

Salute riproduttiva femminile e ambiente

Anna Velie Stazi e Alberto Mantovani
Laboratorio di Tossicologia Comparata e Ecotossicologia

La prevenzione dei rischi ambientali per la salute non può riguardare un ipotetico "individuo medio", in quanto è necessario conoscere dove e quando insorge il rischio di effetti avversi.

Gli studi sperimentali, clinici ed epidemiologici, indicano come la salute riproduttiva femminile, dall'ovogenesi e dalla fertilizzazione allo sviluppo intrauterino e postnatale della prole, può essere un bersaglio particolarmente vulnerabile, anche a livelli di esposizione minori rispetto a quelli che inducono altri tipi di effetti. Inoltre, la prevenzione e la comunicazione vengono rese più difficili dal fatto che le donne generalmente ignorano anche l'entità e le conseguenze dell'esposizione.

Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 ha indicato, fra gli obiettivi prioritari, sia la sicurezza ambientale che la salvaguardia dei cosiddetti "soggetti deboli", cioè dei gruppi maggiormente sensibili a determinati fattori di rischio. Quest'ultimo obiettivo ha portato a una crescente attenzione nei confronti delle malattie rare (MR) che, oltre a un numeroso gruppo di malattie genetiche, comprendono anche la gran parte delle malformazioni congenite, a eziopatogenesi multifattoriale derivante dall'interazione fra predisposizioni genetiche e fattori di rischio ambientali. È evidente che il conseguimento di tali obiettivi deve essere tra i compiti primari dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Indubbiamente, tra tali gruppi, la donna in età fertile e il concepito risultano essere bersagli gravemente suscettibili alle influenze negative dell'ambiente circostante e perciò particolarmente a rischio.

Tuttavia, per organizzare efficaci interventi di prevenzione verso i fattori di rischio ambientali, occorre potenziare le iniziative di formazione e informazione per promuovere una corretta comunicazione sia verso gli operatori che gli utenti dei servizi sanitari. A tale scopo, incontri a carattere interdisciplinare possono essere uno strumento di grande utilità; in questo ambito, per il suo ruolo istituzionale, l'ISS ha una funzione prioritaria.

Già dai primi anni '90, facendo seguito a una attività di teratogenesi sperimentale e di valutazione del rischio, si sono sviluppate maggiori competenze che hanno portato a programmare corsi mirati anche agli aspetti generali della tossicologia della riproduzione, offrendo così un migliore supporto di conoscenze ai problemi di questo settore sanitario, compresa la comunicazione del rischio.

Grazie a una maggiore esigenza di formazione e a una crescita di interesse sull'argomento, che ha permesso scambi di esperienze sia a livello nazionale che internazionale, negli ultimi due anni si sono svolti incontri che hanno evidenziato rischi specifici per la donna in età fertile e per il concepito. In particolare, dal 27 al 29 novembre 2000 si è svolto un workshop dal titolo "Salute riproduttiva femminile e ambiente: valutazione e comunicazione del rischio" in cui, mediante approcci scientifici e culturali diversi, è stato possibile definire alcuni punti essenziali.

In una società in cui la sanità pubblica si incentra sempre più sulla qualità della vita, emerge l'importanza della salute riproduttiva che riguarda sia patologie complesse ad alta prevalenza (ad esempio, disturbi della fertilità) che a bassa prevalenza, ma a elevato costo individuale e sociale (ad esempio, malformazioni). Inoltre, in molti casi, gli effetti riproduttivi emergono come indicatori precoci e sensibili dei rischi sanitari derivanti da contaminanti ambientali. I rischi derivanti da composti chimici sono prevenibili mediante strategie per la valutazione e la definizione di obiettivi e priorità per il controllo e la riduzione dell'esposizione. Si tratta, inoltre, di rischi involontari, per cui la persona non è consapevole dell'entità né delle conseguenze dell'esposizione e subisce una diminuzione della propria autonomia decisionale riguardo al controllo della propria salute; non vanno trascurati pertanto gli aspetti etici della questione. Infine, occorre un'interazione tra le discipline mediche e quelle sperimentali; infatti, un approccio interdisciplinare richiede apporti di genetica, biologia cellulare, embriologia ed endocrinologia per comprendere la biologia degli eventi, mentre l'apporto della tossicologia riguarda la caratterizzazione dei fattori di rischio.

