

ALIMENTAZIONE E RIPRODUZIONE

Disturbi dell'alimentazione e infertilità

La fertilità non è gratuita, comporta un importante costo energetico per la donna e necessita di equilibrio metabolico, al fine della tutela della prole

All'interno dei rapporti patologici tra alimentazione e riproduzione distinguiamo due grandi gruppi: i disturbi del comportamento alimentare (DCA) e le alterazioni della qualità dei gameti dovute a stili di vita inadeguati. In realtà, la fisiopatologia sottostante ai problemi riproduttivi non è molto diversa nei due gruppi, ma diversa è la patologia di pertinenza psichiatrica che è presente nei DCA, mentre nel caso degli stili di vita inadeguati sono in gioco complesse dinamiche sociali e personali fino a costituire abitudini malsane, poco idonee a sostenere con successo un progetto riproduttivo.

I disturbi del comportamento alimentare comprendono l'anoressia (AN), la bulimia (BN, cioè abbuffate seguite da condotte di eliminazione), le abbuffate senza metodi di compenso (Binge Eating o BE) e i DCA non altrimenti specificati (ED-NOS, ovvero l'alimentazione notturna, la pica, la ruminazione, ecc.), mentre gli stili di vita inadeguati comportano squilibri tra nutrizione e spesa energetica, sia in difetto (per carenze alimentari o per intensa attività fisica), sia in eccesso (per vita sedentaria associata ad eccesso calorico e abuso di cibi).

Questi due comportamenti patologici, che si possono sovrapporre e/o susseguire nella stessa persona, comportano danni riproduttivi, poiché il processo riproduttivo è intimamente connesso con l'apporto nutrizionale e le scorte energetiche. L'apporto di cibo non è sempre stato costante durante l'Evoluzione Umana, pertanto si sono sviluppati meccanismi in grado di adattare rapidamente l'individuo alle condizioni presenti. **L'impostazione epigenetica**, ovvero la risposta rapida di adattamento all'ambiente, a livello delle nostre cellule germinali avviene durante la nostra vita prenatale: proprio durante la gametogenesi e subito dopo la fertilizzazione ci si trova in una importantissima "finestra" di percezione dell'ambiente in grado di determinare cambi adattativi della funzione metabolica nell'embrione e quindi nella prole a lungo termine. Ciò consente di fornire alla prole i mezzi per corrispondere al meglio all'ambiente dal punto di vista nutrizionale, per potersi a sua volta riprodurre anche se il cibo non è abbondante: in tal modo siamo sufficientemente protetti contro la carenza e ben poco dall'abbondanza.

Come ginecologi veniamo in contatto con tali problematiche: infatti, a causa di questo meccanismo evolutivo, sovente incontriamo pazienti infertili che nel corso della loro vita non hanno più rispettato l'impostazione di sobrietà che si de-

CLEMENTINA PERIS

Già Responsabile
Prevenzione
e Terapia della Sterilità
di Coppia - Servizio
di Ginecologia
Endocrinologica,
Ospedale S. Anna di Torino

“**Disturbi del comportamento alimentare e stili di vita inadeguati: due comportamenti patologici che si possono sovrapporre e/o susseguire nella stessa persona e che comportano danni riproduttivi poiché il processo riproduttivo è intimamente connesso con l'apporto nutrizionale e le scorte energetiche**”



ve accompagnare al loro benessere, anche riproduttivo, nel rispetto della loro condizione genetica ed epigenetica: si tratta generalmente di pazienti in sovrappeso o obese, ma possono anche essere normopeso e magari celare una bulimia.

Il problema dell'identificazione di un DCA non è banale; da un'indagine australiana si evidenzia che, pur ritenendo molto importante indagare sulla presenza di un DCA, solo il 35% di ginecologi esperti in Medicina della Riproduzione procede poi a tale indagine nella pratica clinica. Può capitare allora che un DCA non venga riconosciuto e che una donna sterile affetta da DCA affronti trattamenti non per il DCA, ma per la sterilità, con ricadute negative sulla sua salute mentale e sull'esito dei trattamenti. Se poi insorge una gravidanza, questa più probabilmente presenterà una forma di patologia (IUGR...); se nasce un bambino, questo più probabilmente avrà una salute compromessa, danni neuro-cognitivi e DCA da adulto.

