

Anemia materna nel terzo trimestre di gravidanza e peso fetale:

ci sono differenze tra maschi e femmine?

Cinzia Orlandini¹, Michela Torricelli¹, Nicoletta Spirito², Lucia Alaimo¹, Mariarosaria Di Tommaso³, Felice Petraglia¹, Antonio Ragusa²

¹Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Siena, Italy; ²Department of Obstetric and Gynecology, Ospedale Apuane, Massa Carrara, Italy. ³Department of Health Sciences--Division of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology and Nursing Science, University of Florence, Florence, Italy

Razionale: La presenza di anemia è una delle condizioni patologiche più frequenti e diffuse nel mondo. Nel 2002 l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha stimato che l'anemia sideropenica, derivante dalla carenza di ferro, ha rappresentato uno dei dieci fattori di rischio più importanti per la salute pubblica mondiale sia nei paesi industrializzati che non, contribuendo al carico globale di malattie, soprattutto nelle categorie a rischio quali bambini in età prescolare e donne in gravidanza, con incremento sia della morbilità che della mortalità globale (1). Durante il corso della gravidanza, il riscontro di anemia sideropenica è un evento molto comune poiché interessa il 20-40% delle gestanti (2-4) e rappresenta un importante fattore di rischio per l'outcome neonatale. In accordo con il WHO (World Health Organization), si definisce anemia in gravidanza livelli di emoglobina (Hb) <11,0 g/dl nel primo e nel terzo trimestre di gravidanza e valori di Hb<10.5g/dl nel secondo trimestre (5,6).

In corso di gravidanza, la placenta svolge un ruolo attivo sia nel trasporto che nel consumo di ossigeno ed è proprio dalla concorrenza tra queste due importanti e differenti funzioni che deriva la quantità di ossigeno disponibile, in particolare quando, in presenza di condizioni ambientali sfavorevoli, le risorse a disposizione sono limitate (2,7). Poiché in gravidanza sia la quantità di ferro assorbito con la dieta che quello mobilizzato dalle riserve nell'organismo è solitamente insufficiente per soddisfare le richieste, la carenza di questo rappresenta una delle cause più comuni di anemia materna durante la gestazione (8,9). Studi presenti in letteratura hanno dimostrato che durante la gravidanza il ferro viene accumulato nel feto per mezzo di meccanismi protettivi placentari, con un meccanismo che agisce contro gradiente di concentrazione. In condizioni fisiologiche dunque, la placenta agisce minimizzando gli stati di carenza di ferro attraverso una up-regolazione dei geni e dunque delle proteine coinvolte nel metabolismo del ferro (10). Il recettore della transferrina (TFRC) è una proteina fondamentale per il trasferimento del ferro attraverso la placenta; si tratta infatti di una proteina localizzata a livello delle membrane trofoblastiche che assorbe ed internalizza la transferrina in forma diferrica (11,12). Purtroppo però, data la complessità della regolazione sia pre- che post-trascrizionale, questi meccanismi di controllo non sono tutt'oggi completamente conosciuti. Inoltre, le conoscenze sul rapporto anemia materna ed esito della gravidanza sono

ancora contraddittorie: diversi studi hanno dimostrato che il parto prematuro, i feti piccoli per l'età gestazionale e il basso peso alla nascita sono aumentati nelle gestanti anemiche in modo direttamente proporzionale alla gravità del deficit di Hb (8,13) infatti livelli di Hb compresi tra 8,0 e 9,9 g/dl espongono le gestanti ad un rischio significativamente più elevato di outcome neonatale avverso se confrontati con livelli di Hb compresi tra 10,0 e 11,9 g/dl (14). D'altro canto, studi recenti dimostrano che il riscontro di scarse riserve di ferro e di anemia lieve a inizio gravidanza non si associa ad esiti materni e perinatali avversi (15,16).

