

17° Congresso Nazionale AGEO

**AMBIENTE E SALUTE  
DELLA DONNA**

Napoli, 21 - 22 Giugno 2017

**Sovrappeso ed obesità in gravidanza:  
nutrigenomica e strategie di prevenzione**

G. Zinno



**CIRCA 1,7 MILIARDI DI PERSONE NEL MONDO SONO IN SOVRAPPESO, IN PARTICOLARE NEI PAESI SVILUPPATI**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'obesità come una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso che influisce negativamente sulla salute.

**L'OBESITÀ.....**

**UN KILLER SILENZIOSO.....**



# RISCHIO GRAVIDICO

- L'eccesso di peso aumenta il rischio di complicanze anche molto serie fin dall'inizio della gravidanza, infatti è più elevato il rischio di aborto spontaneo.
- Altre patologie fortemente influenzate dal peso sono ad esempio l'ipertensione (pressione a riposo maggiore di 140/90), la quale a sua volta favorisce lo sviluppo della pre-eclampsia o gestosi.



## Obesità e gravidanza: approfondimenti

- infertilità
- abortività spontanea, **natimortalità**
- **malformazioni fetali**
- ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, pre-eclampsia
- **parto cesareo (... distocie)**
- allattamento al seno
- **Obesità infantile**



# OBESITA' MALATTIA SOCIALE

- Secondo i dati del rapporto dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico OCSE 2011, la spesa sanitaria per una persona obesa è superiore del 25% a quella per una persona con peso normale, e i costi crescono in maniera esponenziale con l'aumentare del peso

- Uno studio caso-controllo, condotto su 435 pazienti, ha evidenziato che le donne che presentavano un MI pregravidico avevano una **degenza ospedaliera, per cure pre e post natali, di circa 4 giorni in più** rispetto alle donne normopeso. Inoltre, la percentuale di bambini che richiedevano cure intensive neonatali era circa 3,5 volte superiore nelle obese. Tutto questo si traduce in costi aggiuntivi della spesa sanitaria.

# In Italia

Prevalenza di obesità e sovrappeso

in donne in età fertile

	18-24 aa	25-44 aa
donne obese	1,66%	4,13%
donne sovrappeso	8,27%	17,48%

- aumento della prevalenza negli ultimi anni
- maggiore prevalenza nelle regioni meridionali

Health for all – Italia – giugno 2008



Centro nazionale per la prevenzione  
e il controllo delle malattie  
Network per la prevenzione e la sanità pubblica

# GRAVIDANZA

RAPPRESENTA UNA SFIDA METABOLICA PER LA DONNA

- Le modifiche metaboliche fisiologiche che accompagnano la gravidanza creano uno stress al sistema metabolico



# RISCHIO GRAVIDICO

- La patologia però più tipica delle donne in sovrappeso durante la gravidanza è il **diabete gestazionale**.
- È un diabete a tutti gli effetti con diversi livelli di gravità (cioè può essere controllato dalla dieta oppure può essere necessario il ricorso alla terapia insulinica ) che *tende a risolversi dopo la gravidanza*, ma che può riacutizzarsi in età senile.



# OMEOSTASI GLICIDICA

condizioni fisiologiche a termine di gravidanza la sensibilità all'insulina, è ridotta del 50-70% rispetto a quella di una donna sana non in stato di gravidanza



Obesità : la gravidanza inizia con

- insulino-resistenza basale
- ipertrigliceridemia più alta.



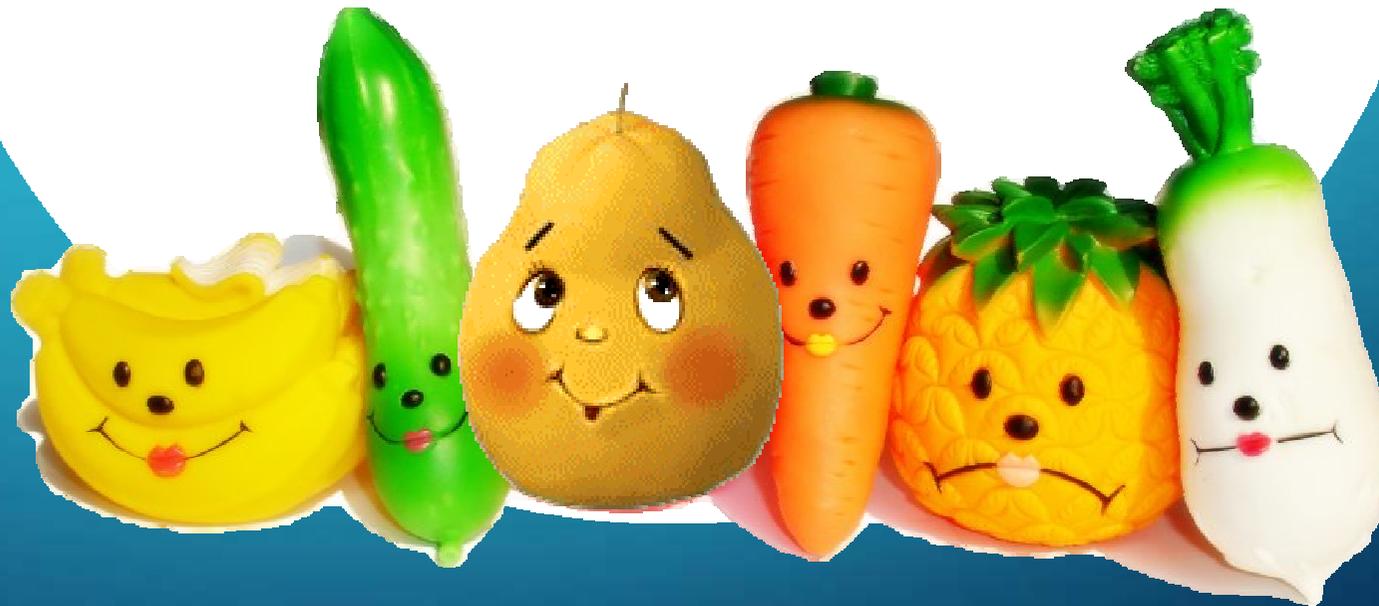
- ✓ meno flessibilità nella risposta metabolica
- ✓ meno capacità di contrastare questa riduzione di sensibilità insulinica
- ✓ maggiore probabilità di sviluppare diabete gestazionale mellito



la prevenzione  
è possibile



# NON ATTENDERE L'INIZIO DELLA GRAVIDANZA



# COME RIENTRARE NEL PESO NORMALE?

Non attendere l'inizio della gravidanza. E' molto meglio rientrare nel proprio peso normale prima della gravidanza, se sei sovrappeso o soffri di obesità, il feto ne risentirà sin dalle prime settimane, quando ancora non sai di essere incinta.

