

Età femminile e declino della fertilità

Traduzione e sintesi del

Parere del “Comitato di Ginecologia del Collegio di Ostetrici e Ginecologi” americano del “Comitato della Società Americana di Medicina della Riproduzione” (Fertility and Sterility, vol.90, num.3, settembre 2008)

Raccomandazione: La fertilità femminile è strettamente correlata all'età riproduttiva ed è seriamente compromessa già prima dell'esordio dell'irregolarità mestruali che precedono la menopausa. E' di essenziale importanza che le donne che desiderano una gravidanza siano informate e consapevoli dell'impatto dell'età sulla fertilità, anche attraverso un servizio di counseling. Le donne con più di 35 anni dovrebbero poter disporre di una tempestiva diagnosi e trattamento già dopo 6 mesi di fallimento nel tentativo di concepire, o anche prima se esiste una precisa indicazione clinica.

Parere scientifico

- **Il declino della fertilità femminile, correlato all'età, dipende dalla riduzione irreversibile della quantità e della qualità degli ovociti presenti nelle ovaie.**

Con il passare degli anni, il numero di ovociti nelle ovaie declina per un processo naturale (atresia). La quantità massima di ovociti (6-7- milioni) è presente nel feto femminile intorno alla 20 settimana di gestazione. Già alla nascita, però, la bambina ha una quantità di ovociti nettamente inferiore (1-2 milioni), quantità che diverrà di 300/5000 mila alla pubertà, di 25 mila all'età di 37 anni, e infine di soli 1.000 ovociti all'età di 51 anni (età media dell'esordio della menopausa negli Stati Uniti).

- **32 anni e 37 anni sono le due età femminili in cui si registrano dei cambiamenti significativi nella fertilità**

La fecondità (cioè la possibilità di concepire per ciclo mestruale) subisce un primo calo significativo, anche se graduale, già intorno ai 32 anni, e un secondo più rapido declino dopo i 37 anni (il che riflette una diminuzione della qualità degli ovociti e un aumento dei livelli sanguigni dell'ormone follicolo stimolante -FSH). I meccanismi biologici sono ancora poco conosciuti, ma sembrano riguardare diversi fattori codificati dai geni presenti sul cromosoma X e sugli altri cromosomi.

- **L'età in se stessa ha un impatto negativo sulla fertilità, indipendentemente dal contesto socio-economico.**

L'età in se stessa ha un impatto negativo sulla fertilità, indipendentemente dai fattori socio-economici. Questo dato è confermato dai dati relativi a popolazioni di epoche diverse dalla nostra (come le popolazioni europee dei secoli scorsi), in cui non era diffuso l'uso di metodi contraccettivi efficaci. I dati raccolti suggeriscono che il tasso di fertilità diminuisce con l'aumentare dell'età delle donne. Occorre tener presente però che anche la frequenza dei rapporti sessuali tende a ridursi con l'età e questo fattore ha statisticamente una certa

rilevanza. Uno studio francese divenuto oramai un classico della letteratura scientifica sull'argomento è tuttavia riuscito a separare i due fattori (comportamento sessuale e età) dimostrando in modo inequivocabile l'impatto dell'età femminile sull'infertilità.

- **Anche il risultato delle tecniche di procreazione medicalmente assistita è penalizzato dall'età della donna**

Lo studio francese di cui dicevamo, è stato condotto su donne fertili che, a causa dell'infertilità del coniuge, hanno fatto ricorso alla donazione di sperma. Ha registrato la seguente tendenza nelle percentuali di gravidanze ottenute in 12 cicli di inseminazione con seme di donatore:

- in donne con età inferiore ai 31 anni: 74% di gravidanze
- in donne con età dai 31 ai 35 anni: 62% di gravidanze
- in donne con età superiore ai 35 anni: 54% di gravidanze

