

## LA SALUTE DELLA DONNA E' ANCHE SALUTE DELLE FUTURE GENERAZIONI

Curarsi della salute della donna prima del concepimento, in gravidanza, nel post-partum e nell'allattamento, significa curarsi della salute dei figli e delle generazioni a venire.

Sono stati gli studi sull'epigenetica e sul "programma fetale" ad insegnarci che lo stile di vita che la donna mette in atto e l'ambiente in cui essa vive prima del concepimento e durante la gravidanza "marcano" epigeneticamente la sorte del nascituro e lo programmano; in certi casi tali fattori ambientali possono essere influenti anche sulle successive generazioni.

Prima del concepimento una dieta congrua ed una normale attività fisica associate ad uno stato di benessere globale, insieme a tecniche di coping, sono responsabili di salute e fertilità nelle donne che le praticano; l'obesità può avere invece influenze negative sulla fertilità e sull'esito di una eventuale gravidanza, inducendo cambiamenti epigenetici sull'ovulo (1-5). Ambienti che espongano la donna a metalli pesanti come il cadmio possono ridurre la fertilità, a causa dell'aumento dello stress ossidativo che determina una riduzione nel numero e nella qualità degli ovociti, oppure possono alterare la produzione di ormoni steroidei ed inibire la produzione di ormoni riproduttivi (6). Sappiamo quanto la possibilità di iniziare e di portare a termine una gravidanza normale oggi si stia riducendo: è chiaro che lo stile di vita della donna e l'ambiente che la circonda prima di una gravidanza sono importantissimi.

Durante la gravidanza è poi davvero fondamentale che la donna viva un periodo di intensa cura di sé e di benessere. È noto che le alterazioni dei ritmi cronobiologici che si verificano durante il lavoro notturno, il jet lag o l'esposizione continua a luci artificiali producono significative modificazioni nella produzione di melatonina e nella regolazione dei glucocorticoidi. Quando ciò avviene in gravidanza vi è aumento dello stress ossidativo nelle cellule fetali (6). La melatonina infatti non agisce soltanto come regolatrice dei ritmi circadiani ma anche come antiossidante naturale nel feto. Essere obeso o sottopeso, essere già affette da patologie cronico-degenerative o da malattie infettive durante la gravidanza, fare uso di alcool o droghe o essere esposte a stress tossici prolungati o a tossici ambientali comporta l'aumento nelle donne gravide dello stato infiammatorio cronico di basso grado (MIA: maternal immune activation) che, inevitabilmente, viene trasmesso al feto con innegabili ripercussioni sulla gravidanza e a lungo termine nel nascituro.

Gli effetti della MIA sul prodotto della gravidanza sono sia metabolici che neurologici, con possibile sviluppo in età adulta di ipertensione, obesità, steatosi epatica, disordini neurologici multipli, disordini nella attività riproduttiva e patologie renali ed addirittura effetti transgenerazionali. Quando una donna in gravidanza vive in situazioni di stress di qualunque natura (economico, sociale, familiare, etc) il cortisolo che viene prodotto in eccesso dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) materno produce sul feto numerosi effetti. I recettori cerebrali fetali deputati a "sentire" il cortisolo e a determinare la fine dell'attivazione dell'asse HPA dopo stimolo vengono ridotti in numero e in sensibilità; in questo modo il feto produrrà una "risposta iper-infiammatoria allo stress" con disordini comportamentali e metabolici perduranti in in età adulta (7).

Lo stress psicosociale durante la gravidanza produce infiammazione di basso grado (MIA) nella donna, con produzione di RNA che influenza il tessuto fetale, la durata della gestazione e il peso fetale alla nascita. La gravidanza sembra essere dunque una finestra epigeneticamente molto sensibile nella vita della donna, durante la quale eventi avversi possono lasciare un'impronta sul suo sistema immunitario e sulla sua capacità di rispondere all'ambiente nonché sulla possibilità di influenzare lo sviluppo e l'evoluzione di patologie immuno-mediate nel prodotto del concepimento.