Se hai qualche kilo in più puoi perderlo facilmente seguendo l'alimentazione mediterranea e con l'esercizio fisico adeguato giornaliero.

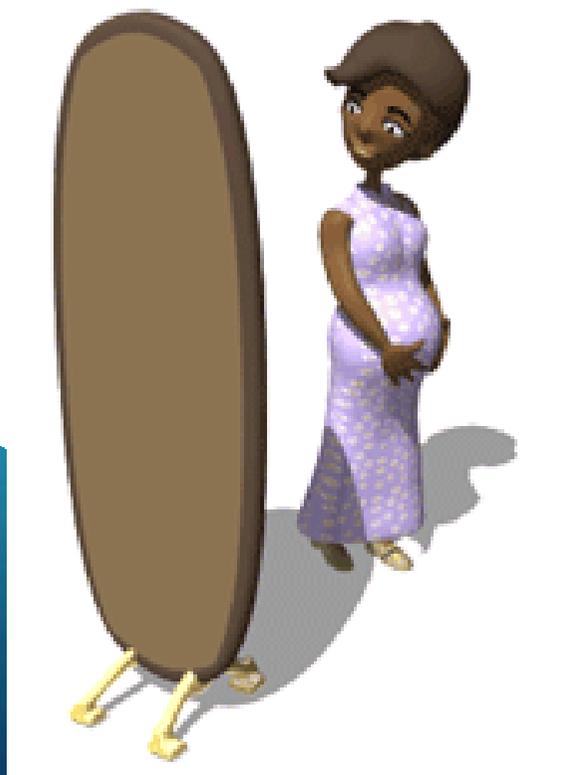
Se sei sovrappeso o soffri di obesità non tentare il fai-da-te: fatti aiutare dal tuo medico di fiducia e/o da uno specialista del campo.



**DIETA+ESERCIZIO FISICO**



# INDIVIDUARE LE DONNE IN SOVRAPPESO O OBESE



# Calcolare l'indice di massa corporea: IMC

## Affidabile e predittivo dello stato di salute futura

	<b>Indice massa corporea</b>	<b>max incremento ponderale in gravidanza*</b>
<b>Sottopeso</b>	< 18.5 Kg/m <sup>2</sup>	12.5-18 Kg
<b>Peso normale</b>	<b>18.5 – 24.9</b> Kg/m <sup>2</sup>	11.5-16 kg
<b>Sovrappeso</b>	25 – 29.9 Kg/m <sup>2</sup>	7-11.5 Kg
<b>Obesità</b>	≥ 30 Kg/m <sup>2</sup>	<7 kg



$$\text{BMI} = \text{peso} / \text{altezza}^2$$



- NELLE DONNE IN GRAVIDANZA FISIOLÓGICA è RACCOMANDATO LO SCREENING PER IL DIABETE GESTAZIONALE VALUTANDO I FATTORI DI RISCHIO:

- PER LO SCREENING DEL DIABETE GESTAZIONALE NON DEVONO ESSERE UTILIZZATI

- LA GLICEMIA PLASMATICA A DIGIUNO
- GLICEMIE RANDOM,
- GCT O MINICURVA E
- GLICOSURIA



- INDICE DI MASSA CORPOREA (IMC) > 30 Kg/m<sup>2</sup>
- MACROSOMIA FETALE PREGRESSA ≥ 4,5Kg
- DIABETE GESTAZIONALE PREGRESSO
- ANAMNESI FAMILIARE PER IL DIABETE ( PARENTE DI PRIMO GRADO CON DIABETE)
- FAMIGLIA ORIGINARIA DI AREE DI ALTA PREVALENZA DI DIABETE

# SCREENING DMG

Indicazioni  
OGTT, in  
presenza di  
meno una delle  
seguenti  
condizioni:



A 16-18 settimane

- Precedente diabete gestazionale
- Obesità (BMI pre-gravidico  $\geq 30 \text{Kg/m}^2$ )
- Alterata glicemia a digiuno (100-125mg/dl) pre-gestazionale o alla 1<sup>a</sup> visita in gravidanza

A 24-28 settimane

- BMI  $\geq 29 \text{Kg/m}^2$
- Peso fetale  $\geq 4500 \text{g}$
- Precedente diabete tipo 2
- Alto rischio per GDM
- Età avanzata
- Origine (Pakistan, Bangladesh)
- Arabi ( per la popolazione di origine africana)
- Medio Oriente ( Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti
- Iraq
- Giordania ,Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

# QUANTO IMPORTANTE E' LA DIETA?



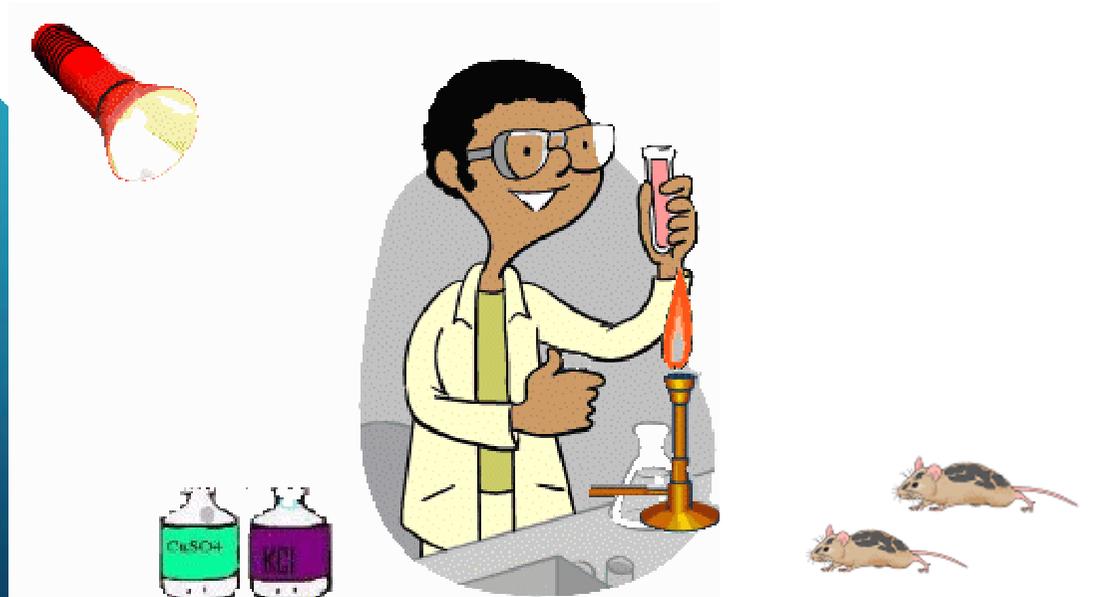
# Importanza dell'alimentazione

- Noi siamo quello che mangiamo  
(Savarin 1755-1826)
- Lascia che il cibo sia la tua medicina e che  
la tua medicina sia il cibo  
(Ippocrate 460-377a.C)
- Cio'che per alcuni e'cibo,per altri e'veleno  
(Tito Lucrezio Caro)