La valutazione del rischio tossicologico è un processo che prevede quattro fasi:

- identificazione degli effetti avversi (hazard identification): una specificità della tossicità riproduttiva è il carattere dinamico del ciclo riproduttivo che presenta diversi momenti critici di suscettibilità a determinati meccanismi di tossicità nelle sue diverse fasi biologiche (ad esempio, gametogenesi, fertilizzazione, embriogenesi, fase fetale, fase perinatale);
- valutazione della relazione dose-risposta: è essenziale per identificare gli effetti critici, cioè quegli

effetti che si osservano a livelli di esposizione minori, per cui la protezione dall'effetto critico previene anche altri tipi di effetti;

- valutazione dell'esposizione: oltre alla stima della quantità di sostanza che può raggiungere la donna e il concepito, è importante conoscere quale tipo di sostanza effettivamente raggiunge il bersaglio e quindi quali sono i biomarcatori di esposizione più adeguati;
- caratterizzazione del rischio: permette di definire quale popolazione è più esposta e quale è più suscettibile; se si protegge questa/e popolazione/i si protegge anche la popolazione generale.

Un problema emergente nella valutazione del rischio riproduttivo riguarda le sostanze chimiche con potenziali attività endocrine (Endocrine Disrupting Chemicals, EDC). Gli EDC sono un eterogeneo gruppo di composti (contaminanti clorurati, pesticidi, solventi, ecc.) caratterizzati dalla capacità (identificata prevalentemente in studi sperimentali) di interferire con il funzionamento del sistema endocrino. In particolare, l'omeostasi degli steroidi sessuali e della tiroide sono i principali bersagli degli effetti degli EDC, con gravi possibili ricadute sulla salute riproduttiva, quali infertilità, patologie uterine (ad esempio, endometriosi), malformazioni dell'apparato riproduttivo (ad esempio, ipospadia), aumentata suscettibilità ai tumori di tessuti bersaglio (ad esempio, testicolo). La valutazione del rischio degli EDC richiede di affrontare una serie di problemi (1):

- identificazione e caratterizzazione di possibili effetti a comparsa tardiva sullo sviluppo (ad esempio, riproduttivo, neurologico); a tale scopo è in atto un intenso lavoro a livello internazionale per la validazione di nuovi test tossicologici e l'aggiornamento di quelli esistenti;
- difficoltà di evidenziare una dose "senza effetto" nel caso di interazioni simil-ormonali a livello di recettori, in particolare in fasi critiche dello sviluppo;
- possibile esposizione combinata a EDC diversi attraverso gli alimenti e l'ambiente che non consente di escludere un effetto cumulativo sullo stesso bersaglio.

L'elaborazione di modelli per la valutazione del rischio sanitario da EDC attraverso un approccio interdisciplinare è l'obiettivo prioritario del Progetto nazionale di ricerca (art.12, DLvo 502/92)

"Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina: valutazione del rischio per la riproduzione e per l'età evolutiva" approvato dal Ministero della Sanità alla fine del 1999 e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

In generale, è importante identificare la presenza di specifiche suscettibilità all'interno della popolazione; in alcuni casi la prevenzione deve essere mirata e circoscritta verso alcuni gruppi particolarmente a rischio. Un esempio importante sono le donne in età fertile che presentano la malattia celiaca, una patologia autoimmune a base genetica caratterizzata dall'intolleranza al glutine; per tale malattia l'unica forma di trattamento è la dieta priva di tale proteina, contenuta in alcuni cereali, come il frumento. La malattia celiaca, causando problemi di malassorbimento, può provocare uno stato di malnutrizione generale o carenze specifiche di nutrienti quali vitamine (acido folico, B6, B12, K) e minerali (zinco, ferro); inoltre vi sono importanti associazioni con altre patologie a carattere immunitario e/o endocrino. Tale malattia si può presentare in diverse forme cliniche (classiche, subcliniche e silenti), ma in ogni caso è un importante fattore di rischio per la salute riproduttiva femminile (infertilità, menopausa precoce, abortività spontanea, basso peso alla nascita); inoltre non può essere escluso un aumentato rischio di malformazioni congenite. L'entità del rischio degli effetti sulla riproduzione non è direttamente correlata alla gravità dei sintomi clinici della malattia (2).

Un'adeguata comunicazione del rischio dovrebbe permettere alla donna celiaca di evitare anche l'ingestione di piccole dosi di glutine che possono contaminare gli amidi contenuti negli alimenti (additivi) e nei farmaci (eccipienti); questo richiede un'esatta e chiara etichettatura di tali prodotti. Solo con questo approccio cautelativo si può preservare la vita riproduttiva della donna celiaca e il benessere del concepito dal possibile effetto cronico di piccole dosi di glutine.