Un DCA può non essere riconosciuto per la tendenza delle donne a non ammettere la patologia, per la comune percezione da parte dei curanti che le donne sono sempre insoddisfatte del loro peso (dunque i curanti rispettano la scelta alimentare come libera scelta di scarsa rilevanza clinica), per la carenza di conoscenze mediche sulla metodologia di intercettazione e di trattamento. Tutto ciò può condurre a un inadeguato approccio diagnostico-terapeutico, che dovrebbe prevedere un riferimento a servizi di patologia mentale, mentre **l'eventuale trattamento per l'infertilità dovrebbe essere fornito solo dopo la remissione completa della patologia psichiatrica.** L'amenorrea è una spia, è un indice molto importante della presenza del DCA. Non è però predittiva né della severità né della prognosi, infatti non è un criterio indispensabile per definire l'anoressia e il recupero dei flussi mestruali dopo il recupero del peso non comporta l'automatica remissione completa del disturbo, se non in pochi casi.

Bulimia e abbuffate si riscontrano più frequentemente in caso di sovrappeso o obesità soprattutto in pazienti in dieta ipocalorica; si possono presentare però anche con un peso regolare, in tal caso si riscontrano più di frequente in pazienti che intendono mantenere il peso ormai acquisito. Pazienti che presentano la Sindrome dell'ovario micropolicistico (PCOS) possono con elevata frequenza manifestare vari tipi di DCA (BN, BE, ED-NOS), in particolare le pazienti con più elevati livelli di ansia, indipendentemente dalla presenza di obesità. **Il meccanismo che sottinten-**

de l'infertilità però è sempre lo stesso sia in caso di DCA sia in caso di stile di vita inadeguato: in presenza di una condizione di stress nutrizionale e fisico, per deficit o eccesso di substrati energetici, redistribuire le risorse energetiche per la propria sopravvivenza invece di destinarle a un costoso progetto riproduttivo è un funzionale processo adattativo acquisito durante tutta l'evoluzione della specie, che mira a tutelare la salute della madre e della prole. Dunque **la disovulatorietà o l'anovularietà o l'amenorrea** (a seconda del livello della carenza o dell'eccesso e a fronte della propria costituzione genetica ed epigenetica), non sono una causa in sé negativa, ma **rappresentano in realtà una conseguenza appropriata.** Infatti la fertilità non è necessaria alla sopravvivenza dell'individuo, è necessaria a quella della specie.

La fertilità non è gratuita, comporta un importante costo energetico per la donna e necessita di equilibrio metabolico, al fine della tutela della prole. In assenza di questo, insorgono problemi riproduttivi, dall'infertilità all'aborto ripetuto, dalle patologie in gravidanza al basso peso alla nascita, il tutto attraverso processi alterati della bilancia ossido-riduttiva e dell'equilibrio pro/anti-infiammatorio a tutti i livelli degli apparati genitali della coppia. Questo tipo di infertilità oggi paradossalmente prevale nelle società occidentali, dove nonostante il benessere e il controllo delle patologie infettive, l'infertilità, in media circa il 9% della popolazione in età riproduttiva (dal 3,5% al 16,7% a seconda dei paesi), ha quasi analoga incidenza a quella dei paesi in via di sviluppo (da 6,9% a 9,3%).

Cosa dobbiamo perciò indagare nelle nostre pazienti per individuare un DCA oppure una disarmonia tra assetto genetico/epigenetico e stile di vita? Tutti controlliamo il peso delle pazienti e valutiamo il BMI (Body Mass Index = Kg/m²). Siamo abituati a ritenere che un BMI < 18,5 inquadri un sottopeso e sotto 17,5 ci possa essere AN, in realtà tali parametri, definiti verso gli anni 2000 e utili per fini di monitoraggio cardiovascolare in un'epoca di tendenza all'obesità, possono far sfuggire alla nostra attenzione donne che presentano BMI < 20 e sono affette da un DCA, magari un ED-NOS, quindi è necessario in caso di infertilità prestare adeguata attenzione a un BMI < 20. Bisogna indagare sullo stile alimentare: se è cronicamente restrittivo, se la paziente mostra di valutare come peso ideale un peso irrealistico o se ha una storia di DCA. Le pazienti, una volta interrogate, sono disposte a disvelare comporta-

