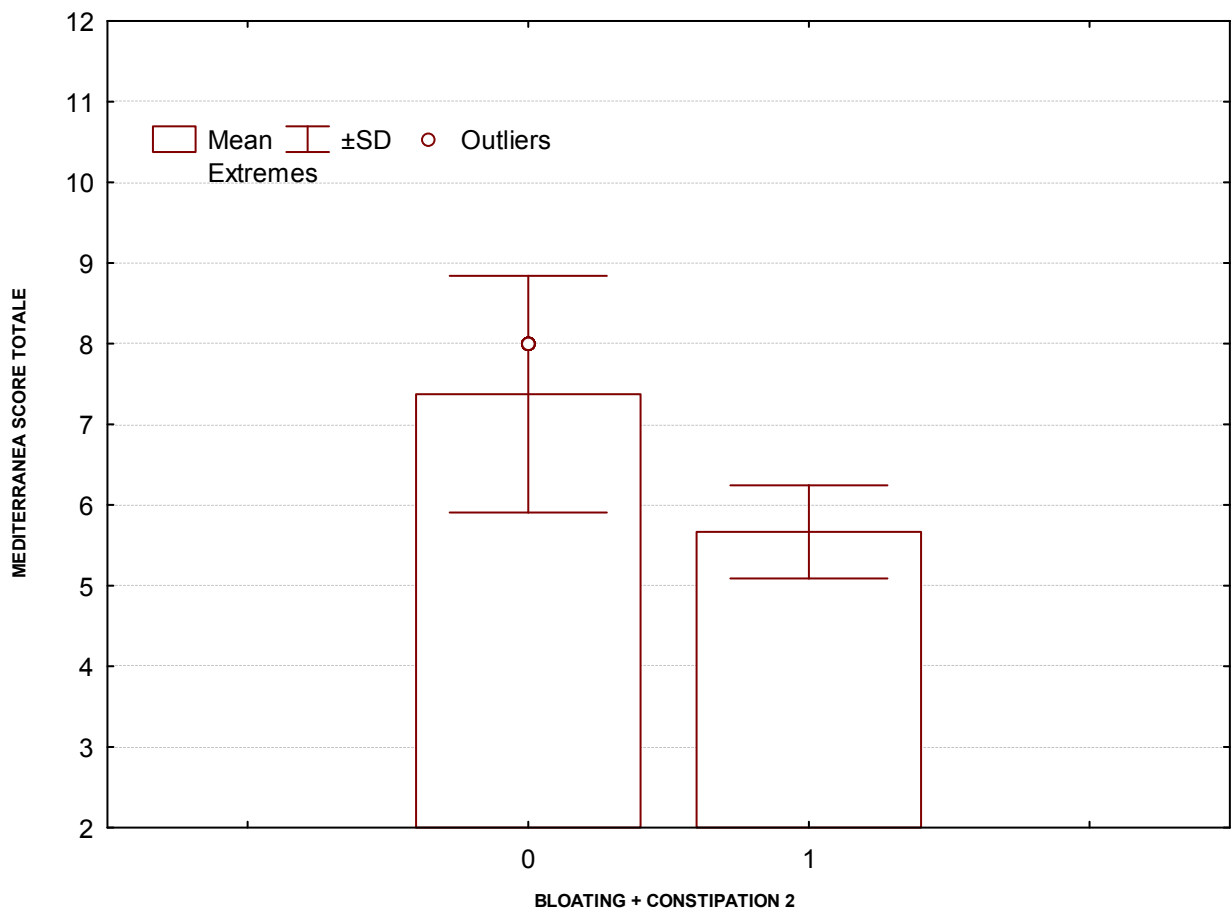
1. Assenza di sintomi gastrointestinali;
2. Presenza della "sindrome dell'intestino irritabile" di tipo aspecifico;
3. Presenza di gonfiore addominale e costipazione;
4. Presenza di "red flags" o segnali di allarme, che potrebbero essere il campanello di allarme per eseguire ulteriori accertamenti diagnostici strumentali per escludere una patologia gastrointestinale di tipo organico.

Come si evince dal grafico, più della metà del campione di pazienti analizzato non riferisce la presenza di sintomatologia gastrointestinale (rispettivamente il 57% nel primo trimestre, il 58% nel secondo e il 55% nel terzo trimestre) né tantomeno si evince alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre trimestri.

Circa il 43% delle pazienti nel primo trimestre riferisce, invece, la presenza di una sindrome dell'intestino irritabile, il cui trend di incidenza si mantiene costante

durante tutta la gravidanza. I pazienti che riferiscono costipazione e gonfiore addominale costituiscono un gruppo numericamente inferiore, mentre è importante sottolineare che dall'analisi dei questionari una percentuale che va dal 10 al 15% della popolazione di studio nei tre trimestri di gestazione manifesta la presenza di “segnali d'allarme” o “red flags”, che suggeriscono la necessità di approfondimenti diagnostici laboratoristico-strumentali in modo da poter escludere la presenza di una patologia gastrointestinale di tipo organico.

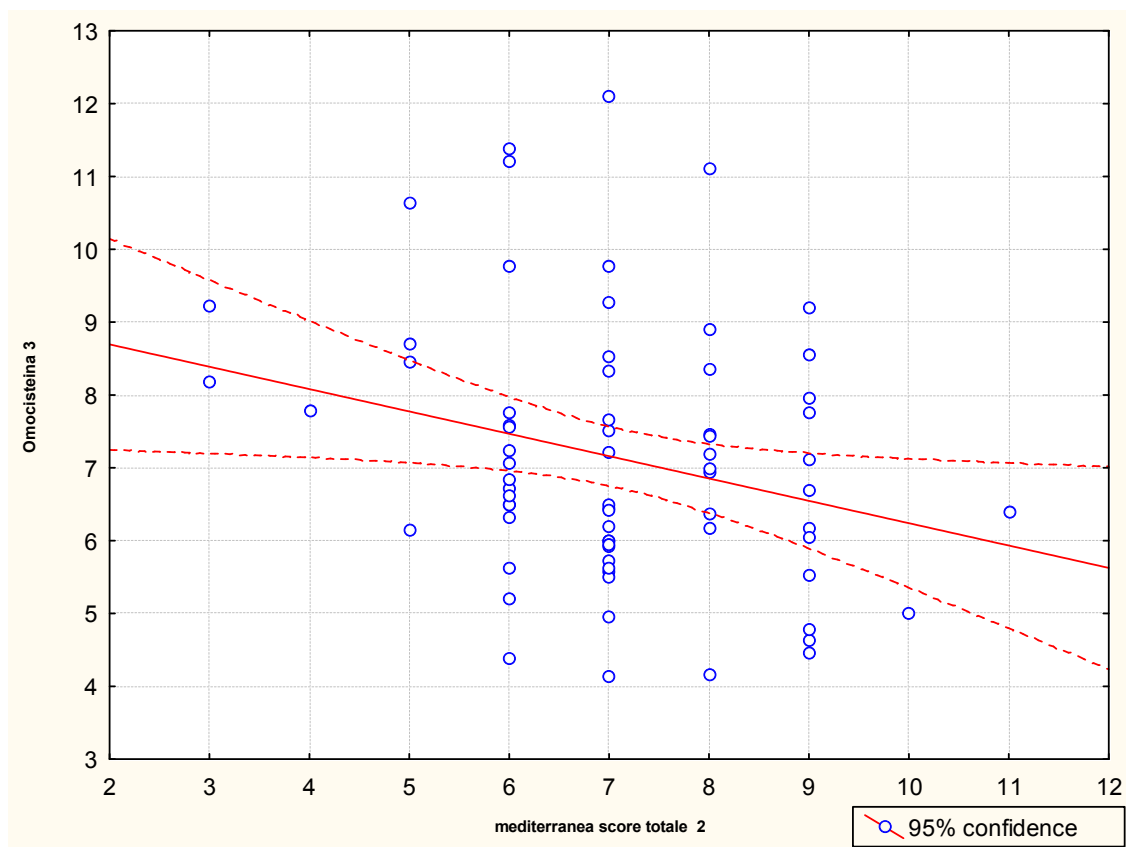
8.8 DIETA MEDITERRANEA E DISTURBI GASTRO-INTESTINALI FUNZIONALI



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
MEDITERRANEA SCORE TOTALE	7,373737	5,666667	2,001370	100	0,048062	99	3	1,467928	0,577350	6,464440	0,286225

Da questo grafico si evince che le pazienti che al secondo trimestre manifestano gonfiore addominale associato a costipazione sono quelle che ottengono un med score statisticamente più basso al questionario del profilo nutrizionale, cioè con un regime alimentare meno aderente alla dieta mediterranea (med score medio di 5.6 ± 0.57 vs 7.37 ± 1.46 , $p=0.048$).

