

RUOLO DEGLI ACIDI GRASSI POLINSATURATI NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

V. Unfer, L. Casini, L. Costabile

L'incidenza del Parto Pre-termine (PP) caratterizzata dalla tendenza ad aumentare con il procedere dell'epoca gestazionale, è rimasta stabile negli ultimi 30 anni, tra il 6 ed il 15% di tutti i parti. Il rischio di mortalità neonatale, invece rimane molto elevato fino alla 27^a settimana; esso decresce prima gradualmente dalla 28^a alla 34^a settimana, ed in seguito bruscamente per divenire paragonabile a quello della popolazione dei nati a termine.

Il PP costituisce ancora oggi **una patologia della gravidanza di estremo rilievo e uno dei maggiori problemi sanitari**, essendo gravato da un'elevata morbilità e mortalità neonatale, e da importanti future sequele patologiche. Grazie all'evoluzione delle metodiche di rianimazione neonatale, il tasso di mortalità da PP si è notevolmente ridotto negli ultimi anni. In USA il numero dei nati vivi è diminuito dal 13,1/1000 al 6,1/1000 per i bianchi e dal 22,8/1000 al 12,1/1000 per i neri. Tali percentuali sono comunque condizionate dalle diverse patologie che si sovrappongono all'immaturità diffusa dei vari organi e apparati fetali.

Nella specifica cornice del PP dunque, oltre alla mortalità neonatale in senso stretto, riveste notevole importanza la sopravvivenza neonatale superato il primo periodo cruciale di vita fetale. Prima della 28^a settimana di gravidanza, l'epoca gestazionale ha un ruolo fondamentale sia per la probabilità di sopravvivenza sia per l'incidenza di sequele neurologiche a breve e lungo termine. A partire da questo periodo **il peso alla nascita** acquista un rilievo crescente, dal momento che rappresenta il principale fattore condizionante la probabilità di sopravvivenza, che raggiunge circa il 90%.

L'eziopatogenesi del PP è di tipo multifattoriale, dal momento che vari fattori, di origine sia materna che fetale, fra loro variamente combinati convergono in varia misura nel determinare l'insorgenza di tale patologia.

Le conoscenze scientifiche in questo campo sono lacunose, tanto quanto lo sono quelle riguardanti i meccanismi che scatenano l'insorgenza del parto fisiologico spontaneo, sebbene nuove acquisizioni in materia abbiano consentito di tracciare alcune ipotesi patogenetiche di particolare interesse. Indipendentemente dai fattori eziologici coinvolti, il risultato finale è tuttavia dovuto all'attivazione di meccanismi e percorsi eziopatogenetici comuni che conducono al PP.

Numerosi sono i potenziali mediatori indagati negli ultimi anni, i quali sarebbero prodotti dai tessuti intrauterini e su questi agirebbero nello scatenare precocemente il travaglio di parto. Infatti, l'equilibrio tra fattori miorilassanti e fattori uterotonici gioca un ruolo importantissimo nella regolazione dell'attività contrattile del miometrio durante tutta la gravidanza. Ne consegue che la sensibilità del miometrio gravidico alle sostanze contrattili è fisiologicamente soppressa nel corso della gravidanza, mentre è massima nei confronti di quelle miorilassanti. Avvicinandosi al momento del parto si assiste ad un incremento graduale della capacità di risposta del miometrio alle sostanze contrattili, che determina l'insorgenza di contrazioni miometriali coordinate e di intensità elevata. In questo complesso scenario di interazioni, la placenta e la decidua hanno un ruolo importante per quel che riguarda la capacità di produrre sostanze che agiscono sul miometrio gravidico, influenzandone la capacità contrattile. Ne consegue che l'alterazione di questo complesso equilibrio abbia importanti risvolti clinici nell'attivazione prematura della contrattilità miometriale e nel provocare il PP.

