

## Slalom tra i rischi

*La storia dell'uomo nei nove mesi che precedono la sua nascita sarebbe probabilmente molto più interessante e conterebbe eventi di maggiore importanza dei settant'anni che ad essa seguono.*

Samuel Taylor Coleridge

### I nove mesi che cambiano la vita

Il kit arriva per posta a casa quando il bambino ha compiuto sei mesi: dentro ci sono alcune boccette, simili a certi contenitori per lenti a contatto, e una scatoletta di cartone con una specie di cotton-fioc. Nelle boccette finisce un campione di saliva della madre, mentre i cotton-fioc servono per raccogliere quella del bambino – che, con ogni probabilità, a sei mesi non è disposto a sputare a comando nella boccetta. Poi i campioni tornano indietro, sempre per posta, destinazione l'ospedale Molinette di Torino. Lì ad ogni boccetta viene dato un numero che la rende anonima (il nome dei proprietari è associato a un file nel computer), dopodiché i campioni vengono raccolti in scatole di cartone e congelati in freezer a -80 gradi centigradi. Ormai nei frigoriferi dei laboratori dell'unità di epidemiologia ci sono

le provette di alcune migliaia di bambini e delle rispettive mamme: prendono tutti parte a una ricerca che punta a capire quanto le condizioni della gravidanza – dall'alimentazione all'ambiente di vita della mamma, fino ai farmaci che ha preso – influiscono sulla salute del bambino. Il fatto che la mamma ingrassi troppo o troppo poco, viva in città o in campagna, abbia preso un antibiotico o una tachipirina, abbia maneggiato insetticidi o detersivi, abbia avuto l'influenza o la varicella influenzano in qualche modo, anche minimo, la salute del nascituro? Di fatto, alla maggior parte delle domande intorno a questi temi non c'è una risposta chiara e definitiva. Il progetto Ninfea (Nascita e infanzia: gli effetti dell'ambiente) è partito nel 2005 e fa parte di un grosso movimento di ricerche che mira a studiare gli effetti dell'ambiente in cui vive la madre sulla salute futura del figlio. Per il feto, cosa ovvia ma su cui di solito si riflette poco, l'ambiente è sia il corpo della madre, con le sue caratteristiche fisiologiche e il suo metabolismo, sia l'ambiente esterno vero e proprio in cui è immerso insieme alla sua "portatrice".

Fino a non molto tempo fa si riteneva che il periodo trascorso nella pancia prima della nascita avesse nessuna, o scarsa, influenza sulla vita futura del bambino, e sulla sua salute da adulto; qualunque cosa una futura madre mangiasse o bevvesse, secondo l'opinione comune, contava poco. In realtà, nell'antichità era diffusa l'idea che la gravidanza fosse un periodo delicato, in cui quasi ogni azione della madre poteva lasciare una traccia indelebile nel figlio. I greci pensavano, per esempio, che guardare una bella statua potesse far nascere un bambino avvenente e che, al contrario, se la madre vedeva qualcosa di mostruoso, i tratti orrendi potessero trasferirsi al nascituro. In tempi a noi più vicini è invece prevalsa l'idea da parte degli specialisti che il feto fosse un parassita perfetto, capace di svilupparsi con il pi-

lota automatico soddisfacendo tutte le sue necessità attraverso il corpo della madre, senza risentire degli alimenti che lei ingerisce, delle medicine che assume, dell'ambiente in cui vive; e si è pensato che la placenta agisse da perfetto filtro nel regolare il traffico di sostanze dirette al feto, facendo passare quelle utili e bloccando le dannose. Solo dopo esperienze tragiche come quella della talidomide (il farmaco anti-nausea venduto negli anni cinquanta che si è poi scoperto essere la causa della nascita di bambini focomelici) la bilancia ha cominciato a pendere dalla parte opposta: si è capito che quella tra madre e feto è una relazione dinamica, fatta di scambi in entrambe le direzioni, e che il corpo materno, lungi dall'essere un contenitore passivo, può influenzare in molti modi l'ambiente di vita del bambino. Soprattutto, la gravidanza ha smesso di essere considerata (ammesso che lo sia mai stata) solo un periodo di attesa in vista del grande evento, e ha iniziato ad apparirci come una fase in cui si decidono aspetti cruciali della salute del nascituro: letteralmente, nove mesi che cambiano la vita.