8.9 DIETA MEDITERRANEA E CONCENTRAZIONE EMATICA DEI MARKERS INFIAMMATORI MATERNI



	Omocisteina 3
mediterranea score totale 2	-,2601
	N=71
	p=,028

Valutando le possibili correlazioni dello score mediterraneo con il pattern infiammatorio è emerso che i marcatori infiammatori ricercati non correlano con lo score, ad eccezione dell'omocisteinemia al terzo trimestre.

Esiste, infatti, una correlazione lineare inversa tra med score ottenuto al questionario del profilo nutrizionale compilato nel secondo trimestre di gravidanza e concentrazione sierica di omocisteina al terzo trimestre; in particolare, quanto più le abitudini alimentari si avvicinano a quanto suggerito dalla dieta mediterranea, tanto più nel terzo trimestre si assiste ad una riduzione statisticamente significativa dell'omocisteinemia materna ($r=-0.2601$, $p=0.028$).

MEDITERRANEA SCORE TOTALE	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	1 115
PAF	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,019 ,871 73
BAFF	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,163 ,175 71
Omocisteina	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,081 ,483 78
IL-6	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,081 ,415 103
C3	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,071 ,478 103
Calprotectina fecale	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,093 ,323 114

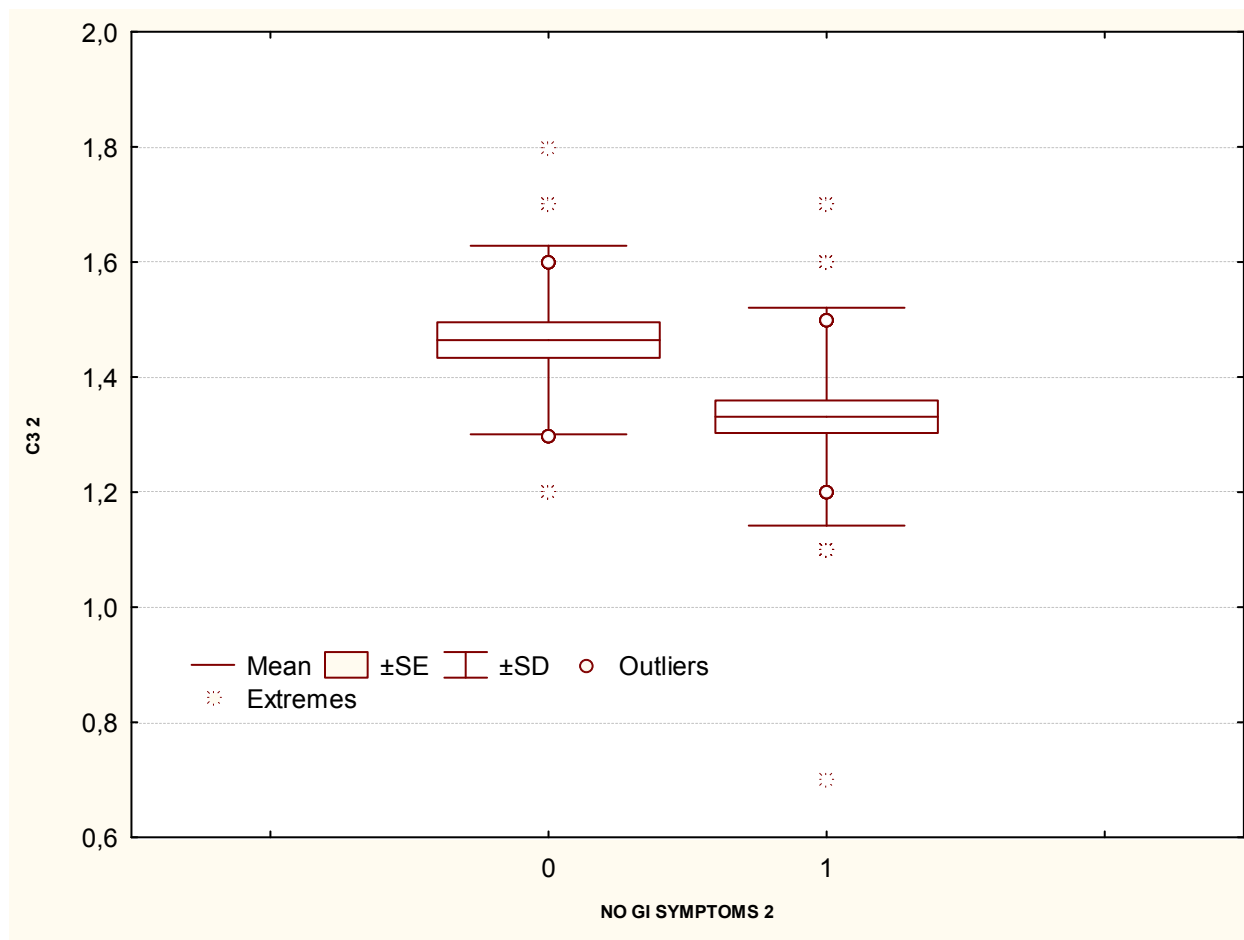
** La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

* La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

La calprotectina fecale e il BAFF risultano invece maggiori nei soggetti che consumano legumi tre volte a settimana.

Non vi è alcuna correlazione tra consumo di latticini e profilo infiammatorio.

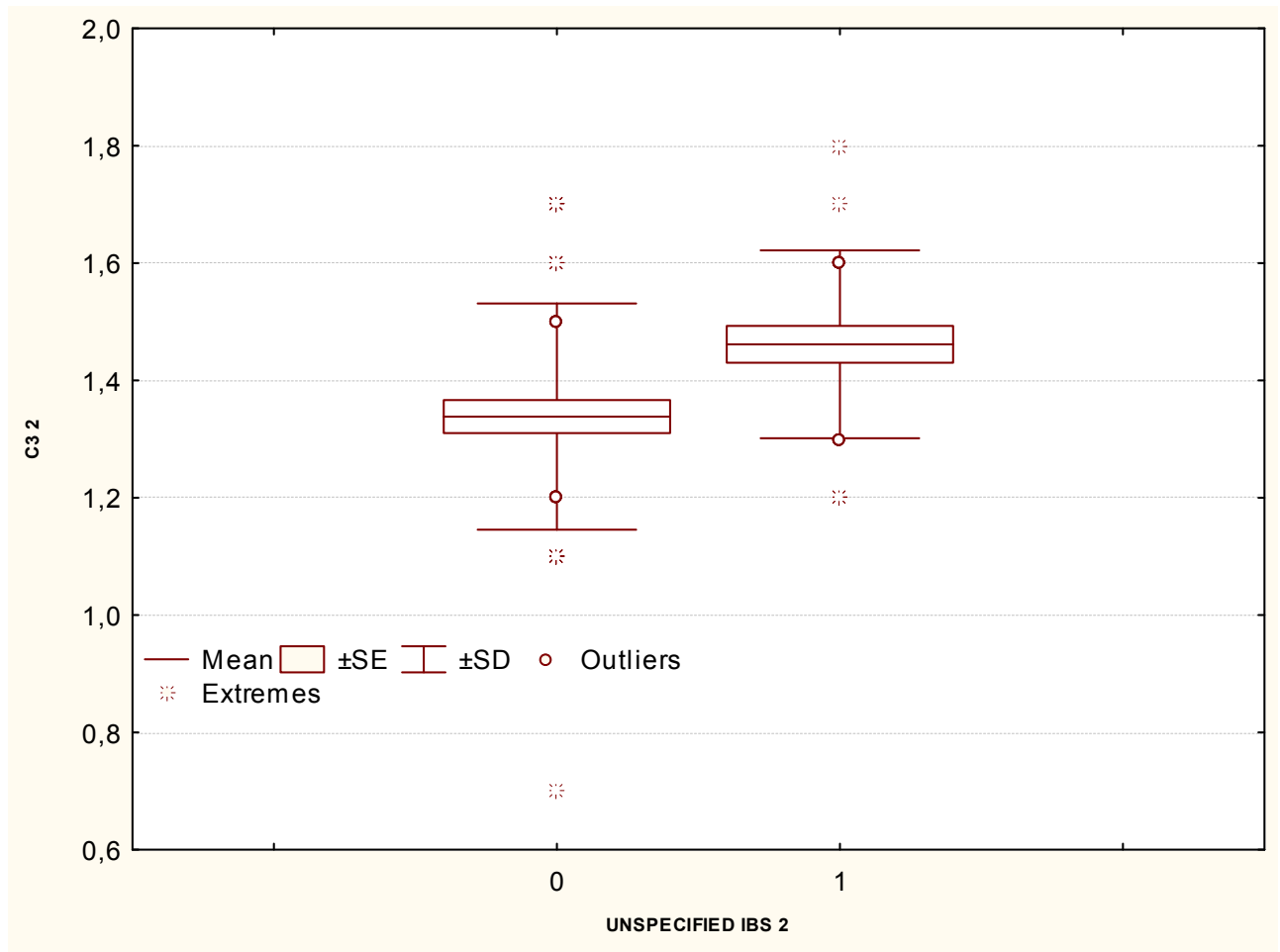
8.10 DISTURBI GASTROINTESTINALI E MARKERS INFIAMMATORI



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
C3 2	1,464286	1,331111	3,073559	71	0,003000	28	45	0,163785	0,189284	1,335611	0,428041