Dopo il parto, la salute mentale della donna è fondamentale. La depressione post partum è una condizione molto seria che coinvolge la donna, il bambino e l'intera famiglia. A causa del cambio fisiologico del ritmo sonno-veglia e dell'accumulo di stress il periodo post-partum può essere molto pesante per la donna. Il 17% delle donne vive una depressione post partum che riduce la qualità di vita, compromette le relazioni sociali ed aumenta il rischio di ideazioni suicidarie (8). Inoltre, l'incapacità della madre di riconoscere e di rispondere ai bisogni del bambino, legata alla depressione post-partum, può compromettere lo sviluppo neuro-cognitivo e può minare il legame madre-bambino. Vi è una relazione inversa tra depressione materna post-partum e traiettorie di crescita globali del bambino nei primi anni di vita; inoltre è stato dimostrato che la depressione post-partum determina una riduzione della durata dell'allattamento

esclusivo al seno (10). Per questo motivo, è fondamentale che il periodo immediatamente successivo al parto sia monitorato e seguito e che la donna viva in un ambiente supportivo ed attento ai bisogni della diade madre-bambino.

L'allattamento al seno materno, infine, rappresenta un periodo importante e prolungato che segue il parto; secondo le più importanti Organizzazioni Mondiali (AAP, WHO) una donna dovrebbe allattare il suo bambino esclusivamente al seno per almeno sei mesi. Durante l'allattamento al seno lo stile di vita materno deve continuare ad essere sano. L'allattamento protratto protegge non solo il bambino ma anche la madre, tanto nel breve quanto nel lungo periodo, poiché il latte materno è, a tutti gli effetti, un alimento epigenetico (9-10).

Una visione in ottica PNEI dell'intero periodo che va dal concepimento alla nascita ed all'allattamento risulta dunque davvero di importanza fondamentale per determinare il benessere e la salute sia del neonato che della donna-madre.

- 1) Barker DJ, Osmond C. Diet and coronary heart disease in England and Wales during and after the second world war. *J Epidemiol Community Health*. 1986 Mar;40(1):37-44. doi: 10.1136/jech.40.1.37. PMID: 3711768; PMCID: PMC1052486.
- 2) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986 May 10;1(8489):1077-81. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1. PMID: 2871345.
- 3) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007 May;261(5):412-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x. PMID: 17444880.
- 4) Sánchez-Garrido MA, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Early programming of reproductive health and fertility: novel neuroendocrine mechanisms and implications in reproductive medicine. *Hum Reprod Update*. 2022 May 2;28(3):346-375. doi: 10.1093/humupd/dmac005. PMID: 35187579; PMCID: PMC9071071.
- 5) Pascoal GFL, Geraldi MV, Maróstica MR Jr, Ong TP. Effect of Paternal Diet on Spermatogenesis and Offspring Health: Focus on Epigenetics and Interventions with Food Bioactive Compounds. *Nutrients*. 2022 May 21;14(10):2150. doi: 10.3390/nu14102150. PMID: 35631291; PMCID: PMC9143121.
- 6) Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022 Sep;118(3):456-462. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.020. PMID: 36116799.
- 7) Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Jan; 20(1):49-65. doi: 10.1038/s41583-018-0088-y. PMID: 30459365; PMCID: PMC6338075.
- 8) Pope CJ, Xie B, Sharma V, Campbell MK. A prospective study of thoughts of self-harm and suicidal ideation during the postpartum period in women with mood disorders. (2013) *Arch Womens Ment Health*. 16:483-8.
- 9) Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, Ding M, Ferrante A, Garn H, Garssen J, Hii CS, Irvine J, Llinás-Caballero K, López JF, Miethe S, Perveen K, Pogge von Strandmann E, Sokolowska M, Potaczek DP, van Esch BCAM. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients*. 2021 Feb 25;13(3):724. doi: 10.3390/nu13030724. PMID: 33668787; PMCID: PMC7996340.
- 10) Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human Milk Cells Contain Numerous miRNAs that May Change with Milk Removal and Regulate Multiple Physiological Processes. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 17;17(6):956. doi: 10.3390/ijms17060956. PMID: 27322254; PMCID: PMC4926489.