

La Medicina Genere-Specifica nella pratica riproduttiva: esempi per la salute vascolare e metabolica

Rossella E. Nappi

Centro di Medicina della Riproduzione, Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa, IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

Introduzione

Parlare di Medicina Genere-Specifica nella pratica del ginecologo sembra superfluo e poco appropriato se ci si basa sulla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che identifica la **Medicina di Genere** come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. La medicina così intesa è volta a descrivere le differenze del medesimo stato morboso in termini di sintomi, decorso, tipo di terapia e risposta clinica, oltre che di prevalenza, incidenza e prevenzione in relazione al genere ¹. Dunque, il ginecologo come medico della donna non può che avere una visione mono-oculare che, all'apparenza, poco si adatta all'approccio stereoscopico della Medicina di Genere che si caratterizza per la sua dimensione trasversale nel ciclo vitale di tutti gli esseri umani. Lo stesso potrebbe applicarsi anche al ruolo del laureato in ostetricia e di tutte le professionalità che si prendono cura prevalentemente del benessere psico-fisico femminile. Il ginecologo ha, però, l'enorme privilegio di poter osservare l'evolversi del genere dalla vita intrauterina in avanti in entrambi i sessi, oltre che di seguire passo per passo la salute della donna in un'ottica multidisciplinare nel corso delle tappe critiche della vita riproduttiva (menarca, gravidanza, menopausa) e delle sue varie vicissitudini (infertilità, complicanze ostetriche, esaurimento ovarico prematuro), incluse le varianti naturali del comportamento sessuale e le disforie di genere. Il ginecologo moderno ha, infatti, superato la "sindrome

del bikini" e, al di là del ruolo proprio nel percorso di prevenzione, diagnosi e cura relativo agli organi riproduttivi (utero, ovaie, mammella), possiede una visione evolutiva e integrata che lo pone nella posizione di "screener" di possibili vulnerabilità di genere, fortemente connesse alla riproduzione stessa e ai sistemi neuroendocrini di regolazione, che abbracciano però ambiti assai svariati in un contesto multi-etnico e possono contribuire a influenzare il maggior carico di disabilità relativo alla prolungata longevità femminile nel nostro Paese ². Uno degli esempi più calzanti, oltre che di grande rilevanza nelle politiche socio-sanitarie stante la dimensione epidemica del problema, è quello della **promozione della salute vascolare e metabolica**, ma un discorso analogo sarebbe possibile sul versante osteoarticolare e neurodegenerativo. Nel corso di quella che viene definita la **"well-woman visit"**, il ginecologo ha un'opportunità formidabile di *counseling* preventivo che può svolgere ben oltre il suo compito in tema di salute riproduttiva e sessuale, anche soltanto perché dovrebbe misurare sempre la pressione arteriosa e prendere nota del peso corporeo prima di prescrivere una terapia ormonale o nel corso della gestazione ³. Oltre a orientare verso il mantenimento di un sano stile di vita, correggendo le eventuali carenze alimentari e istruendo a contenere i fattori di rischio tradizionali comuni a entrambi i generi quali il fumo di sigaretta, l'inattività fisica, il sovrappeso, l'obesità ogni qual volta la donna viene in consultazione per la pianificazione preconcezionale, il follow-up postpartum, lo stato menopausale, lo screening oncologico, ecc., il ginecologo ha,

poi, la possibilità, raccogliendo un'anamnesi completa, di riconoscere fattori di rischio non classici correlati alla riproduzione femminile, per esempio il peso alla nascita, l'età del menarca, il parto prematuro, il diabete e l'ipertensione gestazionale, la sindrome dell'ovaio policistico, l'aborto ricorrente, la menopausa precoce, le terapie adiuvanti per il tumore della mammella, e di natura non riproduttiva, ma più frequenti nella donna, quali per esempio l'emicrania, la depressione, le malattie autoimmuni ⁴. Attraverso l'identificazione di fenotipi clinici a maggior rischio, il ginecologo può, dunque, realmente contribuire alla ottimizzazione delle risorse in percorsi assistenziali mirati. Inoltre, quale presenza costante nella vita femminile, il ginecologo può espletare compiti fondamentali nell'identificazione di aree critiche per la donna, dalla sicurezza dell'ambiente di lavoro alla protezione della fertilità, dalle sperimentazioni farmacologiche alla violenza domestica, per fare solo alcuni esempi.