ALIMENTAZIONE E RIPRODUZIONE

menti che spontaneamente omettono di raccontare. Bisogna indagare su livello e frequenza di attività fisica, soprattutto se la donna è in dieta ipocalorica e/o fuma, sulla scelta preferenziale di macronutrienti ricchi in fibre, sulla alimentazione vegetariana o vegana, sull'abuso di integratori dietetici, sull'uso di alcool, droghe, sul ritmo del sonno, sui turni lavorativi sul livello di stress percepito, tutti co-fattori di subfertilità che possono richiedere per il corretto approccio ricorso a più specialisti (psichiatri, psicologi, nutrizionisti, medici del lavoro, ecc...).

Dalla fertilizzazione in vitro sappiamo che una sana embriogenesi si fonda su una sana oogenesi: la correttezza del processo di maturazione dell'ocita è assicurata da fattori presenti nel citoplasma e nel liquido follicolare, fattori che possono essere perturbati da ogni condizione avversa che alteri il normale programma trascrizionale dell'ocita, quale è uno stato nutrizionale materno inadeguato per deficit o eccesso di macro e micronutrienti. Stati nutrizionali inadeguati, compromettendo la maturazione pre-ovulatoria dell'ocita, possono in cascata avere effetti negativi sulla successiva competenza di sviluppo, dalla suscettibilità a una corretta fertilizzazione, all'impianto dell'embrione, all'esito della gravidanza, a termine o meno, fino alla salute a lungo termine del nato, una volta adulto. Infatti **l'ovulazione non è un processo tutto o nulla, è un continuum di qualità a tutela della salute non solo della donna e del figlio, ma della specie.**

Proprio per tale motivo è suscettibile di inadeguatezza funzionale in caso di interferenze di tipo nutrizionale/energetico in carenza come in eccesso durante ogni fase dell'ovulazione stessa, anche in donne normopeso con regolari cicli mestruali, attraverso processi di tipo infiammatorio/ossidativo.

Per migliorare la probabilità di gravidanza, bisogna procedere a migliorare la qualità dell'ambiente dei gameti ben prima della fertilizzazione, attraverso la correzione degli stili di vita negativi dei due partner. **Il ruolo degli interventi preconcezionali diretti a ottimizzare gli stili di vita è poco indagato** a livello di studi, anche se si sa che migliorano gli esiti delle terapie e ampiamente ignorato nella pratica, anche perché le donne sono restie al cambiamento. Tuttavia non vi sono per ora, nonostante la crescente attenzione, Linee Guida riguardo a tutti i suggerimenti che possono essere dati alle persone che cercano una gravidanza, il che sottolinea la necessità di studi appropriati.

Per valutare l'entità del problema, in Germania su un campione di coppie infertili si è riscontrato che il 7,3% delle donne è sottopeso, il 25% delle donne è sovrappeso/obeso, il 22% pratica attività sportiva per più di 4,5 ore alla settimana e più del 50% degli uomini è sovrappeso/obeso. La conclusione è stata che la conoscenza dell'impatto della nutrizione e dell'equilibrio energetico/metabolico sulla fertilità è inadeguata nella coppia e non indagata dagli operatori sanitari che se ne occupano. Le donne non ricevono un'adeguata informazione per mancanza di tempo, di risorse e di training adeguati degli operatori sanitari, che pure ne percepiscono il valore. L'importanza degli stili di vita è sottolineata da uno **studio prospettico effettuato in Spagna**, dove, avendo identificato due stili di alimentazione, definiti mediterraneo e occidentale, è stata riscontrata nelle donne con aderenza all'alimentazione di stile mediterraneo maggior probabilità di gravidanza, mentre lo stile generale dell'alimentazione aveva un maggiore effetto biologico che un particolare alimento. Questo dato è stato ampiamente con-



