

Età femminile e declino della fertilità

Traduzione e sintesi del

Parere del “Comitato di Ginecologia del Collegio di Ostetrici e Ginecologi” americano e 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 delle 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 20ma settimana di gestazione. Già alla nascita, però, la bambina ha una quantità di ovociti nettamente inferiore (1-2 milioni), quantità che diverrà di 300/500 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 embrioni 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.