Nella stragrande maggioranza dei casi il PP si associa a rottura prematura delle membrane (Prom) e/o ad un evento infettivo cervico-vaginale o endouterino, in associazione ad un'insufficienza cervico-segmentaria. Inoltre, tra le cause codificate e maggiormente ricorrenti ricordiamo anche l'emorragia placentare ed i disordini ipertensivi indotti dalla gravidanza. Studi successivi hanno dimostrato che tra le cause di PP vanno considerate anche altre condizioni patologiche, sia materne che fetali, così come varie complicazioni della gravidanza che, isolatamente e/o in associazione e reciproco potenziamento, confluiscono nel determinare una o più delle seguenti condizioni:

- 1) infezione deciduale e corion-amniotica;
- 2) stress materno e fetale;
- 3) ipossia utero-placentare;
- 4) emorragia deciduale.

L'infezione deciduale e corion-amniotica di solito si verifica per via ascendente a partire da un'infezione cervico-vaginale, talvolta per via ematogena, da ciò deriva la particolare importanza attribuita anche alla semplice vaginosi batterica (VB). Attualmente si ritiene che lo stimolo essenziale a scatenare prematuramente la contrattilità miometriale sia proprio l'attivazione della secrezione di prostaglandine (PG) da parte della decidua e delle membrane fetali. Le PG infatti si includono tra i principali fattori uterotonici in grado di stimolare la contrattilità uterina.

GLI ACIDI GRASSI ESSENZIALI IN GRAVIDANZA

Durante la gravidanza gli acidi grassi essenziali linoleico 18:2; ω -6 ed α -linolenico 18:3; ω -3 e gli acidi grassi a catena più lunga e a maggior grado di insaturazione, come acido arachidonico (c 20:4; ω -6), eicosapentenoico (EPA, c 20:5; ω -3) e docosaesanoico (c 22:6, ω -3) e vari composti che da essi derivano (trombossani, prostaglandine, prostaciline, leucotrieni) svolgono ruoli importantissimi per l'unità feto-placentare e nel meccanismo dello scatenamento del parto. Pertanto una loro adeguata assunzione deve essere raccomandata in condizioni fisiologiche e in particolare in certe patologie, come l'ipertensione gravidica o la minaccia di parto prematuro.

LE PROSTAGLANDINE E IL PARTO PRETERMINE

L'azione netta delle PG nei meccanismi di scatenamento del travaglio di parto si esplica tramite l'equilibrio tra la differente **espressione dei recettori** delle PG a livello del miometrio, e l'equilibrio tra **enzimi che sintetizzano** (PGHS-1 e PGHS-2) **e che degradano** (PGDH) le PG stesse nelle membrane fetali, nella decidua e nel miometrio. Nel parto spontaneo e pretermine si assiste ad un'aumentata espressione della PGSH-2, con conseguente aumentata sintesi di PG, e ad una ridotta espressione della PGDH, con conseguente ridotta metabolizzazione delle PG ed aumento delle concentrazioni relative della stessa.

Nella risposta infiammatoria che si realizza nell'infezione deciduale e corion-amniotica, le diverse molecole coinvolte sono in grado di stimolare la produzione locale di PG, sia direttamente che mediante l'attivazione dei macrofagi. Nel modello patogenetico della risposta locale all'infezione, la reazione infiammatoria, comunque provocata, stimolerebbe la produzione di citochine da parte dei macrofagi presenti nella decidua e nel corion, attivando a loro volta la produzione locale non solo di PG, ma anche di interleuchine (IL) e di endotelina. Tali sostanze favorirebbero, inoltre, l'espressione da parte della decidua e del corion di enzimi proteolitici (elastasi e collagenasi), in grado a loro volta di indurre la maturazione della cervice uterina, di facilitare tramite meccanismi di lisi enzimatica lo scollamento del corion dalla decidua, alterando l'architettura delle membrane amniocoriali e favorendone la rottura spontanea.

Escludendo il 30% di parti prematuri per i quali si riconosce come *primum movens* un processo infettivo associato ad una Prom, rimane ancora poco chiaro in presenza di membrane amniotiche integre l'accesso e l'invasione del liquido amniotico da parte delle endotossine batteriche. Probabilmente il modello precedentemente descritto non prevede necessariamente la colonizzazione del liquido amniotico da parte di agenti infettivi, ma una produzione di citochine attivata localmente.