Bisogna rinnovare gli sforzi, soprattutto da parte dei ginecologi, per prevenire l'obesità nelle donne di età riproduttiva come pure sottopeso, squilibrio energetico e malnutrizione: tutti fattori che inducono subfertilità e salute compromessa per la specie



Sul sito www.aogoi.it in allegato all'articolo è disponibile la bibliografia



fermato in tutto il mondo, anche da un importante studio che, mentre correla il rischio di cancro al seno con una dieta di stile occidentale, riporta anche maggior fertilità, manifestata dal numero dei figli, nelle donne che seguono una dieta di stile mediterraneo. **È noto che l'adozione dei recenti modelli nutrizionali e di stili di vita, ricchi di componenti pro-infiammatori, ha comportato aumento di obesità e di manifestazione di sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) nei paesi occidentali.**

Come si può dunque ristabilire il corretto rapporto tra genotipo, fenotipo e stile di vita per il benessere e la fertilità e per la salute della prole poi? La funzione riproduttiva per realizzarsi con esito in salute di madre e figlio necessita di una competenza ossido-riduttiva e di uno stato pro- e anti-infiammatorio ben sincronizzati e controllati: il tutto si realizza appieno in condizioni di equilibrio nutrizionale e ambientale per gameti di entrambi i sessi. È noto che lo stato pro-ossidativo e pro-infiammatorio è aumentato nelle pazienti con PCOS sia magre che obese e che le prime presentano minore attività antiossidante; che anche nelle PCOS magre come nelle obese il fattore di trascrizione NFκB aumenta significativamente in risposta alla somministrazione di glucosio e di grassi e promuove la trascrizione di TNF-α da parte dei macrofagi e di adipociti, il che contribuisce alla resistenza periferica all'insulina. Pertanto, la PCOS si manifesta per la diminuita sensibilità periferica all'insulina con conseguente iperinsulinemia non solo in soggetti sovrappeso/obesi, ma anche magri, come effetto di un'impostazione genetica ed epigenetica della donna. Anche quando non è evidente una diminuita sensibilità all'insulina, ridurre la secrezione di insulina nelle PCOS magre aumenta i livelli di SHBG e diminuisce gli androgeni.

Gli interventi multidisciplinari sullo stile di vita che mirino alla riproduzione devono allora essere di tipo comportamentale, nutrizionale e di esercizio fisico, poiché nelle sovrappeso/obese un calo ponderale del 5%-10% è già in grado migliorare la probabilità di gravidanza. Si sa che le donne con PCOS rispetto ai controlli presentano un maggior consumo di cibi ad alto indice glicemico, di biscotti e di cibi grassi, inoltre maggiore è

l'indice glicemico dei cibi consumati, tanto più severo è il fenotipo PCOS, indipendentemente dal peso. **La dieta di stile occidentale è anche controproducente nella PCOS** per la scelta, la conservazione e il tipo di cottura degli alimenti prevalenti. Infatti nelle donne con PCOS si riscontrano alti livelli circolanti e tissutali di AGE e dei loro recettori (RAGE), mentre è diminuito il livello dei recettori solubili (sRAGE). I prodotti finali della glicosilazione (AGE) sono molecole altamente reattive formate attraverso reazioni non enzimatiche di zuccheri con proteine, ac. nucleici e lipidi. Vengono prodotti dal fisiologico metabolismo, ma pure introdotti con la dieta attraverso la preparazione dei cibi. È stato riscontrato in donne affette da PCOS un elevato livello di AGE in circolo associato con l'entità della disfunzione ovulatoria e sommato a un'espressione aumentata dei recettori per gli AGE (RAGE) ad azione pro-infiammatoria nel tessuto ovarico, mentre è diminuito il livello dei recettori solubili (sRAGE) ad azione protettiva: il tutto si traduce in danno ossido-riduttivo e insulino-resistenza.