• **STUDIO DI RANDY JRTLE E ROBERT WATERLAND**

È STATO UTILIZZATO UN MODELLO MURINO CHE RECA UNA MUTAZIONE DEL GENE CHE CODIFICA PER LA **PROTEINA AGUTI**.



## PROTEINA AGOUTI

antagonizza il legame dell'ormone che stimola i **melanociti** (alfa MSH) al recettore 1 causando *un'alterazione dei livelli intracellulari di adenosina monofosfato ciclico*.



Caratteristiche delle principali serie alleliche responsabili del colore del mantello nei mammiferi

serie	simbolo	principali alleli	effetti	sito d'azione
Albino	C	C <sup>+</sup> , c <sup>ch</sup> , c <sup>b</sup> , c	riduce l'intensità della pigmentazione, <i>in primis</i> quella gialla e poi quella nera, fino a nessuna pigmentazione in <i>cc</i> (albino)	in seno ai melanociti
<u>Aguti</u>	A	A <sup>+</sup> , A <sup>r</sup> , A <sup>w</sup> , a <sup>t</sup> , a, a <sup>*</sup>	controlla la distribuzione regionale del nero e del giallo nel corpo e nei peli, dal tutto giallo (dominante nel topo) a tutto nero	all'esterno dei melanociti
Estensione	E	E <sup>+</sup> , E <sup>d</sup> , e <sup>b</sup> , e	estende il nero (dominante) o il giallo (recessivo) nel complesso del corpo, con <i>e<sup>b</sup></i> che determina una variegatura nero-gialla	in seno ai melanociti
Brown	B	B <sup>+</sup> , B <sup>h</sup> , b	interessa l'eumelanina, che da nera diventa marrone in <i>bb</i> . Può schiarire gli occhi ( <i>bb</i> ) e il sottopelo (B <sup>h</sup> ).	in seno ai melanociti
Diluizione	D	D <sup>+</sup> , d, d <sup>l</sup>	diluisce sia il nero che il giallo raggruppando i granuli di pigmento. Il portatore della mutazione letale (d <sup>l</sup> ) presenta convulsioni.	in seno ai melanociti modificandone la forma
Pinkeye	P	P <sup>+</sup> , p, p <sup>r</sup>	effetto principale sui melanosomi, col risultato che i colori scuri risultano più diluiti di quelli chiari. La pigmentazione retinica risulta assente in <i>p</i> e in <i>p<sup>r</sup></i> . La mutazione <i>p<sup>r</sup></i> causa anche sterilità nel maschio.	in seno ai melanociti

Il fenotipo è caratterizzato da un **manto giallo** particolarmente lucente, anzichè di colore marrone – nero

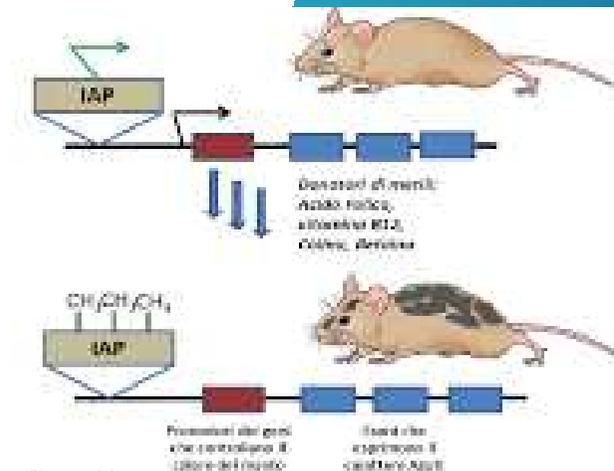
- la mutazione è responsabile anche di un **fenotipo di obesità**, che esordisce in età adulta, associato a complicanze quali

- **iperinsulinemia**

- **iperglicemia**

- **aumento della lunghezza e della massa muscolare**

- **suscettibilità alle neoplasie.**



tutti  
donatori  
di  
gruppi  
metilici

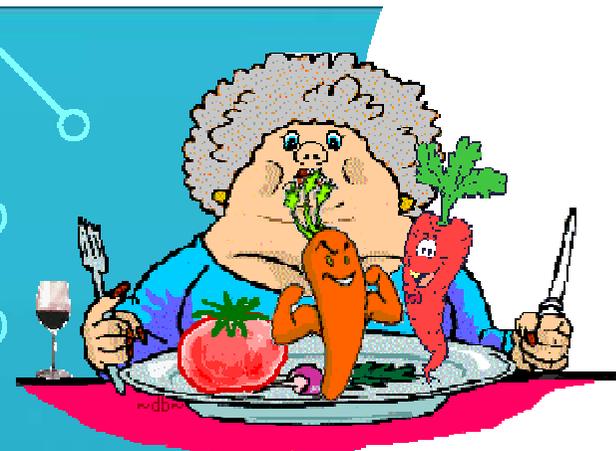
La **supplementazione** della dieta materna durante la gravidanza nel topo che reca la mutazione,

- con **acido folico**,
- **vitB 12** ,
- **colina e betaina**,
- **genisteina** (derivato dalla soia)



è capace **di modificare il fenotipo della progenie** in un fenotipo pseudo-aguti: cioè magro, con una pelliccia che vira verso il marrone e con