Le donne gravide che al secondo trimestre di gestazione sono in buona salute e non manifestano alcun sintomo gastrointestinale presentano livelli sierici di C3 statisticamente più bassi rispetto alle donne con sintomi gastrointestinali (rispettivamente, 1.46 ± 0.16 vs 1.33 ± 0.18 , $p=0.003$). Questo è ovviamente in linea con il coinvolgimento del fattore C3 nei processi infiammatori.

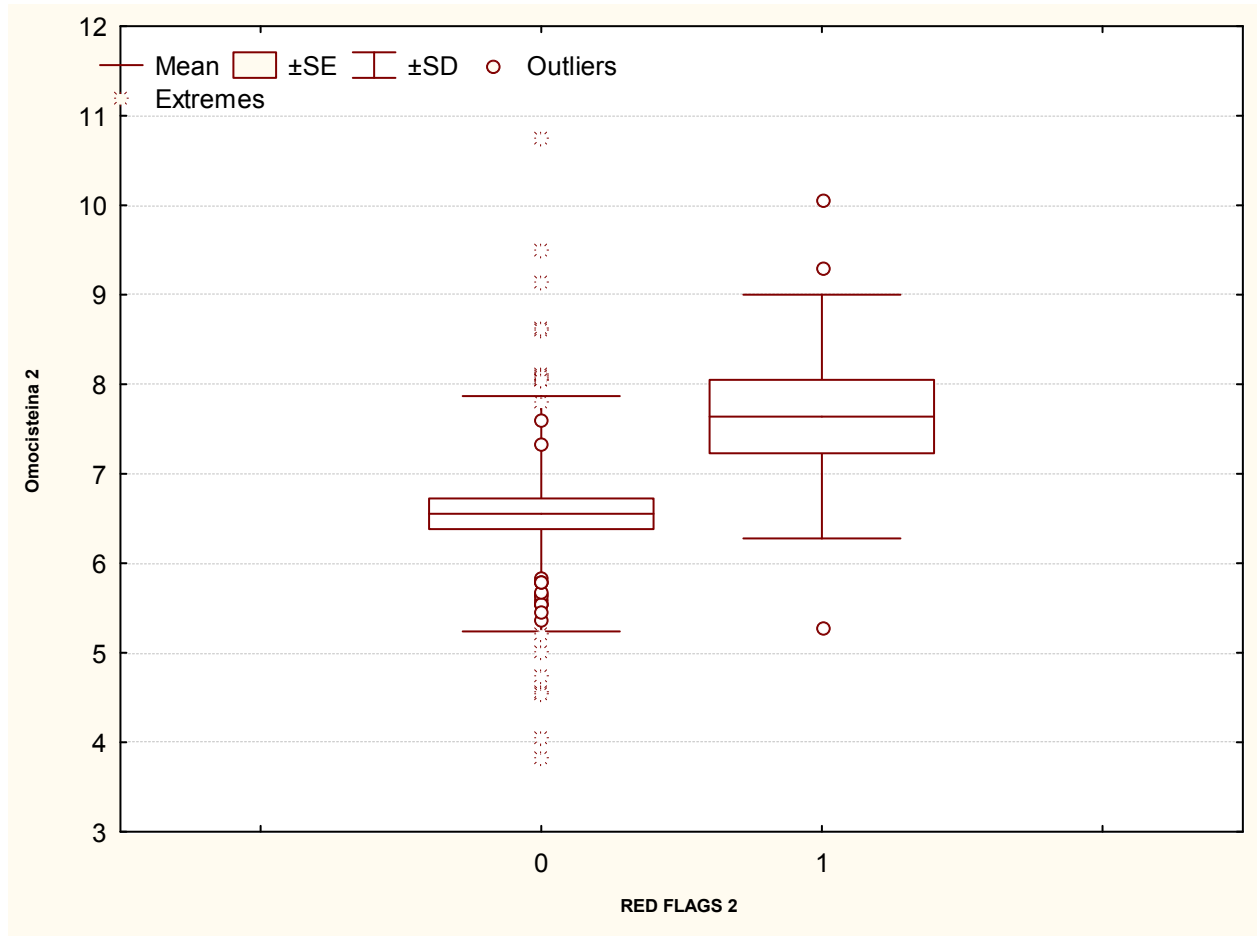
DISTURBI GASTROINTESTINALI E MARKERS INFIAMMATORI



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
C3 ²	1,461538	1,338298	2,770020	71	0,007148	26	47	0,160192	0,192865	1,449525	0,320889

In particolare, valutando la correlazione esistente tra sindrome dell'intestino irritabile e livelli ematici di C3 nel secondo trimestre, si è evidenziato che la presenza del disturbo gastrointestinale di tipo funzionale si accompagna sempre ad un aumento statisticamente significativo dei valori di C3 rispetto alle donne che non riferiscono all'anamnesi alcun sintomo (1.46 ± 0.16 vs 1.33 ± 0.19 , $p = 0.0071$).

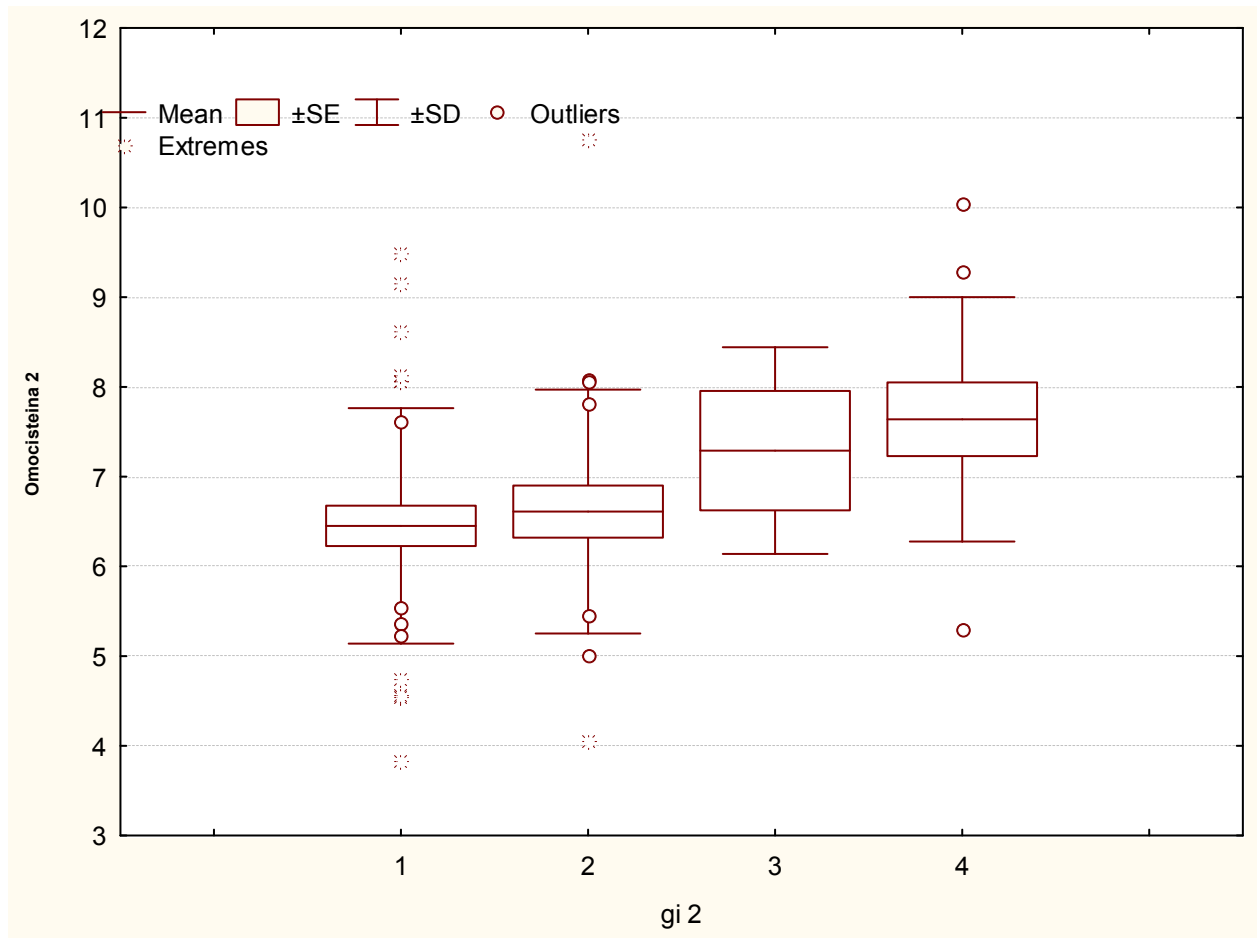
DISTURBI GASTROINTESTINALI E MARKERS INFIAMMATORI



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
Omocisteina 2	6,553220	7,639091	-2,50084	68	0,014804	59	11	1,315139	1,361789	1,072201	0,796162