Esempi riproduttivi per la salute vascolare e metabolica

Il legame tra fertilità, parità e salute femminile a lungo termine è assai complesso e coinvolge fattori genetici ed epigenetici di varia natura. In sintesi, bisognerebbe considerare al contempo l'impatto della nulliparità sugli eventi avversi futuri, le potenziali conseguenze delle condizioni patologiche che portano a infertilità, i rischi derivanti dalle terapie per favorire la fertilità, il ruolo negativo delle principali sindromi ostetriche e gli effetti protettivi delle gravidanze normodecorse a termine. Tale caleidoscopica impresa è, poi, banalmente complicata

dall'età di ricerca della prima gravidanza che è sempre più avanti negli anni nei Paesi a economie avanzate, mentre resta bassa nei Paesi in via di sviluppo; in entrambi i casi il fattore socio-economico gioca, in tema di salute materno-infantile, un ruolo molto forte e di segno opposto, anche se talune complicanze nelle due fasce più estreme di età vanno nella medesima direzione ⁵. Sono molti i processi patologici associati a infertilità e un fondamentale esempio riproduttivo per la salute vascolare e metabolica è rappresentato dalla **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**, una comune sindrome endocrina che può interessare fino al 10% delle donne in età fertile. La PCOS è caratterizzata da anovulazione cronica, eccesso di ormoni androgeni, alterazioni metaboliche e, a oggi, viene sempre più considerata una patologia multi-sistemica nell'arco dell'intera vita femminile, dalla vita intrauterina in avanti. Le donne con PCOS hanno dimostrato un più elevato rischio di resistenza insulinica, iperinsulinemia e intolleranza glicemica, displipidemia, stato pretrombotico, fattori che possono tradursi in un più alto tasso di diabete mellito tipo II (DMII), di steatosi epatica non alcolica, di aterosclerosi subclinica, di disfunzione endoteliale, di sindrome delle apnee notturne, di patologia cardiovascolare e di iperplasia endometriale rispetto a donne di pari età e indice di massa corporea senza la sindrome. Anche i disturbi del tono dell'umore, soprattutto della sfera ansioso-depressiva, sono più frequenti nella PCOS, condizionando in modo significativo la qualità e lo stile della loro vita. Questi dati si correlano, inoltre, con un rischio aumentato di **diabete gestazionale e di ipertensione gestazionale/preeclampsia**, due importanti complicanze ostetriche che sono in grado di influenzare il peso dell'individuo alla nascita, una variabile a sua volta fortemente connessa con le curve di crescita in età pediatrica e, in seguito, con il tasso di fertilità e il rischio vascolare e metabolico nell'adulto ⁶. La gravidanza rappresenta una sorta di "stress test" per la propria vita modulato dall'età materna, dall'indice di massa corporea e da numerose condizioni mediche e fattori di rischio preesistenti che nel loro insieme contribuiscono a uno stato sfavorevole alla riproduzione. Non abbiamo ancora certezze se lo stato gravidico possa contri-

buire a smascherare patologie vascolari o metaboliche sotto soglia, oppure indurre esso stesso un danno endoteliale vascolare, soprattutto al microcircolo, scatenando risposte infiammatorie/autoimmunitarie, ma è indubbio che un'anamnesi positiva per diabete e ipertensione gestazionale segna un rischio genere-specifico aumentato nelle epoche successive, come riportato in tutte le più importanti linee guida per la prevenzione cardio-cerebrovascolare. Fino al 70% delle donne che hanno avuto il diabete gestazionale può sviluppare un DMII entro 5 anni dalla gravidanza. Inoltre, donne con pregressa preeclampsia dimostrano circa 4 volte il rischio di sviluppare DMII e circa 11 volte il rischio di manifestare ipertensione arteriosa meritevole di terapia farmacologica. Da ultimo, il rischio acquisito durante la gestazione nelle nate da madre con sindrome metabolica, al di là della predisposizione genetica individuale, può andare a slatentizzarsi in situazioni che portano a superare la soglia patologica nel corso della vita, come per esempio la propria stessa gravidanza ⁷. È interessante osservare che le **gravidanze ottenute da tecniche di procreazione medicalmente assistita** sono complicate da un più alto tasso di conseguenze materne e fetali avverse che, probabilmente, non è soltanto ascrivibile al fattore età materna e alla possibile gemellarità, ma anche alle patologie di fondo che condizionano l'infertilità, un dato emergente pure nel sesso maschile. L'**aborto spontaneo**, soprattutto se ricorrente, sembra rappresentare un altro rischio significativo di patologia coronarica, un dato che potrebbe essere mediato dalla presenza di uno stato trombofilico e/o immunologico associato, oltre che da patologie metaboliche sottostanti. Interessante poi che le **patologie autoimmuni sistemiche**, condizioni notoriamente implicate di per sé nel rischio cardio-cerebrovascolare, si possano associare anch'esse, pur se presenti in forma subclinica, a un rischio elevato di sviluppare complicanze della gravidanza, quali restrizione di crescita intrauterina, preeclampsia, diabete gestazionale, parto pretermine ^{2 4 5 7}. Un dato simile è emerso nel caso di un'anamnesi positiva per **emicrania con aura**, caratterizzata da sintomi neurologici, più frequentemente di tipo visivo (spettri di fortificazione o scotomi negativi), talora sensitivi, motori e del linguaggio, che