Obiettivo: Lo scopo dello studio è quello di valutare la correlazione tra la presenza di anemia materna lieve nel terzo trimestre di gravidanza e il peso fetale alla nascita in donne sane, con gravidanza fisiologica fino al termine, tenendo in considerazione il sesso fetale.

Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo nel quale sono state incluse 1691 gestanti afferite alla clinica ostetrica e Ginecologica di Siena dal 1 Gennaio 2014 al 30 Giugno 2015. Criteri di inclusione: concepimento spontaneo, epoca gestazionale al momento del parto ≥ 37 settimane, gravidanza singola. Criteri di esclusione: patologie pre-gravidiche (disordini ipertensivi, diabete, patologie ematologiche, patologie infiammatorie intestinali), patologie della gravidanza (ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, ritardo di crescita intrauterino), malformazioni fetali e fumo di sigaretta materno. In accordo con la definizione di anemia in gravidanza del WHO, 42 gestanti sono state escluse dallo studio per il riscontro di anemia materna già nel corso del primo trimestre di gravidanza. La popolazione finale inclusa nello studio comprendeva dunque 1131 gestanti che, sulla base dei valori di Hb riscontrati nel terzo trimestre di gravidanza, tra le 35⁺⁰ e le 36⁺⁶ settimane di gestazione, sono state suddivise in due gruppi: Gruppo A (n=156) con valori di Hb ≤ 11 g/dl e Gruppo B (n=975) con valori di Hb $\geq 11,1$ g/dl. Le gestanti appartenenti al Gruppo A mostravano una condizione di anemia lieve, definita come valori di Hb ≥ 9 g/dl e ≤ 11 g/dl. Nessuna paziente mostrava anemia severa. Nel corso della gravidanza tutte le pazienti incluse nello studio avevano assunto multivitaminici. Sono state valutate inoltre le caratteristiche materne, la parità, i valori ematologici e l'outcome neonatale. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il Fisher's exact test ed Unpaired t test. Valori della $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati: Il sesso dei neonati è risultato omogeneo tra i due gruppi considerati, Gruppo A: maschi 84/156 (53.8%) e femmine 72/156 (46.2%); Gruppo B: maschi 503/975 (51.6%) e femmine 472/975 (48.4%). Il peso medio alla nascita era maggiore ($p=0.004$) nei neonati del Gruppo A rispetto a quelli del Gruppo B (3406 ± 380 g vs 3305 ± 410 g); inoltre, considerando il sesso fetale, i neonati di sesso femminile delle gestanti appartenenti al Gruppo A mostravano un peso alla nascita maggiore ($p=0.01$) rispetto al Gruppo B (3441 ± 375 g vs 3225 ± 383 g). Nessuna differenza

statisticamente significativa è stata evidenziata dal confronto del peso dei neonati di sesso maschile tra i due gruppi. Dalla valutazione dell'andamento del travaglio di parto e del parto è emerso che le gestanti del Gruppo A, mostravano un più alto tasso di taglio cesareo urgente ($p=0.006$) rispetto al gruppo di controllo, in particolare, se il neonato era di sesso maschile ($p=0.03$). La presenza di emodiluizione plasmatica è risultata maggiore nel Gruppo A rispetto al Gruppo B indipendentemente dal sesso del neonato ($p<0.0001$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i due gruppi in termini di età materna al momento del parto, settimane e BMI al parto, emorragia post-partum e Apgar score al V minuto dopo la nascita.