Le donne gravide che già al secondo trimestre di gravidanza mostrano la positività per “red flags” presentano altresì contestualmente valori di omocisteinemia significativamente maggiori rispetto alle donne gravide senza “red flags” (7.639 ± 1.36 vs 6.55 ± 1.31 , $p=0.014$).

DISTURBI GASTROINTESTINALI E MARKERS INFIAMMATORI



	gi 2
Umocisteina z	,3056
	N=70
	p=,010

1= No gastrointestinal symptoms

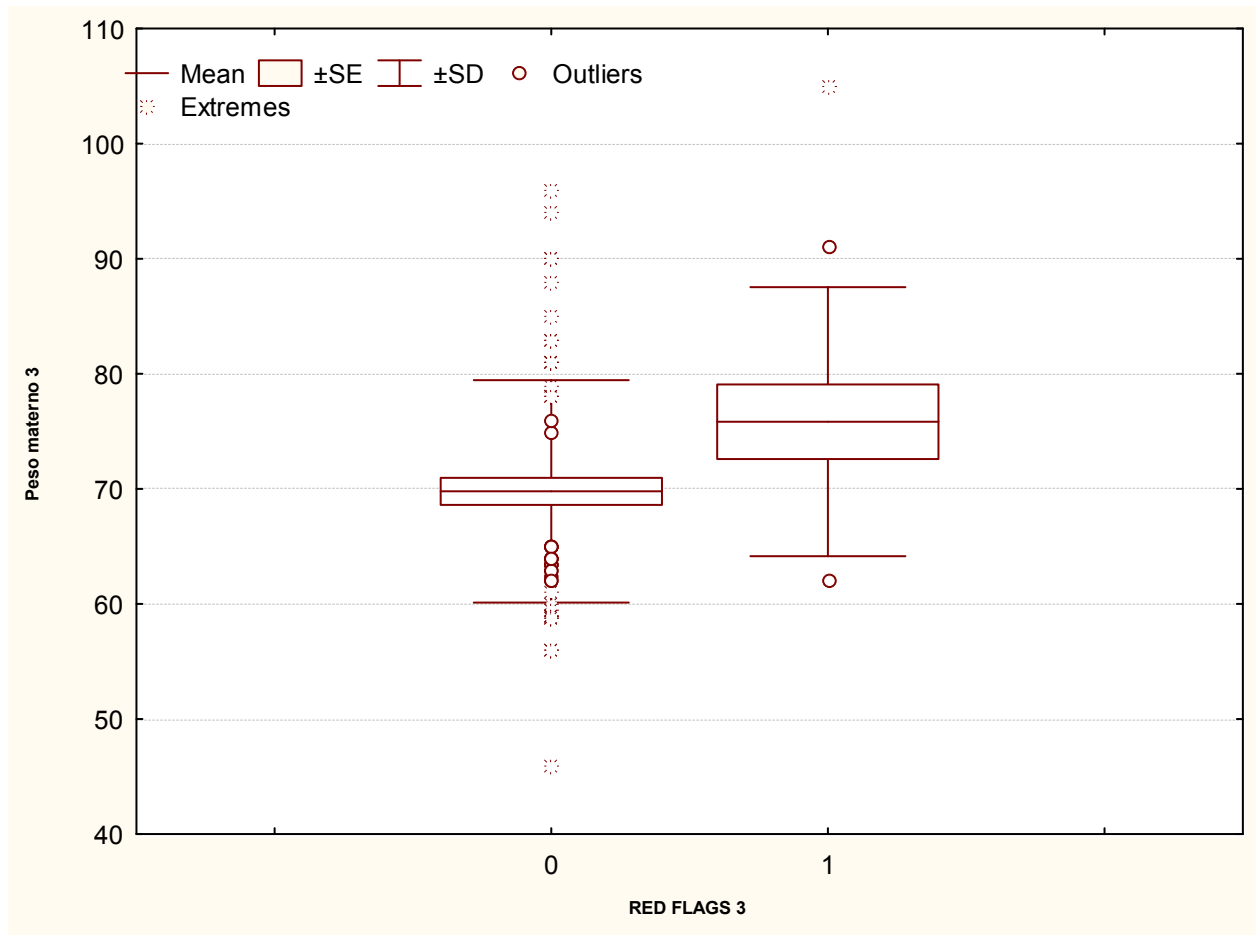
2= IBS unspecified

3= Bloating + constipation

4= red flags.

Una maggiore gravità dei sintomi gastrointestinali riferiti dal gruppo di donne gravide al 2° trimestre è statisticamente correlato con valori maggiori di omocisteinemia, dosata sempre al secondo trimestre. Il grafico, infatti, mostra una correlazione lineare di Pearson tra disturbi gastrointestinali e omocisteinemia ($r = 0.3056$, $p = 0.010$).