LE PROSTAGLANDINE E LO STRESS MATERNO E/O FETALE

Per quel che riguarda l'effetto dello stress materno e/o fetale nei confronti del PP, vari studi hanno evidenziato la maggiore incidenza di PP nelle gravide esposte ad attività lavorative stressanti. Tali pazienti presentavano **elevate concentrazioni di ormoni** implicati nella risposta adattativa allo stress, che in gravidanza sono normalmente prodotti dalla placenta come il *corticotropin releasing factor* (CRF) ed il cortisolo. Tali sostanze sono in grado di stimolare direttamente la secrezione di PG da parte della decidua e delle membrane fetali, ma anche di agire sul miometrio stimolando direttamente la contrattilità uterina.

L'ipossia uteroplacentare è uno dei fattori più recentemente correlati all'insorgenza di PP. Infatti, si è osservato che il PP ha una incidenza maggiore in presenza di feti piccoli per l'età gestazionale, caratterizzati da importanti alterazioni flussimetriche e da riduzione della perfusione utero-placentare. La ridotta perfusione e la conseguente ipossia locale sarebbero in grado di stimolare la produzione placentare e deciduale di varie sostanze uterotoniche, che altererebbero il normale equilibrio fra fattori che inibiscono e quelli che stimolano la contrattilità uterina in favore di questi ultimi.

Varie sostanze sono state studiate negli ultimi anni, al fine di identificare potenziali markers ormonali di PP. In particolar modo, partendo dall'osservazione che le concentrazioni materne di CRF sono estremamente elevate nel PP, varie sono le ricerche che hanno valutato la possibilità di utilizzare tale neuroormone come marker predittivo della patologia. Nello specifico, concentrazioni materne elevate di CRH durante il secondo trimestre di gravidanza, sembrano essere associate ad un rischio quattro volte maggiore di PP. Inoltre tali concentrazioni risultano estremamente più elevate nelle pazienti con MPP che partoriscono nell'arco di 24 ore, rispetto a quelle in cui il parto si verifica più tardi.

Per quel che riguarda la secrezione di IL, è stato evidenziato come livelli sierici elevati di IL-6 e di IL-2 indichino la condizione di PP imminente; tale informazione riveste notevole importanza nella selezione dei casi che necessitano di terapia corticosteroidica immediata per la maturazione polmonare fetale.

L'ipossia locale è stata proposta come fattore scatenante il PP anche nei casi di feti grandi per l'epoca gestazionale. Le proporzioni fetali sarebbero in grado di determinare una sovradistensione del miometrio con associata ipossia locale che promuove la secrezione placentare di sostanze uterotoniche e la trascrizione miometriale di proteine coinvolte nell'attivazione della contrattilità uterina.

Le **emorragie deciduali** determinano PP tramite meccanismi diversi. Infatti, l'ischemia placentare non solo attiverrebbe gli stessi meccanismi sopra descritti per l'ipossia, ma anche innescando una reazione infiammatoria locale, con aumentata dismissione di citochine proinfiammatorie, ed attivazione diretta sia delle proteasi deciduali che delle PG.

FATTORI DI RISCHIO

La maggior parte dei parti pretermine insorgono spontaneamente, spesso preceduti da un episodio di MPP. Studi epidemiologici hanno identificato numerosi fattori di rischio, sebbene **circa il 50%** dei parti prematuri si verifichi in assenza di condizioni predisponenti e fattori di rischio identificabili. Inoltre, molti di questi fattori hanno una notevole prevalenza in tutte le popolazioni mostrando un basso valore predittivo positivo, sebbene statisticamente significativo.

La beanza cervicale asintomatica fin dalla 30^a settimana di età gestazionale, una dilatazione cervicale > 1 cm, o un raccorciamento di più del 30% e la presenza di funneling diagnosticati in epoca precoce sembrano aumentare significativamente il rischio di PP.