Gli AGE provenienti dal cibo costituiscono un fattore cronico di danno tissutale a tutti i livelli e la dieta occidentale, in particolare per il trattamento di conservazione e di cottura dei cibi, è una rilevante fonte di AGE. Per tutti i cibi, elevare la temperatura di cottura aumenta il contenuto di AGE a parità di peso, mentre il più elevato contenuto in AGE è fornito dai grassi e poi dalla carne e dai suoi sostituti. Il peggio è friggere o rosolare alla brace o alla griglia. Meglio cuocere a fuoco lento, in umido o al vapore o bollire. Quanto detto, rende ragione dell'utilità della dieta mediterranea nel controllare anche la PCOS, anche se può essere difficile mantenere tale stile dietetico.

I consigli nutrizionali da dare alle donne affette da PCOS riguardano la quantità, la qualità degli alimenti, inoltre la loro conservazione e preparazione, e non solo la restrizione energetica, specie nelle pazienti non obese. Comunque **tutti gli interventi sullo stile di vita che migliorano la resistenza all'insulina** (in pratica dieta più attività fisica adeguata), **devono essere privilegiati quale prima scelta** e producono effetti a lungo termine più evidenti del solo calo ponderale in



caso di obesità. Continua però a essere poco chiaro lo stile di dieta da privilegiare in caso di PCOS. Ridurre il carico glicemico riduce la glicemia postprandiale e la conseguente iperinsulinemia. Non è chiaro però quale sia la miglior strategia, se ridurre l'indice glicemico o ridurre la quota di carboidrati, anche nell'ottica di una dieta ipocalorica. Entrambi gli approcci riducono i livelli di insulina, meno noti sono gli effetti a lungo termine. La riduzione della quota di carboidrati comporta l'aumento di grassi e proteine, mentre una dieta con pochi carboidrati a lungo termine comporta uno stato di insulino-resistenza, per aumento della produzione epatica di glucosio e la diminuzione dell'utilizzazione periferica dello stesso. Invece, una dieta ricca in proteine aumenta la spesa energetica a riposo e durante la notte, aumenta il senso di sazietà, favorisce il controllo e il mantenimento del peso, migliora il metabolismo glicidico, indipendentemente dal calo ponderale, e anche migliora lo stato pro-infiammatorio tipico della PCOS. Si potrebbero aumentare i grassi: gli omega-3 polinsaturi migliorano la sensibilità periferica all'insulina in paziente con PCOS rispetto a acidi grassi saturi, ma solo i monoinsaturi (entro il 38% della quota calorica totale) diminuiscono anche glicemia e rischio trombotico, con il rischio però di un ridotto o assente calo ponderale.

In conclusione, una dieta con carboidrati a basso indice glicemico e iperproteica sembra la dieta più confacente a trattare gli aspetti riproduttivi compromessi nella PCOS. Una dieta di circa 1600 Kcal. con almeno il 50% di carboidrati in prevalenza a basso indice glicemico migliora il quadro mestruale più di una dieta isocalorica a più alto indice glicemico globale. Ciò è coerente con il fatto che un incremento della competenza anti-ossidante totale viene indotta entro una settimana da una dieta a basso indice glicemico verso una isocalorica ad alto indice glicemico. Gli effetti dei macronutrienti della dieta sulla fertilità sembrano essere in accordo con le Linee Guida generalmente adottate per una sana nutrizione diretta a prevenire le patologie cardiovascolari, il diabete di tipo 2 e l'obesità, dato che il trattamento dell'infertilità nelle donne pare incentrato sulla riduzione della resistenza all'insulina, dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia, principio che risulta valido sia per le donne con PCOS che per quelle senza.

Le pratiche di stile di vita che promuovono la salute sono identiche a quelle che rendono più efficiente un progetto riproduttivo: una dieta sana, un esercizio fisico regolare, un sonno riposante, livello di stress calmierato, niente fumo, caffeina e alcoolici con moderazione, minimizzazione dell'esposizione a sostanze tossiche, dai farmaci alle droghe e agli inquinanti ambientali. Consideriamo inoltre che un corretto e globale approccio alla salute della vita prende avvio dalle prime fasi dello sviluppo, conoscenza questa che mette nelle nostre mani la possibilità di elevare il "capitale" di salute di tutti per l'intera vita e lungo le generazioni. Ne consegue la necessità a ogni livello di responsabilità di educare le coppie e assicurare loro nell'età riproduttiva ottimale uno stile di vita e di alimentazione adeguato a perseguire nell'età il benessere loro, dei loro figli e delle generazioni future.