Dal punto di vista degli studi epidemiologici, i risultati più evidenti sono stati rilevati nelle donne che lavorano in particolari settori, anche per la possibilità di definire meglio il tipo di fattori di rischio non solo chimici e fisici, ma anche biologici, ergonomici e psicologici, e i livelli di esposizione. Una particolare attenzione è stata dedicata alle operatrici sanitarie: in questo settore, i fattori di rischio più evidenti comprendono i gas anestetici, i farmaci antineoplastici, radiazioni ionizzanti e non. Inoltre, lo stress può giocare un ruolo fondamentale nella definizione del rischio in questo particolare tipo di lavoratrici (3).

Va sottolineato che le condizioni di lavoro mostrano frequentemente rapidi cambiamenti; vecchie tecnologie, nell'ambito delle quali i rischi sono almeno parzialmente conosciuti, vengono abbandonate in favore di nuove, i cui rischi possono essere sconosciuti, limitando le possibilità di prevenzione. Va inoltre considerato che nell'ultimo decennio la donna sta entrando in tutti i settori del mondo del lavoro e quindi la sua salute può andare incontro a ulteriori fattori di rischio, compresi alcuni finora non noti. In particolare, dovrebbe essere data maggiore attenzione allo stress quale fattore importante di rischio non solo psicologico ma anche fisico con ricadute sugli apparati immunitario e/o ormonale. È opportuno quindi che gli studi di epidemiologia occupazionale diano sempre maggiore rilievo alla salute riproduttiva e che vengano considerati gli importanti cambiamenti

del ruolo della donna nel mondo lavorativo.

A tale proposito i registri di patologia assumono particolare importanza nelle azioni di sorveglianza epidemiologica, di prevenzione e di educazione sanitaria, in quanto possono realizzare la continua raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi a soggetti affetti da una data patologia, in una specifica area geografica e in periodi di tempo definiti. Nello specifico ambito delle MR lo sviluppo di un Registro nazionale offre vantaggi sia per indirizzare al meglio le azioni sanitarie finalizzate alla diagnosi, al trattamento e all'assistenza che per coordinare l'utilizzazione delle risorse; in particolare, permette di aumentare le conoscenze sulla storia naturale delle MR. Infatti un Registro nazionale consente lo sviluppo di studi combinati tra epidemiologia e biomedicina per evidenziare i determinanti eziologici delle MR e i fattori di rischio a esse associate. La sorveglianza nazionale delle MR è stata individuata come obiettivo prioritario dal PSN e, a tale scopo, è stato istituito il Registro nazionale delle MR, presso l'Istituto Superiore di Sanità con DM del 24 aprile 2000 (4).

La comunicazione del rischio è importante per mettere in rilievo i fattori di rischio legati agli stili di vita. Il consumo di alcol, il tipo di alimentazione e il fumo di sigaretta sono problemi tuttora incontrati dagli operatori sanitari che sono a contatto con donne in età fertile e in gravidanza. Vanno considerati anche fattori legati al miglioramento dell'immagine estetica, quali i trattamenti dimagranti che potrebbero rendere biodisponibili i contaminanti persistenti, quali i composti clorurati, accumulatisi precedentemente nei depositi adiposi.

Un altro problema di comunicazione è il confronto di culture e linguaggi fra mondo della ricerca e mondo dei mezzi di comunicazione di massa. Il mondo sanitario e della ricerca dovrebbero evitare sia inutili allarmismi che la sottovalutazione di rischi e problemi reali; per ottenere questo, è necessario capire l'importanza che assume la comunicazione nella società odierna, assumendosi la responsabilità di trovare modi e linguaggi idonei.

In tale contesto l'Istituto Superiore di Sanità, quale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, deve creare un canale privilegiato, grazie a iniziative di prevenzione, formazione e divulgazione con gli operatori sanitari e con l'opinione pubblica affinché arrivino informazioni aggiornate, corrette e adeguate per prevenire rischi sulla salute riproduttiva e del concepito.

Workshop organizzati in modo interattivo possono essere utili strumenti per conseguire questi obiettivi e rappresentare, inoltre, modelli che possono essere adottabili da altri enti del Servizio Sanitario Nazionale.

Riferimenti bibliografici

1. Mantovani A, Stazi AV, Maranghi F et al. *Chemosphere* 1999; 39: 1293-300.
2. Stazi AV, Mantovani A. *Minerva Ginecol* 2000; 52: 189-96.
3. Figà-Talamanca I. *Epidemiol Rev* 2000; 22 (in press).
4. Taruscio D, D'Agnolo G, Greco D. *Notiziario Istituto Superiore di Sanità* 2000; 13(8): 1-3.