

# Nascita pretermine e rischio cardiovascolare

Numerose evidenze segnalano che la nascita pretermine si associa con lo sviluppo precoce di fattori di rischio CV, di aterosclerosi precoce e di patologia CV manifesta. È auspicabile che questi dati vengano tenuti presenti al fine di rendere adeguata la strategia di prevenzione primaria e secondaria nel singolo paziente

**Antonio Ferrero** - Responsabile SS Cardiologia - Ospedali Chieri e Carmagnola, ASL T05

**Tecla Marchese** - Clinical Investigator, SC Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL T05

**S**ecundo dati Cedap/Istat del 2016 i neonati pretermine in Italia sono stati circa 32mila, il 6.7% dei 474mila nati totali.

Per nato pretermine si intende un neonato dato alla luce prima della 37° settimana di gestazione (limite 23-24° settimana). Vengono invece definiti:

- neonati "low birth weight", quelli il cui peso alla nascita è compreso tra 1501 e 2500 g;
- neonati "very low birth weight" con peso alla nascita <1500 g;
- neonati "extremely low birth weight" con peso alla nascita <1000 g.

Le prime segnalazioni relative a una possibile associazione tra nascita pretermine e/o basso peso alla nascita e successivo incremento del rischio cardiovascolare (CV) risalgono ai lavori di Hennessy e Alberman alla fine degli anni 90 e a quelli di Irving e Belton del 2000. Ancora, in un lavoro di Dalziel e Parag del 2007, si concludeva che: "gli adulti nati moderatamente pretermine hanno un rischio aumentato di sviluppare ipertensione arteriosa e insulino-resistenza a 30 anni di età. La nascita pretermine piuttosto che la scarsa crescita fe-

tale è il principale fattore determinante di questa associazione"

## ► Nascita pretermine e diabete

L'associazione tra nascita prematura e diabete è stata documentata da "The Helsinki birth cohort study" di Kajantie E, Osmond C, condotto su 13.345 soggetti di ambo i sessi, ove si è concluso che "la nascita pretermine prima delle 35 settimane di gestazione è associata ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2 nella vita adulta. Il rischio è indipendente da quello associato alla crescita fetale lenta".

La correlazione tra diabete e peso è particolarmente evidente per un peso <3 kg (odd ratio 0.75 per kg). Possibili ragioni di questa associazione sono state individuate nell'insulino-resistenza e nella ridotta funzione beta cellulare. Rotteveel et al. associano inoltre questo pattern a sviluppo di obesità e ipertensione arteriosa.

Recentemente Paz Levy, Shneier et al. hanno concluso uno studio su una coorte di più di 225.000 nati a termine e prematuri in cui si evince che le nascite pretermine

sono associate a più alti tassi di morbilità endocrina e metabolica pediatrica e a lungo termine rispetto ai nati a termine. Questa associazione può essere dovuta all'assenza di piena maturità dell'asse ormonale o, in alternativa, suggerire una sottostante disfunzione endocrina fetale come meccanismo iniziale responsabile della nascita spontanea precoce.

## ► Nascita pretermine e ipertensione arteriosa

Studi condotti con ABPM (Keizer Venn, Kleiveld) hanno dimostrato valori medi di PA sistolica diurna più elevati in soggetti adulti nati pretermine rispetto a un gruppo analogo di adulti nati a termine.

Analogamente è stata individuata un'associazione con lo sviluppo di ipertensione sistolica giovanile e pattern non dipper.

La patogenesi multifattoriale viene riferita a imperfezione del processo di maturazione renale con nefrogenesi incompleta e riduzione della capacità di filtrazione che induce iperfiltrazione e sclerosi glomerulare precoce nei nefroni attivi.

Ulteriori ipotesi patogenetiche coinvolgono una attivazione/sovra-espressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, una maggiore rigidità arteriolare secondaria al ridotto contenuto di elastina e, inoltre, all'attivazione surrenalica con iperincrizione di aldosterone e incremento del drive simpatico (Mercurio).

▶ **Altri fattori di rischio cardiovascolari**

L'obesità e il sovrappeso sono spesso presenti in seguito all'iper-nutrizione post-natale e forse associati a difetti di assorbimento e metabolici, secondo quello che è stato definito da Barker il "Thrifty Phenotype" (figura 1).

Ampi studi di coorte hanno inoltre evidenziato un'associazione inversa tra valori di colesterolemia nell'adulto e peso alla nascita nei soggetti maschi, così come è stata evidenziata una tendenza all'aterosclerosi precoce valutata come riduzione della *flow mediated*

*dilatation*, espressione di disfunzione endoteliale.