- un rischio cardio-metabolico o oncogenico normale

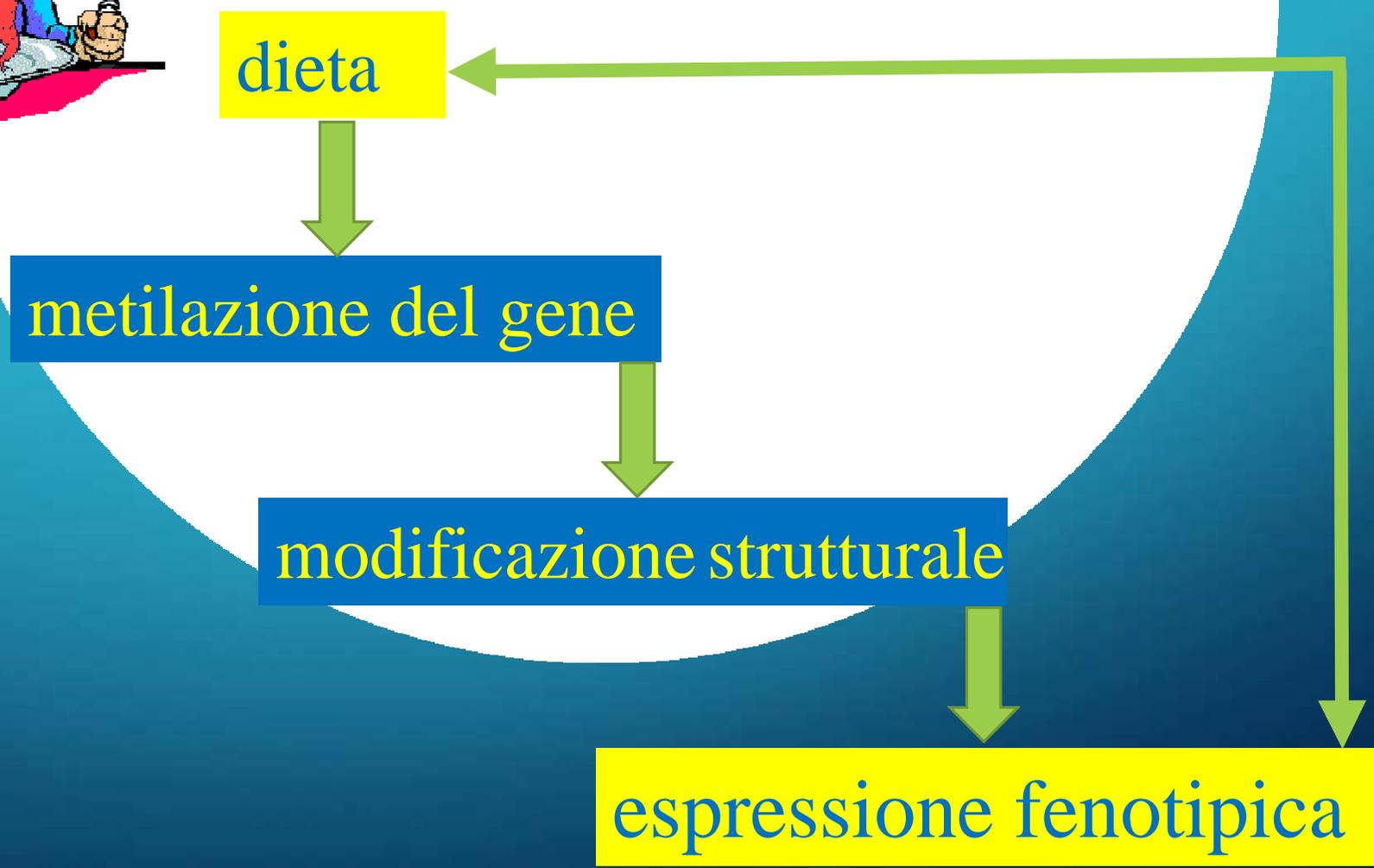


dieta

metilazione del gene

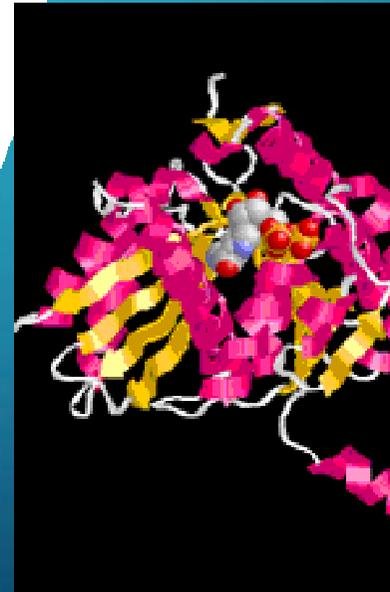
modificazione strutturale

espressione fenotipica



# EPIGENETICA

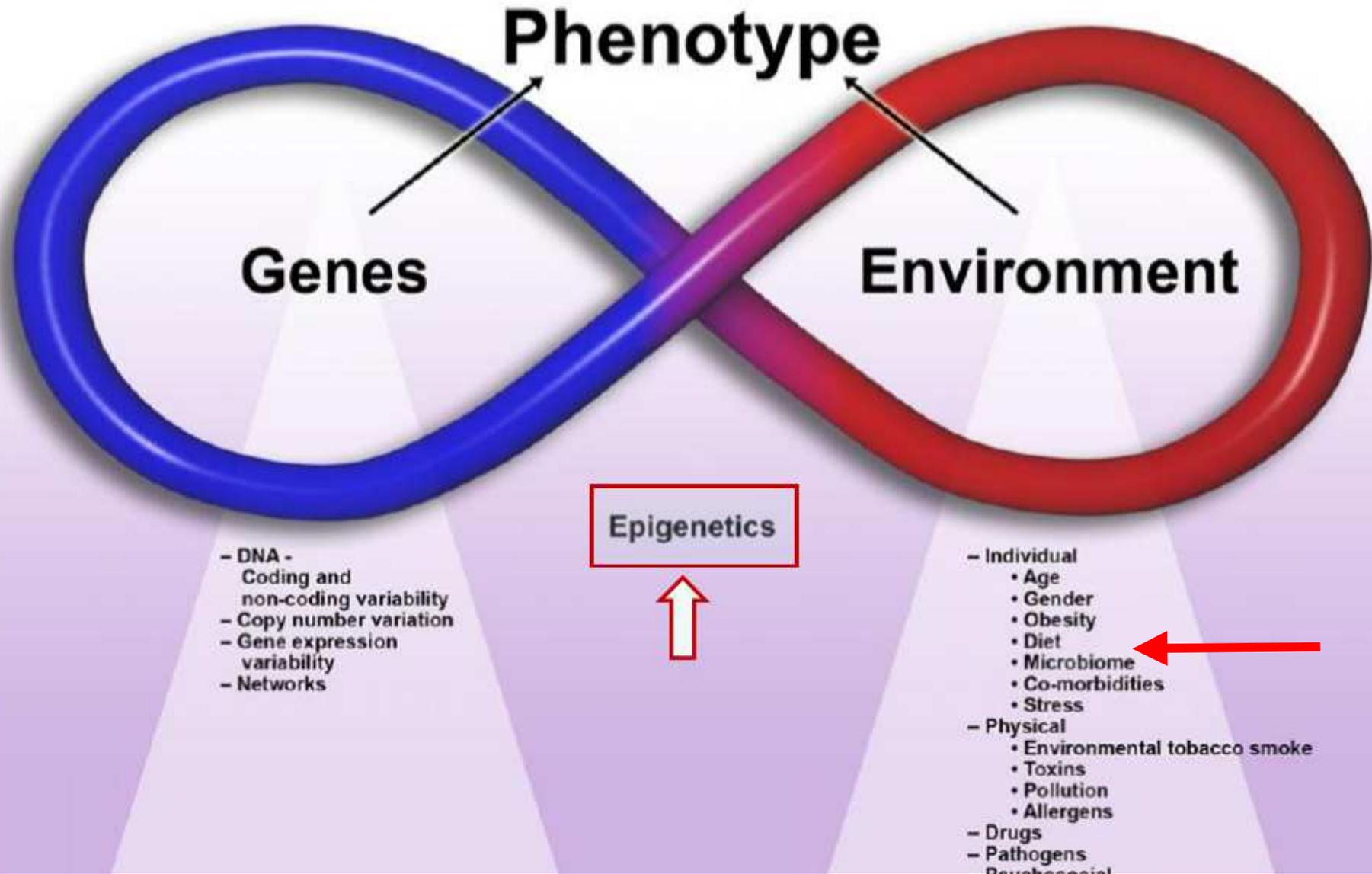
Branca della biologia molecolare che studia le mutazioni genetiche e la trasmissione di caratteri ereditari non attribuibili direttamente alla sequenza del DNA