La storia comincia con un nome e un cognome, quello di David Barker. Questo medico epidemiologo inglese, nato nel 1938 a Londra, all'inizio degli anni ottanta studiava la distribuzione delle malattie in Inghilterra e le cause più comuni di morte dei suoi connazionali. Gli atlanti che compilava contenevano pagine e pagine di dati sulla mortalità per le cause più varie, dalla cirrosi epatica agli incidenti stradali, nelle diverse regioni dell'Inghilterra e del Galles. I numeri erano in accordo con le previsioni per la maggior parte delle cause di morte: la cirrosi, per esempio, risultava più frequente nelle aree industriali, mentre gli incidenti automobilistici più gravi avvenivano, come ci si aspettava, nelle zone di campagna. C'era però una mappa di difficile interpretazione, quella delle morti per malattie cardiovascolari: le zone più rosse, che indicavano un'alta mortalità

per infarti e affini, erano quelle a nord e a ovest – le aree più povere dell’Inghilterra – un dato in netto contrasto con la teoria prevalente, secondo cui tali malattie sono frutto del benessere (pasti grassi e abbondanti, vita sedentaria). Nelle zone più ricche, a sud e a est dell’Inghilterra, Londra inclusa, la mortalità per malattie di cuore era invece nettamente sotto la media. Anche se le differenze nell’alimentazione (per esempio il fatto che, in media, le persone con redditi più bassi abbiano una dieta più povera di frutta e verdura) avrebbero potuto giustificare il dato, almeno in parte, la differenza sembrava troppo importante perché la spiegazione potesse essere tutta lì. E allora? Quale poteva essere il motivo di una simile stranezza?

Barker intuì che la causa dovesse essere ricercata nel passato remoto di queste persone, nella loro vita da bambini e nel modo in cui erano stati nutriti, in grado di renderli più o meno vulnerabili alle malattie da adulti. Siccome non c’era nessun dato che potesse fornire un’informazione diretta sul tipo di alimentazione che gli adulti morti tra il 1968 e il 1978 (quelli presi in considerazione nello studio) avevano avuto da bambini cinquant’anni prima, negli anni venti, Barker e i suoi collaboratori scelsero le uniche statistiche disponibili in grado di dare un’informazione indiretta sull’ambiente, più o meno difficile, in cui quegli adulti erano nati: la mortalità dei bambini nati tra il 1921 e il 1925. Mortalità infantile più alta significava, infatti, ambiente di vita più povero e condizioni più difficili per la gravidanza: la mappa ottenuta con questi dati si sovrapponeva quasi alla perfezione a quella delle morti per malattie cardiovascolari negli anni settanta. Le aree con il più alto tasso di mortalità infantile erano le stesse caratterizzate dal più alto tasso di mortalità cinquant’anni dopo.

Quando l’ipotesi Barker fu pubblicata per la prima volta nel 1986 sulla rivista scientifica “Lancet” fu guardata