s'instaurano nel giro di alcuni minuti e durano in genere non più di 60 minuti, soprattutto in caso di mancato miglioramento, peggioramento o di comparsa *de novo* nel corso della gestazione. Tale fattore noto di rischio cardio-cerebrovascolare aumenta di circa 3 volte il rischio di ipertensione gestazionale/preeclampsia, soprattutto quando la cefalea tende a persistere nel corso della gravidanza, un dato che si ripercuote anche sugli esiti neonatali ⁸.

Altre patologie riproduttive, ancora oggetto di intensa ricerca scientifica, sono state messe in relazione con lo stato di salute vascolare e metabolica per cause intrinseche ed estrinseche, quali per esempio l'endometriosi e i fibromi uterini. Nel caso dell'**endometriosi**, una condizione ginecologica benigna che interessa circa il 10% delle donne in età fertile e che comporta dolore pelvico cronico e infertilità in conseguenza del sanguinamento ripetuto di tessuto endometriale ectopico, sembrerebbe essere l'**infiammazione multi-sistemica**, con aumento di disfunzione endoteliale e di aterosclerosi, a mediare l'associazione con il rischio cardiovascolare. Nel caso dei **fibromi uterini**, patologia di assai frequente riscontro nella vita fertile, il sanguinamento abbondante, presente in più del 70% dei casi, è il fattore più probabile di aumento del rischio di mortalità per tutte le cause, comprese le sindromi coronariche acute e l'ictus, in conseguenza del tasso più che doppio di **anemia sideropenica cronica**. Non si può escludere che entrino in gioco pure fattori endocrini come l'**esaurimento ovarico prematuro** spontaneo, a seguito dell'infiammazione cronica come nel caso dell'endometriosi, o iatrogeno per il più frequente ricorso alla chirurgia pelvica in entrambe le patologie ⁵. È di estremo interesse il dato che associa l'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare con una scadente **riserva ovarica**, documentabile mediante marcatori quali valori elevati di FSH in fase follicolare precoce, bassa conta dei follicoli antrali e valori ai limiti inferiori del metodo di misurazione dell'ormone antimulleriano (AMH), una glicoproteina secreta dai follicoli quiescenti in attesa della selezione ovulatoria. Tale evidenza è in linea con una solida letteratura che ha identificato nella **menopausa prematura spontanea** (prima dei 40 anni) e nella **menopausa iatrogena** un fattore potente di rischio vascolare e metaboli-

co, oltre che osseo, tanto più evidente quanto più la donna presenta sintomi menopausali significativi sul versante vasomotorio. Infatti le **vampate di calore moderate-severe** rappresentano un **bio-marcatore** molto sensibile dei rischi di salute a lungo termine correlabili alla carenza ormonale e una correzione della stessa, entro i primi 10 anni dall'età della menopausa, mediante terapie ormonali personalizzate è in grado di prevenirli sul versante vascolare favorendo pure la qualità della vita e la salute ossea⁹. I dati epidemiologici descrivono, infatti, un pareggio dei principali rischi cardio-cerebrovascolari tra i due sessi intorno ai 65 anni di età, a causa della perdita progressiva degli effetti benefici degli ormoni sessuali, in particolare degli estrogeni, legati, in senso generale, alla loro attività vasoattiva e metabolica molto potente in età fertile. In donne con prolungati stati di amenorrea di natura ipotalamica e bassi livelli estrogenici si è confermata l'evidenza di un maggior rischio vascolare in età più giovane¹⁰.