La presenza di iperirritabilità uterina percepita sotto forma di contrazioni uterine più o meno dolorose, l'aumento della pressione pelvica, la sintomatologia crampiforme simil-mestruale o il dolore riferito in regione lombare sono state associate ad un aumentato rischio di PP, sebbene studi successivi abbiano dimostrato come questi sintomi siano significativi solo quando compaiono nell'arco delle 24 ore precedenti il travaglio di PP.

Particolare rilevanza è stata inoltre attribuita ad un'anamnesi ostetrica positiva per la presenza di aborti precoci e tardivi, e in particolar modo di un precedente PP, che sembra particolarmente correlato con l'evento. Il rischio di ricorrenza di un nuovo PP si è dimostrato essere 3 volte superiore del rischio di PP per donne con un precedente parto a termine. Recenti evidenze scientifiche suggeriscono inoltre che tale rischio sia anche trasmissibile alla progenie.

Altre condizioni di rischio di origine materna sono rappresentate dalla presenza di malformazioni uterine, leiomiomi, pregresso taglio cesareo o interventi sull'utero di miomectomia, metroplastica, conizzazione, eventuali traumi contusivi o penetranti dell'addome.

La ricerca epidemiologica ha incentrato l'attenzione sui fattori socioeconomici e comportamentali che con maggiore frequenza si associano al PP: la nulliparità, un'età < 20 anni o > 35, la razza nera che pare più colpita rispetto alla caucasica, una bassa statura e basso peso corporeo, un basso livello culturale, gravidanze ripetute e ravvicinate. Inoltre alcune abitudini, quali il fumo di sigaretta, l'abuso di alcool e droghe, come la cocaina, un insoddisfacente stato nutrizionale, l'attività lavorativa stressante ed un basso livello socioeconomico, sembrano favorire non solo l'interruzione pretermine della

gravidanza, ma anche una serie di eventi avversi che conducono spesso al suo esito sfavorevole e ad insuccessi riproduttivi, dall'aborto alla morte fetale, all'alta incidenza di danni neurologici gravi.

Infine, fattori fetali (malformazioni, microsomia, ritardo di crescita intrauterina, morte fetale endouterina), complicanze della gravidanza (il polidramnios e la gemellarità, che causano sovradistensione uterina, pre-eclampsia), e anomalie placentari (placenta previa e *abruptio placentae*) sono importanti fattori di rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991, 54: 438-463.
2. Yaqoob P and Calder PC. The effects of fatty acids on lymphocyte functions. *Int J Biochem* 1993, 25: 1705-1714.
3. Yamaoka S, Urade R, Kito M. Mitochondrial function in rats is affected by modification of membrane phospholipids with dietary sardine oil. *J Nutr* 1988, 118: 290-296.
4. Wang Y, Kay HH, Killam AP. Decreased levels of polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164: 812-818.
5. Tinoco J, Babcock R, Hincenbergs I et al. Linoleic acid deficiency: changes in fatty acid pattern in female and male rats raised on α -linolenic acid deficient diet for two generations. *Lipids* 1978, 13: 6-17.
6. Neuringer M, Connor WE, Van Petten C et al. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. *J Clin Invest* 1984; 73: 272-276.
7. Neuringer M, Connor WE, Lin DS et al. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal ω 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83: 4021-4025.
8. Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr* 1988, 8: 517-541.
9. VanHouwelingen AC, Foreman-van Drongelen MMHP, Nicolini U et al. Essential fatty acid status of fetal plasma phospholipids: similar to postnatal values obtained at comparable gestational age. *Early Hum Dev* 1996, 46: 141-152.
10. Carman MA, Beare-Rogers JL. Influence of diet on (n-3) and (n-6) fatty acids in monkey erythrocytes. *Lipids* 1988, 23: 501-503.
11. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexanoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr* 1997, 66 (suppl): 1032S-41S.
12. McGregor JA, Allen KGD, Harris MA, Reece M, et al. The omega-3 story. *Obstet Gynecol Surv* 2001, 56: S1-S13.
13. Benassayag C, Mignot TM, Haourigui M, Hassid J, Carbonne B et al., High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A2, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 1997, 38: 1997.