con scetticismo dalla maggior parte degli esperti: nessuno credeva che ci potesse essere una relazione tra l'ambiente della vita uterina e la salute di una persona cinquanta o sessanta anni dopo. Barker si lanciò allora nella ricerca di altri puntelli per la sua teoria. Il primo fu un indicatore che ancora oggi viene spesso considerato fondamentale in questo genere di ricerca: il peso di un bambino alla nascita. Quanto pesa un bimbo quando viene al mondo dà indicazioni grossolane ma molto dirette sul tipo di ambiente in cui è cresciuto: bambini sottopeso in genere riflettono una dieta inadeguata o una sofferenza durante la vita uterina causata dai più diversi fattori, da difetti della placenta a condizioni patologiche della madre. Con un lavoro certosino Barker rintracciò i documenti in cui era stato registrato il peso alla nascita e a un anno di età di migliaia di bambini nella contea dell'Hertfordshire, tra il 1911 e il 1930. Di oltre cinquemila di loro, fu poi verificata la sorte settant'anni dopo. Da quell'indagine venne fuori la stessa fotografia: i bambini che pesavano meno alla nascita erano quelli che avevano avuto maggiori probabilità di morire di malattie di cuore da adulti. Tra quelli che a un anno pesavano meno di 8 chili la probabilità di morte per una malattia legata al cuore era tre volte maggiore rispetto a coloro che avevano un peso superiore ai 12.

Nel corso degli anni l'ipotesi, all'inizio considerata "eretica", che la vita prenatale e l'ambiente dell'utero influenzino profondamente la salute da adulti ha trovato numerose conferme. Molti degli scettici si sono convertiti, e il quadro è stato arricchito di particolari e sfumature. Non solo: gli studi di Barker hanno dato il via a un esplosivo filone di ricerche, diventato noto come *origine fetale delle malattie*, che indaga su quanto l'organismo adulto conservi memoria dell'ambiente uterino più o meno favorevole in cui è cresciuto, e a cui ha dovuto adattarsi. Barker stesso, scompar-

so nel 2013, tracciava spesso un'analogia: le persone, come le macchine, si rompono (cioè si ammalano) o perché sono state condotte su strade dissestate (abitudini di vita sbagliate), oppure perché erano difettose in partenza, fabbricate con pezzi di scarsa qualità. Si tratta di ipotesi affascinanti, su cui moltissimo rimane ancora oggi da chiarire; ma studi condotti su animali sembrano, almeno in parte, dare ragione a Barker. È stato per esempio visto che, se la madre è poco nutrita, gli organi della prole si sviluppano "in economia", il cuore con meno cellule contrattili, i reni con meno cellule addette a filtrare l'urina, il pancreas con meno cellule produttrici di insulina, e così via. Alla lunga, nella vita adulta, questi organi realizzati al risparmio e con le sole risorse a disposizione potrebbero essere più deboli e suscettibili alle malattie. Ma qualunque sia il fattore di disturbo del normale sviluppo che agisce sul feto – la dieta carente, una placenta difettosa che non fa arrivare abbastanza nutrimento o un alto grado di stress della madre – il risultato sembra analogo: un rischio più alto di essere affetti da diabete, obesità, malattie cardiache e ipertensione da adulti.

Un famoso caso che ha portato conferme a questa teoria riguarda una vicenda avvenuta durante la seconda guerra mondiale. Nell'autunno del 1944, nei giorni più duri del conflitto, l'assedio all'Olanda da parte delle truppe tedesche aveva impedito i rifornimenti di generi alimentari al paese. Nei mesi dell'inverno freddissimo che seguì ci fu una grave carestia; la gente bruciò i mobili per scaldare le case e arrivò a mangiare erba, bulbi di tulipani o barbabietola da zucchero per sfamarsi. Molti olandesi poterono contare su non più di cinquecento calorie al giorno, un quarto di quanto consumassero prima della guerra. Quando l'assedio finì con la liberazione da parte degli alleati, nel maggio del 1945, circa diecimila persone erano morte di stenti, e gran parte della popolazione era malnutrita. Tra loro c'erano