La selezione di una coorte di donne ad alto rischio come quella sovramenzionata, che ha per altro generalmente un maggior bisogno di terapie ormonali nella vita fertile e nella postmenopausa per contrastare sintomi e patologie, rappresenta una occasione unica di riduzione e sorveglianza dei rischi vascolari, utilizzando, qualora necessario,

approcci farmacologici e non farmacologici con il miglior rapporto rischio-beneficio possibile. Infine, nell'ottica della Medicina Genere-Specifica è davvero di fondamentale importanza ricordare che un atteggiamento aggressivo nella prevenzione del DMII esercita un impatto significativo soprattutto nella donna, dal momento che il rischio cardiovascolare è da 3 a 5 volte più alto rispetto alle donne non diabetiche, e il peso del diabete nell'insorgenza degli eventi vascolari e nelle loro complicanze è circa doppio nelle donne rispetto agli uomini, in particolar modo in età postmenopausale¹⁰. In conclusione, il controllo del peso corporeo e la promozione di stili di vita a basso rischio vascolare e metabolico fin dalla più tenera età (nel ventre materno) rappresentano una opportunità a basso costo per una prevenzione efficace di genere che investe anche altre aree della salute, in particolare sul piano oncologico, alla quale il **medico della riproduzione** può contribuire in modo proattivo operando di concerto con il medico di medicina generale.

Bibliografia

¹ Ostan R, Monti D, Guerresi P, et al. *Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine*. Clin Sci (Lond) 2016;130:1711-25.

² Ehrenthal DB, Catov JM. *Importance of engaging obstetrician/gynecologists in cardiovascular disease prevention*. Curr Opin Cardiol 2013;28:547-53.

³ ACOG Committee Opinion. No. 755. Committee on Gynecologic Practice. *Well-Woman Visit*. Obstet Gynecol 2018;132:e181-6.

⁴ Sciomer S, Moscucci F, Maffei S, et al. *Prevention of cardiovascular risk factors in women: the lifestyle paradox and stereotypes we need to defeat*. Eur J Prev Cardiol 2018 Oct 29;2047487318810560. doi: 10.1177/2047487318810560.

⁵ Senapati S. *Infertility: a marker of future health risk in women?* Fertil Steril 2018;110:783-9.

⁶ Welt CK, Carmina E. *Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4629-38.

⁷ Wenger NK. *Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors*. Am J Cardiol 2014;113:406-9.

⁸ Nappi RE, Albani F, Sances G, et al. *Headaches during pregnancy*. Curr Pain Headache Rep 2011;15:289-94.

⁹ Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. *Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases?* Climacteric 2017;20:306-12.

¹⁰ Stevenson JC. *A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement*. Maturitas 2011;70:197-205.

Il parere del Medico di Medicina Generale

I cambiamenti in atto nel panorama demografico mondiale e italiano, in particolare, impongono alla classe medica un'attenzione speciale alle patologie croniche, vista non solo la crescita dell'età media ma, soprattutto, la prevalenza delle più comuni malattie croniche relative alla sfera cardiovascolare (CV) e metabolica, prima di tutto, ma anche a quella osteoarticolare. Si impongono alla classe medica anche dei cambiamenti di visione e di comportamento con un maggior impegno sul versante della prevenzione e su quello della cura a lungo termine di patologie che possono durare anche più della metà della vita di una persona. La prevenzione è fondamentale per rallentare lo sviluppo di queste patologie e la loro cronicizzazione: i medici di medicina generale in questo campo sono un osservatorio privilegiato, avendo la possibilità di vedere i pazienti in molte occasioni anche in buona salute. Inoltre, le nuove organizzazioni della Medicina Generale, strutturate con personale di studio e infermieri, sono in grado di intercettare un maggior numero di pazienti e di fornire loro *counseling* strutturato sugli stili di vita sani, monitorando nel tempo i risultati degli sforzi intrapresi. Nella salute genere-specifica l'azione preventiva richiede anche una buona collaborazione con gli specialisti, che pur intercettando la donna in occasione di specifiche patologie, possono porre particolare attenzione a indicatori di possibili patologie CV, come, ad esempio, la sindrome dell'ovaio policistico, la preeclampsia gravidica o il diabete gravidico che, esordendo in età giovanile, rischiano di non essere tenute nella giusta considerazione come potenziali fattori di rischio. Considerare le diverse patologie della sfera femminile permetterà ai medici di famiglia di comporre un quadro di rischio CV più completo, anche in considerazione del fatto che i fattori di rischio (FDR) di norma considerati (fumo, indice di massa corporea, familiarità, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia...) non sempre permettono di collocare le donne in una fascia di rischio appropriata, visto che le complicanze nel genere femminile tendono a svilupparsi più tardi negli anni. Tutti gli operatori sanitari che vengano a contatto con le donne, in particolare in età postmenopausale, dovrebbero, quindi, essere preparati e attenti a un'accurata anamnesi ginecologica e a una ricerca dei FDR CV per comporre quel puzzle che permetta una corretta identificazione del rischio.

Raffaella Michieli
Segretario Nazionale SIMG