Risultati simili sono stati ottenuti in studi analoghi condotti negli Stati Uniti. Dati registrati nel 2006 riguardanti cicli di fecondazione assistita con trasferimento di embrioni effettuati nei centri statunitensi hanno dimostrato che la percentuale di nati vivi da trasferimento di embrione decresce progressivamente con l'aumentare dell'età della donna:

- in donne con meno di 35 anni è del 44,9%
- in donne dai 35 ai 37 anni è del 37,3%
- in donne dai 38 ai 40 anni è del 26,5%
- in donne dai 41 ai 42 anni è del 15,2%
- in donne dai 43 ai 44 anni è del 6,7%

Di converso, se si usano ovociti di donatrice giovane, l'età della donna su cui viene effettuato il trasferimento non ha praticamente più importanza: la percentuale di trasferimenti che hanno portato alla nascita di bambini vivi si attesta intorno al 54%, indipendentemente dall'età della donna.

- **Con l'età aumentano i rischi per la madre e per il bambino**

Con l'età aumenta il rischio di disordini che possono compromettere la fertilità come i fibromi, problemi alle tube, endometriosi. Le donne che hanno già subito operazioni alle ovaie, chemioterapie, radioterapie o che hanno avuto una grave endometriosi, una infezione pelvica, che hanno fumato o hanno una storia familiare di donne con menopausa precoce, possono correre più rischi di un declino prematuro del loro patrimonio ovarico (la cosiddetta riserva ovarica).

Inoltre, il declino della fertilità dovuto all'età femminile è accompagnato da un significativo aumento di aneuploidie (cioè anomalie, per eccesso o per difetto, nel numero di cromosomi)- la più frequente è la trisomia- e di aborti spontanei. Anche tra gli embrioni già selezionati in base alla loro morfologia normale e destinati all'impianto, si è registrata la

prevalenza (cioè la percentuale in un tempo dato) di aneuploidie correlata all'età materna. E' più alto in misura significativa anche il tasso di aborti, anche in un'epoca successiva alla prima verifica del battito cardiaco. Pur considerando che il 9,9% delle donne con meno di 33 anni che ottengono una gravidanza durante un ciclo di fecondazione assistita a fresco (cioè con materiale biologico non crioconservato), vanno incontro ad un aborto spontaneo prima che sia stata rilevata l'attività cardiaca del feto, va comunque osservato che il tasso di aborti spontanei aumenta progressivamente con l'età della donna:

- in donne tra i 33 e i 34 anni è del 11,4%
- in donne tra i 35 e i 37 anni è del 13,7%
- in donne tra i 38 e i 40 anni è del 19,8%
- in donne tra i 41-42 anni è del 29,9%
- in donne con più di 42 anni è del 36,6%.

- **In conclusione:**

Dato il declino della fertilità ben prima della menopausa, l'incidenza più elevata di disturbi che incidono negativamente sulla fertilità e il maggior rischio di aborto, le donne con più di 35 anni dovrebbero poter disporre tempestivamente di una diagnosi e di un trattamento, già dopo 6 mesi di ricerca di una gravidanza, o anche prima in caso di indicazioni cliniche specifiche.

Riferimenti

- Fabio Firmbach Pasqualotto; Edson Borges Junior, Eleonora Bedin Pasqualotto, **The male biological clock is ticking: a review of the literature**, in Sao Paulo Medical Journal, 2008, May 1, 126 (3): 197-201
- S. Belloc et al., **Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination**, in Reprod. Biomed Online, 2008, Sep.17 (3): 392-7
- Jansen RP, **Fertility in older women**, in PPF Med. Bull., 1984 apr. 18 (2): 4-6
- Frank O, Bianchi PG., Campana A., **The end of fertility: age, fecundity and fecundability in women**, in J. Biosoc. Sci., 1994 Jul. 26 (3). 349-368
- W.C.L. Ford et al, **Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of infertile couples: evidence for declining fecundity in older men**, in Human Reproduction, 2000, 15 (8): 1703-1708

- D. Schwartz, M.J. Mayaux, Federation CECOS, **Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands**, in New England Journal of Medicine, 1982, 306: 404-406
- Society for Assisted Reproductive Technology: **Clinic summary report: all SART member clinics**, pubblicato nel sito https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultiYear.aspx?ClinicPKID=0. Marzo 2008

Che cosa è l'infertilità?