anche le madri dei quarantamila bambini che, nell'inverno dell'assedio, si trovavano nella pancia. I primi effetti della malnutrizione delle madri si videro subito: ci furono più feti morti in utero, un maggior numero di decessi tra i bambini appena nati e una percentuale più alta di malformazioni. Ma altre conseguenze diventarono evidenti solo molti anni dopo. Un gruppo di epidemiologi dell'Academic Medical Center di Amsterdam ha analizzato i dati medici delle persone concepite e nate durante l'assedio, dall'ottobre del 1944 al maggio del 1945: oggi, tra chi era nell'utero in quei mesi, c'è un tasso notevolmente più alto di obesità, diabete e malattie cardiache rispetto a chi è nato in condizioni normali. I ricercatori vanno avanti ancora adesso ad esplorare le conseguenze a lungo termine di quello che, a tutti gli effetti, è stato un tragico esperimento naturale. Un dato interessante ricavato da questi studi è, per esempio, che anche il momento della gestazione è importante nel determinare gli esiti futuri: se la malnutrizione riguarda l'inizio della gravidanza, infatti, aumenta il rischio di malattie di cuore e perfino di malattie mentali come la schizofrenia, anche se il bambino alla nascita ha un peso normale. Le carenze nelle fasi più avanzate della gravidanza sembrano invece meno dannose, legate "solo" (si fa per dire) a un rischio maggiore di ammalarsi di diabete.

Che l'ambiente uterino influenzi il bilancio futuro di salute e malattie sembra ormai fuori di dubbio. Il programma di sviluppo dell'embrione è guidato dalle informazioni genetiche contenute nella cellula uovo e nello spermatozoo, ma ci sono anche influenze epigenetiche, un insieme di meccanismi in grado di regolare l'espressione dei geni – "spegnendoli" o "accendendoli" – su cui gli scienziati stanno scoprendo giorno dopo giorno cose sorprendenti; e l'ambiente della vita uterina, come quello dei primi mesi di vita, potrebbe essere il luogo in cui si gioca la partita decisiva.

Un intero campo di studi, nuovo e nascente, analizza addirittura le possibili influenze prima non della nascita, ma addirittura del concepimento. Da studi su animali è risultato che la dieta della madre nei giorni immediatamente precedenti e la presenza di infezioni nel liquido seminale del padre (!) potrebbero incidere sulla traiettoria di sviluppo dell'embrione. Insomma, l'influenza dei genitori inizierebbe, letteralmente, ancor prima che lo diventino. Quanto – e attraverso quali meccanismi – questi condizionamenti possano esercitarsi è quello che per la maggior parte ancora sfugge agli scienziati. Si tratta di studi difficili da condurre sulle persone: o si va a guardare nel passato alla ricerca di dati disponibili, come nelle analisi svolte da Barker, o si sfruttano situazioni che danno vita a esperimenti naturali come quello della carestia olandese. Oppure si studiano le donne che sono incinte oggi, individuando, controllando e misurando alcuni parametri che riguardano la loro gravidanza, e verificando cosa succeda ai bambini, appena nati e durante la loro crescita (come nel progetto Ninfea, di cui abbiamo raccontato all'inizio del capitolo). Si chiamano *studi sulle coorti di nascita*: un piccolo esercito di madri e i loro bambini “arruolati” alla nascita e seguiti nel tempo.

In Brasile, uno studio in corso da oltre trent'anni ha prodotto una gran mole di osservazioni che aggiungono dettagli al quadro della teoria formulata da Barker. L'epidemiologo Cesar Victora, all'inizio degli anni ottanta, arruolò tutti i bambini nati nella sua città, Pelotas. Nel 1982, quando lo studio ebbe inizio, la popolazione presentava enormi differenze nella mortalità infantile tra i ricchi e i poveri, come il resto del Brasile. In trent'anni, con lo sviluppo tumultuoso del paese, le differenze non sono sparite ma si sono molto ridotte. E intanto sono apparsi altri problemi: se prima tra i bambini c'era quello della malnutrizione, ora c'è l'obesità. Uno dei dati più interessanti emersi da questo studio, e da quelli condotti in altri paesi a basso e medio-reddito, è quel-