▶ **Conclusioni**

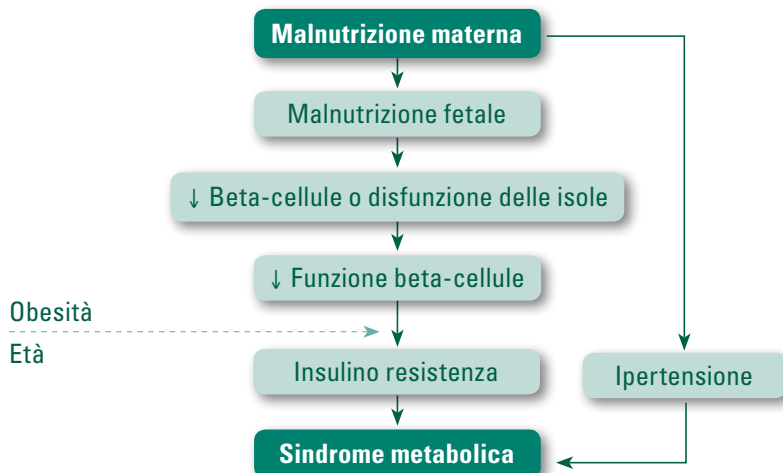
Negli ultimi decenni si sono accumulate evidenze che la nascita pretermine si associa con lo sviluppo precoce di fattori di rischio CV, di aterosclerosi precoce e di patologia CV manifesta rispetto ai pari età nati a termine. Questo dato non è però ancora forse adeguatamente noto alla classe medica. È auspicabile che, viceversa, venga tenuto in conto al fine di rendere adeguata la strategia di prevenzione primaria e secondaria nel singolo paziente caratterizzato da questa condizione.

A corollario dell'articolo, si può aggiungere che i fattori di rischio descritti, non solo il diabete, sono correlati anche al basso peso alla nascita (i cosiddetti bimbi nati SGA). Oltre ai problemi di statura, il bambino SGA può presentare alterazioni endocrino-metaboliche, immunologiche, cardiovascolari e

neuropsichiche a breve e lungo termine, che possono manifestarsi durante il periodo neonatale, l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta. I meccanismi fisiopatologici dell'associazione tra vita fetale e malattie dell'adulto non sono noti. Un ambiente intrauterino "avverso", ossia che implichi una denutrizione fetale, induce il feto a modificarsi in senso adattativo per consentire almeno ad alcuni organi nobili di svilupparsi adeguatamente a discapito di tessuti meno importanti. Tuttavia questo adattamento, finalizzato alla sopravvivenza del feto, comporta conseguenze immediate e a lungo termine. I bambini nati SGA nel corso della prima e della seconda infanzia presentano spesso scarso appetito e scarso accrescimento ponderale. Al contrario, una percentuale di loro dopo la seconda infanzia presenta un eccessivo incremento del peso e un aumentato rischio di sviluppare la cosiddetta sindrome metabolica.

**Figura 1**

**DMT2: l'ipotesi del "Thrifty Phenotype"\***



\* Fenotipo frugale e parsimonioso

*Int J Epidemiol* 2013; 42: 1215-22

**Bibliografia**

- Albertsson-Wikland K et al. *Acta Paediatr* 1994; 399: 64-70.
- Bassareo PP et al. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; Suppl 3: 121-4.
- Bayrakci US et al. *J Pediatr* 2007; 151:399-403.
- Dalziel SR et al. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 907-15.
- Davies AA et al. *Circulation* 2004; 110: 1258-62.
- Hales CN, Barker DJ. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1215-22.
- Hennessy E, Alberman, E. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 562-570.
- Kajantie E et al. *Diabetes Care* 2010; 33: 2623-5.
- Keijzer-Veen M et al. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 542-51.
- Irving RJ et al. *Lancet* 2000; 355: 2135-6.
- Mercurio G, Bassareo PP. *Cuore e Vasi* 2017; 2-4: 3-9.
- Monteiro PO, Victoria CG. *Obes Rev* 2005; 6:143-54.
- Owen CG et al. *Pediatrics* 2003; 111: 1081-9.
- Paz Levy D et al. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 588.e1-588.e11.
- Rogers I, EURO-BLCS Study Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:755-77.
- Rotteveel J et al. *Pediatrics* 2008; 122: 313-21.
- Weiss R et al. *N Engl J Med* 2004; 23: 2362-74.
- [www.fondazionezero.org/glossario/vita-fetale](http://www.fondazionezero.org/glossario/vita-fetale)