L'infertilità è in crescita?

Purtroppo l'infertilità è un fenomeno in crescita (secondo alcuni studiosi i primi segnali si sono registrati già 50 anni fa) determinato da diversi fattori. Alcuni fattori sono molto importanti come l'età avanzata di ricerca del primo figlio (particolarmente rilevante per le donne, ma significativa secondo alcuni studi anche per l'uomo), l'uso di droghe (compreso il cosiddetto doping, cioè l'uso di steroidi anabolizzanti nello sport ma anche per il body-building), l'abuso di alcool, il fumo, le infezioni sessuali, l'obesità o la magrezza eccessiva (portano entrambe a squilibri ormonali e mestruali). Tali fattori portano a condizioni cliniche che infertilità. Le stime relative alle cause di infertilità di cui noi disponiamo si riferiscono ai dati raccolti dai centri di PMA e non quindi a tutta la popolazione infertile. Tuttavia possiamo considerarli certamente indicativi del fenomeno complessivo.

Cosa ci dicono i dati del Registro?

Le donne in Italia arrivano spesso ad una diagnosi di infertilità troppo tardi. L'età media delle donne che si rivolgono ad un centro di PMA è addirittura in aumento; nel 2005 l'età media era di 35,4 anni, mentre nel 2006 (ultimi dati disponibili) è passata a 35,6. Va ricordato che il ricorso alle tecniche di PMA non può essere considerato un modo di ovviare alla naturale e progressiva riduzione della fertilità: infatti la probabilità di ottenere una gravidanza per ciclo di trattamento è inversamente proporzionale all'età. Se si confrontano le percentuali di gravidanza per ciclo ICSI o FIVET relativi alle diverse fasce di età delle pazienti: si passa dal 28,9% di gravidanze per ciclo FIVET (28,7 nel caso in cui sia stata eseguita anche una ICSI) in donne con età fino ai 29 anni, allo 0,9% di gravidanza per ciclo FIVET (in caso di ICSI la percentuale aumenta al 2,0%) in donne dai 45 anni in su. E' molto importante che le donne lo sappiano: consultare uno specialista in tempo significa poter prevenire l'infertilità, diagnosticarne le cause e curarla quando possibile, e in ogni caso ottimizzare le probabilità di riuscita delle tecniche di PMA.

Anche l'età degli uomini è importante?

L'infertilità riguarda in uguale misura sia gli uomini che le donne, ed anzi alcuni studi sottolineano la crescita dell'infertilità da fattore maschile. Inoltre, sono ormai sempre più numerosi gli studi che dimostrano un declino della fertilità maschile correlata all'età. Un prima riduzione della qualità dello sperma inizia già dopo i 35 anni (ed è significativa dopo i 40 anni) ed è correlata spesso ad una maggiore incidenza di aborti spontanei, indipendentemente dall'età della donna. Gli studi più stringenti sono stati condotti sulle coppie infertili, ma anche le prime ricerche condotte sulla popolazione generale hanno dimostrato un aumento del tempo di attesa di una gravidanza nelle coppie in cui l'uomo ha più di 35 anni.

Quali sono le cause più diffuse?