Bisogna rinnovare gli sforzi a livello di popolazione, **particolarmente da parte dei ginecologi**, per prevenire l'obesità nelle donne di età riproduttiva, come pure sottopeso, squilibrio energetico e malnutrizione, tutti fattori che inducono subfertilità e salute compromessa per la specie.



Insufficienza ovarica prematura: dalla diagnosi alla terapia

È ormai considerazione unanime che la POI sia una condizione patologica. L'approccio alle complicanze sulla salute della donna deve essere valutato da ginecologo e medico curante in maniera differente rispetto a quelle di una menopausa naturale.

A causa dell'imprevedibilità, dell'intermittenza e delle differenti cause di questa patologia, è fondamentale un'anamnesi scrupolosa, non solo mestruale ma familiare, remota e prossima della paziente, oltre ad un esame clinico accurato. In tutti i casi, in una paziente con diagnosi di POI, la gestione dovrebbe essere multidisciplinare, per la frequente giovane età delle pazienti e le conseguenze a lungo termine della patologia

SIMONA AMBROGGIO

*Direttivo SiGiTE
(www.sigite.eu)*

*Ginecologia
Endocrinologica -
Cidimu, Torino*

Questa patologia, un tempo definita come fallimento ovarico precoce o menopausa precoce, attualmente è indicata con più sensibilità come insufficienza ovarica prematura o precoce (POI). Infatti, ad eccezione dell'ipogonadismo primario ipergonadotropinemico in cui l'attività ovarica si interrompe molto precocemente e si manifesta già in epoca puberale, ciò che in passato si riteneva comportasse un danno periferico irreversibile, in realtà può presentare una residua funzione ovarica intermittente, con possibilità anche di gravidanze spontanee in donne giovani, che si aggira intorno al 17% (1).

A seconda dell'eziopatogenesi e dell'età di insorgenza della disfunzione ovarica, la POI può presentarsi nella donna come amenorrea secondaria molto precoce, amenorrea secondaria più tardiva, o come vera e propria menopausa precoce (quando insorge oltre i 40 ma prima dei 45 anni), e la triade diagnostica secondo le recenti linee guida ESHRE (2) è costituita da:

- amenorrea ≥ 4 mesi
- sintomatologia da deficit di ormoni sessuali
- 2 valori di FSH a distanza di almeno 1 mese ≥ 25 UI/l.

Nonostante quasi tutti gli studi siano concordi sulla **prevalenza** della POI indipendentemente dagli anni o dai Paesi considerati (1:1000 donne < 30 anni; 1:100 donne < 40 anni), la prevalenza è attualmente incerta, sia perché praticamente

tutti gli studi recenti riportano percentuali riferite a decenni prima, sia per le molteplici cause eziopatogenetiche della POI.

Infatti la POI può esser dovuta a deplezione follicolare (ovvero perdita del normale patrimonio follicolare primordiale a livello ovarico) oppure a disfunzione follicolare (ovvero i follicoli sono presenti ma non riescono a progredire con regolare maturazione) e le cause sottostanti possono essere genetiche, autoimmuni, iatrogene, epigenetiche, ambientali o virali, ma, ad eccezione di alcune cause che possiamo stabilire con certezza, altre hanno un nesso di probabilità più che di causalità, e pertanto molti casi di POI sono definiti idiopatici (1-3).

EZIOPATOGENESI DELLA POI

Per quanto riguarda le **cause genetiche** (frequenza 10-20%), qualunque gene interferisca con la gonadogenesi o l'oogenesi (difetti numerici o strutturali del cromosoma X, mutazioni di singoli geni), oppure con lo sviluppo dei follicoli primordiali nella vita fetale, o ancora con lo sviluppo dei follicoli antrali o con il reclutamento follicolare, lo sviluppo e la maturazione follicolare, può essere chiamato in causa nell'eziopatogenesi della POI, allo stesso modo di qualunque gene sottostia al corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, alla steroidogenesi, ad un corretto funzionamento metabolico ed immuni-