lo sulla crescita nei primi anni: spesso i bambini nei paesi più poveri nascono minuti, e sono malnutriti nei primi mesi di vita, ma pare esista una finestra di opportunità (fino ai 2 anni) utile per recuperare. Se un bambino nato sottopeso mangia bene in questo periodo, ne avrà sostanzialmente solo benefici; ma, superati i 2 anni, se è magro è bene che lo rimanga. Mettere su peso oltre quell'età, e soprattutto verso i 4-5 anni, non porta benefici in termini di crescita, ma predispone all'obesità e ai problemi già osservati da Barker negli adulti, dal diabete all'ipertensione. Un po' come se il feto avesse tarato il suo metabolismo per far fronte a un ambiente "povero", e dopo la nascita si trovasse invece in un ambiente fin troppo ricco di cibo e calorie.

Negli Stati Uniti il National Children's Study pianifica di seguire centomila bambini dalla pancia della madre fino ai 21 anni, per raccogliere informazioni sulle possibili influenze ambientali – dai prodotti chimici in casa all'ambiente familiare – sulla salute e sullo sviluppo. Ma il progetto è ancora agli inizi, e sta incontrando non poche difficoltà.

In Europa, ad oggi, sono circa settanta le coorti studiate, con oltre cinquecentomila bambini reclutati a partire dall'inizio degli anni novanta; e anche in Italia, più di recente, sono partiti diversi studi di coorte che comprendono ormai circa dodicimila bambini. Uno è il già citato progetto Ninfea dell'università di Torino, organizzato quasi interamente su internet. Le donne che decidono di parteciparvi si iscrivono durante la gravidanza e compilano online un questionario molto dettagliato durante i mesi dell'attesa e dopo il parto, raggiunti i 6 e i 18 mesi di età del bambino. Le domande riguardano l'alimentazione, il lavoro, l'esposizione a particolari sostanze chimiche, le malattie, i farmaci, sia in generale sia durante la gravidanza e, una volta che il bambino è nato, la sua salute, le tappe dello sviluppo, l'alimentazione e l'allattamento. In più, se vogliono, le donne

donano un campione di saliva da cui viene estratto il DNA, e che serve per testare ipotesi che hanno a che fare con la genetica, l'epigenetica e l'ereditarietà. Un progetto simile è Piccolipiù, partito nel 2011, che ha arruolato quasi tremila bambini tra Firenze, Roma, Trieste, Torino e Viareggio: in questo caso, come campioni biologici, oltre al sangue della mamma vengono raccolti al momento della nascita il sangue e un frammento del cordone ombelicale del bambino, e qualche goccia di sangue dal tallone quando il neonato fa gli screening di routine. In altri progetti si mettono da parte alcuni capelli della madre (che conservano traccia degli inquinanti), la pipì del neonato o la saliva del padre. Al momento opportuno le informazioni ricavate dai campioni (per esempio sulla presenza o l'espressione di certi geni, o sul livello di ormoni) vengono combinate con quelle ricavate dai questionari, come il dato sull'aumento di peso durante la gravidanza, il momento in cui un bambino ha iniziato a camminare o particolari malattie di cui soffre, per verificare le ipotesi di ricerca sui possibili rischi.

La nutrizione, carente o eccessiva, è stato fin dall'inizio il tipo di stimolo più studiato, e il peso alla nascita l'indicatore ritenuto più direttamente legato a quel che è successo da questo punto di vista durante la gestazione. Ma quello che la madre mangia o non mangia durante la gravidanza non è certo l'unica componente a influenzare l'ambiente fetale: c'è il posto in cui vive, quello che respira, il lavoro che fa. I risultati che emergono da questi studi circolano a un ritmo incessante, e molte delle notizie che si leggono sui media («Il diabete della madre in gravidanza legato al sovrappeso delle figlie» oppure «L'inquinamento del traffico quando la donna è incinta danneggia i polmoni del bambino», tanto per citarne un paio) derivano da questo genere di ricerche. A volte suonano scontati, altre inattesi, spesso perfino contraddittori. Prendiamo il fumo, per esempio: non solo i bambini di