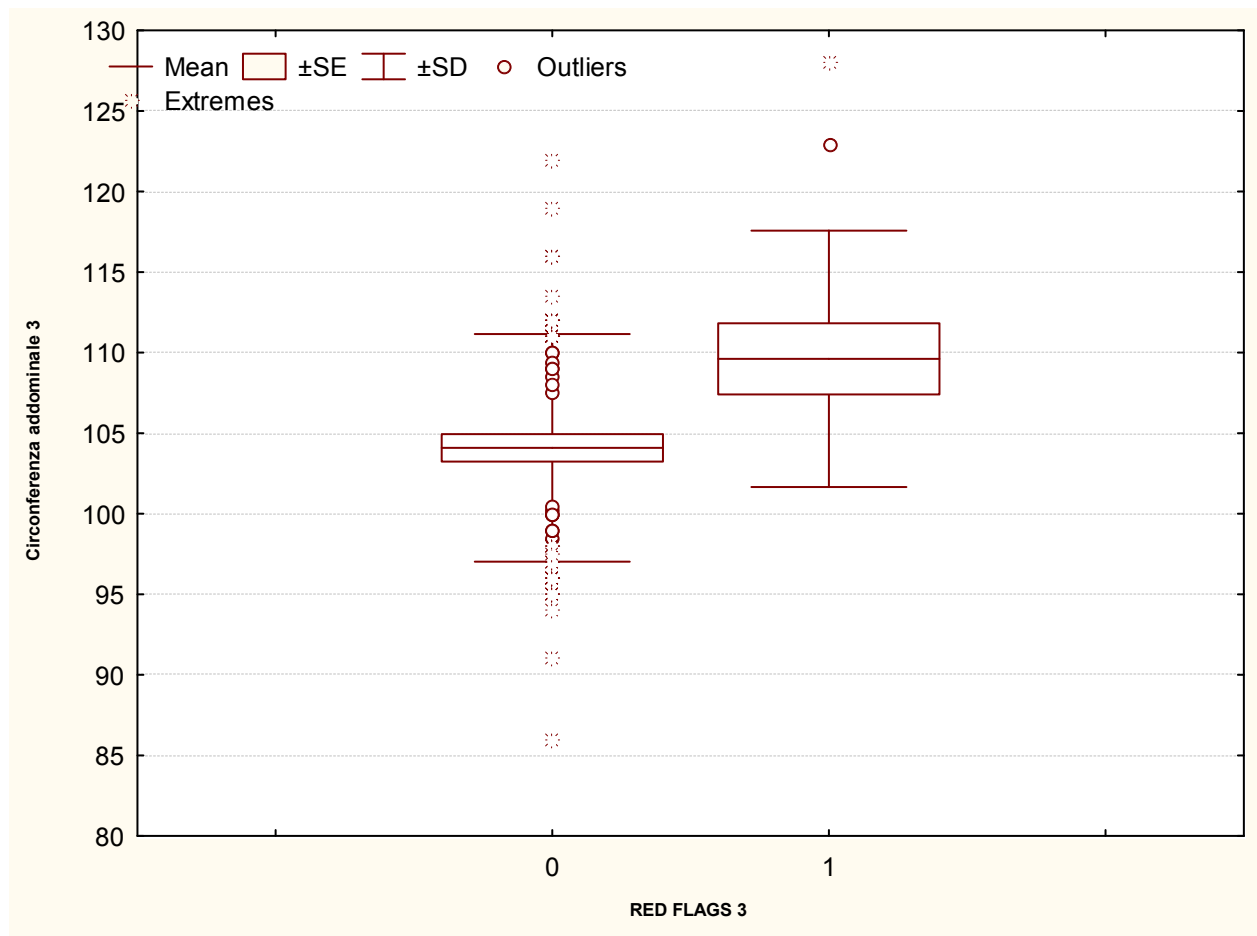
8.11 DISTURBI GASTROINTESTINALI E PARAMETRI AUXOLOGICI MATERNI



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
Peso materno 3	75,83846	69,78382	1,999767	79	0,048963	13	68	11,69256	9,668206	1,462606	0,321632

Dall'analisi della correlazione esistente tra la presenza di red flags, evidenziati al questionario somministrato al terzo trimestre, e le caratteristiche antropometriche materne emerge che le donne gravide che durante il terzo trimestre presentano segnali d'allarme al questionario dei disturbi gastrointestinali sono quelle con un maggiore incremento ponderale; infatti l'aumento della massa grassa e della ritenzione idrica, che caratterizzano l'incremento ponderale soprattutto durante il terzo trimestre di gravidanza, instaurano uno stato infiammatorio di base, associato ad una aumentata incidenza di red flags (75.83±11.69 vs 69.78 ±9.66, p= 0.04).

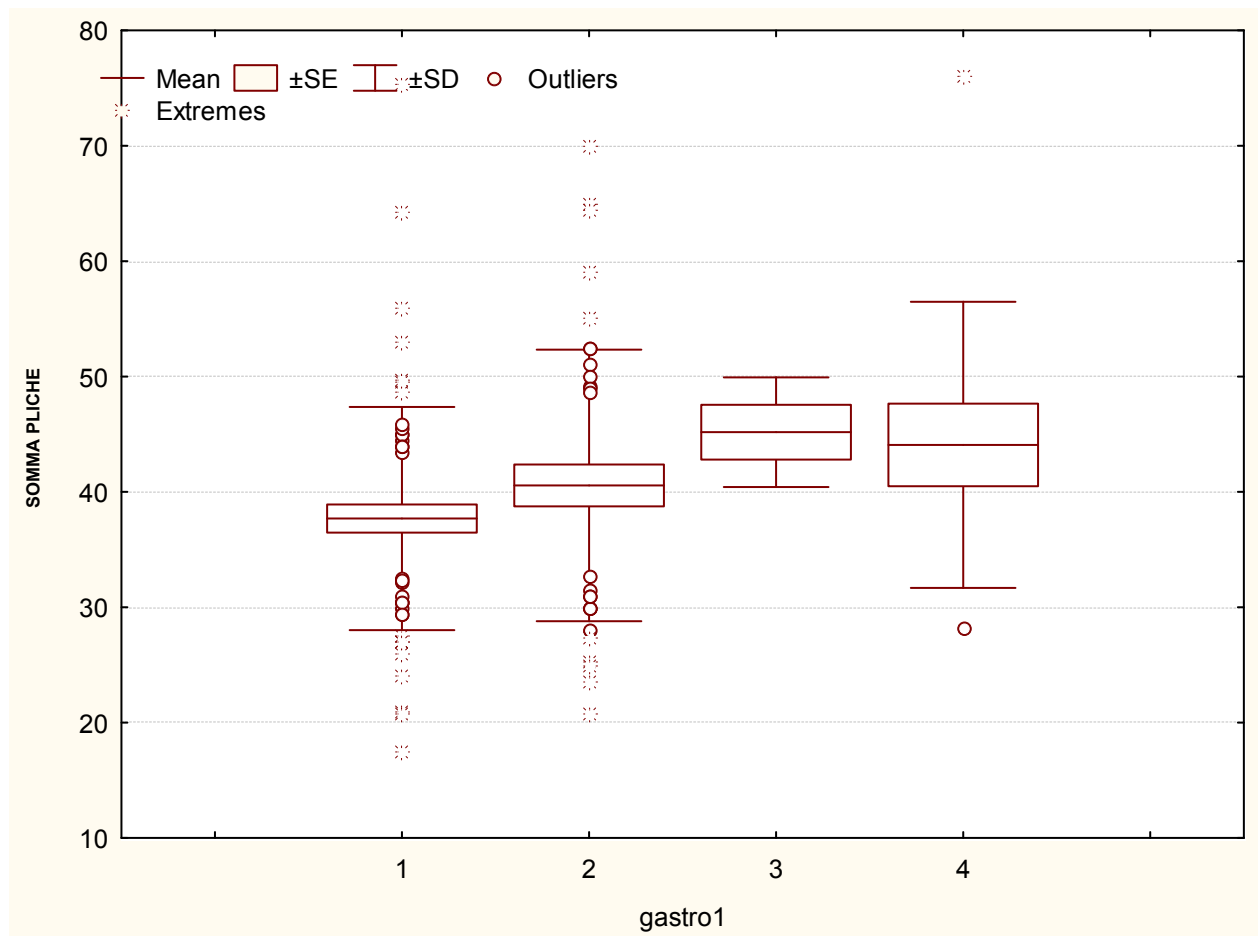
DISTURBI GASTROINTESTINALI E PARAMETRI AUXOLOGICI MATERNI



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
Circonferenza addominale 3	109,6154	104,0899	2,536394	80	0,013146	13	69	7,953390	7,064954	1,267319	0,516422

Così come il gruppo di donne gravide che manifesta red flags al terzo trimestre di gravidanza è quello con un incremento statisticamente significativo del peso corporeo materno, allo stesso modo i segnali di allarme per probabile insorgenza di patologia intestinale di tipo organico sono correlati positivamente con valori crescenti di circonferenza addominale; pertanto la presenza di red flags correla positivamente con maggiori incrementi della circonferenza addominale al terzo trimestre di gravidanza, rispetto al gruppo di donne gravide che non evidenziano alcuna patologia gastrointestinale (109.61 ± 7.95 vs 104.08 ± 7.06 , $p=0.013$).