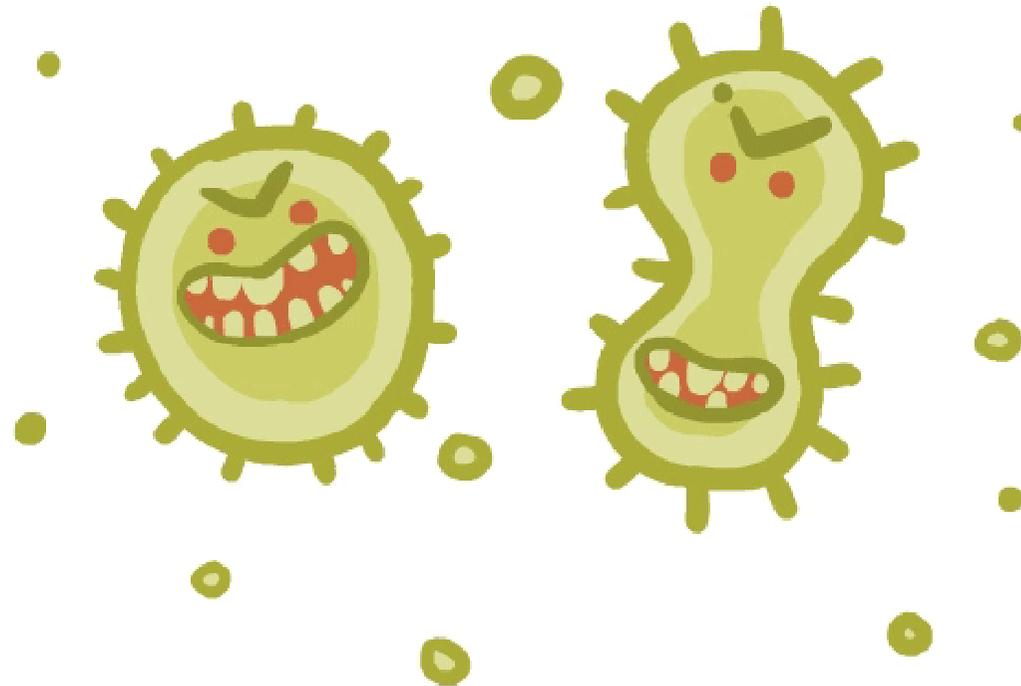
Il fenotipo può essere influenzato da modificazioni esterne, ambientali

# Genetic and environmental factors that interact to determine the overall phenotype

-TM Baye J Allergy Clin Immunol 2010-



# LA FLORA BATTERICA INTESTINALE COME FATTORE AMBIENTALE

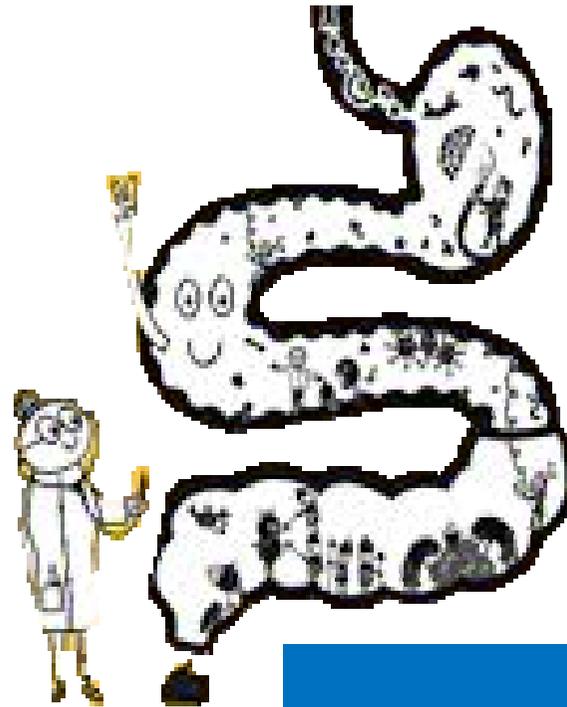


- FIRMICUTES (Lattobacilli, Ruminococcus, Clostridium, Mycoplasma, Eubacterium)
- ACTINOBACTERIA (bifidobacterium)
- BACTEROIDETES
- PROTEOBACTERIA (E. Coli)
- VERRUCOMICROBIA



## «microbiota»

flora microbica intestinale sia materna sia neonatale costituisce un **fattore ambientale** importante, per la modulazione del rischio del feto nello sviluppo di obesità e malattia cardiovascolare in età adulta.