Conclusioni: Il presente studio mostra che la presenza di anemia materna lieve nel terzo trimestre di gravidanza correla con un maggior peso fetale alla nascita (16-18). Inoltre, sebbene il peso neonatale risulti adeguato in entrambi i gruppi, la forza del nostro studio è aver evidenziato che la presenza di anemia materna lieve a termine di gravidanza, in pazienti con decorso fisiologico della gestazione, influenza la crescita fetale ed in particolare quella dei neonati di sesso femminile. Sebbene la placenta venga tutt'oggi considerata un organo "asessuato", è stato ampiamente dimostrato che feti di sesso diverso rispondono a condizioni ambientali stressogene attuando strategie adattative differenti (19,20). Recenti studi sulla placenta hanno evidenziato che in condizioni ambientali non ottimali, i feti di sesso maschile attuano meccanismi placentari adattativi di tipo minimalista caratterizzati da minime modificazioni sia nell'espressione genica che proteica. Al contrario, i feti di sesso femminile attuano strategie adattative più complesse con numerosi cambiamenti che garantiscono una migliore risposta adattativa ad un successivo evento stressogeno (21,22). Sulla base di queste evidenze, supponiamo che l'aumentata espressione del recettore placentare della transferrina, come meccanismo di compenso in risposta all'anemia materna sia differente in base al sesso fetale. La presenza di anemia materna correla con un più alto tasso di taglio cesareo urgente in corso di travaglio di parto, in particolare, nei feti di sesso maschile, facendo supporre che i ridotti meccanismi di compenso all'anemia durante la gestazione rendono questi neonati più vulnerabili rispetto alle loro sorelle. Sebbene le basi fisiopatologiche di questo fenomeno non siano ancora del tutto note, la correlazione tra sesso fetale e anemia materna lieve nel terzo trimestre di gravidanza potrebbe aggiungere importanti informazioni prognostiche in relazione all'outcome fetale.

Bibliografia:

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-54.
2. Lelic M, Bogdanovic G, Ramic S, Brkicevic E. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns. *Med Arh.* 2014;68:184-7.
3. Montoya RJ, Castelazo ME, Valerio CE. et al. Review by expert group in the diagnosis and treatment of anemia in pregnant women. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80: 563-580.
4. Alquaiz AM, Gad MA, Khoja TA. et al. The prevalence of anemia and associated factors in childbearing age women in Riyadh, Saudi Arabia. *J Nutr Metab.* 2013.
5. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001. 132 (WHO/ NHD/01.3).
6. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization, 2011 (WHO/ NMH/NHD/MNM/11.1).
7. Murray AJ. Oxygen delivery and fetal-placental growth: beyond a question of supply and demand. *Placenta.* 2012; 33: 16-22.
8. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122:182-6.
9. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;3-24. Review.
10. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition.* 2011;27:65-72.
11. Verrijt CEH, Kroos MJ, Huijskes-Heins MI, Cleton-Soeteman MI, van Run PR, van Eijk HG, et al. Accumulation and release of iron in polarly and non-polarly cultured trophoblast cells isolated from human term placentas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86:73-81.
12. Bastin J, Drakesmith H, Rees M, Sargent I, Townsend A. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver. *Br J Haematol.* 2006;134:532e43.
- 13- H.Hamalainen, K.Hakkarainen, S.Heinonen. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clinical Nutrition.* 2003;22:271–275.
14. Menon KC, Ferguson EL, Thomson CD, Gray AR, Zodpey S, Saraf A, Das PK, Skeaff SA. Effects of anemia at different stages of gestation on infant outcomes. *Nutrition.* 2016;32:61-5.
15. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. Anemia-prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med.* 2012;23:529-33
16. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition.* 2011;27:65-72.

17. Kaur M, Chauhan A, Manzar MD, Rajput MM. Maternal Anaemia and Neonatal Outcome: A Prospective Study on Urban Pregnant Women. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:4-8.
18. Ervasti M, Sankilampi U, Heinonen S, Punnonen K. Early signs of maternal iron deficiency do not influence the iron status of the newborn, but are associated with higher infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:83-90.
19. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta.* 2010;31:S33-9.
20. Di Renzo GC, Picchiassi E, Coata G, Clerici G, Brillo E. Is there a sex of the placenta? *JPNIM.* 2015;4:1-6.
21. Baergen RN. The placenta as witness. *Clin Perinatol.* 2007;34:393-407.
22. Murray AJ. Oxygen delivery and fetal-placental growth: beyond a question of supply and demand. *Placenta.* 2012; 33(2): 16-22.