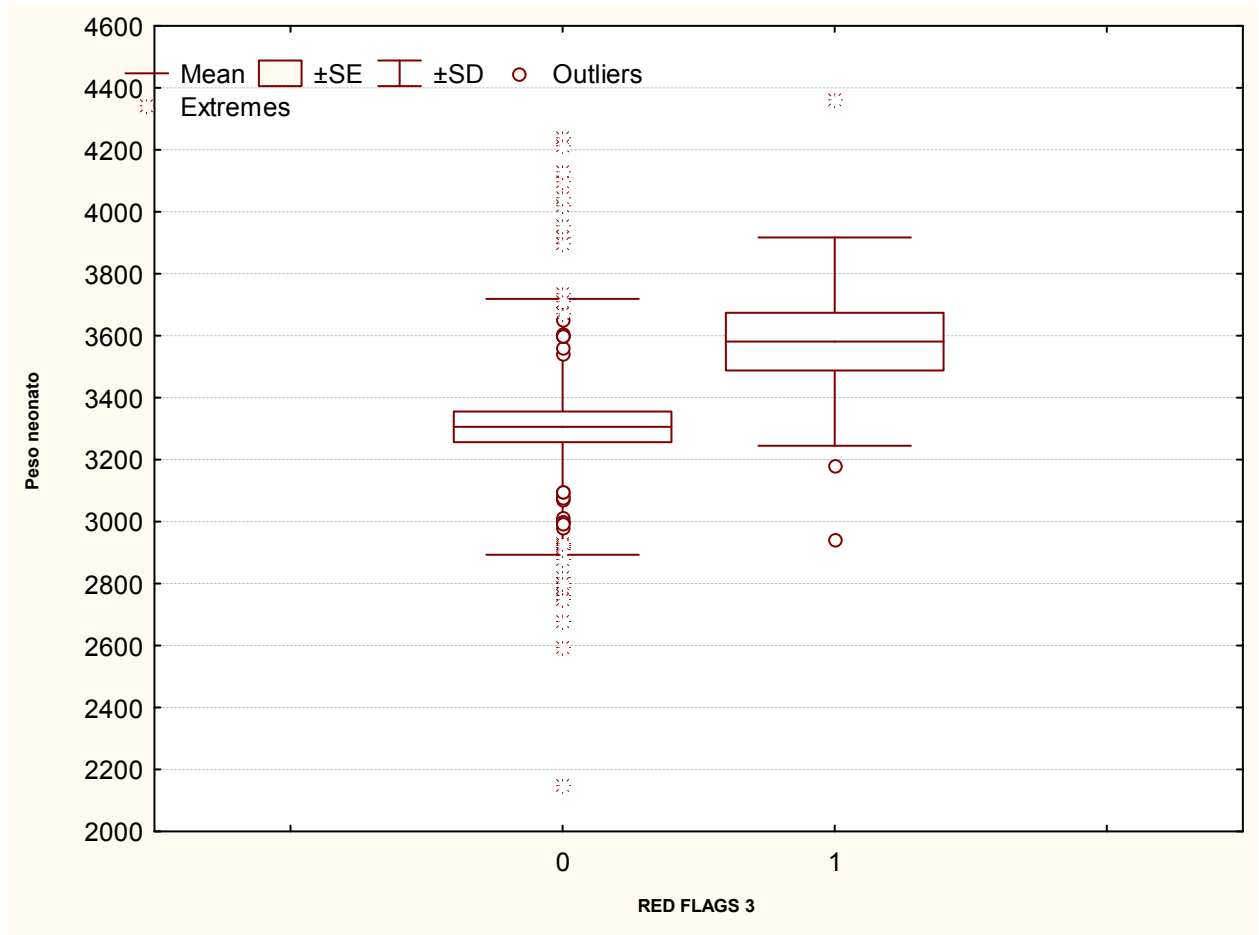
DISTURBI GASTROINTESTINALI E PARAMETRI AUXOLOGICI MATERNI



	gastro1
SOMMA PLICHE	,2063
	N=121
	p=,023

Esiste, inoltre, una correlazione lineare di Pearson tra gravità dei disturbi gastrointestinali e somma delle pliche secondo cui la presenza di meteorismo associato a costipazione e la sovrapposizione di segnali d'allarme per patologie gastrointestinali di carattere non funzionale sono correlati significativamente a valori sempre maggiori di somma delle pliche (bicipite, tricipite e sottoscapolare) ($r= 0.2063$, $p=0.023$).

8.12 RED FLAGS E PESO NEONATALE



	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
Peso neonato	3581,154	3306,114	2,263241	81	0,026297	13	70	336,1495	412,8252	1,508230	0,439495

Le donne gravide che al terzo trimestre di gravidanza presentano segnali di allarme o “red flags”, indicativi di probabile, ma non certa presenza di patologia intestinale di tipo organico, partoriscono neonati con peso alla nascita superiore rispetto al gruppo di donne gravide senza disturbi gastrointestinali funzionali o organici (3581.15 ± 336.14 vs 3306.11 ± 412.82 , $p=0.026$).

9.DISCUSSIONE

Lo scopo dello studio è stato, inizialmente, quello di valutare il profilo nutrizionale durante i tre trimestri di gestazione in una popolazione selezionata di donne gravide caucasiche a basso rischio ostetrico, calcolando, mediante la somministrazione di un questionario, il MED-SCORE e valutando l'aderenza al regime alimentare indicato dalla dieta mediterranea. Sono state, infatti, escluse dallo studio le donne gravide affette da ipertensione arteriosa, diabete mellito pre-gestazionale e malattie croniche infiammatorie intestinali.

Come emerge dai dati ottenuti ed analizzati, la popolazione di gravide partecipanti allo studio presenta un'età media di circa 33 anni, con un alto grado di istruzione, essendo il 66.7% del campione laureato. Nonostante il reclutamento sia stato del tutto casuale, l'adesione allo studio è risultata dipendente dal livello socioculturale del campione.

E' facile intuire come questo potrebbe costituire un possibile bias di reclutamento, da cui esitano dei risultati dello studio non ascrivibili alla popolazione generale.

E', inoltre, emerso che si tratta di un campione di donne con comportamenti salutistici: il 94.8% dichiara infatti di non avere mai fumato e circa la metà svolge attività fisica regolarmente. In base a questi dati la popolazione risulta abbastanza omogenea, caratteristica che potrebbe rappresentare un punto di debolezza dello studio, consentendo di descrivere lo stato infiammatorio e nutrizionale solo di una parte della popolazione Italiana, non consentendoci di avere un quadro completo dell'eterogeneità della realtà. D'altra parte questa stessa caratteristica potrebbe essere trasformata in un punto di forza perché, di fatto, approfondisce il profilo nutrizionale e lo stato infiammatorio di una popolazione di gravide definibile fisiologica, a basso rischio ostetrico. Successivi studi potrebbero valutare popolazioni che, a causa di disordini immunologici e metabolici, sono a maggior rischio di sviluppare patologie ostetriche quali diabete gestazionale e disordini ipertensivi.

Dalla valutazione del profilo nutrizionale del campione è risultato che la media del med-score nei tre trimestri è rispettivamente 7.2 ± 1.4 nel primo trimestre, 7.0 ± 1.2 nel secondo trimestre e 7.3 ± 1.2 nel terzo trimestre, in linea con quella riportata in altri studi effettuati su popolazione gravida e popolazione generale nel bacino del Mediterraneo. Un punteggio ≥ 9 , indice di buona aderenza alla dieta mediterranea, è raggiunto solo da una esigua parte del campione (16% nel I trimestre e 15% nel II e III trimestre). Tuttavia abbassando il cut-off di mediterraneità ad 8, considerando che il consumo di vino in gravidanza viene ridotto per motivazioni salutistiche, la percentuale di adesione sale, raggiungendo quasi il 45%.

Questo dato sta ad indicare che quasi metà della popolazione reclutata presenta un buon profilo nutrizionale, conforme alla dieta mediterranea, che in diversi studi è stata dimostrata essere associata a una miglior completezza nell'apporto di micro e macro nutrienti, nonché a una riduzione dello stato infiammatorio sistemico e, conseguentemente, a un ridotto rischio cardiovascolare e metabolico.

Considerando che ad inizio gravidanza vi è l'insorgenza di nuove condizioni, quali la nausea e la diversa percezione del gusto, che potrebbero compromettere il buon comportamento alimentare, il fatto che comunque quasi la metà del campione abbia mantenuto uno stile di vita adeguato è un dato di rilievo.

Dal presente studio, infatti, emerge che il campione di donne in esame ha mostrato attenzione e interesse verso la propria alimentazione per ragioni legate alla propria salute in funzione di quella del bambino: questo risultato suggerisce che la gravidanza è un momento in cui la donna è particolarmente motivata e recettiva nell'attuare cambiamenti del proprio stile di vita.

Tra le abitudini alimentari riportate dal campione è necessario, però, sottolineare alcune criticità, quali la bassa percentuale di adesione al consumo ottimale di pesce (4.4%) e frutta secca a guscio (24.6%).

In particolare il consumo di pesce, ricco in acidi grassi polinsaturi, andrebbe incoraggiato, non solo per l'effetto antiossidante e vasoprotettivo, ma anche per l'apporto di micronutrienti quali l'acido docosaesaenoico, essenziale per lo sviluppo retinico e cerebrale fetale. Anche la frutta secca a guscio, se consumata con moderazione, presenta degli effetti benefici: è ricca infatti in acidi grassi saturi, in fibre, in composti fenolici e altre molecole con effetto anti-infiammatorio e anti-ossidante. Inoltre contengono L-arginina, precursore dell'ossido nitrico, con ulteriore effetto cardioprotettivo. Diversi studi hanno dimostrato la correlazione positiva tra consumo di frutta oleosa con miglioramento della funzionalità endoteliale e abbassamento dei markers infiammatori. Inoltre, dato non trascurabile in gravidanza, la frutta secca oleosa è ricca in triptofano, precursore della serotonina, che presenta un ruolo fondamentale nel controllo dell'umore, spesso instabile nel periodo della gestazione.

Nel campione in esame è stato anche indagato il consumo di latticini e di probiotici. Nonostante sia una popolazione di elevato livello culturale con abitudini mediamente salutistiche, si evince un forte consumo di formaggi, che andrebbe limitato per l'elevato contenuto in colesterolo e grassi, viceversa l'88.8% del campione dichiara di non consumare affatto probiotici. Il consumo di probiotici andrebbe, invece, incoraggiato in

quanto ci sono dati in letteratura che correlano il consumo di probiotici a un minor rischio di parto pretermine e di atopie alimentari nella progenie.