madri fumatrici pesano di meno, nascono più di frequente prima del termine e hanno un rischio più alto di morte in culla, cosa che in fondo sembra plausibile in base a quello che sappiamo sui danni delle sigarette. Ma anche: se la madre fuma durante la gravidanza aumenta il rischio che il figlio, a quaranta o cinquant'anni di distanza, e magari senza avere mai toccato una sigaretta, manifesti una capacità polmonare ridotta e i disturbi tipici dei fumatori. Alcuni studi recenti suggeriscono che perfino le basi di alcune malattie considerate tipiche dei fumatori incalliti, dall'enfisema alle bronchiti croniche, potrebbero essere gettate ancora prima della nascita.

Spesso in questo tipo di studi il ragionamento viene fatto anche alla rovescia, prendendo in esame malattie o disturbi comuni nell'infanzia e andando a cercare a ritroso, fin nella vita prenatale, possibili fattori predisponenti. L'asma, i cui casi sembrano essere esplosi tra i bambini negli ultimi decenni, è una delle condizioni più studiate. Perde consistenza l'ipotesi che abbia a che fare, come per un po' si è pensato, soprattutto con un "aggravamento" delle allergie, e ne acquista quella secondo cui ad aumentare il rischio nei bambini sia qualche problema che insorge durante la gravidanza, per esempio l'ipertensione. Di recente si sono alleggeriti gli indizi nei confronti del paracetamolo, uno dei pochi farmaci antifebbrili la cui assunzione viene ammessa con tranquillità durante la gravidanza, che però era stato associato a un aumento del rischio di asma, mentre vengono guardati con sospetto crescente gli antibiotici assunti nei mesi dell'attesa.

Poi c'è l'obesità infantile – secondo le statistiche, in forte aumento in tutti i paesi industrializzati – di cui gli scienziati cercano di rintracciare possibili concause nei nove mesi trascorsi nella pancia: l'obesità e il sovrappeso della madre durante la gravidanza sono un altro dei fattori la cui ombra sembra proiettarsi fino all'età adulta, aumentando

le probabilità per il bambino di essere a sua volta obeso e sovrappeso, e di sviluppare tutte le patologie collegate, dal diabete alle malattie di cuore, al cancro.

Non si tratta solo di teoria: da questi studi si è iniziato a ricavare indicazioni da tradurre in pratica. Alla messa al bando del piombo nella benzina, per esempio, hanno contribuito i dati sui suoi effetti deleteri per lo sviluppo cognitivo dei bambini. Più di recente, l'olio di arachidi è stato eliminato come ingrediente dai prodotti per la pelle dei neonati dopo che si scoperto che l'utilizzo, nei primi sei mesi di vita, di creme che lo contenevano contribuiva allo sviluppo dell'allergia. E le politiche di incoraggiamento all'allattamento al seno, dopo anni di promozione del biberon, si fondano anche sui dati che dimostrano come il latte della mamma sia associato con un quoziente intellettivo più alto dei bambini. Attenzione! Sgombriamo subito il campo dagli equivoci perché l'argomento è delicato: esaminando migliaia di bambini allattati o no al seno, e a parità di altre condizioni, quello che gli studi osservano è una differenza di pochi punti di QI tra i due gruppi che, in apparenza, non può essere spiegata da altri fattori. Cosa incida davvero sull'intelligenza, e ancor più sui risultati che ogni singola persona otterrà nella vita, è una faccenda assai più complessa.

E poi ci sono altre domande scottanti a cui questi studi cercano di dare una risposta, come vedremo meglio nel prossimo capitolo. Per esempio: c'è una soglia sotto la quale l'alcol in gravidanza non fa male? Oppure: il pesce, fonte di sostanze utili per il feto ma anche di inquinanti dannosi come il mercurio, è da consigliare nella dieta?