Le cause più diffuse sono le seguenti:

Infertilità femminile

- a) Fattore tubarico: significa che le tube di falloppio (i due canali che collegano le ovaie all'utero) sono bloccate o danneggiate. Questo ostacola la fecondazione cioè la penetrazione dello sperma nella cellula uovo, o la discesa dell'ovocita fecondato nell'utero per l'impianto. I danni alle tube sono spesso frutto di infezioni sessuali trascurate come ad esempio la Chlamydia, particolarmente diffusa anche perchè praticamente asintomatica.
- b) Infertilità endocrina ovulatoria: si tratta del caso in cui le ovaie non producono ovociti (la causa è di tipo ormonale).
- c) Endometriosi: si tratta della crescita anomala di tessuto simile a quello che riveste normalmente l'interno dell'utero (endometrio), in altre sedi. Tale tessuto può innestarsi su altri tessuti o organi dell'addome e causa infertilità in quanto spesso causa aderenze a danno delle ovaie o delle tube di falloppio impedendo così la fecondazione dell'ovocita.
- d) Ridotta riserva ovarica: si definisce così la condizione per cui nelle ovaie ci sono pochi ovociti. Il motivo può essere di tipo congenito, medico o chirurgico, ma, è bene ricordarlo, la riduzione degli ovociti è un processo inevitabile dovuto all'avanzamento dell'età della donna, che inizia già dopo i 35 anni.
- e) Poliabortività: si verifica quando si susseguono due o più aborti spontanei. Le cause sono diverse, come ad esempio la malconformazione dell'utero, le alterazioni dello sviluppo, la presenza di fibromi o di infezioni dell'endometrio. Più raramente si tratta di problemi genetici, o di altre cause che in questa sede sarebbe difficile elencare. Va ricordato però che anche alcune patologie a carico del DNA degli spermatozoi possono essere causa di aborto ripetuto.
- f) Fattore multiplo femminile: si definisce così una condizione in cui sono presenti contemporaneamente più cause di infertilità.

Infertilità maschile

- a) Varicocele: si tratta di una dilatazione varicose delle vene dello scroto (il sacco cutaneo che contiene i testicoli) che provoca l'aumento della temperatura del testicolo. L'aumento della temperatura anche di un solo grado interferisce con la produzione di spermatozoi che sono molto sensibili al calore (necessitano infatti di una temperatura inferiore a quella corporea e per questo motivo sono posti, evolutivamente, all'esterno del corpo maschile).
- b) Criptorchidismo: è la mancata o incompleta discesa dei testicoli nello scroto. E' un difetto congenito che compromette la produzione di spermatozoi.
- c) Infezioni: le infezioni cronicizzate possono causare il restringimento parziale o totale dei dotti deferenti. I dotti deferenti sono i canali che collegano l'epididimo (che è una specie di serbatoio dove si raccolgono gli spermatozoi che si sono formati nel testicolo) all'uretra (che è il canale che collega la vescica al pene) per il trasporto del liquido seminale dai testicoli fino al pene. Se i dotti deferenti sono ostruiti viene impedito il passaggio degli spermatozoi nel pene per l'emissione all'esterno durante l'ejaculazione.
- d) Insufficienza ormonale: la produzione di spermatozoi è regolata da ormoni specifici. Se la quantità di ormoni non è sufficiente i testicoli non saranno stimolati abbastanza e la

produzione di spermatozoi non sarà adeguata (questa condizione viene definita ipogonadismo ipogonadotropo).

e) anomalie genetiche: esistono delle anomalie genetiche che causano una scarsa o nulla produzione di spermatozoi (si definisce azoospermia l'assenza di spermatozoi e oligospermia la quantità insufficiente di spermatozoi). In particolare la mancanza di alcuni geni sul cromosoma maschile Y (un cromosoma è un organulo presente nelle cellule formato da diversi geni) è causa di insufficiente produzione di spermatozoi (questa condizione è definita microdelezione del cromosoma Y).

f) fattori immunologici: si verifica nel caso in cui l'organismo maschile produce anticorpi anti-spermatozoo. Anche l'organismo femminile però può produrre anticorpi antispermatozoo: gli spermatozoi sono attaccati dagli anticorpi non appena entrano in contatto con il muco cervicale (muco presente nel collo dell'utero).