Il secondo obiettivo dello studio era quello di evidenziare il ruolo che il profilo nutrizionale riveste nelle modificazioni dei parametri antropometrici materni nel corso dei tre trimestri di gravidanza, in particolare incremento ponderale materno, pliche cutanee (tricipite, bicipite e sottoscapolare) e circonferenza addominale, e nell'alterazione dello stato infiammatorio di base.

L'incremento ponderale dall'inizio della gravidanza è risultato mediamente pari a $2.6 \text{ kg} \pm 2.2 \text{ kg}$ nel primo trimestre, $9.3 \text{ kg} \pm 3.6 \text{ kg}$ nel secondo trimestre e $12.7 \text{ kg} \pm 4.5 \text{ kg}$ nel terzo trimestre.

Il 33% delle pazienti al primo trimestre ha presentato un incremento ponderale superiore rispetto alle indicazioni dell'IOM, secondo cui nel primo trimestre l'incremento ponderale massimo auspicabile non dovrebbe superare i 2 Kg.

Valutando le possibili correlazioni tra caratteristiche antropometriche e stato infiammatorio del campione, è stata riscontrata una correlazione inversa tra la plica sottoscapolare, indice di accumulo di massa grassa, e l'adiponectina.

L'adiponectina è un ormone proteico secreto unicamente dal tessuto adiposo nel flusso sanguigno. I livelli sierici dell'ormone sono inversamente correlati al BMI e alla massa grassa; gli obesi, infatti, producono livelli più bassi di questo ormone rispetto a individui normopeso. Da questo dato possiamo asserire che il monitoraggio delle pliche sottocutanee associato all'incremento ponderale potrebbe contribuire ad avere informazioni predittive sullo stato infiammatorio delle donne, considerando che, in diversi studi, bassi livelli di adiponectina nel primo trimestre sono stati correlati a un maggior rischio di sviluppare diabete gestazionale e disordini ipertensivi nelle fasi avanzate della gravidanza.

Ulteriori approfondimenti sullo stato infiammatorio del campione hanno dimostrato che i valori medi di tutte le molecole infiammatorie prese in considerazione nei tre trimestri di gravidanza, in particolare IL-6, C3 e omocisteina, risultano all'interno dei range di normalità.

Pertanto, nessuna correlazione è stata evidenziata tra l'assunzione di alimenti e le modificazioni dei livelli sierici delle molecole infiammatorie.

BAFF e PAF sono due ulteriori markers infiammatori indagati in questo studio; non essendo noto il loro comportamento in gravidanza, in quanto mai studiato, l'interesse nel loro dosaggio nasceva dalla possibilità di evidenziare la correlazione di una loro alterazione

non solo con la sintomatologia gastrointestinale riferita dalle donne, e quindi essere considerati una possibile spiegazione alternativa ai disturbi gastroenterici, molto comuni in gravidanza, fino ad oggi spiegati esclusivamente dall'effetto del progesterone, ma anche valutare una possibile correlazione di una loro alterazione (associata a reazioni alimentari) all'induzione di uno stato infiammatorio cronico di base, associato alla comparsa di complicanze gravidiche.

In realtà quello che è stato dimostrato in questo studio è una forte correlazione, già dimostrata in letteratura, tra BAFF e PAF, entrambi implicati nelle reazioni allergiche al cibo non-IgE mediate.

Tuttavia i valori di BAFF e PAF sono nella norma e non sembrano essere correlati, diversamente da quanto atteso, al profilo nutrizionale mediterraneo da noi indagato. Il fatto che non sia stata trovata una correlazione con la dieta mediterranea potrebbe essere dovuto ad un'indagine alimentare inadeguata: abbiamo, infatti, analizzato l'adesione alla dieta mediterranea (determinazione del med score di ciascuna donna gravida), ma sarebbe stato molto più utile correlare l'impatto che ciascun gruppo di alimenti (frumento, cereali, lieviti) ha sulla comparsa di reazioni allergiche non IgE-mediate, a loro volta correlate all'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico di base a livello intestinale, con possibile incremento ematico dei livelli di BAFF e PAF; ciò potrebbe spiegare la comparsa di disturbi gastrointestinali (gonfiore addominale, dolore addominale, costipazione) conseguenti all'assunzione di specifici alimenti e guidare la dieta utile al miglioramento della sintomatologia riferita.

Un ulteriore obiettivo del presente studio era quello di stabilire l'eventuale comparsa dei disturbi gastro-intestinali materni, valutandone la correlazione con il profilo alimentare adottato, partendo dal presupposto che il regime alimentare ha la capacità di influenzare l'attività del microbiota intestinale inducendo una ridotta produzione, da parte dei batteri presenti, di composti modulanti la risposta immune; ne origina stress e danno agli enterociti e alle cellule dendritiche intestinali (cosiddetta "infiammazione sterile"); le cellule danneggiate liberano molecole (Damage associated molecular patterns (DAMPs) che portano all'assemblaggio di un complesso proteico del citosol, chiamato inflammasoma, che attiva la proteasi caspasi-1 con conseguente attivazione e secrezione di IL-1-beta e altre citochine pro infiammatorie. Quello che si evidenzia sarà pertanto l'instaurarsi di uno stato infiammatorio di base a livello intestinale ed extraintestinale, responsabile della comparsa di patologie infiammatorie intestinali.

Una dieta di tipo occidentale a basso tenore di fibre e alto contenuto di grassi saturi, lontana dalla dieta mediterranea, impatta in modo notevole sulla composizione del microbiota con conseguente comparsa di sintomi gastrointestinali, come gonfiore addominale e costipazione, precedentemente considerati “fisiologici” in gravidanza ed attribuibili all’effetto del progesterone sulla muscolatura liscia intestinale. Il nostro studio ha evidenziato che più della metà del campione di pazienti analizzato non riferisce la presenza di sintomatologia gastrointestinale (rispettivamente il 57% nel primo trimestre, il 58% nel secondo e il 55% nel terzo trimestre) né tantomeno si evince alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre trimestri.

Circa il 43% delle pazienti nel primo trimestre riferisce, invece, la presenza di una sindrome dell’intestino irritabile, il cui trend di incidenza si mantiene costante durante tutta la gravidanza. I pazienti che riferiscono costipazione e gonfiore addominale costituiscono un gruppo numericamente inferiore, mentre è importante sottolineare che una percentuale che va dal 10 al 15% della popolazione di studio nei tre trimestri di gestazione manifesta la presenza di “segnali d’allarme” o “red flags”, che suggeriscono la necessità di approfondimenti diagnostici laboratoristico-strumentali in modo da poter escludere la presenza di una patologia gastrointestinale di tipo organico.

Inoltre, livelli sempre maggiori di omocisteinemia sono correlati nel II trimestre ad incremento della gravità dei disturbi gastrointestinali riferiti, tanto che il gruppo di donne gravide che al questionario mostrava positività per la presenza di “red flags” è quello con livelli maggiori di omocisteinemia, che è implicata negli stati infiammatori cronici e nei disturbi metabolici. Ciò testimonia l’instaurarsi, in conseguenza dell’alterazione del microbiota, di uno stato infiammatorio di base, a cui sono ovviamente già predisposte le donne che in gravidanza presentano un maggiore incremento ponderale, caratterizzato anche da un maggiore incremento della circonferenza addominale e quindi del grasso viscerale, oltre che da un maggiore incremento della somma delle pliche cutanee, costituite principalmente da tessuto adiposo che si accumula nel sottocute.

Infine, è stata valutata la correlazione esistente tra la presenza di “red flags” e il peso neonatale e ciò che ne è derivato è stato un incremento statisticamente significativo del peso neonatale nel gruppo di donne con evidenza di red flags al terzo trimestre; si tratta di una correlazione mai precedentemente studiata in gravidanza, il cui rapporto causale risulta difficile da stabilire e pertanto necessita di essere chiarito mediante ulteriori studi. In prima ipotesi potremmo pensare che la positività ai “red flags” nel terzo trimestre è testimonianza della presenza di uno stato infiammatorio cronico di base a livello intestinale

e conseguentemente sistemico, che si associa a disturbi metabolici, notoriamente associati ad incremento del peso neonatale.