## «metagenoma»

e il **microbiota** costituisce un vero e proprio organo con specifiche funzioni metaboliche e immunitarie per il nostro organismo.

- Pazienti adulti obesi: presentano delle diversità rilevanti nella rappresentazione di alcuni phyla a livello del microbiota intestinale.



**FIRMICUTE**

S

La flora batterica intestinale di pazienti obesi è più ricca in «**Firmicutes**» e povera in «**Bacteroides**».

- Ciò fa sì che la flora batterica del soggetto obeso è più efficiente nel ricavare energia da polisaccaridi, altrimenti indigeribili.

## FIRMICUTES



**POLISSACCARIDI** → **ENERGIA**

**Acidi grassi a catena corta** (SCFAs short-

Chain Fatty Acids, *propionato e acetato per aumento di enzimi putrefattivi*)

**lipopolissaccaridi (LPSs)**

grazie ad un' aumentata permeabilità intestinale del paziente obeso e probabilmente per altri meccanismi, raggiungono la circolazione sistemica

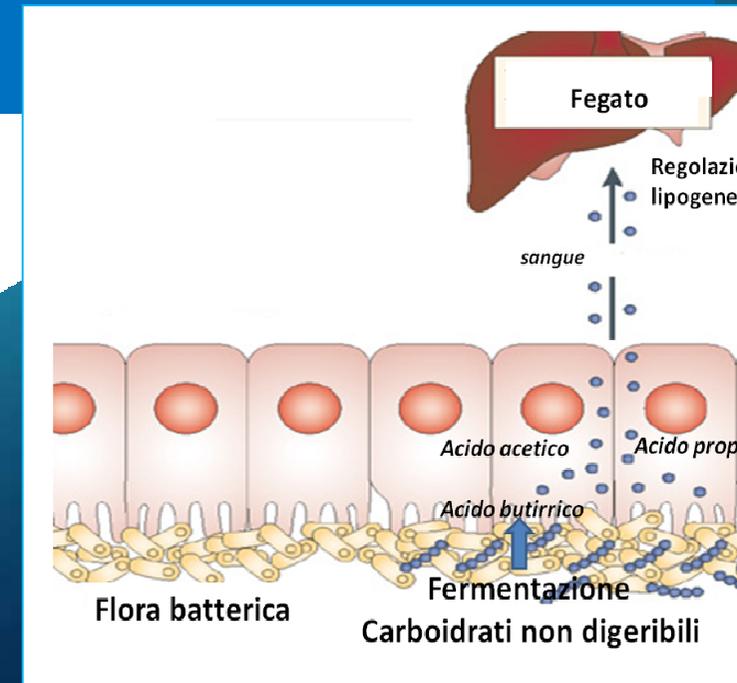
Alcune sostanze sono importanti mediatori di processi metabolici, infiammatori ed epigenetici.

**Propionato:** importante substrato per la gluconeogenesi epatica

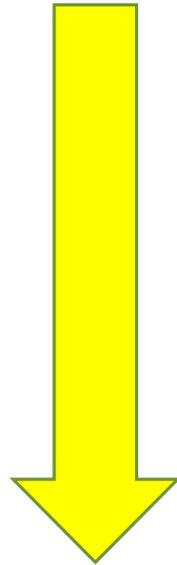
**Acetato:** substrato per la lipogenesi

Gluconeogenesi epatica → insulino resistenza

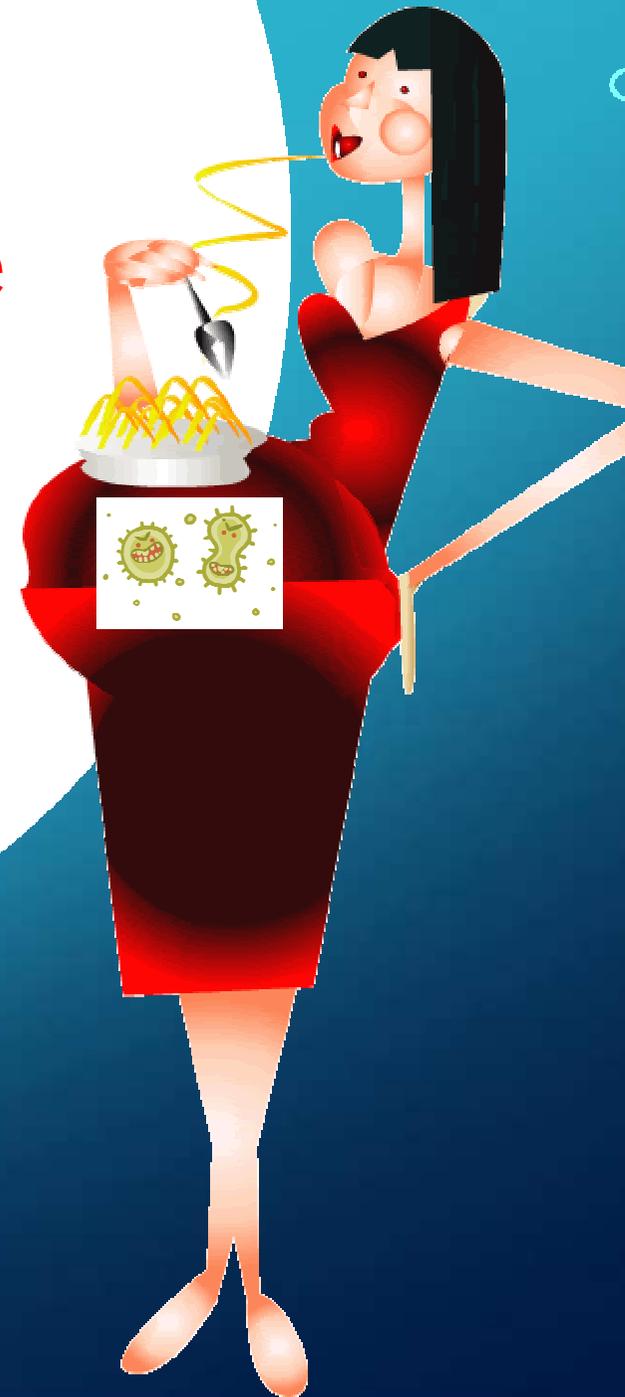
Lipogenesi promuove → accumulo di adipe



• **Flora batterica intestinale**



• **Accumulo di adipe**

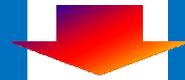


La flora batterica intestinale favorisce l'accumulo di adipe anche attraverso altri meccanismi molecolari di regolazione:

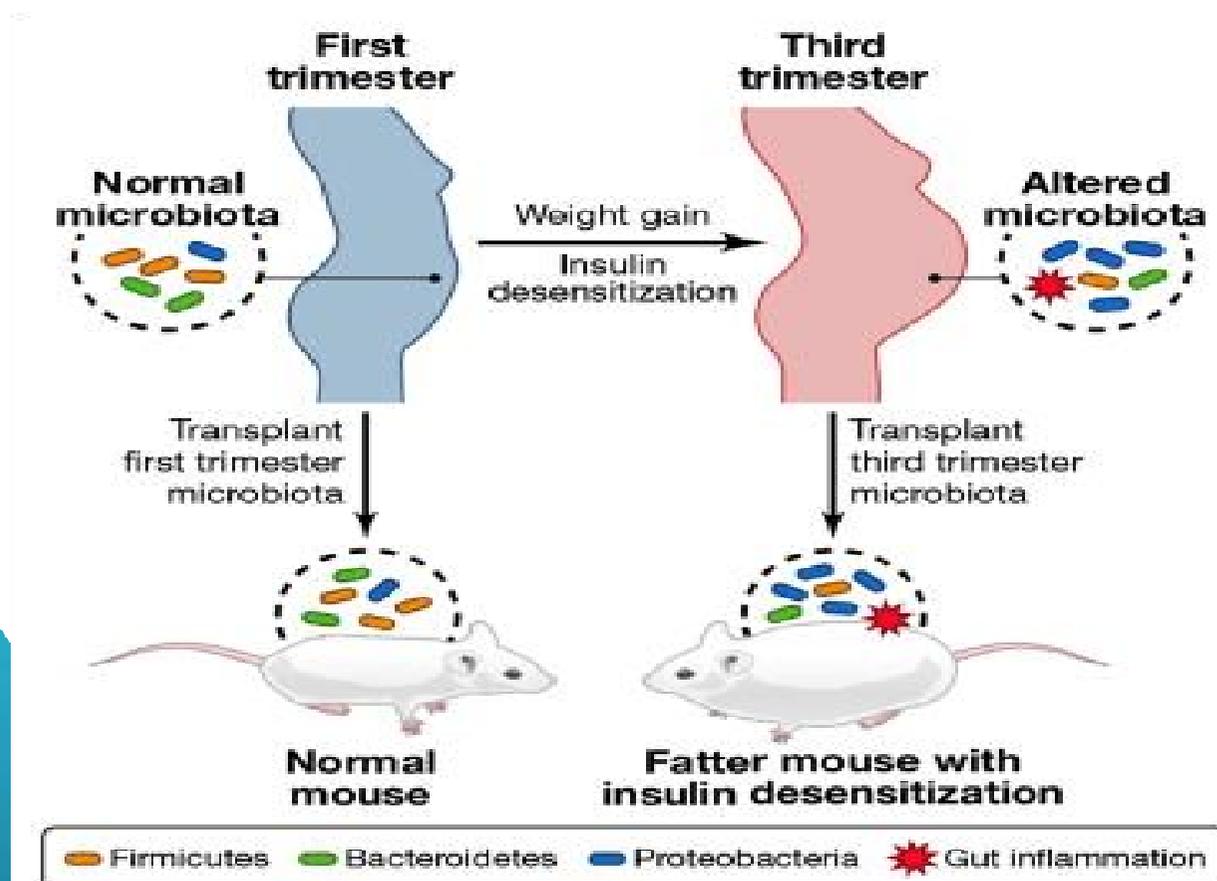
- modulazione dell'attività della **lipoprotein lipasi endoteliale**
- **riduzione della spesa energetica interferendo con la b-ossidazione nel tessuto muscolare.**

- **Il microbiota in divenire del feto**, potrebbe influire e **modulare lo sviluppo di neurocircuiti** nei centri nervosi della fame, della gratificazione e della spesa energetica
- Inoltre i **LPSs** sono i più potenti **ligandi del recettore TLR4** che, espresso in maniera più o meno ubiquitaria, quando attivato innesca una risposta del **sistema innato immune**, alimentando quindi una **condizione di cronica infiammazione**

La flora batterica intestinale in gravidanza si modifica :  
aumentano progressivamente i **Proteobacteria e Actinobacteria** con relativa diminuzione della fisiologica varietà della flora stessa

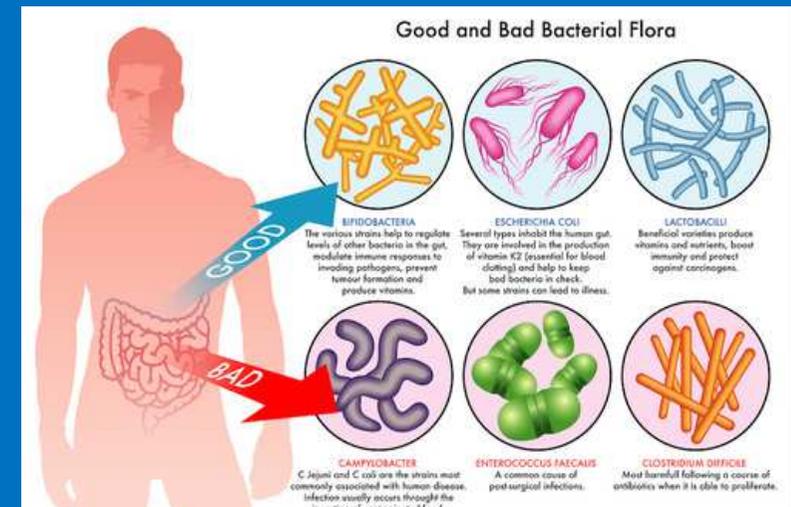


- una **maggiore estrazione di energia dai nutrienti** ma al tempo stesso favorisce una
- condizione **pro-infiammatoria e di insulino resistenza**, parafisiologica a termine di gestazione,  
**in quanto finalizzato a favorire la crescita del feto** ed in particolare l'aumento dell'adiposità.