Esiste una certa percentuale di coppia in cui entrambi soffrono una condizione di infertilità (fattore sia maschile che femminile), o in cui la coppia presenta una infertilità cosiddetta idiopatica, una infertilità cioè cui non si riesce ad attribuire una causa accertata.

Esistono delle regole d'oro per proteggere la fertilità?

I "buoni consigli" per proteggere la fertilità, si riferiscono in gran parte allo stile di vita e alla scelta di non rimandare troppo la decisione di avere un figlio. Come sottolineato anche nella nostra campagna informativa, occorre:

a) proteggere la propria salute: l'infertilità dipende in ugual misura dall'uomo e dalla donna. Le cause sono spesso patologie prevenibili e comunque facilmente curabili se affrontate tempestivamente.

b) non aspettare troppo tempo: dopo i 30 anni per la donna e dopo i 40 per l'uomo, peggiora la qualità genetica di ovociti e spermatozoi.

c) stare attenti alle infezioni: una banale infezione, se trascurata, può portare a conseguenze irreversibili per la fertilità.

d) alimentarsi in modo corretto: un eccesso o una forte diminuzione del peso corporeo possono compromettere la fertilità.

d) non fumare e non usare sostanze stupefacenti o anabolizzanti: l'assunzione di alcune droghe, anche in modo saltuario, può interferire con la normale produzione di ormoni e nuocere alla fertilità. Gli anabolizzanti usati per aumentare la massa muscolare possono danneggiare per sempre la fertilità

f) controllarsi regolarmente dal medico: non trascurare la tua salute sessuale, consulta il tuo medico e fai un controllo presso un consultorio o uno specialista.

Dopo quanto tempo si può parlare di infertilità?

Secondo le definizioni adottate dalla comunità scientifica internazionale, una coppia viene definita infertile dopo 12/24 mesi di rapporti mirati non protetti che non hanno portato ad una gravidanza.

Se una coppia si accorge o anche sospetta di essere infertile, deve al più presto rivolgersi ad uno specialista. Perdere tempo è controproducente sia nel caso in cui sia possibile intervenire con una terapia adeguata, sia nel caso in cui sia necessario ricorrere alle tecniche di PMA.

Quale è il percorso diagnostico per l'accertamento dell'infertilità?

Indicativamente, il percorso diagnostico che viene eseguito comprende, in linea di massima oltre alla prima visita e la consulenza specialistica, le seguenti indagini. Lo specialista però può ritenere necessarie indagini ulteriori o più specifiche in base al profilo della coppia:

Per lui:

- a) spermioγραμμα (esame del liquido seminale per valutarne la capacità fecondante)
- b) spermio coltura (esame del liquido seminale per valutare la presenza di agenti infettivi)
- c) dosaggi ormonali (per valutare la presenza di eventuali deficit ormonali)
- d) indagini genetiche (per valutare la presenza di anomalie genetiche)

Per lei:

- a) isterosalinografia (per controllare lo stato delle tube)
- b) ecografia delle ovaie (per valutare la quantità di ovociti presenti)
- c) dosaggi ormonali
- d) indagini genetiche
- e) ricerca di agenti infettivi (ad esempio tampone vaginale)

Esiste una infertilità psicologica?

Alcuni specialisti ritengono, in base all'esperienza maturata negli anni, che dietro alcune infertilità "inspiegate" si celi, in realtà, un fattore psicologico. Si tratta come è evidente di un'ipotesi particolarmente difficile da verificare, ma probabilmente non del tutto infondata. E' invece certo che l'infertilità e il fallimento ripetuto dei cicli di PMA provochi stress e disagio.

In ogni caso è opportuno rivolgersi ad uno specialista. Con lui è possibile valutare se opportuno o meno, anche in base all'età della donna, ricorrere alle tecniche di PMA (o anche in alcuni casi associare un trattamento psicoterapico).