Pertanto, ulteriori studi sono necessari per confermare e chiarire il meccanismo eziopatogenetico alla base di questo risultato.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Thomas T, MacDonald T. and Monteleone G. Review. Immunity, Inflammation, and allergy in the Gut. *Science*, 2005;307:1920.
2. Dethlefsen L, McFall-Ngai M & Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449:811.
3. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Review Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *SCIENCE*, 2005;307:1915.
4. Borchers AT, Selmi c., Meyers B, Keen CL and Gershwin ME. Review Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44:26
5. Coombes JL and Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nature Review Immunology* 2008;8:435
6. Janine L. Coombes and Fiona Powrie: Dendritic cells in intestinal immune regulation *Nature* 2008:435-446.
7. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens *Nat Rev Immunol* 2003;3:331-41
8. Bilsborough J, Viney JL. Gastrointestinal dendritic cells play a role in immunity, tolerance, and disease. *Gastroenterology* 2004;127:3009.
9. Ohnmacht, C. et al. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity. *J. Exp. Med.* 23 Feb 2009

10. Hugh A. Sampson, Current reviews of allergy and clinical immunology. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805

11. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children Iacono G, Cavataio F. Montalto G, et al. *N Engl J Med* 1998;339:1100

12. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002;110:972-77

13. Shulman RJ Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou CN. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome *J Pediatr*. 2008 Nov;153(5):646

14. Cow's milk and intestinal blood loss in late infancy. Ziegler E E, Jiang T, Romero E, Vinco A, Frantz JA, Nelson SE. *J Pediatr* 1999 Dec;135(6):720--6
15. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002 Nov;110(5):972--84.

16. Stockinger S et al, *Cell Mol Life Sci*. 2011 Nov;68(22):3699-712.

17. *Am J Gastroenterol*. 2011 Mar;106(3):516-8. Verdu EF. Editorial: Can gluten contribute to irritable bowel syndrome?

18. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 Mar;106(3):508

19. Abdominal obesity and metabolic syndrome
Després JP, Lemieux I. NATURE, 2006.444;882-887
20. Wood L. Obesity, waist-hip ratio and hunter-gatherers. BJOG 2006;113:1110.
21. Canello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. BJOG 2006;113:1141
22. Da Vico L, Agostini L, Brazzo S et al. Mediterranean diet: not only food. Monaldi Arch Chest Dis 2012; 78:148-154
23. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-years a death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol 1986; 124:903-15
24. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle M et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343, 1454-1459
25. Denison FC, Price J, Graham C et al. Maternal Obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology 2008; 115(6):70-5
26. Francesco S, Claudio M, Rosanna A et al. Review Article Mediterranean Diet and Health. Review article 2013.
27. Fung T, Rexrode KM, Mantzoros CS et al. Mediterranean diet and incidence of mortality from coronary heart disease and stroke in women. Circulation 2009; 119, 1093-1100
28. Gesteiro E, Rodriguez Bernal B, Bastida S et al. Maternal diets with low healthy eating index of mediterranean diet adherence scores are associated with high cort-blood insulin levels and insulin resistance marker at birth. Eur J Clin Nutr 2012; 66 (9):1008-15

29. Bellati U, Pompa P, Liberati M. Analytic evaluation of a “Mediterranean” diet in pregnancy. *Minerva Ginecol.* 1994 Apr;46(4):183-7.
30. Heslerhurst N, Simpson H, Ells Lj et al. The impact of maternal BMI status on Pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 2008; 9(6):635-83
31. Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB et al. Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 108(1):125-33
32. INRAN 2009. Linee guida per una sana alimentazione.
33. InterAct Consortium. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care* 2011; 34:1913-1918
34. IOM 1990. Nutrition During Pregnancy: Part I: Weight Gain, Part II: Nutrient Supplements. Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation, Institute of Medicine. The national Academies Press.
35. Kammerer U, von Wolff M, Markert UR. Immunology of human endometrium. *Immunobiology* 2004; 209: 569 – 574.
36. Govoni M, Castellino G, Giacuzzo S, Capucci R, Trotta F. Il sistema immunitario in gravidanza: modificazioni, adattamenti e risposte patologiche. *Riv It Ost Gin* 2006; 10: 504 – 512.
37. Gil Mor, Ingrid Cardenas, Vikki Abrahams and Seth Guller. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1221(1): 80 – 87.
38. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key

- developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12: 1065 – 1074.
39. Dekel N, et al. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 17 – 21.
40. Alpana Sharma, Abhigyan Satyam, Jai Bhagwan Sharma. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF- α , IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 21 – 30.
41. Kelly K. Ferguson, Thomas F. McElrath, Yin-Hsiu Chen, Bhramar Mukherjee, John D. Meeker. Longitudinal profiling of inflammatory cytokines and c-reactive protein during uncomplicated and preterm pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 326 -336.
42. Zoltán Derzsya, Zoltán Prohászka, János Rigó Jr, George Füst, Attila Molvarec. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Molecular Immunology* 2010; 47: 1500 – 1506.
43. William Martin Hague. Homocysteine and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 17: 459 – 469.
44. Shali Mazaki-Tovi MD, Hannah Kanety PhD, Eyal Sivan MD. Adiponectin and human pregnancy. *Current Diabetes Reports* 2005; 5: 278 – 281.
45. Freeman DJ, McManus Frances, Brown EA et al. Short- and Long-Term Changes in Plasma Inflammatory Markers Associated With Preeclampsia. *Journal of American Heart Association* 2004. Online ISSN: 1524-4563
46. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and preeclampsia. Disponibile al sito www.sciencedirect.com
47. Hendler I, Blackwell S et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 193, 979-83
48. D'Anna R, Baviera G et al. Plasma Adiponectin Concentration in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Hypertensive Disorders. *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2005), vol 106, n 2

49. Williams M, Qiu Chunfang, Muiy-Rivera M et al. Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2004) 89:2036-2311

50. Nien J, Mazaki-Tovi S, Romero R et al. Plasma Adiponectin Concentrations in non pregnant, normal pregnancy and overweight pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine* (2007) Volume 35, issue 6, Pages 522- 531

51. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. Mitchell ,C.M.,& Drossman, D.A. *Gastroenterology* 1987; 92,1282-1284

52. Functional Bowel Disorders Longstreth G.F. ,et.al. *Gastroenterology* (2006) 130:1480-1491

53. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Drossmann D. *Gut* 1999;45(Suppl 2):II1-II5

54. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. Michael Camilleri, David A. Katzka *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 May 15; 302(10): G1075–G1084.

55. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective Longstreth GF, Wilson A, Knight K ,etal .*Am J Gastroenterol.* 2003;98:600-607

56. Towards positive diagnosis of the irritable bowel Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF *Br Med J* 2 (6138): 653–4. (1978, September

57. The Role of Genetics in IBS Yuri A. Saito *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 March; 40(1): 45–67.

58. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice Bercik P, Denou E, Collins J, et al. *Gastroenterology* 2011 Aug;141(2):599-609, 609.e1-3
59. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Irritable Bowel Syndrome- the official recommendations of the American Gastroenterological Association (AGA) on Irritable Bowel Syndrome- *Gastroenterology* 2002;123:2105–2107
60. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. *Am J Gastroenterol*. Mar 2011;106(3):508-14
61. Transit through the proximal colon influences stool weight in the irritable bowel syndrome. Vassallo M, Camilleri M, Phillips SF, et al. *Gastroenterology*. 1992;102:102–108
62. Institute of Medicine. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. 500 Fifth Street, N.W., Lockbox 285, Washington, DC 20055: National Academic Press; 2009.
63. Macleod S, Kiely JL. The effects of maternal age and parity on birthweight: a population based study in New York City. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 26: 9 – 11.
64. Ash S, Fisher C, Truswell AS, Allen JR, Irwing L. Maternal weight gain, smoking and other factors in pregnancy as predictors of infant birth weight in Sydney women. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1989; 29: 212 – 219.
65. Nadine Farah, Bernard Stuart, Valerie Donnelly, Mairead M. Kennelly, Michael J. Turner. The influence of maternal body composition on birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157: 14 – 17.
66. Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, Villarroel L. Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 873 – 877.

67. Butte NF, Ellis KJ, Wong WW, Hopkinson JM, Brian O, Smith E. Composition of gestational weight gain impacts maternal retention and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1423 – 1432.

11.RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Professore Enrico Ferrazzi, che con la sua umanità ed eccellente professionalità ha reso possibile questo percorso formativo.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, al mio amato marito, alla mia dolcissima mamma, al piccolo tesoro che vive nel mio grembo, ma il più grande GRAZIE va al mio ADORATO PAPA', che mi ha per la prima volta accompagnata in questo percorso, è stato sempre accanto a me e purtroppo oggi non è presente per condividere la mia immensa gioia, ma sono certa che da lassù mi guarda e mi accompagna ancora.