- La flora batterica intestinale del III trimestre della gestante se trasferita nell'intestino del topo sterile provoca aumento ponderale, insulino-resistenza ed infiammazione

- La modulazione della flora batterica intestinale materna durante la gravidanza può essere importante anche perchè capace di influire non solo sulle modifiche epigenetiche della placenta ma ancor di più sulla formazione del metiloma fetale.
- Infatti l'acetato rilasciato dal microbiota è fondamentale per i processi di acetilazione
- La disponibilità di acido folico e di donatori di metili influisce sui processi di metilazione
- ( la metilazione del DNA è essenziale per Il normale sviluppo)



- **In gravidanza fisiologica i processi di lipossidazione aumentano del 50-80%**
- **Nelle donne obese in gravidanza , che partono già da una condizione di ipertrigliceridemia i processi di lipossidazione aggravano il profilo di rischio materno e fetale**
- **Ipertrigliceridemia, bassa concentrazione plasmatica di colesterolo HDL , presenza di lipoproteine LDL piccole, dense a più alta aterogenicità associate all'obesità correlano positivamente con le manifestazioni di aterosclerosi placentare e quindi di preeclampsia.**
- **Gli acidi grassi e i trigliceridi attraverso la placenta possono contribuire alla macrosomia fetale.**

**PREVENZIONE =  
PERSONALIZZAZIONE  
DELL'INTERVENTO NUTRIZIONALE**

**Counseling preconcezionale  
Counseling dietetico**



PENSIAMOCI PRIMA.  
CONSIGLI UTILI PER CHI  
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.

# Counseling preconcezionale

Quando?



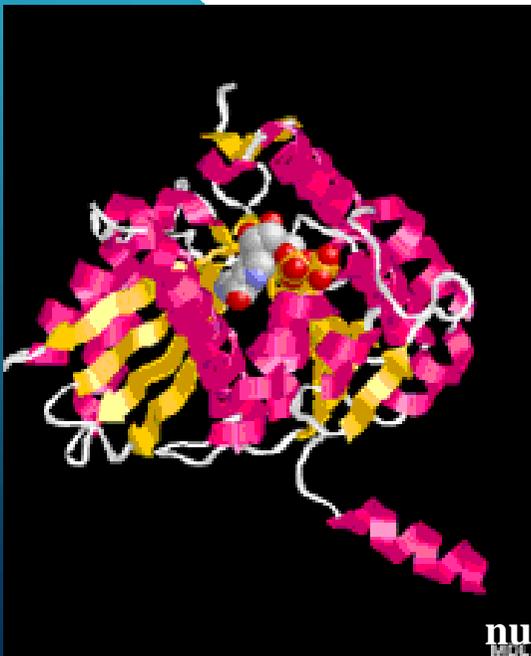
# MICRONUTRIENTI

- Anche se l'obesità è una condizione di sovralimentazione spesso si riscontrano deficit multipli della concentrazione sierica di micronutrienti.
- ✓ Basso introito alimentare (scadente qualità della dieta)
- ✓ Distribuzione/utilizzazione alterata (per l'aumento del volume plasmatico)
- ✓ I micronutrienti liposolubili come carotenoidi o **vitamina D** sono resi meno disponibili perchè vengono sequestrati dal tessuto adiposo.
- ✓ Il ferro può essere inibito da alcuni alimenti (uova, caffè, tè) o dall'ormone **EPCIDINA** che inibisce la FERROPORTINA (proteina che trasporta il ferro fuori dalla cellula, presente negli enterociti duodenali e quindi **inibisce il rilascio e l'assorbimento del ferro**)
- ✓ L'espressione della EPCIDINA è aumentata da citochine proinfiammatorie, (IL6 e TNF-alfa) i cui livelli sono aumentati in condizioni



## NUTRIGENOMICA

la disciplina che studia le correlazioni tra alimenti e modifiche del DNA



**nutrigenetica** (anche *genetica nutrizionale*), un termine introdotto da Brennan nel 1975\*



## NUTRIGENETICA

(genetica nutrizionale)

scienza che studia i rapporti tra il patrimonio genetico, il genoma, e la variabilità interindividuale ai cibi

# NUTRIGENETICA E.....

- NUTRIGENETICA studio dei geni correlati all'alimentazione
- NUTRIGENOMICA studio di come l'alimentazione ha influenzato il genoma
- ALIMENTI FUNZIONALI alimenti che possono apportare correzioni a deficit metabolici



## POLIFENOLI

- I polifenoli sono antiossidanti naturali presenti nelle piante. Sono accertati effetti positivi sulle patologie cardiovascolari, malattie legate alla senescenza e tumorali.
- Dal punto di vista chimico, i polifenoli sono molecole composte da più cicli fenolici condensati (composti organici che possiedono uno o più gruppi ossidrilici - OH - legati ad un anello aromatico).
- In base alla loro struttura possono essere schematicamente distinti in: **fenoli semplici, flavonoidi, tannini**
- I polifenoli abbondano soprattutto nella frutta e verdura fresca, ma anche nel tè, nel vino, nel cacao e nei derivati.
- l'effetto dei polifenoli è attribuibile in gran parte a modificazioni dell'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici (cambiamento del pattern di metilazione del DNA, acetilazione degli istoni, espressione di miRNA)

# NUTRACEUTICA FISIOLOGICA

- Fisiologia t
- Biologia mo
- P.N.E.I.

- SUPERORGANISMO
- P.N.E.I.
- OMEOSTASI
- CENTRALITA'  
DELL'INTESTINO
- MICROBIOMA
- INFIAMMAZIONE

- L'alimentazione ha un impatto importante su diversi aspetti della nostra vita e ha notevoli risvolti psicologici e socio-culturali.
- la constatazione empirica che persone diverse rispondono in modo molto diverso ad alimenti uguali, adesso ha basi scientifiche



Al pari di un farmaco potente, il **nutriente** può interagire con l'espressione genetica modulandola o correggendola del tutto.

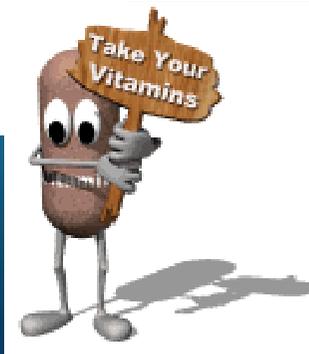
- influenze importanti sulla salute materna e sulla salute futura del feto





## TAKE HOME

- ❖ i composti introdotti con la dieta possono esercitare a livello del genoma umano effetti diretti o indiretti, alterando l'espressione dei geni;
- ❖ la dieta può rappresentare un fattore di rischio o uno strumento di prevenzione per le patologie degenerative;
- ❖ il grado in cui la dieta può influenzare il bilancio salute/malattia dipende dal corredo genetico di ciascun individuo;
- ❖ un intervento nutrizionale basato sulla conoscenza del genotipo e dello stato di nutrizione dell'individuo può essere usato per prevenire o curare le patologie.





Grazie mille